Société Française de Cardiologie

CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Offre Premium

coordonné par :
J.-Y. Artigou
J.-J. Monsuez

Avec accès exclusif à la **version complète en ebook**

Dans le **livre papier**

Toute la thérapeutique du Traité de référence

Dans l'**eBook**

Le Traité de référence en cardiologie

Plus de 1500 pages !

ELSEVIER

Elsevier Masson

Cardiologie et maladies vasculaires

Chez le même éditeur

Échocardiographie clinique, par C. Klimczak. Collection « Cardiologie pratique ». 2016, 7e édition, 264 pages.

Comprendre l'ECG, Lecture – Interprétation – Pratique – Cas cliniques, par E. Marjon, A. Sharifzadehgan. 2020, 104 pages.

La maladie thrombo-embolique veineuse, par La Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), Le Collège des enseignants de médecine vasculaire (CEMV), Le Collège Français de Pathologie Vasculaire (CFPV), P. Lacroix. 2015, 328 pages.

La maladie veineuse chronique, par La Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), Le Collège des enseignants de médecine vasculaire (CEMV), Le Collège Français de Pathologie Vasculaire (CFPV), J.-L. Guilmot. 2015, 256 pages.

Cardiologie et maladies vasculaires

Société française de cardiologie

Coordination

Jean-Yves Artigou et Jean-Jacques Monsuez

Comité de rédaction

Bernard Bauduceau, Jacques Blacher, Didier Carrié, Ariel Cohen, Martine Gilard, Albert Hagège, Sébastien Hascoet, Richard Isnard, Bernard Iung, Yves Juillière, Philippe Lechat, Antoine Leenhardt, Emmanuel Messas, Damien Metz, Jean-François Obadia, Florence Pinet, Raymond Roudaut

Préface de Martine Gilard et Jean-Yves Le Heuzey

Dessins d'Éléonore Lamoglia

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Cardiologie et maladies vasculaires, de la Société française de cardiologie.

© 2020, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-74454-9

e-ISBN : 978-2-294-76260-4

Tous droits réservés.

Les indications et posologies de tous les médicaments cités dans ce livre ont été recommandées dans la littérature médicale et concordent avec la pratique de la communauté médicale. Elles peuvent, dans certains cas particuliers, différer des normes définies par les procédures d'AMM. De plus, les protocoles thérapeutiques pouvant évoluer dans le temps, il est recommandé au lecteur de se référer en cas de besoin aux notices des médicaments, aux publications les concernant et à l'Agence du médicament. L'auteur et l'éditeur ne sauraient être tenus pour responsables des prescriptions de chaque médecin.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Ceci est une copie illégale, si vous en avez les moyens n'hésitez pas à acheter le livre.
This is an illegal copy, if you can afford it do not hesitate to buy the book.

PS: white pages were intentionally deleted



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Auteurs

Coordination

Artigou Jean-Yves, président de la commission nationale de qualification de première instance en cardiologie, Conseil national de l'Ordre des médecins, service de cardiologie, hôpital René Muret, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Sevran.
Monsuez Jean-Jacques, service de cardiologie, hôpital René Muret, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Sevran.

Comité de rédaction

Bauduceau Bernard, service d'endocrinologie, hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé.
Blacher Jacques, centre de diagnostic et de thérapeutique, unité fonctionnelle hypertension artérielle, prévention et thérapeutique cardiovasculaire, hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes, Paris.
Carrié Didier, service de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Cohen Ariel, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Inserm 856 « Thrombose, athérothrombose et pharmacologie appliquée », Paris.
Gilard Martine, présidente de la Société française de cardiologie.
Hagège Albert, département de cardiologie, centre de référence des cardiomyopathies, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, faculté de médecine, Inserm UMR 970, centre de recherche cardiovasculaire, Paris.
Hascoet Sébastien, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Isnard Richard, service de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Sorbonne-Universités, Paris.
Iung Bernard, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Juillière Yves, département de cardiologie, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHRU de Nancy.
Lechat Philippe, délégation à la recherche clinique et à l'innovation, hôpital Saint-Louis, Université Paris-Diderot, Paris.
Leenhardt Antoine, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Metz Damien, service de cardiologie et explorations vasculaires, hôpital Robert Debré, CHU de Reims.
Messas Emmanuel, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Inserm UMR970, Université Paris-Descartes, Paris.
Obadia Jean-François, service de chirurgie cardiaque et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Pinet Florence, Inserm UMR 1167, Université de Lille, Institut Pasteur, Lille.
Roudaut Raymond, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.

Contributeurs

Abergel Éric, service de cardiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Adavane-Scheuble Saroumadi, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Adham Salma, centre de référence des maladies vasculaires rares, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Adjedj Julien, service de cardiologie interventionnelle, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse.
Albat Bernard, département de chirurgie cardio-vasculaire, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Algalarrondo Vincent, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Alibert Véronique, cadre de soin, service de cardiologie, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Allepaerts Sophie, service de gériatrie, CHU Sart Tilman, Liège.
Alric Pierre, département de chirurgie cardio-vasculaire, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Amabile Nicolas, service de cardiologie, Institut mutualiste de Montsouris, Paris.
Amar Laurence, unité d'hypertension artérielle, centre de référence des maladies rares de la surrénale, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, faculté de médecine, Université Paris-Descartes, Paris.
Amar Laurence, unité d'hypertension artérielle, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Amedro Pascal, service de cardiologie pédiatrique et congénitale, centre de compétences régional M3C, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, laboratoire de physiologie et médecine expérimentale du cœur et des

muscles, PHYMEDEXP, UMR CNRS 9214, Inserm U1046, Université de Montpellier, Montpellier.
Ancedy Yann, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Andarelli Jean-Noël, service de cardiologie, hôpital Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
André Clémentine, service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours.
Andriantsitohaina Ramaroson, Inserm U1063 « Stress oxydant et pathologies métaboliques », Institut de biologie en santé, Angers, CHU d'Angers.
Angoulvant Denis, service de cardiologie et service de pharmacologie médicale, hôpital Trousseau, unité de soins cardiologiques intensifs – urgences, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, Loire Valley Cardiovascular Collaboration, Université de Tours.
Anselme Frédéric, service de cardiologie, hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen.
Ansquer Hélène, service de cardiologie pédiatrique, hôpital Morvan, CHU de Brest.
Anzouan-Kackou Jean-Baptiste, service de cardiologie, Institut de cardiologie, Abidjan.
Aouad Aïcha, centre de cardiologie Rabat Zaers, clinique Rabat Zaers, Rabat.
Arnoult Florence, centre national de référence pour le syndrome de Marfan et apparentés, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Arribard Nicolas, service de cardiologie pédiatrique, hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Bruxelles.
Artigou Jean-Yves, président de la commission nationale de qualification de première instance en cardiologie, Conseil national de l'Ordre des médecins, directeur du comité de rédaction, Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique, service de cardiologie, hôpital René Muret, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Sevran.
Atallah André, service de cardiologie, CH de la Basse-Terre, Guadeloupe.
Aubry Pierre, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Aupetit Jean-François, service de cardiologie, CH Saint-Joseph – Saint-Luc, Lyon.
Aymami Marie, service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire, centre cardio-pneumologique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Aymard Armand, service de neuroradiologie, hôpital Lariboisière, Paris.
Azizi Michel, unité d'hypertension artérielle, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, faculté de médecine, Université Paris-Descartes, Paris.
Babuty Dominique, service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours.
Bäck Magnus, Inserm, unité DCAC (défaillance cardiovasculaire aigüe et chronique), Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, Division of valvular and coronary disease, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède.
Baguet Jean-Philippe, service de cardiologie, Le Tampon, La, Réunion.
Bajolle Fanny, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Baron Stéphanie, département de physiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Barrère-Lemaire Stéphanie, directeur de recherche, « Physiopathologie cardiaque et cardioprotection », Institut de génomique fonctionnelle, CNRS, Inserm, Université de Montpellier.
Baruteau Alban-Elouen, Fédération de cardiologie pédiatrique et congénitale, service des maladies chroniques de l'enfant, hôpital mère enfant, CHU de Nantes, Institut du thorax, Inserm 1087, CNRS 6291, IRS-UN, Université de Nantes, Evelina Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres.
Basillais Nils, service de cardiologie, CH Saint-Joseph – Saint-Luc, Lyon.
Battaglia Alberto, département de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Batteux Clément, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Bauduceau Bernard, service d'endocrinologie, hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé.
Beauvais Florence, centre d'éducation et de réadaptation cardiaque ambulatoire, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Paris.
Bedouch Pierrick, service de pharmacie clinique, hôpital Michallon, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche.
Bejan-Angoulvant Theodora, unité de pharmacologie clinique et évaluation des thérapeutiques, service de pharmacologie médicale, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, EA 7501 – GICC, « Pharmacologie des anticorps thérapeutiques chez l'homme », Loire Valley Cardiovascular Collaboration, Université François Rabelais, Tours.
Belghiti Hasnaa, centre de cardiologie Rabat Zaers, clinique Rabat Zaers, Rabat.
Belhaj Soulami Reda, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Belli Emre, service de chirurgie des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Ben Ahmed Sabrina, service de chirurgie thoracique et vasculaire, médecine vasculaire, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, Mines Saint-Étienne, Université de Lyon, Université Jean Monnet, Inserm U1059 Sainbiose, Centre CIS, Saint-Étienne.
Bendagha Nesma, Ligue nationale de lutte contre les maladies cardiovasculaires, Rabat.
Bensemlali Myriam, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Berdeaux Alain, professeur émérite, département de pharmacologie, faculté de médecine, Créteil.
Bertail-Galoin Claire, service médico-chirurgical des cardiopathies congénitales de l'adulte et de l'enfant, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.

Berthelot Emmanuelle, service de cardiologie, hôpital Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
Bessière Francis, service de rythmologie cardiaque, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Bidaud Isabelle, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier.
Bière Loïc, service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, CNRS UMR 6015 – Inserm U1083, équipe Mitolab, Université d'Angers.
Bihry Nicolas, service de cardiologie, CH Saint-Joseph – Saint-Luc, Lyon.
Binon Jean-Pierre, président du syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux, Paris.
Bisdorff-Bresson Annouk, service de neuroradiologie, coordinatrice du centre constitutif des malformations artério veineuses superficielles de l'enfant et de l'adulte, hôpital Lariboisière, centre de référence des maladies vasculaires rares, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Bisson Arnaud, service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours, faculté de médecine, Université François Rabelais, Tours.
Blacher Jacques, centre de diagnostic et de thérapeutique, unité fonctionnelle hypertension artérielle, prévention et thérapeutique cardiovasculaire, hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes, Paris.
Boccara Franck, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Boccara Olivia, service de dermatologie, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Bochaton Thomas, unité de soins intensifs cardiologiques, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Inserm U1060 laboratoire CarMeN, Université de Lyon, Bron.
Bodez Diane, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
Boet Angèle, service de chirurgie cardiaque et pédiatrique, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Bohbot Yohann, service de cardiologie, hôpital Sud, CHU d'Amiens.
Boileau Catherine, centre national de référence pour le syndrome de Marfan et apparentés, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Bonello Laurent, service de cardiologie, hôpital Nord, centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition (C2VN), Inserm 1263, Inra 1260, UFR de médecine, Campus santé Timone, Université Aix-Marseille, Marseille.
Bonnefoy Éric, service de cardiologie, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Bordier Lyse, service d'endocrinologie, hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé.
Boschat Jacques, service de cardiologie, hôpital Morvan, CHRU de Brest.
Bosser Gilles, service de cardiologie congénitale et pédiatrique, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Bouhanick Béatrice, service d'hypertension artérielle et de thérapeutique, pôle cardiovasculaire et métabolique, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, UMR 1027, Université Toulouse III.
Boukthir Sarrah, service de bactériologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Bouleti Claire, service de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Bounader Karl, service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire, centre cardio-pneumologique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Bourgoin Pierre, service de réanimation pédiatrique, hôpital mère – enfant, CHU de Nantes.
Boutouyrie Pierre, service de pharmacologie clinique, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Unité Inserm U970, Université Paris Descartes, Paris.
Bouvaist Hélène, service de cardiologie, hôpital Michallon, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche.
Brakenhielm Ebba, Inserm UMR 1096 (EnVI Laboratory), FHU REMOD-VHF, faculté de pharmacie et de médecine, Université de Normandie, Rouen.
Brenot Philippe, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Brigadeau François, service de cardiologie, rythmologie et stimulation, hôpital cardiologique, CHRU de Lille, Université Lille 2, Lille.
Brion Richard†, Capio Bayard, 69100, Villeurbanne.
Brochet Éric, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Broussier Amaury, service de gériatrie, GHU Henri Mondor, Créteil.
Bun Sok-Sithikun, service de cardiologie, CH Princesse Grace, Monaco.
Bura-Riviere Alessandra, service de médecine vasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Calvet David, service de neurologie et unité neurovasculaire, hôpital Sainte-Anne, Université Paris-Descartes, Inserm U894, DHU NeuroVasc Sorbonne Paris Cité, Paris.
Canaud Ludovic, département de chirurgie cardio-vasculaire, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Canoui-Poitrine Florence, Clinical Epidemiology and Ageing – CEpiA, GHU Henri Mondor, Créteil.
Carré François, service d'explorations fonctionnelles – médecine du sport, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, Inserm U1099, Université Rennes 1.
Carrié Didier, service de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Cattoir Vincent, service de bactériologie, service de maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Cayla Guillaume, département de cardiologie, hôpital Caremeau, CHU de Nîmes, Université de Montpellier.
Challande Pascal, CNRS, UMR 7190, Institut Jean Le Rond d'Alembert, Sorbonne Universités, Université Paris 6.

Champiat Stéphane, service d'innovation thérapeutique et essais précoces, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Chantepie Alain, service de médecine pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours.
Chanu Bernard, cardiologue, Paris.
Charpentier Sandrine, département des urgences, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, laboratoire d'épidémiologie et analyses en santé publique, Inserm UMR 1027, Toulouse.
Charron Philippe, centre de référence maladies cardiaques héréditaires ou rares, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Chauvet-Droit Marion, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Paris.
Chauvin Michel, service de cardiologie, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.
Cheng Charles, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Inserm UMR970, Université Paris-Descartes, Paris.
Chettibi Mohamed, service de cardiologie, CHU de Beni Messous, Algérie.
Chevalier Philippe, service de rythmologie cardiaque, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Chiavelli Hélène, Inserm UMR 1096 (EnVI Laboratory), FHU REMOD-VHF, faculté de pharmacie et de médecine, Université de Normandie, Rouen.
Chocron Sidney, service de chirurgie cardiaque, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon.
Chopinet-Degrugillier Caroline, service d'imagerie, médecine nucléaire et explorations fonctionnelles, hôpital cardiologique, CHRU de Lille.
Cinaud Alexandre, centre de diagnostic et de thérapeutique, unité fonctionnelle hypertension artérielle, prévention et thérapeutique cardiovasculaire, hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes, Paris.
Civelli Vittorio, service de neuroradiologie, hôpital Lariboisière, Paris.
Clémenty Nicolas, service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours.
Cochet Alexandre, service de RMN spectroscopie, médecine nucléaire, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Cohen Ariel, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Université Pierre et Marie Curie, Inserm 856 «Thrombose, athérothrombose et pharmacologie appliquée», Paris.
Cohen Sarah, département de cardiologie congénitale, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Cohen-Solal Alain, unité insuffisance cardiaque, GH Lariboisière – Saint-Louis, Paris.
Collet Jean-Philippe, Institut de cardiologie, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université (UPMC), Action Study Group Inserm UMR S1166, ICAN, Paris.
Combes Nicolas, service de cardiopathies congénitales, clinique Pasteur, Toulouse.
Copie Xavier, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Corbineau Hervé, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Cordeanu Mihaela, service d'hypertension, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.
Cormier Bertrand, service de cardiologie, hôpital privé Jacques Cartier, Massy.
Cornu Erika, unité d'hypertension artérielle, centre de référence des maladies rares de la surrénale, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, faculté de médecine, Université Paris-Descartes, Paris.
Cottin Yves, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Courand Pierre-Yves, Fédération de cardiologie Croix-Rousse, unité de cardiologie, CH Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, Creatis, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.
Cracowski Jean-Luc, unité de pharmacologie clinique, Inserm CIC1406, laboratoire HP2, Inserm U1042, UFR de médecine, La Tronche.
Cremer Antoine, service de cardiologie – hypertension artérielle, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.
Crozatier Bertrand, Inserm UMR-S 1180 « Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire », Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.
Cueff Caroline, service des explorations fonctionnelles, Institut du thorax, hôpital Nord Laennec, Inserm UMR1087, CHU de Nantes.
Cuttone Fabio, service de chirurgie cardiaque congénitale, hôpital des enfants, CHU de Toulouse.
d'Ortho Marie-Pia, service de physiologie – explorations fonctionnelles, DHU FIRE, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Université Denis Diderot, Inserm U1141, hôpital Robert Debré, Paris.
Da Costa Antoine, département de cardiologie, CHU de Saint-Étienne.
Damy Thibaud, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
De Chillou Christian, département de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
De Groote Pascal, département de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
De la Villéon Grégoire, service de cardiopédiatrie, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Defaye Pascal, unité de rythmologie et stimulation cardiaque, hôpital Michallon, CHU de Grenoble-Alpes.
Deharo Jean-Claude, service de cardiologie à orientation rythmologique, hôpital de La Timone, CHU de Marseille, Université Aix-Marseille.
Delahaye François, service de cardiologie, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Fédération de cardiologie médicale, Bron.
Delavenne Xavier, laboratoire de pharmacologie – toxicologie – gaz du sang, CHU de Saint-Étienne.
Delcayre Claude, directeur de recherche émérite CNRS, UMR-S 942 Inserm – Université Paris-Diderot, hôpital Lariboisière, Paris.
Delinière Antoine, service de rythmologie, centre national de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires de Lyon, hôpital cardiologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron, Université de Lyon.

Delmas Clément, soins intensifs de cardiologie, Fédération des services de cardiologie, I2MC, Inserm U1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Toulouse.
Delpey Jean-Guillaume, service de cardiologie pédiatrique, hôpital Morvan, CHU de Brest.
Delsart Pascal, centre d'excellence européen d'HTA, Institut cœur poumon, CHRU et Université de Lille.
Denjoy Isabelle, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Denolle Thierry, centre d'excellence en HTA, hôpital A Gardiner, Dinard.
Depoix Jean-Pol, service d'anesthésie – réanimation, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Derimay François, Fédération de cardiologie médicale et de cardiologie interventionnelle, hôpital cardiologique, hospices civils de Lyon, Inserm U1060 laboratoire CarMeN, Lyon.
Derumeaux Geneviève, service des explorations fonctionnelles cardiovasculaires non invasives et de cardiologie ambulatoire, GHU Henri Mondor, Créteil.
Desnos Michel, département de cardiologie, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Deux Jean-François, service de radiodiagnostic, GHU Henri Mondor, Créteil.
Di Centa Isabelle, service de chirurgie vasculaire, hôpital Foch, Suresnes.
Di Filippo Sylvie, service de cardiologie pédiatrique, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Didier Romain, service de cardiologie et maladies vasculaires, hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest.
Dijos Marina, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Dillinger Jean-Guillaume, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot, Paris.
Dinet Marie-Lou, service des maladies cardiovasculaires congénitales, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Domanski Olivia, service de cardiopédiatrie, hôpital cardiologique, CHRU de Lille, Université Lille 2, Lille.
Domigo Valérie, service de neurologie et unité neurovasculaire, hôpital Sainte-Anne, Paris.
Donal Erwan, service de cardiologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Douard Hervé, service de maladie coronarienne et réadaptation, hôpital cardiologique, CHU de Bordeaux, Pessac.
Dourmap Caroline, unité de prévention cardiovasculaire, service de cardiologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Duboc Denis, service de cardiologie, hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, Paris.
Dubois-Deruy Émilie, Inserm UMR 1167, Université de Lille, Institut Pasteur, Lille.
Dubourg Olivier, service de cardiologie, centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, hôpital universitaire Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines.
Dufrost Virginie, service de médecine vasculaire, centre de compétences régional maladies rares vasculaires, systémiques et auto-immunes, syndrome de Marfan et apparentés, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, Inserm UMR S1116, faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy.
Dulac Yves, service de cardiologie pédiatrique et congénitale, Hôpital des enfants, CHU de Toulouse.
Dupouy Patrick, unité d'imagerie cardiovasculaire interventionnelle, hôpital privé d'Antony.
Duval Xavier, service d'investigations cliniques, hôpital Bichat – Claude-Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Ederhy Stéphane, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisiens, Sorbonne Université, campus Pierre et Marie Curie, Paris.
El Louali Fedoua, unité médico-chirurgicale des cardiopathies pédiatriques et congénitales, hôpital de La Timone, CHU de Marseille.
Elbaz Meyer, service de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Eliahou Ludivine, centre national de référence pour le syndrome de Marfan et apparentés, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Emmerich Joseph, service de médecine vasculaire, GH, Paris Saint-Joseph, Paris.
Ernande Laura, service des explorations fonctionnelles cardiovasculaires non invasives et de cardiologie ambulatoire, GHU Henri Mondor, Créteil, Inserm U955, Institut Mondor de recherche biomédicale, faculté de médecine de Créteil.
Extramiana Fabrice, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Fadel Elie, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Fauchier Laurent, service de cardiologie et laboratoire d'électrophysiologie cardiaque, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours.
Fauvel Jean-Pierre, service de néphrologie et hypertension artérielle, hôpital Edouard Herriot, hospices civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.
Fayol Antoine, service de pharmacologie clinique, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Fellahi Jean-Luc, service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Ferrari Émile, service de cardiologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice.
Ferrini Marc, cardiologue, Lyon.
Fertin Marie, département de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
Fesler Pierre, département de médecine interne et hypertension artérielle, hôpital Lapeyronie, CHU et Université de Montpellier.

Finet Gérard, Fédération de cardiologie médicale et de cardiologie interventionnelle, hôpital cardiologique, hospices civils de Lyon, Inserm U1060 laboratoire CarMeN, Lyon.
Flécher Erwan, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Fouassier David, service de pharmacologie clinique, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Fouilloux Virginie, unité médico-chirurgicale des cardiopathies pédiatriques et congénitales, hôpital de La Timone, CHU de Marseille.
Frapier Jean-Marc, département de chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Furber Alain, service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, CNRS UMR 6015 – Inserm U1083, Equipe Mitolab, Université d'Angers.
Gaertner Sébastien, service d'hypertension, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.
Galand Vincent, département de cardiologie et maladies vasculaires, CHU de Rennes, Inserm U1099, Université de Rennes 1, LTSI, Rennes CIC-IT 1414.
Galat Arnault, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
Galinier Michel, service de cardiologie A, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Gandet Thomas, département de chirurgie cardiovasculaire, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Gandjbakhch Estelle, Institut de cardiologie, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Gargouri Rania, service de cardiologie, hôpital Hedi Chaker, Sfax.
Garnier Anne, Inserm UMR-S 1180 « Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire », faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.
Garot Jérôme, service d'IRM cardiovasculaire, hôpital privé Jacques Cartier – Ramsay-Générale de santé, Institut cardiovasculaire Paris Sud, Massy.
Garret Gauthier, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Gavotto Arthur, laboratoire de physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, PHYMEDEXP, UMR CNRS 9214, Inserm U1046, Université de Montpellier, Montpellier.
Gayat Etienne, département d'anesthésie – réanimation, hôpital Lariboisière, Paris, unité MASCOT, UMR-S 942, Inserm, Paris.
Germain Dominique, service de génétique médicale, centre de référence de la maladie de Fabry, hôpital Raymond Poincaré, Garches, Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines.
Gibelin Pierre, service de cardiologie, hôpital Pasteur, CHU de Nice.
Gilard Martine, service de cardiologie et maladies vasculaires, hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest.
Gimenez-Roqueplo Anne Paule, département de génétique, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Université Paris-Descartes, Paris.
Godart François, service de cardiologie infantile et congénitale, hôpital cardiologique, CHRU de Lille, Université Lille 2, Lille.
Goehringer François, service des maladies infectieuses, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Gonzalez Sylvie, Institut de formation en soins infirmiers, Montpellier.
Gonzalez-Barlatay Francisco, Department of Children's Services, University Hospitals Bristol.
Gosse Philippe, service de cardiologie – hypertension artérielle, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.
Goudot Guillaume, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Inserm UMR970, Université Paris-Descartes, Paris.
Gourraud Jean-Baptiste, service de cardiologie, Institut du thorax, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes, Inserm 1087, CNRS, Université de Nantes.
Gouton Marielle, service de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Grinberg Daniel, service de chirurgie cardiaque et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Grolleau-Raoux Robert, service de cardiologie, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Gruel Yves, service d'hématologie-hémostase, hôpital Trousseau, Chambray-lès-Tours, EA 7501, GICC, Université François Rabelais, Tours.
Grunenwald Etienne, service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Guédon-Moreau Laurence, clinique de cardiologie et maladies vasculaires, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
Guendouz Soulef, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
Guéret Pascal, service de cardiologie, hôpital universitaire Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, Université Paris Est – Créteil.
Guérin Patrice, service de cardiologie, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes.
Guillevin Loïc, service de médecine interne, centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, Paris.
Guilpain Philippe, service de médecine interne, maladies multi-organes de l'adulte, centre de compétence des maladies auto-immunes et systémiques rares, hôpital Saint-Éloi, Université et CHU de Montpellier.
Guitarte Aitor, service de chirurgie pédiatrique et congénitale, hôpital des enfants, CHU de Toulouse.
Habib Gilbert, service de cardiologie, hôpital de la Timone, CHU de Marseille.
Hadeed Khaled, service de chirurgie pédiatrique et congénitale, hôpital des enfants, CHU de Toulouse.
Hagège Albert, département de cardiologie, centre de référence des cardiomyopathies, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, faculté de médecine, Inserm UMR 970, centre de recherche cardiovasculaire, Paris.
Hainaut Philippe, service de médecine interne, cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles.

Halimi Jean-Michel, service de néphrologie – hypertension artérielle, dialyses, transplantation rénale, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours.
Halna Du Fretay Xavier, unité cardiologique de la Reine Blanche, pôle santé Oréliance, Saran.
Hascoet Sébastien, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Hauet Quentin, unité fonctionnelle de cardiologie pédiatrique et congénitale, CHU d'Angers.
Hazelzet Tristan, service de pédiatrie médicale, hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen.
Helft Gérard, Institut de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, Inserm UMR-S1166, ICAN – Institute of Cardiometabolism And Nutrition, Sorbonne Universités, Paris.
Henrion Daniel, directeur de recherche Inserm, directeur du laboratoire MitoVasc (Inserm U1083 – CNRS UMR 6214), Université d'Angers.
Henry Patrick, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot, Paris.
Hidden-Lucet Françoise, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Himbert Dominique, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Inserm U1148, Paris.
Hoen Bruno, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Houeijeh Ali, service de cardiologie infantile et congénitale, Institut cœur poumon, CHRU de Lille, Université Lille 2, Lille.
Houppe Jean-Pierre, centre cardiovasculaire cœur de Lorraine, Thionville.
Houyel Lucile, service de chirurgie des cardiopathies congénitales, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Huet Fabien, service de cardiologie, CHU de Montpellier, PhyMedExp, Inserm, CNRS, Université de Montpellier.
Hugon-Rodin Justine, unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Port-Royal, Paris.
Humbert Marc, service de pneumologie, hôpital Bicêtre, centre de référence HTAP, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
Huttin Olivier, service de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Hyafil Fabien, service de médecine nucléaire, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Inamo Jocelyn, département de cardiologie, hôpital Pierre Zobda-Quitman, CHU de Martinique, Fort-de-France.
Isnard Richard, service de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Sorbonne-Universités, Paris.
Issaurat Pauline, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
Iung Bernard, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Jeanmichel Mélanie, service de cardiologie, hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon.
Jondeau Guillaume, département de cardiologie, centre national de référence pour le syndrome de Marfan et apparentés, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Université Paris-Diderot, Inserm U1148 LVTS, Paris.
Joseph Adrien, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, Paris.
Jourdain Patrick, service de cardiologie, hôpital Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
Jouven Xavier, département de cardiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, centre d'expertise mort subite (CEMS), Inserm U970, centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC), Université Paris-Descartes, Paris.
Juillard Laurent, service de néphrologie et hypertension artérielle, hôpital Edouard Herriot, hospices civils de Lyon, FCRIN INI-CRCT, Vandœuvre-lès-Nancy, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.
Juillière Yves, département de cardiologie, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHRU de Nancy.
Juliard Jean-Michel, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Karsenty Clément, service de chirurgie cardiologie pédiatrique, hôpital des enfants, CHU de Toulouse.
Kelly Robert G., Institut de biologie du développement, CNRS UMR 7288, Université Aix-Marseille, Marseille.
Khider Lina, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Klug Didier, service de cardiologie, hôpital cardiologique, CHRU de Lille.
Komajda Michel, service de cardiologie, GH Paris Saint-Joseph, Paris.
Kouakam Claude, service de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
Kownator Serge, cardiologue, Thionville.
Kyndt Florence, service de cardiologie, Institut du thorax, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes, Inserm, CNRS, Université de Nantes.
Labombarda Fabien, service de cardiologie et pathologies vasculaires, Tour Côte de Nacre, CHU de Caen.
Labrousse Louis, service médico-chirurgical et interventionnel – valvulopathies et myocardiopathies, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Lacampagne Alain, directeur de recherche CNRS, Inserm U1046, UMR CNRS 9214, PhyMedExp, Université et CHU de Montpellier.
Lacolley Patrick, Inserm U1116, faculté de médecine, Vandœuvre-lès-Nancy.
Lacroix Philippe, service de chirurgie thoracique et vasculaire, médecine vasculaire, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, NET Inserm, 1094, Limoges.
Ladouceur Magalie, unite medico-chirurgicale des cardiopathies congénitales de l'adulte, centre de référence des cardiopathies congénitales complexes de l'adulte M3C, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris

Ouest, Inserm U970, centre de recherche cardiovasculaire, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Lafitte Stéphane, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Laïk Jérémy, unité médico-chirurgicale des pathologies cardiaques congénitales du fœtus, de l'enfant et de l'adulte, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Laine Marc, service de cardiologie, hôpital Nord, centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition (C2VN), Inserm 1263, Inra 1260, UFR de médecine, Campus santé Timone, Université Aix-Marseille, Marseille.
Lairez Olivier, Fédération de cardiologie, centre d'imagerie cardiaque, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Lamblin Nicolas, département de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
Lancel Steve, Inserm UMR 1167, Université de Lille, Institut Pasteur, Lille.
Lancellotti Patrizio, service de cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège.
Langanay Thierry, service de chirurgie cardio-thoracique et thoracique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Lansac Emmanuel, département de pathologie cardiaque, Institut mutualiste Montsouris, Paris.
Lantelme Pierre, Fédération de cardiologie Croix-Rousse, unité de cardiologie, CH Lyon-, Sud, hospices civils de Lyon, Creatis, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.
Laparra Violaine, service de cardiologie pédiatrique, hôpital Morvan, CHU de Brest.
Lapebie François-Xavier, service de médecine vasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Laprérie Anne-Laure, département de cardiologie, hôpital Laennec, CHU de Nantes.
Laribi Jihed, service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Lascault Gilles, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Laţcu Decebal Gabriel, service de cardiologie, CH Princesse Grace, Monaco.
Lattuca Benoît, département de cardiologie, hôpital Caremeau, CHU de Nîmes, Université de Montpellier.
Laurian Claude, service de neuroradiologie, hôpital Lariboisière, Paris.
Laux Daniela, unité d'explorations des cardiopathies congénitales, Paris, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Le Bloa Mathieu, unité des troubles du rythme, service de cardiologie, CHU Vaudois, Lausanne.
Le Bret Emmanuel, service de chirurgie cardiaque pédiatrique, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Le Feuvre Claude, Institut de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Le Gloan Laurianne, Fédération de cardiologie pédiatrique et congénitale, CHU de Nantes, Institut du thorax, Inserm 1087, CNRS 6291, IRS-UN, Université de Nantes.
Le Heuzey Jean-Yves, service de cardiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Le Pavec Jérôme, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Le Roux Céleste, service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, CNRS UMR 6015 – Inserm U1083, équipe Mitolab, Université d'Angers.
Le Tourneau Thierry, service des explorations fonctionnelles, Institut du thorax, Inserm 1087, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes.
Lebreton Guillaume, service de chirurgie cardiaque, Institut de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Lecerf Jean-Michel, service de nutrition, Institut Pasteur, Lille.
Lechat Philippe, délégation à la recherche clinique et à l'innovation, hôpital Saint-Louis, Université Paris-Diderot, Paris.
Leclercq Christophe, service de cardiologie et maladies vasculaires, centre cardio-pneumologique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Leclercq Thibault, service de cardiologie, hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon.
Ledieu Guillaume, centre d'excellence européen d'HTA, Institut cœur poumon, CHRU et Université de Lille.
Leenhardt Antoine, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Lefort Bruno, service de médecine pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours.
Leguerrier Alain, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Lelong Bernard, service de chirurgie thoracique, cardiaque et vasculaire, centre cardio-pneumologique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Lelong Hélène, unité de permanence d'accès aux soins, hôpital Hôtel Dieu, Paris.
Léopold Valentine, département d'anesthésie – réanimation, hôpital Lariboisière, Paris, unité MASCOT, UMR-S 942, Inserm, Paris.
Lepillier Antoine, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Leprince Pascal, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Leroux Lionel, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Levy Maurice, service de médecine nucléaire, hôpital privé européen La Roseraie, Aubervilliers.
Lhermusier Thibault, service de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Lim Pascal, service de cardiologie, GHU Henri Mondor, Créteil.
Logeart Damien, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot, Paris.
Loirand Gervaise, directeur de recherche Inserm, unité de recherche de l'institut du thorax, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Nantes.
Lopez-Sublet Marilucy, service de médecine interne, centre d'excellence en hypertension artérielle, hôpital Avicenne, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Bobigny.
Lorthioir Aurélien, unité d'hypertension artérielle, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.

Mabo Philippe, département de cardiologie et maladies vasculaires, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, Inserm U1099, Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, CIC-IT 1414.
Madika Anne-Laure, centre d'excellence européen d'HTA, Institut cœur poumon, CHRU et Université de Lille.
Magnin-Pouli Isabelle, département de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Mahe Isabelle, service de médecine interne, hôpital Louis Mourier, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Colombes.
Maitrot-Mantelet Lorraine, unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Port-Royal, Paris.
Maltret Alice, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Mangoni Matteo Elia, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier.
Mansencal Nicolas, service de cardiologie, centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, hôpital universitaire Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines.
Mansourati Jacques, département de cardiologie, hôpital de La Cavale Blanche, CHU de Brest.
Maragnes Pascale, service de cardiologie et pathologies vasculaires, Tour Côte de Nacre, CHU de Caen.
Marcheix Bertrand, service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Marchetta Stella, service de cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège.
Maréchaux Sylvestre, service de cardiologie, hôpital Saint-Philibert, groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille, Lomme.
Marelli Ariane, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, McGill University Health Center, Montréal.
Maria Alexandre, service de médecine interne, maladies multi-organes de l'adulte, centre de compétence des maladies auto-immunes et systémiques rares, hôpital Saint-Éloi, Université et CHU de Montpellier.
Marijon Eloi, département de cardiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, centre d'expertise mort subite (CEMS), Inserm U970, centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC), Université Paris-Descartes, Paris.
Marquié Christelle, service de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.
Martinez M. Carmen, Inserm U1063 « Stress oxydant et pathologies métaboliques », Institut de biologie en santé, Angers, CHU d'Angers.
Martins Raphaël, département de cardiologie et maladies vasculaires, CHU de Rennes, Inserm U1099, Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, CIC-IT 1414.
Mas Jean-Louis, service de neurologie et unité neurovasculaire, hôpital Sainte-Anne, Université Paris-Descartes, Inserm U894, DHU NeuroVasc Sorbonne Paris Cité, Paris.
Matecki Stefan, laboratoire de physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, PHYMEDEXP, UMR CNRS 9214, Inserm U1046, Université de Montpellier, Montpellier.
Mathiron Amel, service de cardiologie et pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital Sud, CHU d'Amiens.
Mauran Pierre, service de cardiologie pédiatrique et congénitale, American Memorial Hospital, CHU de Reims.
Maury Philippe, pôle cardiovasculaire et métabolique, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Mebazaa Alexandre, département d'anesthésie – réanimation, hôpital Lariboisière, Paris, unité MASCOT, UMR-S 942, Inserm, Paris
Ménasché Philippe, département de chirurgie cardiovasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Université Paris-Descartes – Inserm U-970, Paris.
Meneveau Nicolas, service de cardiologie, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon, EA3920, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon.
Mercadier Jean-Jacques, Université Paris-Diderot, UFR de médecine, signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Inserm UMRS 1180 – LabEx LERMIT, Paris.
Mesirca Pietro, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier.
Messali Anne, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Messas Emmanuel, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Inserm UMR970, Université Paris-Descartes, Paris.
Métras Alexandre, service médico-chirurgical et interventionnel – valvulopathies et myocardiopathies, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Metton Olivier, service de chirurgie cardiovasculaire adulte et enfant et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Meune Christophe, service de cardiologie, hôpital Avicenne, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Bobigny.
Mgrditchian Takouhie, Inserm U1116, faculté de médecine, Vandœuvre-lès-Nancy.
Milleron Olivier, département de cardiologie, centre national de référence pour le syndrome de Marfan et apparentés, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Millot Sarah, département de chirurgie orale, centre de soins, d'enseignement et de recherches dentaires, CHU de Montpellier.
Miquerol Lucile, Institut de biologie du développement, CNRS UMR 7288, Université Aix-Marseille, Marseille.
Mismetti Patrick, service de médecine vasculaire et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne.
Mitchell Julia, service médico-chirurgical des cardiopathies congénitales de l'adulte et de l'enfant, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Monassier Jean-Pierre, service de cardiologie, hôpital Albert Schweitzer, Colmar.
Monin Jean-Luc, département de pathologie cardiaque, Institut mutualiste Montsouris, Paris.
Monsuez Jean-Jacques, service de cardiologie, hôpital René Muret, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, Sevran.

Morange Pierre-Emmanuel, service d'hématologie biologique, hôpital de la Timone, CHU de Marseille, Inserm, Inra, C2VN, Université Aix-Marseille.
Moreau Adrien, PhyMedExp, Inserm U1046, CNRS UMR9214, Université de Montpellier, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier.
Moreau De Bellaing Anne, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Mostefa Kara Meriem, centre de référence de cardiologie pédiatrique et congénitale M3C, hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson.
Motreff Pascal, service de cardiologie, hôpital Gabriel Montpied, CHRU de Clermont-Ferrand.
Mouhat Basile, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Moulis Manon, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Inserm 1048, Université Toulouse III, Toulouse.
Mounier-Vehier Claire, présidente de la Fédération française de cardiologie, centre d'excellence européen d'HTA, Institut cœur poumon, CHRU et Université de Lille.
Mouquet Frédéric, hôpital privé Le Bois, – Ramsay-Générale de santé, Lille.
Mourad Jean-Jacques, service de médecine interne, hôpitaux universitaires de Paris – Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne, Bobigny.
Munnich Arnold, service de génétique, centre de référence des maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte, hôpital Necker – Enfants malades, Institut IMAGINE, Inserm UMR 1163, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Nargeot Joël, directeur de recherche émérite CNRS, « Physiopathologie cardiaque et cardioprotection », Institut de génomique fonctionnelle, Université de Montpellier.
Nguyen Philippe, laboratoire d'hématologie, hôpital Robert Debré, CHU de Reims.
Nhan Pascal, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisien, Université Sorbonne, Paris.
Nicodème Robert, président de la section Formation et compétences médicales, Conseil national de l'Ordre des médecins, Paris.
Nini Sandro, service de cardiologie, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille, Université Lille 2, Lille.
Nizard Jacky, service d'obstétrique, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Noël Antoine, département de cardiologie, hôpital de La Cavale Blanche, CHU de Brest.
Noly Pierre Emmanuel, département de chirurgie cardiaque, Institut de cardiologie de Montréal.
Nubret Karine, unité de cardiopathie congénitale et cardiopathies acquises, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Obadia Jean-François, service de chirurgie cardiaque et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Oghina Silvia, service de cardiologie, centre de référence amyloses cardiaques, GRC Amyloid Research Institute, réseau amylose Mondor, GHU Henri Mondor, Créteil.
Ollivier Jean-Pierre, professeur au Collège de médecine, clinique du rond point des Champs-Élysées, Paris.
Ormezzano Olivier, service de cardiologie, hôpital Michallon, CHU de Grenoble-Alpes.
Ovaert Caroline, unité médico-chirurgicale des cardiopathies pédiatriques et congénitales, hôpital de La Timone, CHU de Marseille.
Ovize Michel, unité d'explorations fonctionnelles cardiovasculaires, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Paganelli Franck, service de cardiologie, hôpital Nord, CHU de Marseille.
Pasquié Jean Luc, département de cardiologie, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, PHYMEDEXP, CNRS, Inserm, Université de Montpellier, Montpellier.
Pavin Dominique, département de cardiologie et maladies vasculaires, CHU de Rennes, Inserm U1099, Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, CIC-IT 1414.
Pavy Bruno, Past-président du groupe exercice réadaptation sport (GERS) de la Société française de cardiologie, service de réadaptation cardiovasculaire, CH Loire Vendée Océan, Machecoul.
Paziaud Olivier, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Peltan Julien, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Pernot Mathieu, service médico-chirurgical et interventionnel – valvulopathies et myocardiopathies, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Pesteil Francis, service de chirurgie thoracique et vasculaire, médecine vasculaire, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.
Petit Jérôme, département des cardiopathies congénitales, hôpital Marie Lannelongue, centre de référence cardiopathies congénitales complexes M3C, Le Plessis-Robinson.
Pierard Luc A., service de cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège.
Pierre Bertrand, service de cardiologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, Chambray-lès-Tours.
Pinet Florence, Inserm UMR 1167, Université de Lille, Institut Pasteur, Lille.
Piot Olivier, département de rythmologie – cardiologie 2, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.
Piquereau Jérôme, Inserm UMR-S 1180 « Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire », faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.
Piriou Nicolas, clinique cardiologique et des maladies vasculaires, Institut du thorax, CHU de Nantes.
Plu Bureau Geneviève, unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Port-Royal, Paris.
Pluchart Hélène, service de pharmacie clinique, hôpital Michallon, CHU Grenoble-Alpes, La Tronche.
Polin Baptiste, département de cardiologie et maladies vasculaires, centre cardio-pneumologique, CHU de Rennes.
Pommier Thibaut, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Pontailler Margaux, service de cardiologie pédiatrique, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Porterie Jean, service de chirurgie cardiovasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Potelle Charlotte, service de cardiologie, Institut cœur poumon, CHRU de Lille.

Pousset Françoise, service de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Pozzi Matteo, service de chirurgie cardiaque et transplantation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Pradeau Vincent, vice-président du syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux, Paris.
Priollet Pascal, service de médecine vasculaire, GH Paris Saint-Joseph, Paris.
Probst Vincent, Institut du thorax, service de cardiologie, centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes, Inserm 1087, CNRS, Université de Nantes.
Prunier Fabrice, service de cardiologie, CHU d'Angers, Institut MitoVasc, CNRS UMR 6015 – Inserm U1083, équipe Mitolab, Université d'Angers.
Raccah-Tebeka Brigitte, maternité, hôpital Robert Debré, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Radermecker Marc, service de chirurgie cardiovasculaire, CHU Sart Tilman, Liège.
Regnault Véronique, Inserm U1116, faculté de médecine, Vandœuvre-lès-Nancy.
Revest Matthieu, service de maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Ribstein Jean, département de médecine interne et hypertension artérielle, hôpital Lapeyronie, CHU et Université de Montpellier.
Rio Marlène, service de génétique, centre de référence des maladies mitochondriales de l'enfant et de l'adulte, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Rioufol Gilles, service de cardiologie interventionnelle, hôpital cardiologique, hospices civils de Lyon, Bron.
Rochette Luc, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Rollin Anne, service de cardiologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Romano Mauro, service de chirurgie cardiaque, hôpital privé Jacques Cartier, Massy.
Rötig Agnès, Institut IMAGINE, Inserm UMR 1163, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité.
Roubille François, service de cardiologie, CHU de Montpellier, PhyMedExp, Inserm, CNRS, Université de Montpellier.
Roudaut Raymond, département de cardiologie, hôpital cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Roul Gérald, département de cardiologie, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.
Roussel Jean-Christian, service chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, institute du thorax, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes.
Roustit Matthieu, laboratoire HP2 – Inserm U1042 – pharmacologie, UGA – centre d'investigation clinique, hôpital de La Tronche.
Rouze Simon, service de chirurgie cardio-thoracique et thoracique, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Rouzet François, service de médecine nucléaire, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris, Inserm UMR-1148, équipe 4 (imagerie cardiovasculaire) et UMS-34, Fédération de recherche en imagerie multimodale, Université Paris-Diderot, Paris.
Sacher Frederic, service de rythmologie, Institut LYRIC, CHU de Bordeaux, Pessac.
Sagnard Audrey, service de cardiologie, hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon.
Samuel Jane-Lise, hôpital Lariboisière, Inserm UMR-S 942 « Biomarqueurs cardiovasculaires », Université Paris-Diderot, Paris.
Saoudi Nadir, service de cardiologie, CH Princesse Grace, Monaco.
Sapoval Marc, service de radiologie interventionnelle vasculaire et oncologique, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Sauzeau Vincent, chargé de recherche Inserm, unité de recherche de l'institut du thorax, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Nantes.
Savale Laurent, service de pneumologie, hôpital Bicêtre, centre de référence HTAP, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
Sellal Jean-Marc, département de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Selton-Suty Christine, service de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Sénard Jean-Michel, laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, faculté de médecine, Toulouse.
Seners Pierre, service de neurologie et unité neurovasculaire, hôpital Sainte-Anne, Université Paris-Descartes, Inserm U894 DHU NeuroVasc Sorbonne Paris Cité, Paris.
Sens Florence, service de néphrologie et hypertension artérielle, hôpital Edouard Herriot, hospices civils de Lyon, FCRIN INI-CRCT, Vandœuvre-lès-Nancy.
Seronde Marie-France, service de cardiologie, hôpital Jean Minjoz, CHRU de Besançon.
Sharifzadehgan Ardalan, département de cardiologie, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, centre d'expertise mort subite (CEMS), Inserm U970, centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC), Université Paris-Descartes, Paris.
Sideris Georgios, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot, Paris.
Silhol François, service de cardiologie et rythmologie, unité d'hypertension artérielle et médecine vasculaire, centre de compétence des maladies vasculaires rares, hôpital de la Timone, CHU de Marseille.
Silvestre Jean-Sébastien, directeur de recherche Inserm, UMR 970, centre de recherche cardiovasculaire, Université Paris-Descartes, Paris.
Soufiani Aïda, Ligue nationale de lutte contre les maladies cardiovasculaires, Rabat.
Soulat-Dufour Laurie, service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est parisien, Université Sorbonne, Paris.
Souteyrand Géraud, service de cardiologie, hôpital Gabriel-Montpied, CHRU de Clermont-Ferrand.
Steichen Olivier, service de médecine interne et hypertension artérielle, hôpital Tenon, hôpitaux universitaires Est parisien, Paris.
Stephan Dominique, service d'hypertension, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Suchon Pierre, service d'hématologie biologique, hôpital de la Timone, CHU de Marseille, Inserm, Inra, C2VN, Université Aix-Marseille.
Surget Elodie, unité de rythmologie, centre de référence maladies cardiaques héréditaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Tattevin Pierre, service de maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Thambo Jean-Benoît, IHU Liryc – Electrophysiology and Heart Modeling Institute – CRCTB, Inserm U1045 – Université de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Thery Arthur, service de médecine vasculaire, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse.
Thibault Hélène, explorations fonctionnelles cardiovasculaires, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron, Inserm U886, Université Claude Bernard Lyon 1.
Thollet Aurélie, Institut du thorax, service de cardiologie, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes, Inserm, CNRS, Université de Nantes.
Thomas Daniel, Institut de cardiologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Thomas-Chabaneix Julie, service des maladies cardiovasculaires congénitales, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.
Tiberghien Nicolas, service d'anesthésie – réanimation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Bron.
Tomasi Jacques, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.
Toquet Claire, service d'anatomie pathologique, hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes.
Torrente Angelo-Giovanni, Institut de génomique fonctionnelle, département de physiologie, CNRS UMR 5203, Inserm U1191, Université de Montpellier.
Treulet Guillaume, service de cardiologie et explorations vasculaires, hôpital Robert Debré, CHU de Reims.
Tribouilloy Christophe, service de cardiologie B, hôpital Sud, CHU d'Amiens.
Trochu Jean-Noël, clinique cardiologique et des maladies vasculaires, Institut du thorax, CHU de Nantes.
Tubiana Sarah, service d'investigations cliniques, hôpital Bichat – Claude-Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Turkieh Annie, Inserm UMR 1167, Université de Lille, Institut Pasteur, Lille.
Uhlrich William, service des explorations fonctionnelles cardiovasculaires, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon, Université Lyon 1, Bron.
Urena Marina, département de cardiologie, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Inserm U1148, Paris.
Vaisse Bernard, service de cardiologie et rythmologie, hôpital de la Timone, CHU de Marseille.
Vallée Alexandre, centre de diagnostic et de thérapeutique, hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes, Paris.
Vayne Caroline, service d'hématologie-hémostase, hôpital Trousseau, Chambray-lès-Tours, EA 7501, GICC, Université François Rabelais, Tours.
Vedrenne Géraldine, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, service de cardiologie, hôpital Saint-Joseph, Paris.
Veksler Vladimir, Inserm UMR-S 1180, « Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire », faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.
Venner Clément, service de cardiologie, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.
Ventura-Clapier Renée, Inserm UMR-S 1180 « Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire », faculté de pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry.
Vergès Bruno, service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon, Inserm LNC-UMR 1231, Université Bourgogne – Franche-Comté, AgroSup, Dijon.
Vergnat Mathieu, Asklepios Children's Hospital Sankt Augustin.
Vernay Clémence, service de cardiologie, hôpital Le Bocage, CHRU de Dijon.
Verstuyft Céline, service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, hôpital Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre.
Vidal-Petiot Emmanuelle, service de physiologie – explorations fonctionnelles multidisciplinaires, hôpital Bichat – Claude Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord – Val-de-Seine, Paris.
Vignes Stéphane, unité de lymphologie, site constitutif du centre national de référence des maladies vasculaires rares (lymphœdèmes primaires), hôpital Cognacq-Jay, Paris.
Villaceque Marc, trésorier adjoint du syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux, Paris.
Villemain Olivier, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Vincenti Marie, service de cardiologie pédiatrique et congénitale, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Inserm U1046, Université de Montpellier, Montpellier.
Vindis Cécile, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Inserm 1048, Université Toulouse III, Toulouse.
Vitale Gaetano, service de chirurgie thoracique et vasculaire, médecine vasculaire, hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.
Von Hunolstein Jean-Jacques, département de cardiologie, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.
Vouhé Pascal, unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M3C, hôpital Necker – Enfants malades, Paris.
Wahbi Karim, service de cardiologie, hôpital Cochin, Université Paris-Descartes, Paris.
Wahl Denis, service de médecine vasculaire, centre de compétences régional maladies rares vasculaires, systémiques et auto-immunes, syndrome de Marfan et apparentés, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, Inserm UMR S1116, faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy.
Waintraub Xavier, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris.
Warin Fresse Karine, service d'imagerie cardiovasculaire, Fédération des cardiopathies congénitales, hôpital Laennec, CHU de Nantes.

Yannoutsos Alexandra, service de médecine vasculaire, GH, Paris Saint-Joseph, Paris.
Yao Hermann, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Zarka Samuel, service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris.
Zeitouni Michel, Institut de cardiologie, unité de rythmologie, hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université (UPMC), Action Study Group Inserm UMR S1166, ICAN, Paris.
Zeller Marianne, service de cardiologie, hôpital François Mitterand, CHU de Dijon.
Zerkowski Laetitia, département de médecine interne et hypertension artérielle, hôpital Lapeyronie, CHU et Université de Montpellier.
Zuily Stéphane, service de médecine vasculaire, centre de compétences régional maladies rares vasculaires, systémiques et auto-immunes, syndrome de Marfan et apparentés, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, Inserm UMR S1116, faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy.

Préface

Publier un traité de cardiologie et maladies vasculaires, ouvrage majeur de la cardiologie francophone, était une nécessité.

Il était important d'affirmer la volonté de la Société française de cardiologie, éditeur de cet ouvrage, de moderniser et diversifier ses instruments d'éducation scientifique en associant au format papier un e-book.

Les auteurs de la francophonie ont été largement associés. L'importante contribution de la cardiologie française aux progrès cardiovasculaires récents rendait cette nouvelle parution indispensable. Les progrès de la cardiologie en 10 ans ont été considérables. L'iconographie occupe une place très importante. Les mises au point des thérapeutiques médicamenteuses et interventionnelles ainsi que la place de la chirurgie sont largement développées.

La France a été la première à éditer un traité de cardiologie en 1749 signé par Jean-Baptiste Senac. La place centrale actuelle de la Société française de cardiologie dans la cardiologie francophone est majeure comme en témoignent les journées européennes de la SFC, les partenariats avec les autres sociétés savantes, le succès de ses moyens d'expression que sont les journaux *Archives of Cardiovascular Diseases* et *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux Pratique*, mais aussi son site internet Cardio-online.

Il nous paraît essentiel de pouvoir proposer aux cardiologues, en activité ou en formation, une information actuelle et exhaustive sur toutes les pathologies qu'ils ont pour mission de prendre en charge, incluant les pathologies vasculaires. Ainsi, ce traité préparé en 2 ans redonne à la littérature médicale française son ouvrage de référence sur les maladies cardiovasculaires.

La Société française de cardiologie remercie chaleureusement toute l'équipe éditoriale qui, autour de Jean-Yves Artigou et Jean-Jacques Monsuez, a consacré une énergie de tous les instants pour le succès de cette nouvelle parution, ainsi que les très nombreux auteurs pour la qualité de leur rédaction.

Martine Gilard,
Présidente de la Société française de cardiologie
Jean-Yves Le Heuzey,
Past-Président

Remerciements

Au cours de la dernière décennie, notre discipline a considérablement évolué. Ce traité *Cardiologie et maladies vasculaires* de la Société française de cardiologie rend compte de ces progrès. La présentation dans un tel ouvrage a nécessité une synthèse actualisée de chacune des sous-spécialités cardiovasculaires, à laquelle les auteurs ont contribué avec enthousiasme. Tous les chapitres donc ont été préparés avec cet esprit d'actualité, et mettent en avant les évolutions les plus récentes.
La première de ces évolutions tient aux progrès techniques. En 10 ans, chacun des domaines de la cardiologie a vu ses méthodes diagnostiques et thérapeutiques faire des pas gigantesques. L'imagerie de coupe scanner et IRM, le *strain* en échocardiographie, les holters implantables, la cartographie en électrophysiologie endocavitaire, la FFR, les stents coronaires de nouvelle génération, les endoprothèses vasculaires, l'approche interventionnelle neurovasculaire, les endoprothèses valvulaires percutanées, les anticoagulants oraux directs, les inhibiteurs plaquettaires de nouvelle génération sont entrés dans la pratique quotidienne.
La seconde grande évolution concerne les stratégies de recours à ces explorations et ces traitements, dont témoigne la vitesse de renouvellement des recommandations de l'ESC, endossées en aval par la SFC. Toutes ont changé. On n'explore et on ne traite plus de la même manière la maladie coronaire, la plupart des arythmies, les atteintes cardiaques des affections médicales, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle.
Ce sont tous ces changements qui sont à l'origine de la parution de ce traité. Les auteurs de chacun des chapitres se sont attelés à en rendre compte au mieux dans leurs textes. Ils y ont parfaitement réussi. Que chacun d'eux soit remercié de la tâche accomplie pour notre collectivité cardiologique.
Les coordonnateurs de chacune des grandes parties ont eu entre autres mérites ceux de préparer le cadre dans lequel leur domaine a évolué, de confier la rédaction de chaque chapitre aux meilleurs spécialistes, d'assurer la cohésion de l'ensemble, et de se mettre eux-mêmes plus que largement à contribution. Ce travail n'a pas la visibilité qu'il mérite mais, pour avoir été en contact avec chacun d'eux, nous savons ce que ce traité leur doit. Tous doivent être chaleureusement remerciés de leur énorme travail : Bernard Bauduceau, Jacques Blacher, Richard Brion, Didier Carrié, Ariel Cohen, Martine Gilard, Alain-Albert Hagège, Sébastien Hascoet, Richard Isnard, Bernard Iung, Yves Juillière, Philippe Lechat, Antoine Leenhardt, Emmanuel Messas, Damien Metz, Jean-François Obadia, Florence Pinet, Raymond Roudaut.
Nous avons tous une pensée très particulière pour notre ami Richard Brion, qui avait immédiatement accepté d'être avec nous dans ce projet mais la maladie l'a empêché de poursuivre et avec l'honnêteté, le courage et le sens de ses responsabilités qui l'ont toujours caractérisé, Richard a confié sa succession dans ce traité à Bernard Bauduceau, qui a parfaitement relevé le défi dans l'esprit de travail et d'amitié qui a animé ce traité.
La réussite du chapitre 17 « Les grandes classes thérapeutiques » est exemplaire de cet esprit d'amitié et nous tenons à remercier ici très particulièrement Philippe Lechat qui a repris en cours de route la coordination de ce chapitre pour le mener à bien dans des délais très courts.
Ce traité est présenté sous une forme combinée, couplant un ouvrage exhaustif publié sous forme numérique complété de suppléments iconographiques et de vidéos, et une version papier focalisée sur les aspects thérapeutiques et novateurs.
Sur le versant rédactionnel, pour la part technique de la préparation de l'ouvrage, la place occupée au secrétariat par Madame Rita Salvatore a été capitale. Si l'on peut en effet comparer l'ensemble des auteurs aux différents virtuoses d'un orchestre et celle des coordonnateurs aux chefs d'orchestre qui transforment les solos en symphonie, on pourrait, pour Rita Salvatore, recourir à une comparaison maritime. Rita – pour nous tous, son prénom englobe implicitement la perfection au travail – a assuré la navigation assez complexe de plus de 400 textes, de milliers de photos, de références, permettant à chaque instant de savoir où l'on en était, ce qui manquait, ce qu'il fallait demander ou ce qui allait arriver.
Sur le versant composition, nous remercions Claire Guilabert pour la qualité exceptionnelle de son travail, Sonia Koszul, directrice éditoriale, Robain Halluin, responsable du développement des contenus Livre et Tarik Oulehri, directeur éditorial Livres et EMC.
La parution de ce traité doit enfin le jour grâce au partenariat privilégié de la SFC et de son éditeur, les éditions Elsevier, dont le président, Monsieur Daniel Rodriguez, a soutenu indéfectiblement les projets, en particulier celui de cet ouvrage. C'est lui aussi qui nous l'a présenté sous l'un de ses jours les plus originaux. La cardiologie française a en effet été à l'origine de nombre des grands progrès récents qui ont révolutionné la prise en charge des malades atteints d'affections cardiovasculaires Il paraît bien légitime qu'elle ait son traité.
Enfin, la décision de le mettre en chantier a été prise pendant la présidence à la SFC de Jean-Yves Le Heuzey, et poursuivie pendant celle de Martine Gilard. Le travail en perspective paraissait immense, mais les auteurs et les coordinateurs de chacune des parties de l'ouvrage ont su relever le défi.

Jean-Yves Artigou, Jean-Jacques Monsuez

Abréviations

15-LO	15-lipo-oxygénase
5-FU	5-fluoro-uracile
AAA	Anévrisme aortique abdominal
AACE	*American Association of Clinical Endocrinologists*
aacs	Autoanticorps cardiaque sérique
AAP	Agent antiplaquettaire
AATS	*American Association for Thoracic Surgery*
AC	Amylose cardiaque
Ac	Anticorps
AC/FA	Arythmie complète par fibrillation atriale
ACC	Acétyl-coenzyme A-carboxylase
ACC	*Acute Cardiovascular Care*
ACC	*American College of Cardiology*
ACC	Anticoagulant circulant
ACC-CHD	*Anatomo and Clinical Classification of Congenital Heart Defects*
ACCOAST	*A Comparison of prasugrel at the time of percutaneous Coronary intervention Or as pre-treatment At the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction*
ACCP	*American College of Chest Physicians*
ACE	*Angiotensin-Converting Enzyme*
Ach	Acétylcholine
aCL	Anticardiolipide
ACM	Assistance circulatoire mécanique
ACMG	*American College of Medical Genetics*
ACMVG	Assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche
ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ACR	Arrêt cardiaque réfractaire
ACT	Angioplastie coronaire transcutanée
ACTH	*Adrenocorticotropic Hormone*
ADA	*American Diabetes Association*
ADAM	*Aneurysm Detection And Management*
ADH	*Antidiuretic Hormone*
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
ADNmt	Acide désoxyribonucléique mitochondrial
ADP	Adénosine diphosphate
AEPEI	Association pour l'étude et la prévention de l'endocardite infectieuse
AG	Acide gras
AGE	*Advanced Glycosylation End product*
AGMI	Acide gras mono-insaturé
AHA	*American Heart Association*
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIC	Accident ischémique cérébral
AIT	Accident ischémique transitoire
AJG	Appareil juxta-glomérulaire
AKT	Protéine-kinase B
ALAT	Alanine-aminotransférase
ALLHAT	*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*
AMI	Artère mammaire interne
AMIOVIRT	*Amiodarone Versus Implantable cardioverter-defibrillator Randomized Trial*
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AMPK	*AMP-dependant Protein Kinase*
AMS	Atrophie multisystématisée
AMT	Automesure tensionnelle
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ANG	Angiopoïétine
ANG I	Angiotensine 1
ANG II	Angiotensine 2
ANOCOR	Anomalies de connexion coronaire
ANP	*Atrial Natriuretic Peptide*
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANT	Adenine nucleotide-translocase
AOBP	*Automatic Office Blood Pressure*
AOD	Anticoagulant oral direct
Apaf	*Apoptotic peptidase activating factor*
APGA	Artère pulmonaire gauche aberrante
aPL	Antiphospholipide
apo	Apolipoprotéine
APSAC	*Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex*
APSI	Atrésie pulmonaire à septum intact
APSO	Atrésie pulmonaire à septum ouvert
AR	*Androgen Receptor*
ARA2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
ARC	Assistant en recherche clinique
ARM	Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes
ARN	Acide ribonucléique
ARNI	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 – inhibiteur de la néprilysine
ARNm	Acide ribonucléique messager

ARRIVE *Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*
ARS Agence régionale de santé
ASA *American Society of Anesthesiologists*
ASC Aire sous la courbe
ASCEND *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*
ASG Artère subclavière gauche
ASH *American Society of Hematology*
ASIC *Acid-Sensing Ion Channel*
ASIR *Adaptative Statistical Iterative Reconstruction*
ASK *Apoptosis Signal-Fas regulating Kinase*
ASMR Amélioration du service médical rendu
ASPREE *Aspirin in Reducing Events in the Elderly*
ASV Appareil sous-valvulaire
AT Antithrombine
AT1R *Angiotensin II Receptor type 1*
ATC Angioplastie transluminale coronaire
Atg *Autophagy-related gene*
ATL Angioplastie coronaire transluminale
ATLANTIC *Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery*
ATP Adénosine triphosphate
ATP *Antitachycardia Pacing*
ATPS *Ambiant Temperature Pressure Saturated*
ATS™ Advancing The Standard™
ATU Autorisation temporaire d'utilisation
AV Atrioventriculaire
AVC Accident vasculaire cérébral
aVF *amplified Voltage Foot*
AVIATOR *Aorticvalve repair International Registry*
AVID *Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator*
AVK Antivitamine K
aVL *amplified Voltage Left*
aVR *amplified Voltage Right*
B1 1er bruit cardiaque
B2 2e bruit cardiaque
B3 3e bruit cardiaque
B4 4e bruit cardiaque
BAK *BCL-2 Antagonist/Killer*
BASIL *Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg*
BAV Bloc atrioventriculaire
BAVC Bloc atrioventriculaire congénital
BAX *BCL2-Associated X-apoptosis regulator*
BBD Bloc de branche droite
BBG Bloc de branche gauche
BCL *B-Cell Lymphoma*
BCRP *Breast Cancer Resistance Protein*
BDNF *Brain Derived Neurotrophic Factor*
BEC *Blood Endothelial Cell*
BEM Biopsie endomyocardique
BID *BH3 Interacting domain Death agonist*
BK Bradykinine
BMS *Bare-Metal Stent*
BNP *Brain Natriuretic Peptide*
BPCO Bronchopneumopathie chronique obstructive
BPLTTC *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborative*
BTPS *Body Temperature Pressure Saturated*
BTT *Bridge To Transplantation*
BVS *Bioresorbable Vascular Scaffold*
CABG *Coronary Artery Bypass Grafting*
CACI Certificat médical d'absence de contre-indication
CaM Calmoduline
CAMK *Ca^{2+}/Calmodulin-dependent protein Kinase*
CaO_2 Contenu artériel en oxygène
CAPS *Carotid Atherosclerosiss Progression Study*
CAPS *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*
CAPTIM *Comparison of Angioplastie and Pre-hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*
CAR *Coxsackievirus and Adenovirus Receptor*
CARP *Coronary Artery Revascularisation Prophylaxis*
CARPREG *Cardiac Disease in Pregnancy*
CASH *Cardiac Arrest Study Hamburg*
CASP Caspase
CAT *Cardiomyopathy Trial*
CAV Canal atrioventriculaire
CBV3 Coxsackievirus B3
CCD *Cardiac Conduction Disease*
CCF Collège des cardiologues en formation
CC-IDM Choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde
CCL Chaîne légère libre
CCLAT Convention cadre sur la lutte antitabac
CCP Cardiaque composite pondéré (score)
CCS *Canadian Cardiovascular Society*
CCTL Courant calcique de type L
CE Cellule endothéliale
CEAP Clinique, étiologique, anatomique et physiopathologique (classification)
CEC Circulation extracorporelle
CEC Couplage excitation – contraction
CEMS Centre d'expertise mort subite
CEPS Comité économique des produits de santé
CETP *Cholesteryl-Ester Transfer Protein*
CFLHTA Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle
CFR *Coronary Flow Reserve*
CGH *Chromosomal Microarray Analysis*
CHARGE *Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness*
CHD Centre hospitalier départemental
CHMP Comité des médicaments à usage humain
CHU Centre hospitalier et universitaire
CIA Communication interatriale
cIAP *cellular Inhibitor of Apoptosis Protein*
CICR *Calcium-Induced Calcium Release*

CIDS *Canadian Implantable Defibrillator Study*
CIM-10 Classification internationale des maladies 10e édition
CIV Communication interventriculaire
CIVD Coagulation intravasculaire disséminée
CK Créatine-kinase
CKD-EPI *Chronic Kidney Disease Epidemiology*
CLA *Conjugated Linoleic Acid*
CLL Chaîne légère libre
CLOVES *Congenital Lipomatous asymetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous and combined type Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal anomalies*
CLU Cortisolurie
cM Centimorgan
CM Cox-Maze
CMD Cardiomyopathie dilatée
CMH Cardiomyopathie hypertrophique
CML Cellule musculaire lisse
CMLV Cellule musculaire lisse vasculaire
CMMI Chirurgie mitrale par voie mini-invasive
CMP Commissurotomie mitrale percutanée
CMR Cardiomyopathie restrictive
CMRI Cardiomyopathie restrictive idiopathique
CMU Couverture maladie universelle
CMV Cytomégalovirus
Cn Calcineurine
CNAM Caisse nationale d'assurance maladie
CNAMTS Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNCH Collège national des cardiologues des hôpitaux
CNEC Collège national des enseignants de cardiologie
CNV *Copy Number Variant*
CoA Coenzyme A
COC Contraceptif oral combiné
COMPASS *Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*
COX Cyclo-oxygénase
CPA Cyprotérone acétate
CPDPN Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CPIA Contrepulsion intra-aortique
CPIAB Contrepulsion intra-aortique par ballonnet
CPIC *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*
CPK Créatine phosphokinase
CPP Cardiomyopathie du péripartum
CPT Carnitine-palmitoyl-transférase
CPTS Communauté professionnelle territoriale de santé
CPU *Chest Pain Unit*
CPVT *Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia*
CREST *Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial*
CRIM *Circulating Reactive Immunogenic Material*
CRP C-réactive protéine
CsA Ciclosporine A
CSP Code de la santé publique
CS-Tf Coefficient de saturation de la transferrine
CT Cholestérol total
CT *Computed Tomography*
CV Cardiovasculaire
CVDA Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène
CvO_2 Contenu veineux en oxygène
Cx Connexine
Cyp Cyclophiline
CytC Cytochrome c
CZT Cadmium-zinc-tellure
DAD *Delayed After-Depolarization*
DAG Diacylglycérol
DAI Défibrillateur automatique implantable
DAMP *Damage Associated Molecular Pattern*
DANISH *Danish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillator in patients with nonischemic Systolic Heart failure on mortality*
DAPT Double antiagrégation plaquettaire
DASH *Dietary Approaches to Stop Hypertension*
DAV Dispositif d'assistance ventriculaire
$DAVO_2$ Différence artérioveineuse en oxygène
DAXX *Death domain Associated protein*
DC Débit cardiaque
DCCT *Diabetes Control and Complication Trial*
DECI Dispositif électronique cardiaque implantable
DEFINITE *Defibrillators In Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation*
DEI Dispositif électronique implantable
DES Diplôme d'études spécialisées
DES *Drug-Eluting Stent*
DFGe Débit de filtration glomérulaire estimé
DGOS Directeur général de l'offre de soins
DHA *Docosa-Hexaenoic Acid*
DHEA Déhydroépiandrostérone
DHEAS Déhydroépiandrostérone sulfate
DINAMIT *Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial*
DISC *Death Inducing Signaling Complex*
DLL4 *Dela-Like 4 canonical Notch Ligand 4*
DN4 Douleur neuropathique (questionnaire)
DOM 2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine
DPA *Docosa-Pentaenoic Acid*
DPC Développement professionnel continu
DPD Dicarboxypropane diphosphonate
DPNI Dépistage prénatal non invasif
DPP *Diabetes Prevention Program*
DPP-4 Dipeptidyl-peptidase-4
DPPOS *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*

DPS *Diabetes Prevention Study*
DS Déviation standard
DT *Destination Therapy*
DT1 Diabète de type 1
DT2 Diabète de type 2
DTDVG Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
DTI Doppler tissulaire
DTS Diamètre télésystolique
DTSVG Diamètre télésystolique du ventricule gauche
DU Diplôme d'université
DVDA Dysplasie arythmogène du ventricule droit
EACTS *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
EAD *Early After-Depolarization*
EAL Exploration d'une anomalie lipidique
EBV *Epstein-Barr Virus*
ECA Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECASS *European Coopérative Acute Stoke Study*
ECBU Examen cytobactériologique des urines
ECG Électrocardiogramme
ECLS *ExtraCorporeal Life Support*
ECMO *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
ECT *Ecarin Clotting Time*
ECV Événement cardiovasculaire
EDH *Endothelium-Dependent Hyperpolarization*
EDHF *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor*
EDP Endoprothèse
EDRF *Endothelin Derived Relaxing Factor*
EDTA Éthylène-diamine-tétra-acétate
eEV *endothelial Extracellular Vesicle*
EG3D Écho de gradient tridimensionnel
EGFR *Epidermal Growth Factor Receptor*
EGIR *European Group for the study of Insulin Resitance*
EGM Électrogramme
EHRA *European Heart Rhythm Association*
EI Endocardite infectieuse
EICD Espace intercostal droit
EICG Espace intercostal gauche
EIM Épaisseur intima – média
ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
ELR *External Loop Recorder*
ELSO *Extracorporeal Life Support Organisation*
EMA *European Medicines Agency*
EMDR *Eyes Motion Desensitization and Reprocessing*
ENaC *Epithelial Na^+ Channel*
ENMCA *European Network of Medical Competent Authorities*
eNOS *endothelial Nitric Oxyde Synthase*
EOA *Effective Orifice Area*
EP Embolie pulmonaire
EPA *Eicosa-Pentaenoic Acid*
Epac *Exchange protein directly activated by cAMP*
EPC *Endothelial Progenitor Cell*
EPOGH *European Project on Genes in Hypertension*
ER Équivalent respiratoire
ER *Estrogen Receptor*
ERK *Extracellular signal-Regulated Kinase*
ERR *Estrogen Related Receptor*
ESA *European Society of Anesthesiology*
ESC *European Society of Cardiology*
ESH *European Society of Hypertension*
ESUS *Embolic Stroke of Undetermined Source*
ESV Extrasystole ventriculaire
ESVS *European Society for Vascular Surgery*
ET Endothéline
$ETCO_2$ Concentration en dioxyde de carbone en fin d'expiration
ETO Échocardiographie transœsophagienne
ETP Éducation thérapeutique du patient
ETT Échocardiographie transthoracique
EULAR *European Ligue Against Rheumatism*
EuroSCORE *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*
EVAR *Endovascular Anevrysm Repair*
FA Fibrillation atriale
FADD *FAS Associated protein with Death Domain*
FA-NP Fibrillation atriale non paroxystique
FA-P Fibrillation atriale paroxystique
FAS-L FAS-ligand
FC Fréquence cardiaque
FCPC Filiale cardiologie pédiatrique et congénitale
FDA *Food and Drug Administration*
FDG Fluorodésoxyglucose
FD-OCT *Frequency Domain Optical Coherence Tomography*
FDPS *Diabetes Prevention Program*
FE Fraction d'éjection
$FeCO_2$ Fraction expirée de dioxyde de carbone
FED *Fibroelastic Deficiency*
FeO_2 Fraction expirée d'oxygène
FEVD Fraction d'éjection ventriculaire droite
FEVG Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FFC Fédération française de cardiologie
FFR *Fractional Flow Reserve*
FFRCT *Fractional Flow Reserve Computed Tomography*
FFS *Five Factor Score*
FGF *Fibroblast Growth Factor*
FHDH *French Hospital Database on HIV*
$FiCO_2$ Fraction inspirée de dioxyde de carbone
FiO_2 Fraction inspirée d'oxygène
FISH *Fluorescence In Situ Hybridization*
FLIP *FLICE Inhibitor Protein*
FMC Formation médicale continue
FMT Fréquence maximale théorique
FN Faux négatif
FOP Foramen ovale perméable
FP Faux positif
FP4 Facteur 4 plaquettaire
FR Fraction de régurgitation

FV Fibrillation ventriculaire
FVL Facteur V Leiden
GACI Groupe athérome coronaire et cardiologie interventionnelle
GAG Glycosaminoglycane
GAP *GTPase Activating Protein*
GDP Guanosine diphosphate
GEF *Guanine nucleotide Exchange Factor*
GEPA Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GERS Groupe exercice, réadaptation, sport
GFHT Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose
GFP *Green Fluorescent Protein*
GH *Growth Hormone*
GHS Groupe homogène de soins
GICC Groupe insuffisance cardiaque et cardiomyopathies
GIHP Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire
GLP-1 *Glucagon Like Peptide-1*
GLS *Global Longitudinal Strain*
GM-CSF *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*
GMPc Guanosine monophosphate cyclique
GnRH *Gonadotropin Releasing Hormone*
GPA Granulomatose avec polyangéite
GPCR *G-Protein-Coupled Receptor*
GPD Gradient de pression diastolique
GRACE *Global Registry of Acute Coronary Events*
GRCI Groupe de réflexion sur la cardiologie interventionnelle
GRRC Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire
GTP Gradient de pression transpulmonaire
GTP Guanosine triphosphate
GUCH *Grown Up with Congenital Heart disease*
GVUS *Gene Variant of Uncertain Significance*
GWAS *Genome-Wide Association Study*
HAAS *Honolulu-Asia Aging Study*
HACEK *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*
HAS Haute autorité de santé
HbA1c Hémoglobine glyquée
HBAG Hémibloc antérieur gauche
HBPG Hémibloc postérieur gauche
HBPM Héparine de bas poids moléculaire
HCERES Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
HCN *Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated*
HDL *High Density Lipoprotein*
HDL-C *High Density Lipoprotein Cholesterol*
HEK Hémangioendothéliome kaposiforme
HELLP *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*
HES Hématoxyline éosine safran
HFCS *High Fructose Corn Syrup*
HFSS *Heart Failure Survival Score*
HHV *Human HerpesVirus*
HMDP Hydroxyméthylène diphosphonate
HMG CoA Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HNF Héparine non fractionnée
HON Hypotension orthostatique neurogène
HPST Hôpital, patients, santé et territoire
HR *Hazard Ratio*
Hs-CRP C-réactive protéine hautement sensible
HSD Hydroxystéroïde-déshydrogénase
HSI *Heaviness of Smoking Index*
HTAP Hypertension artérielle pulmonaire
HVG Hypertrophie ventriculaire gauche
HYVET *Hypertension in the Very Elderly Trial*
I/R Ischémie-reperfusion
IA Insuffisance aortique
IAH Index d'apnées – hypopnées
IBODE Infirmière de bloc opératoire diplômée d'État
IC Insuffisance cardiaque
IC Intracoronaire
IC 95 % Intervalle de confiance à 95 %
ICa Inhibiteur calcique
ICAR Index de risque cardiaque
ICC Inhibiteur du canal calcique
ICE *International Collaboration on Endocarditis*
IC-FEP Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IC-FER Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
ICMJE *International Committee of Medical Journal Editors*
IDE Infirmière diplômée d'État
IDEAL *Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering*
IDEL Infirmière diplômée d'État libérale
IDF *Interantional Diabetes Foundation*
IDL *Intermediate Density Lipoprotein*
IDM Infarctus du myocarde
iDPP-4 Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4
IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF *Impact Factor*
IFN Interféron
iFR *instantaneous wave-Free Ratio*
IFSI Institut de formation en soins infirmiers
Ig Immunoglobuline
IGF *Insulin-like Growth Factor*
IL Interleukine
ILR *Implantable Loop Recorder*
IM Insuffisance mitrale
IMAO Inhibiteur de la monoamine-oxydase

IMC Indice de masse corporelle
IMG Interruption médicale de la grossesse
IMR Indice de résistance myocardique
IMT *Intima – Media Thickness*
INCa Institut national du cancer
INR *International Normalized Ratio*
Insee Institut national de la statistique et des études économiques
INTERMACS *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*
IP3 Inositol triphosphate
IPA Infirmière de pratique avancée
IPCCC *International Peadiatric and Congenital Cardiac Code*
IPD Inhibiteur de la phosphodiestérase
iPSC *Induced Pluripotent Stem Cell*
IR Index de remodelage
IRAD *International Registry of acute Aortic Dissection*
IRAP *Insulin-Regulated Aminopeptidase Enzyme*
IRM Imagerie par résonance magnétique
ISHLT *International Registry for Heart and Lung Transplantation*
ISM Indice de sauvetage myocardique
ISNPCHD *International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease*
ISSVA *International Society for the Study of Vascular Anomalies*
ISTH *International Society of Thrombosis and Haemostasis*
IT Insuffisance tricuspide
ITK Inhibiteur de tyrosine-kinase
ITV Intégrale temps-vitesse
IV Intraveineux
IVA Interventriculaire antérieure
IVG Insuffisance ventriculaire gauche
IVL Intraveineuse lente
IVR *Intraventricular Repair*
IVSE Intraveineuse à la seringue électrique
IVUS *Intravascular Ultrasound*
JESFC Journées européennes de la Société française de cardiologie
JET *Junctional Ectopic Tachycardia*
JGF Journées des groupes et filiales
JNK *c-Jun N-terminal-Kinase*
KLF *Kruppel-Like Factor*
KT Cathétérisme cardiaque
LAVA *Local Abnormal Ventricular Activity*
LC3-I *microtubule associated protein-1 Light Chain-3*
LD *Linkage Disequilibrium*
LDL *Low Density Lipoprotein*
LDL-C *Low Density Lipoprotein Cholesterol*
LEC *Lymphatic Endothelial Cell*
LEOPARD *multiple Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, Deafness*
LGE *Late Gadolinium Enhancement*
LHON *Leber Hereditary Optic Neuropathy*
LIFE *Losartan Intervention For End-point reduction*
LPS Lipopolysaccharide
LSD *Lysergic acid Diethylamide*
LVAD *Left Ventricular Assist Device*
MAC *Montalcino Aortic Consortium*
MADIT *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*
MAFbx Muscle Atrophy F-box
MAML1 *Mastermind-like protein 1*
MAP1LC3 *Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3*
MAPA Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MAPCA *Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries*
MAPK *Mitogen-Activated Protein Kinase*
MAV Malformation artérioveineuse
MBG *Myocardial Blush Grade*
MCP-1 *Monocyte Chemoattractant Protein-1*
M-CSF *Monocyte-Colony Stimulating Factor*
MDMA Méthylène-dioxy-méthamphétamine
MDRD *Modification of Diet in Renal Disease*
MEDIA *Metabolic Road to Diastolic Heart Failure*
MELAS *Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke*
MEMA *Mucoid Extracellular Matrix Accumulation*
MERRF *Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red-Fibers*
MERRI Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
MESA *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*
MET *Metabolic Equivalent Task*
MF Maladie de Fabry
mi-ARN Micro-acide ribonucléique
MIBG Métaiodobenzylguanidine
MIBI Méthoxy-isobutyl-isonitrile
MIMI *Minimalist Immediate Mechanical Intervention*
minIP *minimum Intensité Projection*
MINS *Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*
MIP *Maximal Intensity Projection*
MLC *Myosin Light Chain*
MLCK *Myosin Light Chain-Kinase*
MLCP *Myosin Light Chain-Phosphatase*
MLKL *Mixed Lineage domain-like Kinase protein*
MLP *Muscle Lim Protein*
MLPA *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*
MMP *Matrix Metalloproteinase*
MMS *Mini-Mental State examination*
MNLD *Maximal Non Lethal Dose*
MOGES Morphologie, organes, génétique, étiologie, stade
MPA Médroxyprogestérone acétate
MPO Myéloperoxydase

MPR	*Multiplanar Reconstruction*
mPTP	*mitochondrial Permeability Transition Pore*
MS	Mort subite
MSC	Massage sinocarotidien
MSC	*Mesenchymal Stem Cell*
MSC	Mort subite cardiaque
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
mTOR	*mammalian Target Of Rapamycin*
MuRF1	*Muscle Ring Finger 1*
MUSTT	*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*
MVARC	*Mitral Valve Academic Research Consortium*
NAD	Nicotinamide-adénine-dinucléotide
NADH	Nicotinamide-adénine-dinucléotide hydrogéné
NADPH	Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogéné
NASCET	*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*
NCEP-ATPIII	*National Cholesterol Education Programme Adult Treament Panel III*
NCVG	Non-compaction du ventricule gauche
NCX	*Na^+-Ca^{2+} Exchanger*
Nec	Nécrostatine
NET	*Neutrophil Extracellular Trap*
NFκB	*Nuclear Factor-kappa B*
NGAL	*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*
NGS	*Next Generation Sequencing*
NICD	*Notch Intracellular Domain*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence*
NICH	*Non Involuting Congenital Hemangioma*
NIHSS	*National Institute of Health Stroke Score*
NIS	*Na/I Symport*
NKCC2	$Na^+/K^+/2Cl^-$
NO	Monoxyde d'azote
NOAEL	*No Adverse Effect Level*
NOIAN	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique
NOS	*Nitric Oxide Synthase*
NOX	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase
NP	Numération plaquettaire
NPH	*Neutral Protamine Hagedorn*
NPR	Natriuretic Peptide Receptor
NRARP	*Notch Regulated Ankyrin Repeat Protein*
NRF	*Nuclear Respiratory Factor*
NS	Nœud sinusal
NSFA	Nouvelle société française d'athérosclérose
NSQIP	*National Surgical Quality Improvement Program*
NSTMI	*Non ST-elevation Myocardial Infarction*
NT-proBNP	*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*
NYHA	*New York Heart Association*
OAT	*Organic Anion Transporter*
OATP	*Organic Anion Transporting Polypeptide*
OCT	*Optical Coherence Tomography*
OD	Oreillette droite
OFDI	*Optical Frequency Domain Imaging*
OFICA	Observatoire national de l'insuffisance cardiaque aiguë
OMI	Œdème des membres inférieurs
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMT	*Optimal Medical Treatment*
OMV	Obstruction microvasculaire
OP	Ostium primum
OPTALYSE	*Optimum dose and duration of acoustic Pulse Thrombolysis procedure in Acute intermediate-risk pulmonary Embolism*
OR	*Odds Ratio*
OTC	*Over The Counter*
OXPHOS	*Oxidative Phosphorylation System*
PA	Potentiel d'action
PA	Pression artérielle
PAC	Pontage aortocoronaire
$PaCO_2$	Pression partielle en oxygène du sang artériel
PAD	Pression artérielle diastolique
PAE	Procédure d'autorisation d'exercice
PAF	*Platelet Activating Factor*
PAI-1	*Plasminogen Activator Inhibitor-1*
PAM	Polyangéite microscopique
PAM	Pression artérielle moyenne
PaO_2	Pression partielle en dioxygène du sang artériel
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PAPM	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PAR	*Protease-Activated Receptor*
PAS	*Periodic Acid Schiff*
PAS	Pression artérielle systolique
PC	*Phase Contrast*
PC	Printemps de la cardiologie
PC	Protéine C
Pcap	Pression capillaire pulmonaire
PCC	*Prothrombin Complex Concentrate*
PCI	*Percutaneous Coronary Intervention*
PCI	Produit de contraste iodé
PCO_2	Pression partielle en dioxyde de carbone
PCr	Phosphocréatine
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PCSK9	*Proproteine Convertase Subtilisin/Kexin* type 9
PDE	Phosphodiestérase
PDGF	*Platelet-Derived Growth Factor*
PDH	Pyruvate-déshydrogénase
PEGASUS-TIMI	*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction*

PEP Pression expiratoire positive
PESI *Pulmonary Embolism Severity Index*
PGC *PPAR Gamma Coactivator*
PGE1 Prostaglandine E1
PGI2 Prostacycline
P-gp *P-Glycoprotein*
PHACES *Hemangioma associated with one or more of the following abnormalities : Posterior fossa malformation, Arterial abnormalities, Coarctation of the aorta and/or cardiac defects, Eye abnormalities and Sternal clefts*
PHAS *Phosphorylated Heat- and Acid-Stable protein*
PHASE *Papworth HRT Atherosclerosis Study Enquiry*
PHT *Pressure Half Time*
Pi Phosphate inorganique
PICH *Partially Involuting Congenital Hemangioma*
PIP Plan d'investigation pédiatrique
PISA *Proximal Isovelocity Surface Area*
PIVUS *Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors*
PJRT *Permanent Jonctionnel Reciprocating Tachycardia*
PKA Protéine-kinase activée par l'adénosine monophosphate cyclique
PKC Protéine-kinase de type C
PKG Protéine-kinase activée par le guanosine monophosphate cyclique
PLATO *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*
PlGF *Placenta Growth Factor*
PNN Polynucléaire neutrophile
POG Pression dans l'oreillette gauche
POISE *Perioperative Ischemic Evaluation*
POTS *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*
PPAR *Peroxisome Proliferator Activated Receptor*
PPC Pression positive continue
PPGL Phéochromocytomes et paragangliomes
PR *Progesterone Receptor*
PR3 Protéinase 3
PRADO Programme d'accompagnement du retour à domicile
PREPIC *Prevention of Recurrent pulmonary Embolism by vena cava Interruption*
PRES *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*
PROGRESS *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*
PROS *PIK3CA Related Overgrowth Syndromes*
PRR *(Pro)Renin Receptor*
PS Protéine S
PSA *Prostate Specific Antigen*
PSGGA Parasternale gauche grand axe
PSGPA Parasternale gauche petit axe
PSIR *Phase Sensitive Inversion Recuperation*
PSL Protéine S libre
PSP Pré-dilatation, *sizing*, post-dilatation
PST Protéine S totale
PTDVD Pression télédiastolique du ventricule droit
PTDVG Pression télédiastolique du ventricule gauche
PTFE Polytétrafluoroéthylène
PTH Parathormone
PTP Pore de transition de perméabilité mitochondriale
PVC Pression veineuse centrale
Qc Débit cardiaque
QOL *Quality Of Life*
Qp Débit pulmonaire
QPCR Quantitative *Polymerase Chain Reaction*
QR Quotient respiratoire
Qs Débit systémique
RA Réparation anatomique
RAC Rétrécissement aortique calcifié
RAGE *Receptor for Advanced Glycation End product*
RAo Rétrécissement aortique
RC Réserve coronaire
RCP Résumé des caractéristiques du produit
RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCRI *Revised Cardiac Risk Index*
RCT Resynchronisation cardiaque thérapeutique
REMATCH *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure*
RER *Respiratory Exchange Ratio*
REV Réparation endoventriculaire
RF Radiofréquence
RGE Régime général européen
RICH *Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*
RIFLE-STEACS *Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*
RIP *Receptor Interacting Protein kinase*
RISK *Reperfusion Injury Salvage Kinase*
RIV Relaxation isovolumique
RM Rétrécissement mitral
RNPGx Réseau national de pharmacogénétique
ROC *Receptor-Operated Channel*
ROC *Receiving Operator Characteristic*
ROMK *Renal Outer Medullary K^+ Channel*
ROPAC *Pregnancy and Cardiac Disease*
ROS *Reactive Oxygen Species*
ROSP Réforme de la rémunération sur objectifs de santé publique
RP Réparation physiologique
rPA *recombinant Plasminogen Activator*
RR Risque relatif
RRF *Ragged Red Fiber*
RS Rythme sinusal
RT Rehaussement tardif
rtPA *recombinant tissue Plasminogen Activator*
RV Réserve ventilatoire

RVA Remplacement valvulaire aortique
RVG Remodelage ventriculaire gauche
RVP Résistance vasculaire périphérique
RVP Résistance vasculaire pulmonaire
RVPAT Retour veineux pulmonaire anormal total
RVS Résistance vasculaire systémique
RX Rayons X
RyR *Ryanodine Receptor*
S1P Sphingosine-1-phosphate
SA Semaine d'aménorrhée
SAC *Stretch-Activated Channel*
SAFE *Survivor Activating Factor Enhancement*
SAM *Systolic Anterior Motion*
SaO_2 Saturation artérielle en oxygène
SAPL Syndrome des antiphospholipides
SAS Syndrome d'apnée du sommeil
SBR Syndrome de Brugada
SCA Syndrome coronarien aigu
SCA ST- Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST
SCA ST + Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST
SC-DAI Défibrillateur automatique implantable sous-cutané
SCD-HeFT *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*
SCOPE *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*
SCORE *Systematic Coronary Risk Evaluation*
ScS Sclérodermie systémique
Se Sensibilité
SERCA *Sarcoplasmic or Endoplamic Reticulum Ca^{2+}-ATPase*
SF-36 *Short Form health survey*
SFAR Société française d'anesthésie et de réanimation
SFD Société française de diabétologie
SFE Société française d'endocrinologie
SFHTA Société française d'hypertension artérielle
SFMV Société française de médecine vasculaire
SFR Société française de radiologie
SGLT *Sodium-Glucose Cotransporter*
SHEP *Systolic Hypertension in the Elderly Program*
SHF *Second Heart Field*
SHFM *Seattle Heart Failure Model*
Shh Sonic Hedgehog
SIA Septum interatrial
SIGAPS Système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques
SIRT Sirtuine
SIV Septum interventriculaire
SJM™ Saint-Jude Medical™
SLG *Strain* longitudinal global
SLM Scintigraphie aux leucocytes marqués
SMAC *Second Mitochondrial Activator of Caspases*
SMR Service médical rendu
SNA Système nerveux autonome
SNAGC Score national d'attribution des greffons cardiaques
SNARE *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor*
SNDS Système national des données de santé
SNIIRAM Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SNP *Single Nucleotide Polymorphism*
SOD Superoxyde-dismutase
SOR Standards, options et recommandations
SOR Surface de l'orifice régurgitant
Sp Spécificité
SPARCL *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*
SPECT *Single Photon Emission Computed Tomography*
sPESI *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*
SPM *Specialized Pro-resolving Mediator*
SpO_2 Saturation périphérique en oxygène
SR *Scavenger Receptor*
SRA *Serotonin Release Assay*
SRA Système rénine – angiotensine
SRAA Système rénine – angiotensine – aldostérone
SREBP *Sterol Regulatory Element Binding Protein*
SRM Spectroscopie par résonance magnétique
SRP Syndrome de repolarisation précoce
SSFP *Single Shot Free Precession*
SSFP *Steady-State Free Precession*
SSS *Sick Sinus Syndrome*
STEMI *ST-Elevation Myocardial Infarction*
STICH *Surgical Treatment for Ischemic Heart failure*
STIR *Short Time Inversion Recovery*
STPD *Standard Temperature Pressure Dry*
STS *Society of Thoracic Surgeons*
SUVmax *Maximum Standard Uptake Value*
$SvcO_2$ Saturation en oxygène du sang veineux mêlé
SvO_2 Saturation veineuse en oxygène
SVP Stimulation ventriculaire programmée
SYST-EUR *Systolic Hypertension in Europe Study*
T2A Tarification à l'activité
T3 Triiodothyronine
T3l Triiodothyronine libre
T4 Thyroxine
T4l Thyroxine libre
TABC Tronc artériel brachiocéphalique
TAC *Transverse Aortic Constriction*
TAPSE *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*
TASC *Trans Atlantic inter-Society Consensus*
TAVI *Transcatheter Aortic Valve Implantation*
TCA Temps de céphaline activée
TCC Thérapie cognitivo-comportementale
TCFA *Thin-Cap Fibroatheroma*
TDE Temps de décroissance de l'onde E
TDM Tomodensitométrie
TE Temps d'écho
TEMP Tomographie d'émission monophotonique

TEP Tomographie par émission de positons
TFPI *Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TGF *Transforming Growth Factor*
TGV Transposition des gros vaisseaux
TI Temps d'inversion
TIH Thrombopénie induite par l'héparine
TIMI *Thrombolysis In Myocardial Infarction*
TIMP *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*
TLR *Target Lesion Revascularisation*
TLR *Toll-Like Receptor*
TM Temps mouvement
TMAO Triméthylamine N-oxyde
TMVI *Transcatheter Mitral Valve Implantation*
TMVR *Transcatheter Mitral Valve Replacement*
TNF *Tumor Necrosis Factor*
TnI Troponine I
TNK Ténectéplase
TNT *Treat to New Targets*
TnT Troponine T
tPA *tissue Plasminogen Activator*
TPHA *Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*
TPO Thyroperoxydase
TR Temps de répétition
TRADD *TNFR-Associated Death Domain*
TRAIL *Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand*
TRP *Transient Receptor Potential*
TR-PCR *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*
TRPM *Transient Receptor Potential channels Member*
TRPV4 *Transient Receptor Potential Vanilloid type 4*
TRSC Temps de récupération sinusale corrigé
TSA Tronc supra-aortique
TSH *Thyroid Stimulating Hormone*
TTFM *Transit-Time Flow Measurment*
TTR Transthyrétine
TTRh Transthyrétine héréditaire
TTX Tétradotoxine
TV Tachycardie ventriculaire
TVC Tachycardie ventriculaire catécholergique
TV-DAI Défibrillateur automatique implantable avec sonde intracardiaque
TVMS Tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue
TVNS Tachycardie ventriculaire non soutenue
TVP Thrombose veineuse profonde
UA Unité Agatston
UE Unité d'enseignement
UH Unité Hounsfield
UKPDS *United Kingdom Prospective Diabetes Study*
UKSAT *UK Small Aneurysm Trial*
UMAC Unité mobile d'assistance circulatoire
USIC Unité de soins intensifs de cardiologie
UTP Uridine triphosphate
UW Unité Wood
VA Ventilation alvéolaire
VAC *Vacuum-Assisted Closure*
VACI Visite médicale d'absence de contre-indication
VACTERL *Vertebral anomalies, Anal imperforation or Atresia, congenital Cardiopathy, Tracheo-Esophageal split, Radial dysplasia, Limb anomalies*
VA-ECMO *Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*
VARC *Valve Academic Research Consortium*
VAV Valve atrioventriculaire
VCAM-1 *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*
VCO_2 Production de dioxyde de carbone
VCS Veine cave supérieure
VD Espace mort
VD Ventricule droit
VDAC *Voltage-Dependent Anionic Channel*
VDDI Ventricule droit à double issue
VDRL *Veneral Diseases Research Laboratory*
VE Débit ventilatoire
VE *Vascular Endothelium*
VE Vésicule extracellulaire
VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEMS Volume expiré maximal par seconde
VES Volume d'éjection systolique
VG Ventricule gauche
VIH Virus de l'immunodéficience humaine
ViMAC *Valve in Mitral Annulus Calcification*
ViR *Valve in Ring*
ViV *Valve in Valve*
VIVID *Valve In Valve International Data*
VKORC *Vitamin K epoxide Reductase Complex*
VLAD *Left Ventricular Assist Device*
VLDL *Very Low Density Lipoprotein*
VMM Ventilation maximale minute
VN Vrai négatif
VO_2 Consommation d'oxygène
VOC *Voltage-Operated Channel*
VOP Vitesse de l'onde de pouls
VOPcf Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémoral
VP Vrai positif
VPN Valeur prédictive négative
VPP Valeur prédictive positive
VR Volume régurgitant
VRT *Volume Rendering Technique*
VS Vitesse de sédimentation
VSI Variant de signification inconnue
VT Volume courant
vWF *von Willebrand Factor*
WES *Whole Exome Sequencing*
WGS *Whole Genome Sequencing*
WHI *Women's Health Initiative*
WHICAP *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*
WIfI *Wound, Ischemia, foot Infection*
XIAP *X-linked Inhibitor of Apoptosis*

CHAPITRE 1

Biologie et physiopathologie cardiovasculaire et de l'hémostase

Coordination : Florence Pinet

PLAN DU CHAPITRE

Bases de la cardiologie moléculaire
- Introduction
- L'ère des protéines
- L'apogée des canaux ioniques
- L'ère des acides nucléiques
- Problématiques actuelles et perspectives ? L'ère « omique » et des données massives
- Approches génétiques des maladies cardiovasculaires
- Approche par gènes candidats
- Approche familiale par analyse de liaison génétique (approche génome entier)
- Approche par étude d'association (GWAS : *Genome-Wide Association Study*)
- Approche par séquençage de l'exome ou génome entier
- Autres approches
- De la recherche au diagnostic : avancées et données secondaires
- Spécificité de la physiopathologie cardiaque selon le genre femme/homme
- Définitions
- Biologie/physiologie/physiopathologie des différences M/F
- Différences H/F en cardiologie
- Conclusions et recommandations pour la recherche en physiopathologie cardiaque

Développement du système cardiovasculaire
- Cardiogenèse
- Angiogenèse physiologique
- Initiation du bourgeonnement
- Sélection et migration des cellules endothéliales de pointe ou *tip cells*
- Sélection et prolifération des cellules endothéliales de la tige ou *stalk cells*
- Fusion, perfusion et maturation des branches vasculaires
- Quiescence des ramifications capillaires
- Survie de l'endothélium quiescent
- Lymphatiques cardiaques

- Organisation du réseau vasculaire lymphatique
- Drainage lymphatique cardiaque
- Remodelage lymphatique
- Impact cardiaque de la dysfonction lymphatique
- Pistes thérapeutiques

Électrophysiologie et fonction contractile des myocytes
- Canaux ioniques
- Diversité – Classification des principaux canaux cardiaques
- Méthodes d'étude
- Canaux ioniques et potentiel d'action cardiaque
- Canaux ioniques et physiopathologie cardiaque
- Automatisme cardiaque
- Nœud sinusal et automatisme cardiaque
- Automatisme cardiaque chez l'embryon et différenciation du nœud sinoatrial
- Structure et propriétés du nœud sinusal
- Canaux ioniques et automatisme du nœud sinusal
- Perspectives

Voies de signalisation, régulation de la contraction et métabolisme énergétique des myocytes cardiaques et vasculaires
- Myocytes vasculaires
- Les cellules musculaires lisses vasculaires
- Voies de signalisation qui contrôlent la contraction dans les CML vasculaires
- Régulation du métabolisme énergétique
- Les voies de production d'énergie
- Flux intracellulaires de l'énergie
- Régulation du métabolisme énergétique
- Stress oxydant : implications en physiologie et pathologies cardiovasculaires
- Définition du stress oxydant
- Principales sources de ROS et rôles physiologiques
- Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires
- Conclusion
- Apoptose et mécanismes de mort cellulaire régulée
- Apoptose
- Nécrose régulée
- Mort cellulaire régulée dépendant de l'autophagie
- Conclusion

Organisations et régulations tissulaires
- Cœur et circulation coronaire
- Organisation tissulaire et régulation de la circulation artérielle coronaire
- Spasme coronaire
- Sténose coronaire stable
- Sténose coronaire instable
- Problématique du dépistage
- Conclusion
- Artères de résistance et régulation du débit sanguin tissulaire
- Tonus vasculaire vasoconstricteur
- Tonus vasculaire vasodilatateur

Communication intercellulaire à travers les vésicules extracellulaires
- Les vésicules extracellulaires comme biomarqueurs dans les pathologies cardiovasculaires
- Rôle des vésicules extracellulaires dans l'homéostasie cardiovasculaire
- Rôle des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie cardiovasculaire
- Les vésicules extracellulaires comme outils thérapeutiques dans les pathologies cardiovasculaires

Autophagie
- Autophagie et physiopathologie des vaisseaux
- Autophagie dans les cellules vasculaires
- Autophagie et pathologies vasculaires
- Autophagie et physiopathologie du cœur
- Autophagie en condition physiologique
- Autophagie en post-infarctus du myocarde
- Autophagie et post-charge de pression
- Autophagie et vieillissement

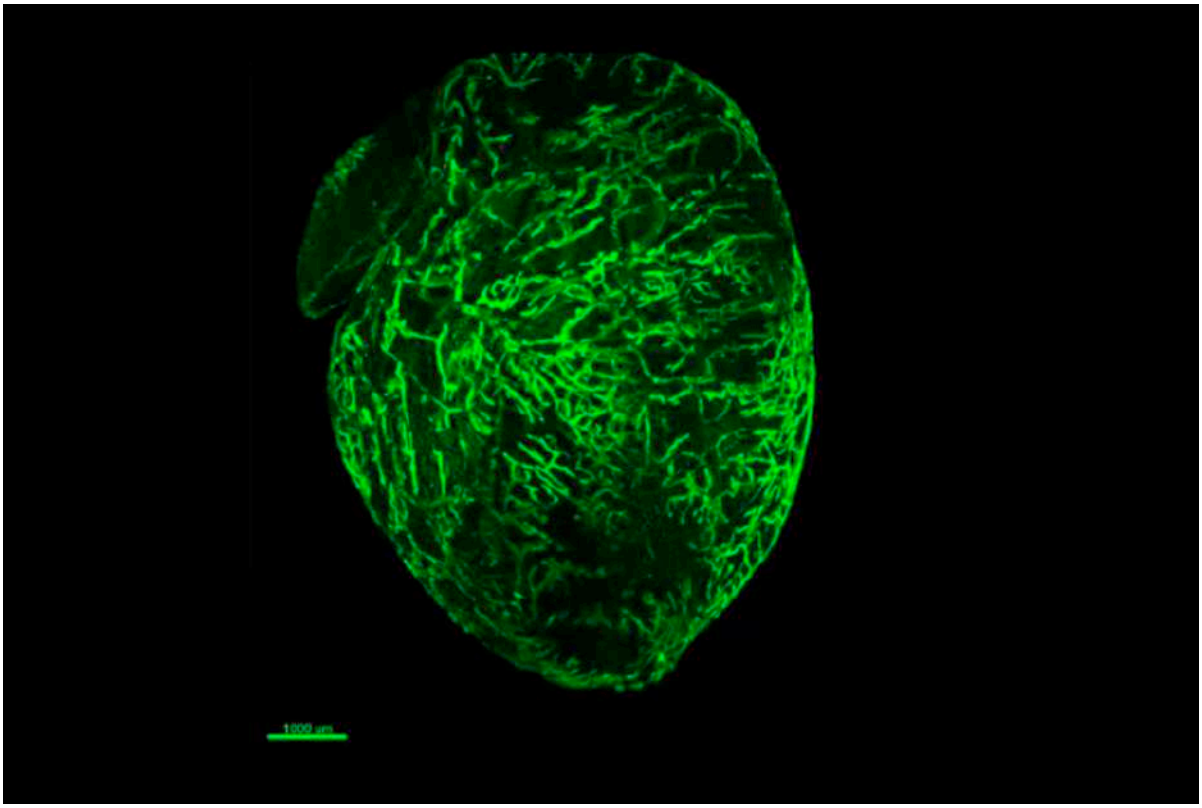
Ce chapitre concerne la recherche fondamentale *basic science* sur la biologie et la physiopathologie cardiovasculaire. Elle ne se veut pas du tout exhaustive et aborde, après une introduction, une sélection de textes sur les bases de la cardiologie moléculaire, le développement du système cardiovasculaire, l'électrophysiologie et la fonction contractile des myocytes, les voies de signalisation, régulation de la contraction et métabolisme énergétique des cellules cardiaques et vasculaires, l'organisation et régulations tissulaires, la communication intercellulaire et les mécanismes d'autophagie.

L'introduction permet de mettre en avant l'évolution de la recherche cardiovasculaire avec une augmentation croissante du nombre de données disponibles à l'échelle moléculaire, cellulaire ou de l'organe sur les phénotypes liés aux maladies cardiovasculaires, engendrant la nécessité de nouveaux métiers liés l'analyse de données massives *via* la bio-informatique et l'intelligence artificielle. Ce texte rappelle l'évolution sur un demi-siècle de la manière de traiter les problèmes de physiopathologie cardiovasculaire.

Le texte suivant sur les bases de la cardiologie moléculaire concerne les différentes approches génétiques des maladies cardiovasculaires : approche gènes candidats, familiale par analyse de liaison génétique, approche pangénomique et par séquençage de l'exome entier conclu par les avancées permettant d'aller de la recherche au diagnostic. Le texte suivant se réfère à la prise de conscience de la spécificité de la physiopathologie selon le genre femme/homme avec un récapitulatif sur le dimorphisme sexuel des pathologies cardiovasculaires. Il aborde les différences intrinsèques du fonctionnement et des dysfonctionnements du système cardiovasculaire entre les hommes et les femmes.

Dans le développement du système cardiovasculaire, le premier texte concerne la cardiogenèse puisque le cœur est le premier organe fonctionnel chez l'embryon. Il subit un remodelage complexe et le texte présente comment le tube cardiaque précoce se transforme pour former un cœur à quatre cavités. Le deuxième texte concerne la formation des vaisseaux sanguins à partir de l'assemblage de précurseurs endothéliaux pour constituer le réseau vasculaire primitif (vasculogenèse) dont l'extension constitue l'angiogenèse. Le recrutement d'autres types cellulaires pour stabiliser le réseau s'appelle l'artériogenèse. Ce texte décrit les processus de régulation ainsi que les cellules clés impliqués dans la formation des vaisseaux sanguins. Le troisième texte concerne le réseau lymphatique qui est extrêmement riche au niveau du cœur et qui est essentiel pour maintenir l'homéostasie cardiaque. Sont présentés l'organisation du réseau vasculaire lymphatique, le remodelage lymphatique appelé lymphangiogenèse, et l'implication des cellules immunitaires ainsi que l'impact cardiaque et vasculaire de la dysfonction lymphatique. Le texte est finalisé par une discussion sur la modulation de la lymphangiogenèse comme nouvelle piste thérapeutique.

La vidéo e.1.1 permet de visualiser le réseau lymphatique dans un cœur de souris adulte par imagerie en feuille de lumière après marquage par immunofluorescence avec un anticorps spécifique des lymphatiques.



Vidéo e.1.1 Riche réseau lymphatique dans un cœur de souris adulte visualisé par imagerie en feuille de lumière après marquage par immunofluorescence avec un anticorps spécifique des lymphatiques (anti-LYVE1, bleu). D. Godefroy, Inserm U1239 Rouen.

Dans l'électrophysiologie et la fonction contractile des myocytes, le premier texte concerne des généralités et la classification des principaux canaux ioniques, puis les différentes méthodes d'étude de ces canaux. Sont ensuite expliqués les différentes phases du potentiel d'action et le rôle des canaux ioniques dans le fonctionnement normal de la cellule et du tissu cardiaque. Le texte suivant concerne l'automatisme cardiaque qui est généré par les cellules « pacemaker » du nœud sinusal, phénomène précoce qui existe dès l'embryon. La structure et les propriétés du nœud sinusal sont présentées ainsi que les différents canaux participant à l'automatisme du nœud sinusal avec pour perspectives de développer des nouvelles thérapies pour les pathologies de l'automatisme cardiaque.

Le premier texte sur les voies de signalisation, la régulation de la contraction et métabolisme énergétique des cellules cardiaques et vasculaires concerne les myocytes vasculaires qui jouent un rôle déterminant dans les réponses physiologiques et pathologiques de la paroi artérielle. Les voies de signalisation majeures qui contrôlent la contraction dans les cellules musculaires lisses vasculaires sont présentées. Le texte suivant est centré sur la régulation du métabolisme énergétique cardiaque, puisque le myocarde est le tissu le plus oxydatif de l'organisme et représente près de 11 % de la consommation d'oxygène. Les différentes voies de production d'énergie ainsi que les flux intracellulaires d'énergie sont présentés, suivis d'un paragraphe sur les différents niveaux de régulation du métabolisme énergétique. Le texte suivant concerne le stress oxydant et son implication en physiologie et pathologies cardiovasculaires. Il commence par la définition du stress oxydant qui provient d'un déséquilibre entre la génération et la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ROS), puis sont présentées les principales sources de ROS et leurs rôles physiologiques. Les effets du stress oxydant dans les pathologies cardiovasculaires sont ensuite décrits en ouvrant une perspective sur le potentiel thérapeutique des antioxydants chez l'homme. Le dernier texte de cette thématique concerne l'apoptose et les mécanismes de mort régulée au niveau du cœur. Les deux voies de l'apoptose sont décrites : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, ainsi que la nécrose régulée avant d'aborder la mort cellulaire régulée dépendant de l'autophagie.

Dans l'organisation et régulations tissulaires, le premier texte présente le cœur et la circulation coronaire avec la description de l'organisation tissulaire et de la régulation de la circulation artérielle coronaire, suivie de la description du spasme coronaire, puis de la sténose coronaire stable et instable. Un paragraphe est consacré à la problématique du dépistage qui nécessite un examen invasif. Le deuxième texte concerne les

artères de résistance et la régulation du débit sanguin tissulaire. Bien qu'importantes car elles régulent la distribution sanguine dans tous les organes, elles restent peu étudiées. Ce texte présente une description des artères de résistance dont le fonctionnement peut être représenté par une balance entre le tonus vasculaire vasoconstricteur et vasodilatateur, qui est ensuite expliqué.

Il y a ensuite un texte sur la communication intercellulaire dont la notion a été bouleversée suite à la découverte des vésicules extracellulaires. Après une introduction décrivant les différents types de vésicules extracellulaires, sont présentés le potentiel de ces vésicules comme biomarqueurs dans les pathologies cardiovasculaires, leur rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire et la physiopathologie cardiovasculaire. Le dernier paragraphe décrit le potentiel des vésicules extracellulaires comme outils thérapeutiques dans les pathologies cardiovasculaires.

L'autophagie dans les vaisseaux et dans le cœur est ensuite abordée, en expliquant les mécanismes d'autophagie qui interviennent dans chaque type cellulaire, puis en décrivant l'autophagie dans les cellules vasculaires et dans les pathologies vasculaires telles que l'athérosclérose, le vieillissement vasculaire, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'anévrisme de l'aorte abdominale. L'intérêt d'étudier les mécanismes d'autophagie dans l'insuffisance cardiaque est ensuite expliqué, suivi d'un paragraphe sur l'importance de l'autophagie dans le cœur en condition physiologique. La régulation de l'autophagie est décrite, ainsi que son rôle dans certaines conditions pathologiques telles que l'autophagie en post-infarctus du myocarde, durant l'ischémie/reperfusion et dans le remodelage ventriculaire gauche, l'autophagie suite à une surcharge de pression et l'autophagie suite à un vieillissement du cœur.

Ce chapitre permet d'avoir un aperçu sur les données obtenues en recherche fondamentale dans les pathologies cardiovasculaires tout en sachant que l'évolution des techniques et des connaissances au cours des prochaines années amèneront peut-être de nouveaux concepts permettant d'envisager de nouvelles thérapeutiques ou une meilleure prévention des pathologies cardiovasculaires.

Bases de la cardiologie moléculaire

Introduction

Joel Nargeot, Claude Delcayre

La cardiologie moléculaire étudie les composants physiologiques du système cardiovasculaire et les variations de leurs propriétés lors de la pathologie. L'approche réductionniste, qui a longtemps dominé la recherche biomédicale, a permis d'identifier de nombreux éléments responsables de phénotypes cellulaires spécifiques et de maladies humaines. Néanmoins, l'intégration de ces résultats biochimiques à l'échelle de l'organe ou de l'organisme se heurtait à l'incapacité de traiter pleinement ces données complexes. Les progrès très récents du traitement informatique de données massives offrent de réelles possibilités de comprendre les maladies humaines, d'identifier les biomarqueurs diagnostiques pertinents, et de développer des traitements. Ces espoirs reposent toutefois sur une réflexion *a priori* et *a posteriori*, qui risque de manquer devant l'avalanche des résultats et la pression de publication. Cette introduction rappelle l'évolution sur un demi-siècle de la manière d'aborder et de traiter les problèmes de physiopathologie cardiovasculaire.

L'ère des protéines

En 1960, la cardiologie moléculaire se résumait à la biochimie des protéines, en particulier des protéines contractiles en raison de leur abondance et de leur rôle dans la pompe cardiaque. On connaissait des différences de séquence entre les principales protéines contractiles du cœur et des muscles squelettiques rapides ou lents, mais les significations de ces différences n'étaient pas clairement établies. L'activité ATPase calcium- et magnésium-dépendante de la myosine, dont dépend sa liaison avec l'actine, est déterminante pour l'activité musculaire.

Barany, en 1967, établit une relation entre cette activité et la vitesse maximale de raccourcissement à charge nulle (Vmax) des fibres musculaires squelettiques d'espèces diverses, et le laboratoire de Bernard Swynghedauw montre que l'activité Ca^{2+}-ATPase de la myosine cardiaque est d'autant plus élevée que l'animal est petit, et corrélée à la Vmax des fibres cardiaques.

En 1962, Alpert et Gordon observent une diminution d'activité ATPase myofibrillaire, et de Vmax, dans le cœur humain défaillant, retrouvée dans l'hypertrophie cardiaque compensée. En fait, la diminution de Vmax est une adaptation à la surcharge de travail imposée, pour maintenir le rendement énergétique

musculaire optimal. Comment expliquer cette diminution car une question clé concerne les changements moléculaires dans l'hypertrophie cardiaque ?

La mise en évidence de deux isoformes de myosine cardiaque, nommées V1 et V3 [1], dans un cœur de rat hypertrophié indique une relation entre l'apparition de l'isoforme V3, d'activité enzymatique inférieure à V1, et la diminution d'activité globale de la myosine du cœur remodelé. Est-ce la réponse à toutes les questions ? Non, car la myosine de cœur humain adulte ne contient que la forme V3 et il faudra invoquer d'autres mécanismes pour expliquer son adaptation à l'augmentation de sa masse. Mais cette observation stimule la recherche de modifications sur d'autres protéines contrôlant les flux calciques et sodiques, la transduction du signal, la réponse aux hormones, le métabolisme énergétique, les liaisons intercellulaires, la mise en place de la matrice extracellulaire, etc.

Il est logique à ce stade de penser que l'adaptation concerne l'ensemble des protéines cardiaques, et la recherche d'un *master gene* (un ou plusieurs) est lancée.

L’apogée des canaux ioniques

À titre d'exemple, il est intéressant de décrire les progrès de l’électrophysiologie cardiaque, une discipline un peu oubliée maintenant mais qui a connu un grand essor suite aux enregistrements du potentiel d’action cardiaque par Coraboeuf et Weidmann [2] et par l’application au muscle cardiaque [3] de la « théorie ionique » établie par Hodgkin et Huxley (Prix Nobel de Médecine 1963) sur l’axone de calmar. Le développement des techniques de potentiel imposé sur préparations multicellulaires cardiaques a permis d’identifier les canaux ioniques responsables du potentiel d’action (fig. 1.1). Ces études ont été réalisées par la technique de la double microélectrode ou par celle de double séparation de saccharose. Elles ont permis l’enregistrement et la caractérisation des canaux sodiques responsables de la dépolarisation rapide du potentiel d’action, des canaux calciques responsables du plateau [4] et des canaux potassiques qui assurent une repolarisation retardée, ces derniers en particulier par les groupes de Noble [3], Coraboeuf [2] et Carmeliet [5].

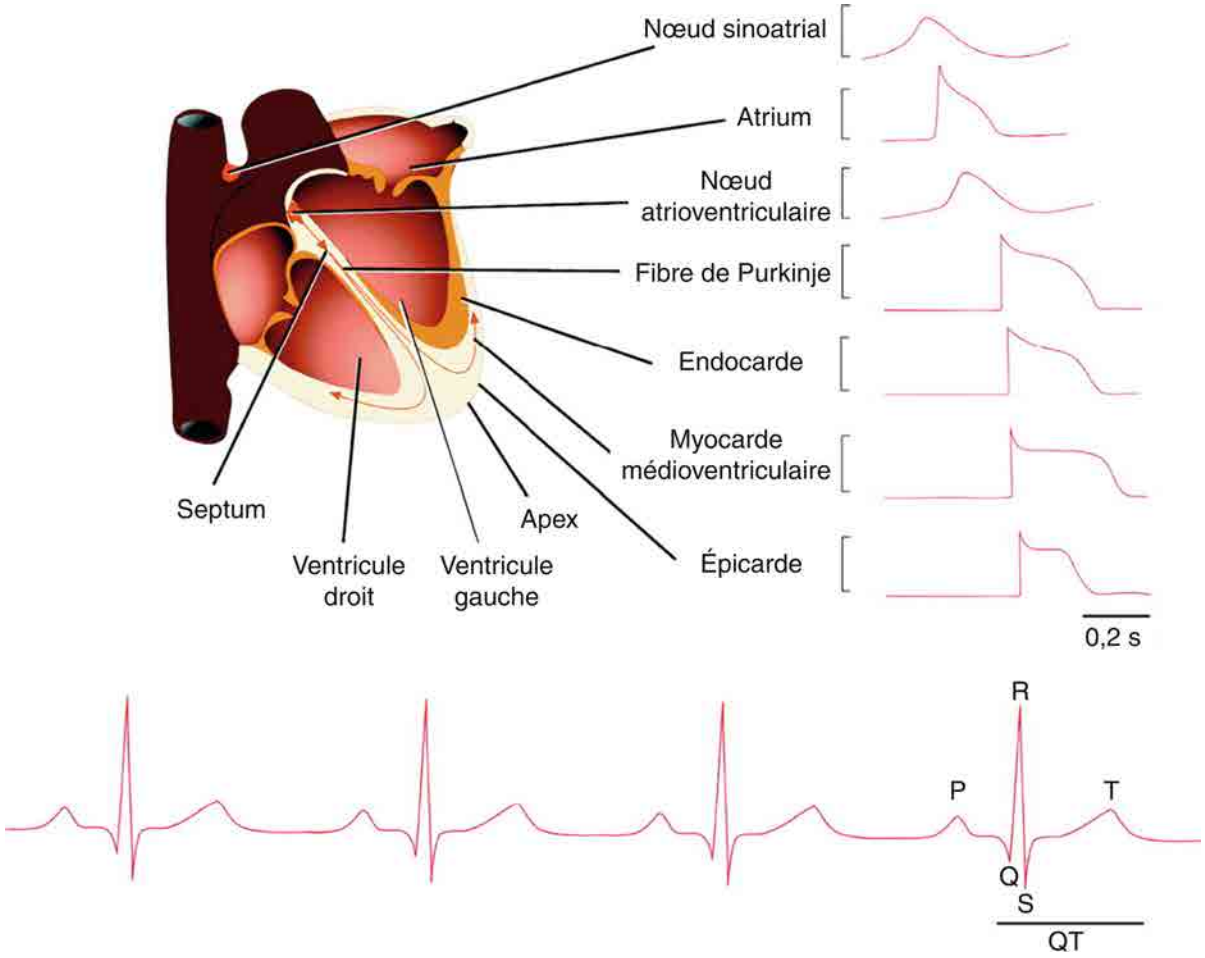


FIG. 1.1 L'électrocardiogramme explore les canaux ioniques.
Le tracé final de l'ECG est la résultan te des potentiels d'action (PA) des différentes zones du cœur. Chacun de ces PA résulte de l'activité des canaux ioniques spécifiquement distribués dans chaque zone. Les mutations dans la séquence des canaux à l'origine de maladies génétiques ont un effet plus ou moins prononcé sur le décours du PA et, en conséquence, sur l'ECG. Nerbonne JM, KassRS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev 2005 ; 85 : 1205-53. ©The American Physiological Society (APS). All rights reserved.

Les découvertes qui ont fait suite sont liées à des avancées technologiques telle celle du *patch clamp* qui a permis l'enregistrement des canaux ioniques sur des cardiomyocytes dissociés à partir de divers tissus cardiaques. Neher et Sakmann recevront d'ailleurs le prix Nobel de Médecine en 1991 pour cette innovation. L'utilisation de toxines spécifiques, comme la tétrodotoxine qui a ouvert la voie, permettra de révéler leur diversité fonctionnelle. Fondamentalistes et cliniciens collaboreront pour ces recherches et les premiers travaux de l'analyse des courants ioniques sur des cellules cardiaques humaines seront publiés [6]. Le développement de programmes cardiovasculaires translationnels sera d'ailleurs à l'origine de la création du GRRC (Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire).

Cette période des années soixante verra également la réorganisation du système de recherche biomédicale français avec la création de centres hospitaliers et universitaires (CHU) en 1958, de l'Inserm en 1964, et des laboratoires associés CNRS-Université en 1966. Cependant, la communauté expérimentale en recherche cardiovasculaire est réduite à ce moment-là. Ce sera l'unité Inserm (U2 – Pathologie cardiovasculaire) dirigée par Pierre-Yves Hatt de 1965 à 1985 qui va jouer un rôle moteur dans l'essor de la cardiologie moléculaire avec, notamment, la création de nouvelles unités par ses médecins et chercheurs. Les mécanismes de l'hypertension et le rôle du système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA) étudiés dans l'unité 36 de Pierre Corvol intéressent les cardiologues, et la biologie vasculaire va émerger par le rôle du NO (monoxyde d'azote), des agressions endothéliales et de l'angiogenèse.

L'ère des acides nucléiques

En 1961, Jacob et Monod proposent que les gènes portés par l'ADN sont transcrits en ARNm, qui sont eux-mêmes traduits en protéines. À la fin des années soixante-dix, soit « seulement » 20 ans après leurs premiers travaux, l'utilisation de la chimie des acides nucléiques va se répandre dans les laboratoires. En effet, l'obtention d'ARN en quelques heures avec un matériel simple permet la quantification relative des ARNm dans un laboratoire standard [7]. Certes, les résultats d'un *Northern blot* se font attendre plusieurs jours mais l'accès à des molécules de faible abondance est maintenant permis. Les modèles de surexpression ou d'invalidation d'un gène deviennent abordables pour les laboratoires spécialisés en « biologie moléculaire », et induisent des découvertes importantes. Il faut remarquer que les travaux expérimentaux sont majoritairement réalisés sur des animaux mâles, ce qui est un biais majeur car on sait que la biologie des maladies cardiaques diffère selon le sexe [8]. L'apparition des ordinateurs personnels puis d'internet au début des années quatre-vingt est décisive pour la diffusion de l'information scientifique et l'analyse des expériences. L'identification de mutations sur des protéines cardiaques va permettre de comprendre les causes de cardiopathies majeures, et de donner l'espoir d'un traitement. La circulation des informations sur les découvertes faites dans d'autres disciplines va permettre alors au champ de la cardiologie moléculaire de s'élargir d'autant.

La biochimie apporte une base structurale aux canaux ioniques jusqu'alors considérés comme des pores membranaires sensibles au voltage et ayant une spécificité ionique. La combinaison entre biochimie et biologie moléculaire va aboutir au clonage des protéines constituant les canaux ioniques, à commencer par le canal sodique [9] puis le canal calcique cardiaque. Suivront les clonages par homologie des autres familles incluant de nouvelles familles de canaux ioniques comme :

- les canaux potassiques K2P (deux domaines forment le pore) ;
- les canaux ASIC (*Acid-Sensing Ion Channels*) sensibles au pH ;
- les canaux HCN (*Hyperpolarisation-Activated-Channels*) codant pour le courant I_f (dit *funny current*) qui jouent un rôle majeur dans le pacemaker cardiaque ;
- les canaux TRP (*Transient Receptor Potential*) et mécanosensibles, etc.

Les études structurent – fonction de courants ioniques recombinants sont réalisées par électrophysiologie dans des modèles d'expression comme l'ovocyte de xénope (double micro-électrode) ou dans des lignées cellulaires comme les cellules HEK293 (*patch clamp*). Ces lignées cellulaires de mammifères serviront de cellules hôtes pour transfecter les ADNc codant des canaux ioniques, et permettront l'analyse détaillée des propriétés biophysiques et pharmacologiques des courants ioniques recombinants et leur régulation. Ces travaux définissent les canaux ioniques comme des complexes protéiques formés de l'assemblage d'une ou plusieurs sous-unités. De plus, leur diversité provient des combinaisons de différentes isoformes pour chacune des familles de canaux ioniques, en particulier pour les canaux potassiques. Le développement en parallèle des techniques de génétique moléculaire et de séquençage conduit à l'identification de mutations de la séquence des canaux ioniques dans des pathologies cardiaques. Les modifications de l'activité du canal muté ont des répercussions sur l'électrocardiogramme et sont corrélées à des pathologies cardiaques héréditaires, l'exemple typique étant le syndrome du QT long qui peut d'ailleurs résulter de mutations sur divers types de canaux ioniques (sodique, calcique ou potassique) qui, *in fine,* induisent un allongement similaire de l'intervalle QT.

Dès lors, le développement de modèles murins où un gène cible a été inactivé par recombinaison homologue connaît un essor considérable, avec l'espoir de pouvoir décoder la fonction de chaque gène et de trouver une pathologie associée. Ces études *in vivo* ont permis d'obtenir des informations physiopathologiques essentielles dans un certain nombre de cas : dans des maladies génétiques où une mutation ponctuelle reproduit une pathologie donnée comme celle du long QT [10] du syndrome de Brugada ou dans la compréhension des mécanismes physiologiques comme l'identification des canaux ioniques impliqués dans le pacemaker cardiaque grâce au développement de modèles murins appropriés [11]. Cependant, ces modèles *in vivo* ont aussi des limites liées à des systèmes de compensation par des gènes de la même famille ou de fonction similaire. De plus, certains gènes ont une fonction vitale lors du développement (parfois différente de celle de l'âge adulte) et leur inactivation létale chez l'embryon ne permet pas d'atteindre l'âge adulte. Ce verrou a été contourné grâce au perfectionnement des techniques de biologie moléculaire en réalisant des inactivations dites conditionnelles (*knockout*) qui suppriment l'activité du gène à l'âge adulte, sous contrôle d'un promoteur inductible (tamoxifène, doxycycline, etc.) permettant de contrôler, dans le temps et de façon réversible, son expression.

On doit aussi souligner les progrès considérables des dernières années en imagerie cellulaire et tissulaire et le développement de sondes fluorescentes comme la *Green Fluorescent Protein* (GFP) qui permettent, en complément des aspects fonctionnels, de visualiser et quantifier des données de localisation, de niveau d'expression, et d'interaction entre gènes ou entre protéines.

Problématiques actuelles et perspectives ? L'ère « omique » et des données massives

Les étapes suivantes sont liées aux découvertes importantes qui se sont succédé et dont la cardiologie moléculaire va bénéficier. La PCR (*Polymerase Chain Reaction*), inventée en 1983, devient accessible aux chercheurs une dizaine d'années plus tard ; les ARN interférant sont découverts en 1990, les micro-ARN non codants en 1993. De même, la publication de la première carte du génome complet humain est faite en 2001 et, en 2012, Isabelle Charpentier et Jennifer Doudna identifient le complexe enzymatique Crispr-Cas9 capable d'éditer précisément et « facilement » l'ADN [12].

Dans les pathologies cardiaques acquises, les approches transcriptomique et protéomique établissent un spectre de gènes et de protéines dont l'expression varie selon les conditions physiologiques ou la pathologie. Les *micro-arrays* sont apparus à la fin des années quatre-vingt-dix, mais leur analyse, qui se cantonnait au début à afficher des taches rouges ou vertes (augmentation ou diminution de l'abondance d'un ARNm), ne devient informative qu'avec le développement de logiciels dédiés associés à des ordinateurs puissants. L'exploitation de ces données par des analyses bio-informatiques qui prennent en compte des réseaux de gènes permet de mettre en évidence tous les liens entre une famille de gènes et une pathologie (fig. 1.2). De plus, l'épigénétique, qui apporte un contrôle de l'activité des gènes, est de plus en plus considérée comme source de maladies cardiaques, en particulier dans le cas des malformations cardiaques congénitales.

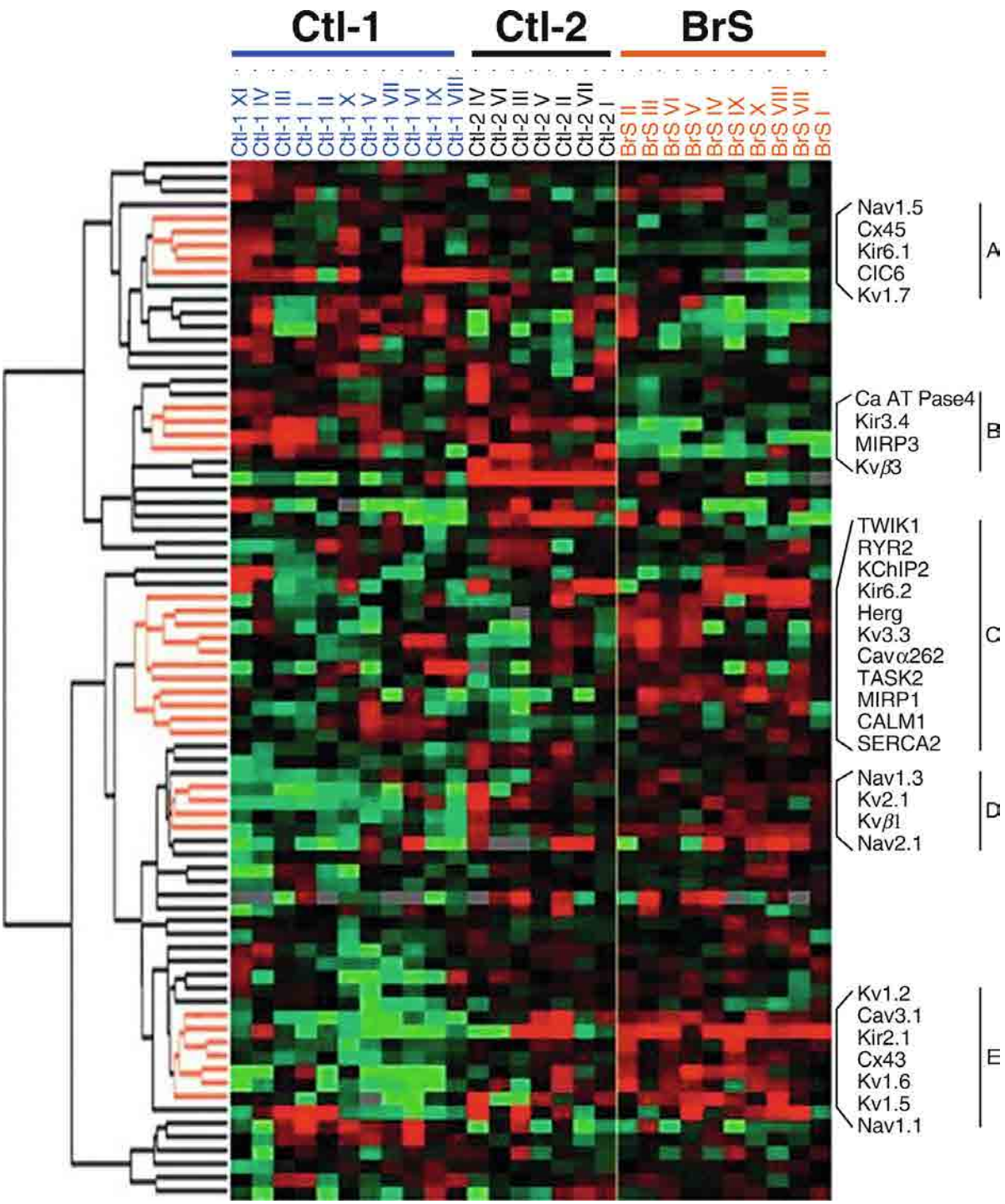


FIG. 1.2 Signature transcriptionnelle spécifique des canaux ioniques de patients atteints du syndrome de Brugada.

Analyse d'échantillons cardiaques par classification hiérarchique appliquée à 77 gènes impliqués dans l'activité électrique cardiaque et à 28 échantillons cardiaques provenant de sujets témoins (Ctl-1), de cœurs explantés (Ctl-2), et de patients atteints du syndrome de Brugada (BrS). Les échantillons se regroupent selon leurs similitudes d'expression des gènes, les profils d'expression les plus similaires se trouvant les plus proches les uns des autres. Une séparation claire est observée entre les patients Brugada et les deux groupes d'échantillons témoins. Cinq groupes de gènes orchestrent cette discrimination. Les gènes des groupes A et B ont une expression plus faible chez les patients Brugada par rapport aux contrôles, alors que les gènes des groupes C, D et E ont une expression plus élevée. Gaborit N, Wichter T, Varro A, et al. Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. Eur Heart J 2009 ; 30 : 487-96. Avec la permission d'Oxford University Press.

La translation de l'animal vers la clinique humaine reste un problème que l'on attribue souvent aux comorbidités associées à la pathologie avec des patients âgés par rapport à des études précliniques sur des animaux jeunes et sains. Ainsi, le domaine de la cardioprotection post-infarctus a fait l'objet de nombreuses études et permis l'identification de cibles thérapeutiques potentielles, en particulier mitochondriales, mais la translation de l'animal (même du gros animal) vers l'homme n'a pas abouti à des traitements validés à ce jour. En revanche, ce fut un réel succès pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes du récepteur AT1, les bêtabloquants et les inhibiteurs du récepteur des minéralocorticoïdes. La fibrose cardiovasculaire qui s'installe chez le sujet âgé ou hypertendu est une cible, mais les inhibiteurs de métalloprotéases, peu spécifiques, induisent des effets secondaires importants. L'effet profibrosant des hormones vasoactives (catécholamines, angiotensine 2, aldostérone, etc.), mis en évidence dès les années quatre-vingt, a fait l'objet de plusieurs essais cliniques qui ont montré le bénéfice de leur inhibition [13]. L'efficacité et la sûreté de ces médicaments sont telles qu'il devient difficile, et financièrement risqué, d'identifier de nouvelles cibles et de développer des médicaments qui auraient une valeur ajoutée suffisante pour justifier leur mise sur le marché.

Il reste de nombreuses questions de pathologie cardiaque encore sans réponse. Entre autres, on ne comprend toujours pas le passage de l'hypertrophie compensée à l'insuffisance cardiaque, ni l'impossibilité d'hyperplasie des myocytes adultes. De nouveaux modèles comme le poisson zèbre connaissent des développements considérables pour l'étude des pathologies cardiaques, vu la rapidité des manipulations génétiques dans ce modèle qui a aussi la particularité de régénération des cardiomyocytes à l'âge adulte. L'étude de ces mécanismes suscite un grand intérêt pour des applications chez l'homme, notamment en médecine régénérative. Le premier essai thérapeutique de colonisation d'un cœur infarci par des myoblastes injectés montrait une amélioration des propriétés cardiaques du patient probablement due à un effet paracrine et non à leur transformation en myocytes. Divers types cellulaires ont ensuite été utilisés incluant les cellules non cardiaques dérivées de la moelle osseuse (MSC) ou des cellules-souches cardiaques induites (iPSC) mais le faible taux d'intégration des cellules injectées dans le myocarde associé à leur mortalité rapide dans le tissu explique probablement la faible re-muscularisation du myocarde. L'effet thérapeutique de ces cellules : pro-angiogénique, anti-inflammatoire et immunomodulateur serait probablement lié à des effets paracrines suite à leur injection et leur activation au site de la lésion plutôt qu'à un remplacement des cellules musculaires suite à leur ancrage. Leur intégration dans des structures biodégradables qui prolonge la présence de ces cellules permet aussi d'améliorer cette thérapie cellulaire cardiaque. Ces approches, au sein même d'études cliniques [14], nécessitent la compréhension des facteurs déterminant le phénotype cellulaire et l'analyse de leur sécrétome pour des applications thérapeutiques (fig. 1.3).

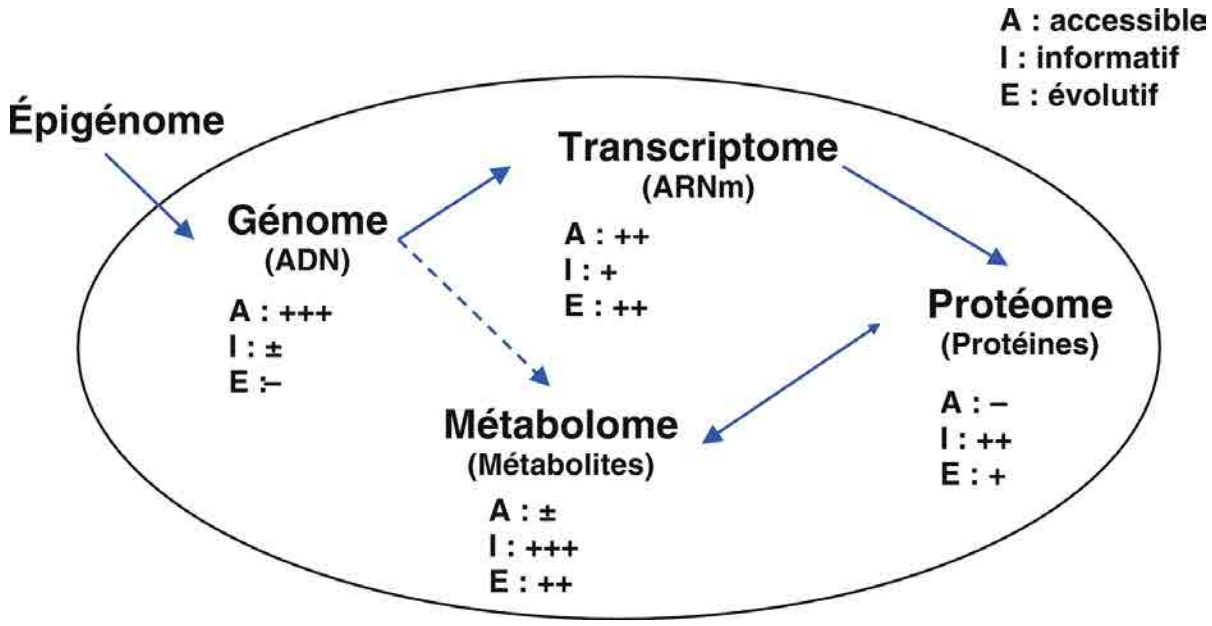


FIG. 1.3 **Les données massives sont-elles informatives ?**
La description de l'état d'une cellule ou d'un tissu repose sur la connaissance des variations d'abondance de ses constituants. Les acides nucléiques bénéficient de l'amplification sélective par PCR, ce qui les rend facilement accessibles. L'ADN ne changera pas (ou très peu) en fonction des conditions extérieures, tandis que les ARNm évoluent vite. La compréhension des mécanismes sera d'autant plus complète que l'on se rapproche des protéines. Malheureusement, ce sont les plus difficiles à mesurer.

Approches génétiques des maladies cardiovasculaires

Florence Kyndt, Aurélie Thollet, Jean-Baptiste Gourraud, Vincent Probst

On distingue habituellement les maladies monogéniques des maladies génétiques « complexes ». Les maladies monogéniques suivent un modèle « simple » : l'altération au niveau d'un gène est nécessaire et suffisante pour s'accompagner de l'apparition de la maladie (exception faite des mutations à pénétrance non complète). Par opposition, dans les maladies génétiques complexes (maladies « multifactorielles »), il s'agit d'un déterminisme génétique polygénique : de nombreuses altérations au niveau de nombreux gènes sont les déterminants multiples de la maladie.

La distinction entre les deux est finalement artificielle car, entre la mutation d'un gène qui explique toute la variance du trait phénotypique dans une maladie monogénique et une affection multifactorielle dont la composante génétique résulte d'une myriade de variants génétiques à effets faibles, il existe un *continuum* de situations qui expliquent les atteintes de sévérité variable (fig. 1.4).

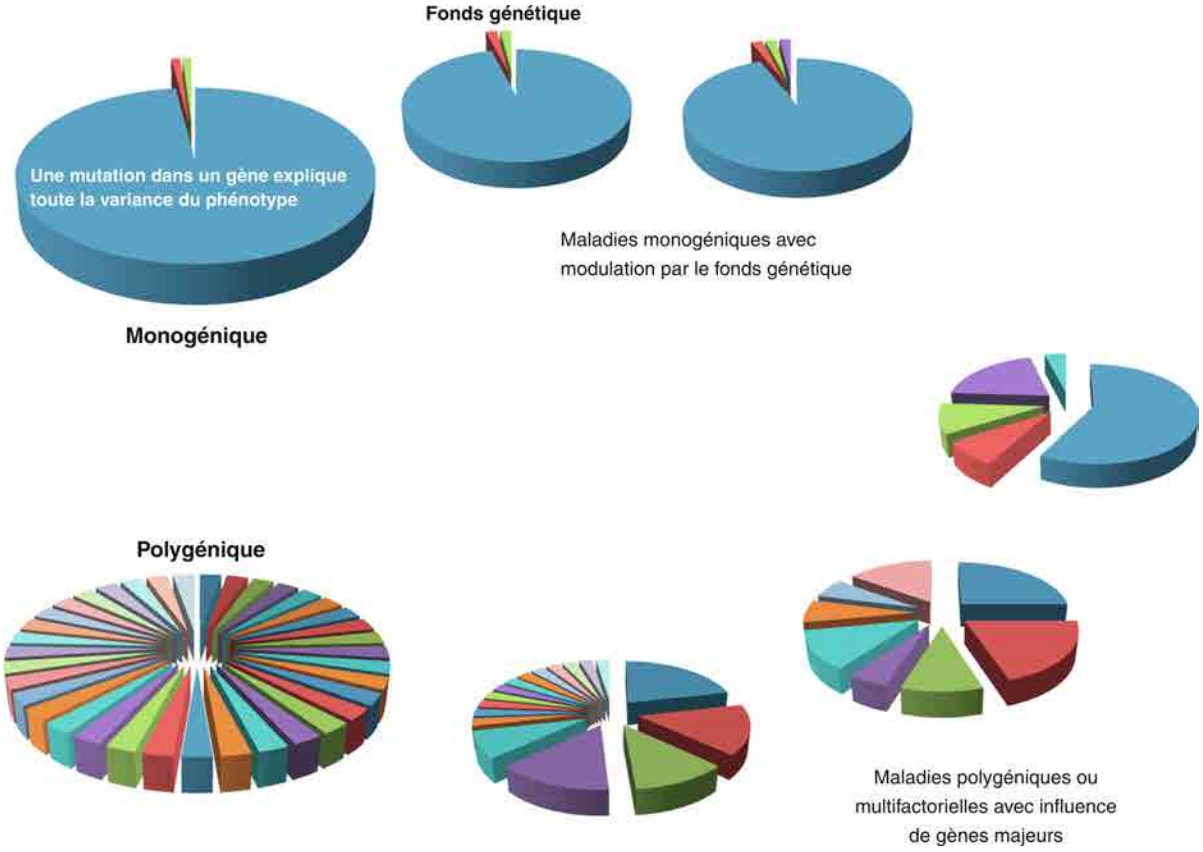


FIG. 1.4 **Maladies monogéniques et maladies polygéniques.**

Le premier gène de syndrome de Brugada (SBR), *SCN5A*, codant le canal sodique cardiaque NaV1.5, a été identifié par une approche gène candidat. Actuellement, 24 gènes sont référencés dans cette pathologie mais seulement deux (*GPD1L* et *KCNAB2*) ont été identifiés par une approche familiale [15]. D'autre part, alors qu'elle était considérée comme une maladie mendélienne monogénique, une étude d'association récente a montré que cette pathologie suivait un modèle génétique plus complexe, associant la combinaison de variants rares et fréquents ayant différents effets influençant le risque de développer la pathologie [16].

Nous développons successivement ces différentes approches.

Approche par gènes candidats

Cette stratégie consiste à rechercher et analyser les variants génétiques dans des gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la pathologie en question. Elle repose sur une bonne connaissance de la physiologie et de la fonction du gène analysé et de ses interactions avec les autres partenaires impliqués dans la même voie métabolique qui pourrait être incriminée dans la pathologie.

Cette approche présente le défaut de ne pouvoir cibler et analyser que les gènes dont la fonction est connue et qui présente un rapport *a priori* évident avec la pathologie.

D'autre part, pour s'affranchir des faux positifs, elle doit reposer sur la mise en évidence d'un enrichissement statistiquement significatif de variants dans un gène chez les malades par rapport à des témoins. Ces analyses sont maintenant facilitées par la caractérisation de variants rares dans des populations témoins, stratifiée par groupes de population (projet 1 000 génomes, ESP, ExAC, GnomAD, FrEx). Deux études récentes ont pu ainsi remettre en question la quasi-totalité des gènes identifiés par approche par gènes candidats dans le SBR [17, 18].

Approche familiale par analyse de liaison génétique (approche génome entier)

C'est une approche très puissante de génétique inverse qui fait abstraction de toute hypothèse physiopathologique initiale, contrairement à une approche par gènes candidats. Cette méthode permet d'estimer la liaison génétique entre un marqueur génétique et le gène responsable d'un phénotype.

Cette technique avait été développée il y a quelques années grâce au développement de carte génétique de très haute résolution, fondée sur le polymorphisme d'un grand nombre de locus microsatellites hautement informatifs et couvrant l'ensemble du génome humain à raison d'un marqueur tous les 2 à 10 centimorgans (cM).

Les analyses de liaison génétique permettent de déterminer un intervalle de quelques centimorgans (quelques millions de paires de bases) à l'intérieur duquel le gène causal se situe avec une probabilité élevée. Il s'agit, dans ce cas, d'une distance génétique calculée à partir des méioses informatives où l'on a constaté une coségrégation du marqueur et de la maladie et du nombre de recombinaisons observées entre le locus de la maladie et celui du marqueur dans une ou plusieurs familles atteintes de la même maladie.

La liaison génétique est exprimée par le *lod score*, Z, qui est le logarithme des probabilités que les locus soient liés plutôt que non liés. Pour un test unique, les *lod scores* de + 3 et -2 sont les critères pour une liaison ou une exclusion.

La puissance de cette approche a permis de localiser un grand nombre de locus morbides tels que le premier gène de cardiomyopathie hypertrophique sur le chromosome 14q1 en 1989 [19].

Cette analyse de liaison est très efficace mais, pour qu'elle atteigne un bon niveau de signification, il faut disposer d'un nombre élevé de méioses, ce qui implique une famille étendue avec plusieurs générations d'individus atteints. Selon le type de pathologies étudiées, les difficultés sont nombreuses : la petite taille des familles, la létalité précoce, le diagnostic clinique parfois difficile ou la pénétrance incomplète. Les autres inconvénients sont une localisation très imprécise de la (des) mutation(s), une faible sensibilité aux effets modestes des facteurs génétiques et une focalisation sur un sous-type de la maladie ; cette technique s'applique donc principalement aux maladies monogéniques.

Récemment, les nouvelles technologies génomiques à haut débit ont permis d'accéder à des centaines de milliers (voire plus d'un million) de marqueurs génétiques : les polymorphismes d'un seul nucléotide (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) qui figurent maintenant parmi les plus utilisés. Ces technologies, appelées puces SNP, ont ouvert la voie aux études d'association pangénomiques familiales et à la recherche des déterminants génétiques impliqués dans les maladies génétiques « complexes ».

Approche par étude d'association (GWAS : *Genome-Wide Association Study*)

Cette approche recherche une association statistiquement significative entre la présence d'un variant génétique et celle de la maladie ou d'un trait phénotypique. En cas d'association, le variant en question peut être l'un des déterminants génétiques de la maladie ou bien être en déséquilibre de liaison (LD : *Linkage Disequilibrium*) génétique avec l'un des déterminants génétiques de la maladie. Le LD est une association non aléatoire de déterminants génétiques (allèles ou variants) dans une population.

Les analyses peuvent être des études cas-témoins qui consistent à comparer la fréquence d'un marqueur génétique chez les sujets atteints et chez les témoins. L'analyse statistique est fondée sur la différence de fréquence de chaque génotype ou de chaque allèle au locus considéré entre les cas et les témoins (fig. 1.5). Le prérequis de cette analyse est que les cas et les témoins soient choisis au hasard dans une population homogène, sans critères de sélection autres que ceux correspondant à la maladie. Le marqueur génétique utilisé peut être un polymorphisme sans relation causale avec la pathologie ou bien une variation dans un gène candidat. L'un des problèmes majeurs des études cas-témoins est la possibilité de résultats positifs dus, non pas à une relation réelle entre le marqueur analysé et la pathologie, mais à un biais de sélection des deux groupes lorsque le groupe étudié et le groupe contrôle sont tirés de deux sous-populations génétiquement distinctes.

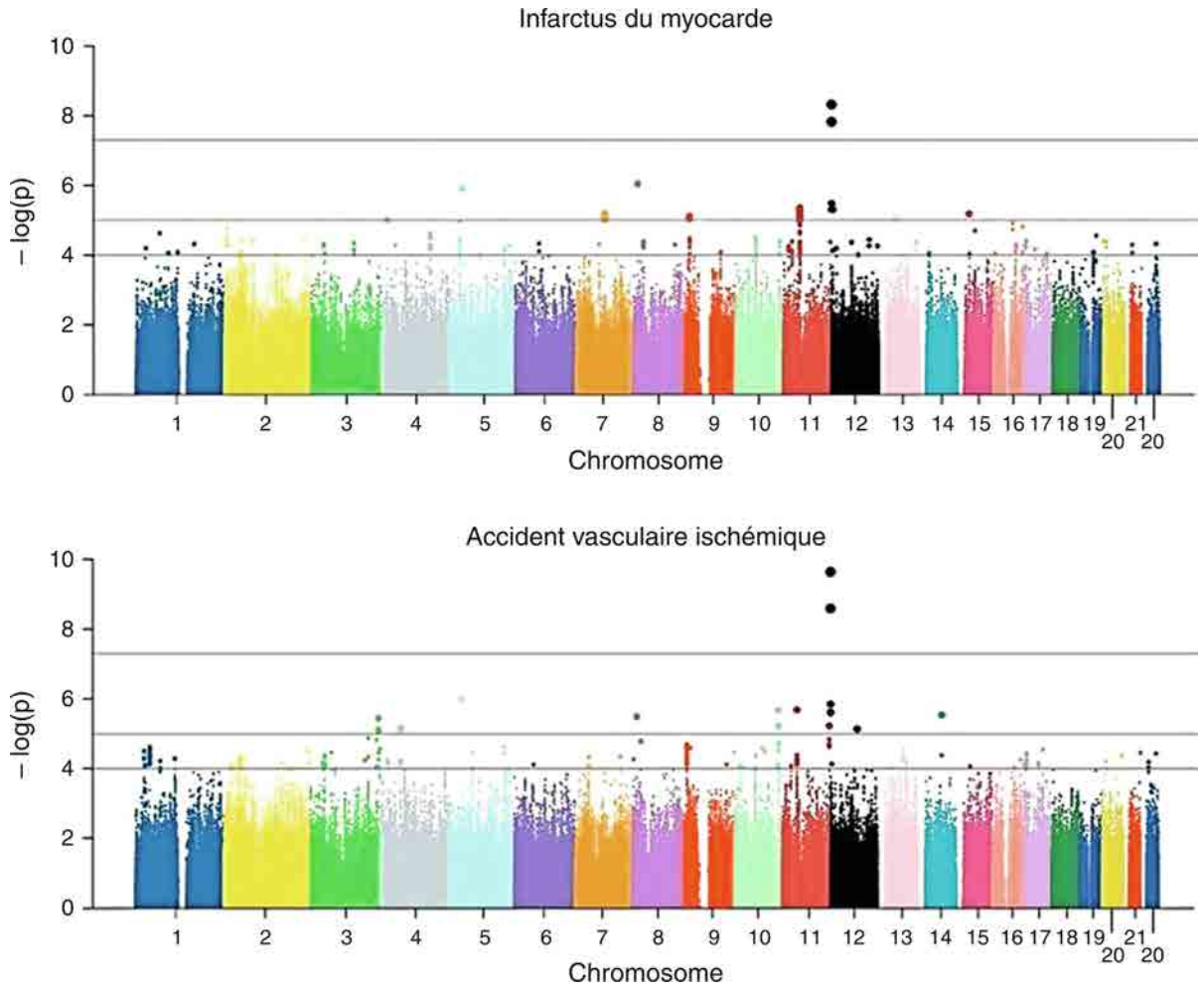


FIG. 1.5 Étude GWAS.
Manhattan plot montrant l'association des SNP avec l'infarctus du myocarde dans une étude d'association comportant 1 544 cas parmi une cohorte de 19 602 sujets. Graphe pangénomique des intensités de signal montrant les valeurs p d'association de chaque SNP avec le phénotype étudié, en fonction de leur position sur le génome. Au sein de chaque chromosome (axe des abscisses), les résultats du GWAS sont représentés de la gauche vers la droite en débutant à la partie p-terminale de chaque chromosome. Sur l'axe des ordonnées, l'unité est –log(p), c'est-à-dire que la valeur 8, par exemple, correspond à un $p = 10^{-8}$, la valeur 4 à un $p = 10^{-4}$. La ligne en pointillé représente le seuil de significativité pangénomique de $p = 5 \times 10^{-8}$; dans cet exemple, un seul SNP sur le chromosome 12 est associé avec la maladie à une valeur $p < 5 \times 10^{-8}$. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al. Genomewide association studies of stroke. N Engl J Med. 2009 ; 360 : 1718-28. Reproduit avec l'autorisation de Massachusetts Medical Society.

La méthode GWAS pourrait sembler « la » méthode définitive susceptible de repérer tous les déterminants génétiques d'une maladie, compte tenu de sa haute densité de couverture du génome. Néanmoins, la méthode souffre d'un certain nombre de limites ; en effet, seuls les SNP présentant une association très fortement significative pourront être considérés comme étant très vraisemblablement associés à la maladie. Une manière de contourner ce problème est de travailler sur des effectifs pléthoriques de patients et de témoins. C'est l'une des raisons pour laquelle il n'est pas rare que des études GWAS incluent un grand nombre de sujets.

L'intérêt dans la pratique médicale courante reste limité car les polymorphismes génétiques le plus souvent identifiés jusqu'ici ont habituellement des effets de taille modeste, avec des *odds ratios* inférieurs à 1,5, le plus souvent entre 1,1 et 1,3. De plus, le phénotype est dépendant du cumul des polymorphismes, ce qui limite encore l'intérêt dans la prise en charge des patients.

La méthode GWAS présente la tendance à faire l'impasse sur les variants génétiques rares. Cependant, il est manifeste que certains variants génétiques rares jouent un rôle non négligeable de la susceptibilité génétique dans les maladies multifactorielles.

Approche par séquençage de l'exome ou génome entier

Une approche récente permet d'identifier à la fois les variants fréquents et rares. Il s'agit de la méthode *Whole Exome Sequencing* (WES) qui permet d'identifier en théorie la quasi-totalité des variations de séquences qui existent au niveau des séquences codantes (exome).

À côté de cette approche a été développé le *Whole Genome Sequencing* (WGS) dont les avantages sont, hormis de couvrir aussi les régions non codantes parmi lesquelles il existe des variations pathogènes, d'offrir une qualité de séquençage plus homogène et de faciliter la recherche des grands réarrangements. L'inconvénient réside dans le coût encore plus élevé.

Ces approches sont bien adaptées à la caractérisation des variants rares qui étaient un peu laissés pour compte par la méthode GWAS.

Autres approches

Parallèlement aux variations accessibles par les méthodes habituelles de séquençage et de GWAS, d'autres types de variations ont été découverts, tels que les grands réarrangements encore appelés CNV (*Copy Number Variation*) détectables par des méthodes quantitatives (MLPA [*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*], QPCR [Quantitative *Polymerase Chain Reaction*], WGS) [20].

D'autres couches de complexité ont également été découvertes, telles que l'expression de micro-ARN, l'épigénétique, les variations de recombinaison génétique en rapport avec des distorsions de transmission [21], les variations conformationnelles de la chromatine qui modulent aussi l'expression génétique (fig. 1.6) [22].

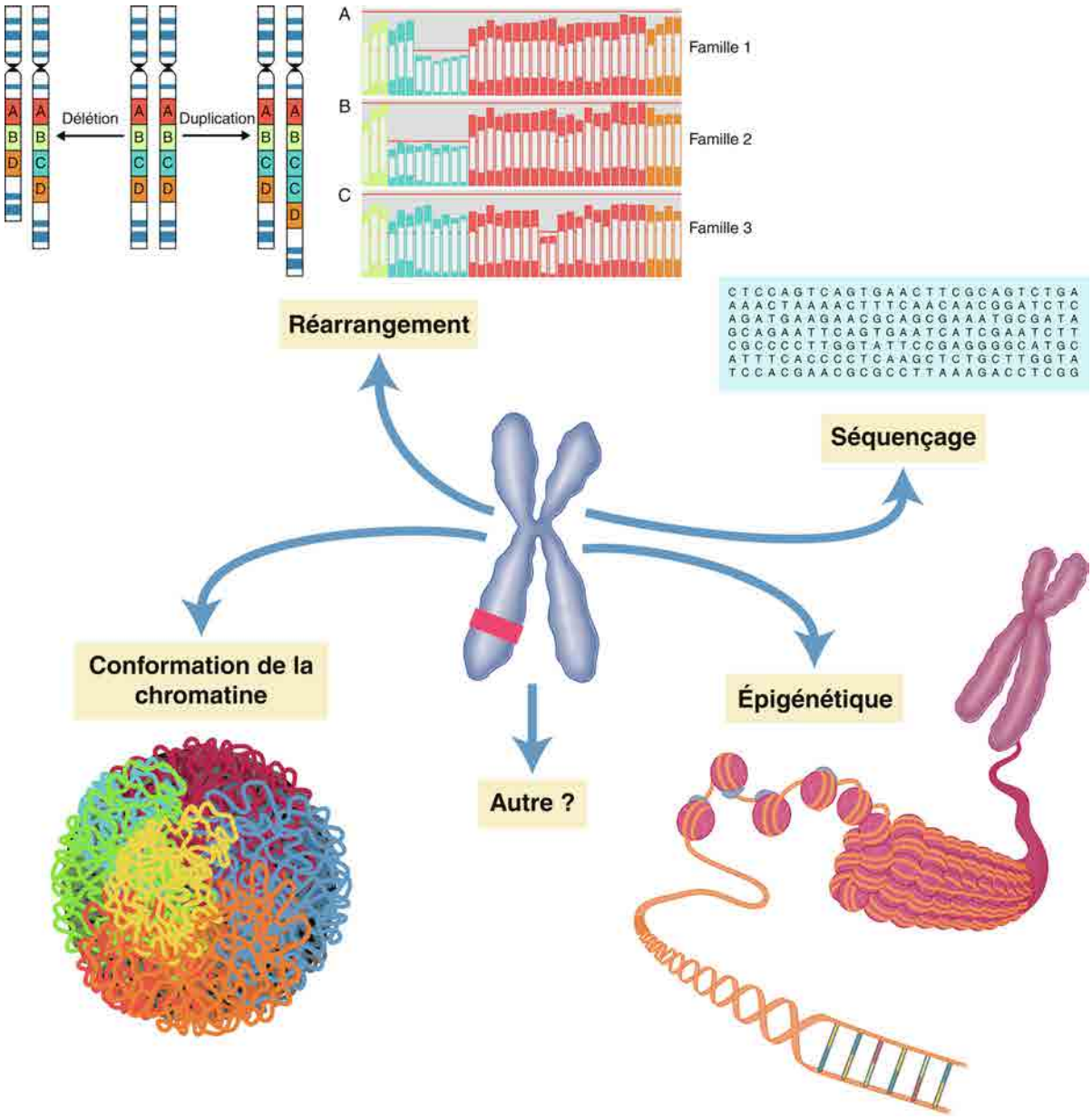


FIG. 1.6 **Héritabilité manquante.** Dessin : Eléonore Lamoglia.

De la recherche au diagnostic : avancées et données secondaires

Les méthodes de criblage classique et de séquençage capillaire limitaient le diagnostic génétique à l'analyse d'un petit nombre de gènes mais, depuis 2011, les technologies de séquençage de nouvelles générations (NGS) se sont développées dans les laboratoires de diagnostic en offrant la possibilité d'analyser un grand nombre de gènes simultanément, ainsi qu'une réduction des coûts.

Le nombre de gènes associés aux arythmies a considérablement augmenté grâce aux travaux de recherche, cependant le nombre de gènes majeurs responsables de la majorité des cas reste limité. Les gènes dits « mineurs » restent encore peu caractérisés en termes de fonction et de rôle physiopathologique, il en résulte que les variations identifiées dans ces gènes sont souvent difficiles à interpréter.

La connaissance des gènes a ainsi permis le développement de panels consensus ciblés de taille variable (30 à 180 gènes pour l'ensemble des gènes d'arythmies et cardiomyopathies) qui sont un compromis entre

une bonne qualité de séquençage, un nombre relativement élevé de patients, un coût limité et un nombre de variants limité.

Les progrès technologiques permettent le séquençage de l'exome, voire du génome en diagnostic mais la qualité du séquençage est cependant pour le moment inférieure à celle des panels ciblés et leur coût demeure élevé.

À côté de cette capacité grandissante de séquençage, les limites concernent l'interprétation des variants. En effet, des variations dans les gènes d'arythmies et de cardiomyopathies sont retrouvées fréquemment dans la population générale. Des bases de données très larges comportant plus de 120 000 exomes et plus de 15 000 génomes complets constituent un outil précieux pour évaluer la fréquence allélique d'un variant. D'autre part, ces bases de données fournissent les fréquences alléliques pour les différentes populations ethniques, ce qui diminue le risque de faux positifs. La rareté d'un variant n'en fait pas nécessairement un variant pathogène et en l'absence d'autre argument, un variant rare sera interprété comme variant de signification inconnue (VSI).

Les critères définissant le niveau de pathogénicité des variants ont été redéfinis en 2015 par l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) de façon à homogénéiser les pratiques et limiter le nombre de faux positifs [23]. Ces critères prennent en compte les données épidémiologiques, la fréquence du variant dans les bases de données de population (gnomAD) et chez les patients (HGMD, CLINVAR), les données structurales basées sur le type de variation et des algorithmes bio-informatiques de prédiction de pathogénicité.

Les études familiales et les études fonctionnelles constituent les meilleures approches complémentaires pour valider la pathogénicité des variations mais restent encore assez difficiles à mettre en œuvre et ne sont pas facilement adaptées à un nombre élevé de variants.

Parallèlement à l'interprétation complexe des variants, se pose le problème des découvertes incidentielles de variant pathogène dans des gènes qui n'entrent pas dans l'indication initiale. Ces découvertes font l'objet de débat. L'ACMG recommande actuellement de rendre les variants pathogènes identifiés dans une liste définie de gènes pouvant avoir un impact sur la prise en charge des patients ou des membres de leur famille. Ces recommandations concernent plusieurs pathologies dont les maladies cardiaques (9 gènes d'arythmies et 11 de cardiomyopathie).

Spécificité de la physiopathologie cardiaque selon le genre femme/homme

Renée Ventura-Clapier, Jane-Lise Samuel, Bertrand Crozatier

Le taux de maladies cardiovasculaires (CV) est plus faible chez les femmes non ménopausées que chez les hommes de même âge, mais ce taux augmente avec l'âge et devient la cause majeure de mortalité féminine. Paradoxalement, la représentation H/F dans les études cliniques et expérimentales montre une très nette disproportion en défaveur des femmes, une méconnaissance qui nuit à la bonne prise en charge des patientes. Mieux comprendre les différences intrinsèques du fonctionnement et des dysfonctionnements du système CV entre les hommes et les femmes (H/F) et entre mâles et femelles M/F devient un enjeu de santé publique. Ces différences incluent, en particulier dans l'espèce humaine, des phénomènes biologiques mais aussi socioculturels trop souvent ignorés. Elles peuvent affecter la symptomatologie, l'épidémiologie, la physiopathologie, l'approche médicale, l'efficacité des traitements, les effets secondaires, le pronostic et bien sûr la prévention des maladies CV. L'ignorance ou la non prise en compte de ces différences dans les études cliniques ou expérimentales introduit un biais dans la recherche translationnelle, et dans les concepts cliniques et le développement de thérapies CV qui s'avèrent moins efficaces et présentent plus d'effets secondaires chez les femmes [24].

Définitions

Il est important tout d'abord de définir ce que l'on entend par sexe et genre. Le sexe se définit par l'ensemble des phénomènes biologiques qui différencient les mâles des femelles. Le genre se définit comme l'ensemble des phénomènes socioculturels qui interviennent.

Sexe : ensemble des phénomènes biologiques qui différencient les mâles des femelles

- La première différence M/F se situe bien évidemment au niveau des chromosomes sexuels, XX chez la femelle et XY chez le mâle. Le chromosome X porte environ 1 500 gènes dont certains codent pour des protéines du cœur, du cerveau et du système immunitaire, alors que le chromosome Y code pour 78 gènes impliqués dans la fonction et la différenciation sexuelles. Soulignons que le chromosome X chez la femelle étant présent en double copie, il existe un phénomène d'inactivation d'un des X qui est incomplet (≈ 20 % des gènes échappent à l'inactivation), qui peut différer d'un tissu à l'autre et d'un gène à l'autre, ce qui induit des différences notables entre M/F. Malgré cela, les études d'association pangénomiques omettent très souvent les chromosomes sexuels, gommant ainsi tout un pan de connaissance. Ainsi 70 % des gènes hépatiques et 25 % des gènes cardiaques ont une expression spécifique selon le sexe. Par exemple, les gènes de la réponse inflammatoire diffèrent entre M/F dans le cœur.
- La deuxième concerne les différences épigénétiques qui marquent l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes et incluent les modifications de l'ADN et des histones, les ARN non codants, et la machinerie de transcription. Les marques épigénétiques déterminent en grande partie les modulations sexe/genre liées à l'impact du style de vie, de la nutrition, du stress par exemple mais aussi des hormones sur l'expression des gènes. Les marques épigénétiques peuvent présenter une spécificité sexuelle.
- La troisième différence porte sur les hormones sexuelles : œstrogènes, progestérone, testostérone et leurs récepteurs. Les récepteurs aux œstrogènes ERα et ERβ sont présents dans le noyau et les mitochondries, le récepteur GPR30 est membranaire. La progestérone a un récepteur nucléaire, PR. Le récepteur aux androgènes, AR, est aussi nucléaire. Ces récepteurs sont présents dans toutes les cellules des mâles et des femelles, les rendant ainsi sensibles aux hormones circulantes, les taux hormonaux variant fortement au cours de la vie et, bien sûr, selon le sexe. Il existe aussi une transformation de la testostérone en œstrogènes par l'aromatase. Les androgènes et les œstrogènes ont des effets vasculaires et métaboliques spécifiques selon le sexe, d'où la sensibilité différente aux facteurs de risque. Par exemple, les différences M/F sur le tonus vasculaire dépendent principalement des œstrogènes, qui favorisent la vasodilatation et protègent contre l'athérosclérose et les dommages vasculaires [25]. La pression artérielle, plus basse chez les femmes avant la ménopause que chez les hommes, augmente après, pouvant devenir plus élevée que chez les hommes. Les taux d'hormones sexuelles, sexe-spécifiques et fluctuants au cours de la vie, vont donc influencer toutes les fonctions de l'organisme.
- La quatrième différence concerne bien évidemment les organes sexuels et reproducteurs.

Genre : ensemble des phénomènes socioculturels

Les aspects de genre concernent essentiellement les humains. Le genre regroupe l'ensemble des phénomènes socioculturels qui différencient les hommes et les femmes. Ils incluent les représentations, l'influence des conditions de vie, l'expérience et les comportements définis socialement. Des différences de genre existent aussi chez les patient(e)s dans leur attitude vis-à-vis de la santé et chez les praticien(ne)s dans la prise en charge des patient(e)s.

En médecine, il est ardu de séparer les effets sexe/genre, leurs interactions étant difficiles à élucider. Par exemple, les hommes et les femmes ressentent différemment la douleur de l'infarctus du myocarde. Jusqu'à quel point ce dimorphisme sexuel est dû à des processus biologiques ou à des perceptions différentes de la douleur est difficile à établir, mais il va influencer la prise en charge, le traitement et le pronostic.

Le dimorphisme H/F de l'hypertension artérielle par exemple est lié à des facteurs d'une part genrés (statut socio-économique, tabagisme, nutrition, usage d'alcool) et d'autre part à des facteurs sexués (génétiques, taux d'hormones sexuelles, etc.). Chez les humains, il existe une interdépendance complexe entre sexe et genre (fig. 1.7).

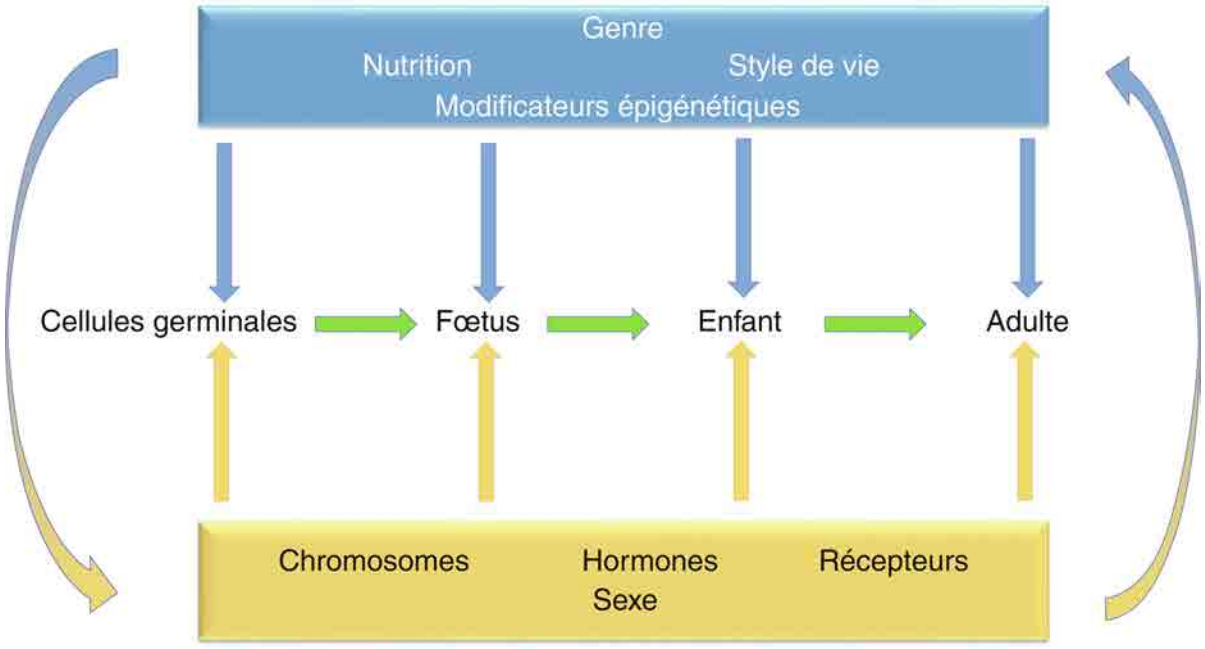


FIG. 1.7 **Interdépendance entre facteurs biologiques liés au sexe et facteurs psychosociaux liés au genre.**

Biologie/physiologie/physiopathologie des différences M/F

Les différences chromosomiques, hormonales et d'expression des récepteurs influencent la biologie et la physiologie des cellules du système cardiovasculaire [26].

Au niveau anatomique, les artères coronaires des femmes sont généralement plus petites, tortueuses, plus calcifiées et sujettes à la dissection. L'athérosclérose est plus diffuse. Les femmes souffrent plus fréquemment d'un syndrome appelé « maladie non obstructive des artères coronaires ».

En moyenne, les femmes ont une fréquence cardiaque légèrement plus élevée que les hommes. À la puberté, l'intervalle QT s'allonge chez les femmes, d'où un risque deux fois plus élevé de torsades de pointes en réponse à certains médicaments et un syndrome du QT long plus fréquent. À l'inverse, les femmes sont moins sujettes que les hommes à la fibrillation atriale et à la mort subite par arythmie lors d'ischémie cardiaque [27]. Ces différences seraient essentiellement liées à des modifications des courants transmembranaires induites par les hormones stéroïdes incluant des effets génomiques et non génomiques.

La fraction d'éjection du ventricule gauche est supérieure chez la femme. De même, la contraction et la relaxation cardiaques diffèrent entre M/F, avec une contraction plus forte et une relaxation plus lente chez la F [28]. Des différences importantes ont été rapportées dans le couplage excitation-contraction, les transitoires calciques et l'expression des protéines impliquées dans le couplage excitation-contraction, avec des variations selon les conditions expérimentales et les espèces.

Le métabolisme cardiaque présente aussi un dimorphisme sexuel. Le cœur des F utilise plus d'acides gras. Les mitochondries F ont une capacité oxydative plus élevée et une production d'espèces radicalaires plus faible et supportent mieux la surcharge calcique, rendant les cellules cardiaques F plus résistantes à l'apoptose [29].

Parmi les voies de signalisation, le système adrénergique et la voie des NO-synthétases présentent un dimorphisme sexuel. Par exemple, l'expression de la NOS endothéliale, sensible aux œstrogènes, est plus élevée chez les F.

Différences H/F en cardiologie

Les études cliniques révèlent des différences importantes dans l'incidence, les manifestations cliniques, la physiopathologie, l'action des thérapies, leurs effets secondaires et le pronostic de nombreuses maladies CV [30]. Alors que leur fréquence est moindre chez les femmes non ménopausées, elle devient similaire à celle

des hommes après la ménopause, suggérant un rôle protecteur des hormones féminines. Cet effet protecteur est marqué dans l'ischémie/reperfusion.

Autre exemple, chez la femme, la fibrillation atriale est associée à un risque supérieur d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque et de mortalité CV [31].

Les différences H/F dans les maladies cardiovasculaires [30, 32] sont résumées dans le tableau 1.1. Une prise en compte systématique et précise de ces différences devient indispensable tant pour le traitement des patients que pour le développement de nouveaux médicaments. C'est un élément majeur de la médecine de précision et des décisions thérapeutiques du futur [24, 33].

Tableau 1.1

Dimorphisme sexuel des maladies cardiovasculaires.

Pathologie	Prévalence	Facteurs de risque	Présentation clinique	Traitement	Mortalité
Cardiopathie ischémique	F plus âgées, moins de maladies à 3 vaisseaux, augmente chez les F jeunes	H : tabac F : diabète, stress	H : plus d'athérome F : douleurs atypiques, maladie non obstructive des coronaires, plus de rupture de plaque	F : moins de tests d'effort et de traitement invasifs, plus de saignements après stent sous anti-GPIIb/IIIa	F : plus de mortalité chez les F jeunes par rapport aux H de même âge Mortalité par mort subite ischémique : H > F
Infarctus du myocarde	La survenue d'IDM diminue dans le monde sauf chez les F F 10 ans plus âgées : même fréquence totale	H : activité physique intense F : stress émotionnel, diabète	F : symptomatologie atypique, plus d'infarctus à coronaires saines	F : prise en charge plus tardive, moins de traitements invasifs, plus de complications, moins de prescriptions, plus d'effets secondaires	Chez les jeunes : F > H Mort subite : F < H
Hypertension artérielle	F : prévalence plus faible chez les F jeunes mais augmente très vite avec l'âge	H : alcool, tabac, stress F : plus souvent HTA systolique isolée	H : plus de dilatation ventriculaire, efficacité des IEC H > F F : hypertension systolique, « effet blouse blanche », hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, plus d'infarctus du myocarde et d'IC	H : moindre acceptation du contrôle de la PA F : plus de diurétiques, moins de réhabilitation, plus d'effets secondaires des IEC	H : après 80 ans F : après 70 ans
Insuffisance cardiaque	F : l'incidence augmente beaucoup après 55 ans, meilleur pronostic,	H : maladie coronarienne, cardiomyopathie dilatée F : obésité, diabète,	H : IC systolique F : IC plutôt non ischémique, diastolique, moindre tolérance à l'exercice,	F : moins bonne prise en charge, moins de prescriptions, moins de défibrillateurs et de resynchronisation alors qu'elles en bénéficieraient	H : mortalité plus élevée mais les F meurent plus car vivent plus vieilles

Pathologie	Prévalence	Facteurs de risque	Présentation clinique	Traitement	Mortalité
	sous-diagnostiquées	intolérance au glucose	moins de fibrillation atriale	plus, moins de transplantations	F : plus élevée sous digitaliques
Fibrillation atriale	H : prévalence plus élevée mais devient égale avec l'âge		F : plus de symptômes, plus de risque d'accident vasculaire cérébral, facteur de risque spécifique chez la F dans le score CHA2DS2vasc	F : plus d'efforts secondaires (toutes drogues allongeant le QT, sotalol), moins de soins invasifs, moins d'anticoagulants avec antivitamines K et risque hémorragique plus grand	F : plus de comorbidités, moins bien tolérée avec plus d'insuffisance cardiaque à FE préservée, mortalité plus élevée
Tako-tsubo	F : 90 %	F : plus d'infarctus aigu, stress émotionnel, dysfonction ventriculaire gauche			
Cardiomyopathies primitives	H : plus fréquentes, plus sévères F : symptômes plus tardifs	F : moins de fibrillation atriale	Identique à IC	Identique à IC F : reçoivent moins de thérapie de resynchronisation mais en bénéficieraient plus, moins de transplantation	F : moindre mortalité

F : femmes ; FE : fraction d'éjection ; HTA : hypertension artérielle ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; H : hommes ; PA : pression artérielle.

D'après [30, 32].

Conclusions et recommandations pour la recherche en physiopathologie cardiaque

Malgré la connaissance d'un dimorphisme sexuel en pathologie, en particulier cardiovasculaire, les études cliniques souffrent toujours d'une sous-représentation des femmes, les recherches sur les bases biologiques de ces différences restent largement négligées. Il est urgent de dédier des programmes de recherches fondamentale et clinique afin d'améliorer la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les femmes et les hommes. À l'ère de la médecine de précision, l'urgence est donc de prendre en compte la moitié de l'humanité jusqu'alors négligée.

Développement du système cardiovasculaire

Cardiogenèse

Lucile Miquerol, Robert G. Kelly

Le cœur est le premier organe fonctionnel chez l'embryon et il subit un remodelage complexe au cours duquel un simple tube cardiaque linéaire donne naissance au cœur définitif à quatre compartiments. Des défauts lors des nombreuses étapes de la cardiogenèse engendrent un large spectre de malformations congénitales cardiaques [34].

Le cœur est formé de cellules mésodermiques originaires de la région antérieure de la ligne primitive lors de la gastrulation [35, 36]. Ces cellules migrent vers des positions latérales antérieures dans l'embryon (fig. 1.8A à C) où elles initient l'expression des régulateurs transcriptionnels Nkx2-5 et Gata4 dans le croissant cardiaque en réponse à une combinaison de signaux intercellulaires positifs et négatifs provenant de l'endoderme sous-jacent. Les premières cellules cardiaques à se différencier (ou premier champ cardiaque) forment le tube cardiaque linéaire composé d'un tube endocardique central entouré d'une couche de myocarde, aligné sur l'axe antéropostérieur avec une voie afférente au pôle veineux et une voie efférente au pôle artériel (fig. 1.8D et E). Des gradients morphogènes, en particulier la signalisation de l'acide rétinoïque, jouent un rôle important dans la configuration antéropostérieure du cœur. Des expériences de marquage cellulaire et de cartographie génétique montrent que ce myocarde précoce contribuera qu'à l'apex du ventricule gauche définitif. Le tube cardiaque linéaire reste attaché à la paroi dorsale de la cavité péricardique par le mésocarde dorsal (fig. 1.9E). Après la rupture du mésocarde dorsal, le tube cardiaque est attaché seulement aux pôles, s'allonge rapidement et se courbe sur la droite (fig. 1.8F).

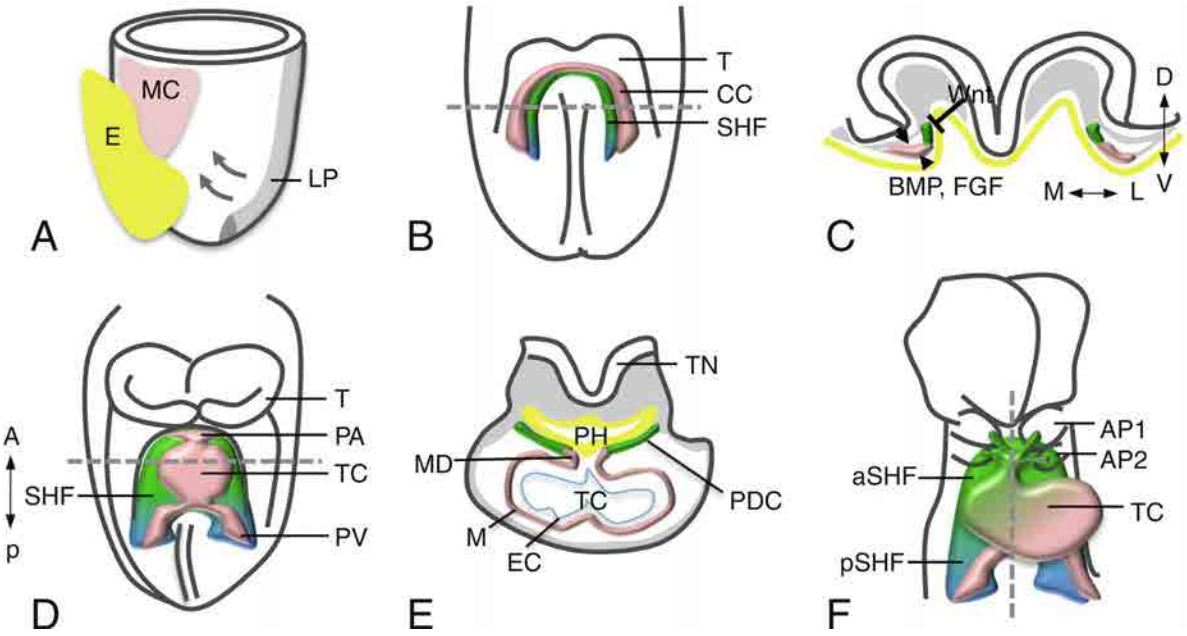


FIG. 1.8 **Développement du cœur embryonnaire [36].**

A. Pendant la gastrulation (3e semaine de développement), les cellules progénitrices cardiaques migrent de la ligne primitive (LP) pour former le mésoderme cardiogénique (MC). B. Les cardiomyocytes différenciés dans le croissant cardiaque (CC) au jour 19 du développement humain sont contigus avec des cellules progénitrices non différenciées du second champ cardiaque. C. Coupe transversale au niveau de la ligne pointillée en B montrant les cellules différenciées (roses) et progénitrices (vertes), ainsi que les principales molécules de signalisation intercellulaire (BMP, Wnt et FGF). D. Le tube cardiaque linéaire (TC) est orienté sur l'axe antéropostérieur (A-P) au jour 21 du développement. E. Coupe transversale au niveau de la ligne pointillée en D montrant la contiguïté à travers le mésocarde dorsal (MD) entre le myocarde (M) et les cellules SHF dans la paroi dorsale péricardique (PDC). F. Courbure vers la droite du tube cardiaque se déroule entre les jours 22 et 28 du développement : les régions antérieure (aSHF) et postérieure (pSHF) du SHF sont indiquées.

AP1 et 2 : 1er et 2e arcs pharyngés ; BMP : *Bone Morphogenetic Protein* ; D : dorsal ; E : endoderme ; EC : endocarde ; FGF : *Fibroblast Growth Factor* ; L : latéral ; M : médial ; NT : tube neural ; PA : pôle artériel ; PH : pharynx ; PV : pôle veineux ; SHF : *Second Heart Field* ; T : bourgeons de la tête ; TN : tube neural ; V : ventral.

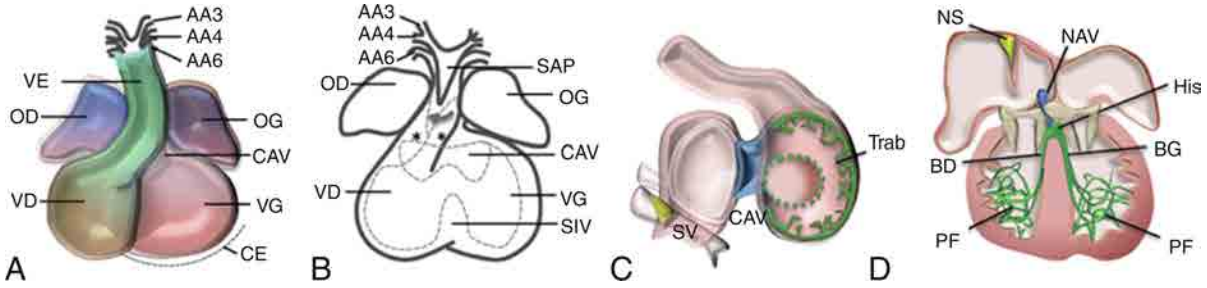


FIG. 1.9 Septation cardiaque et développement du système conducteur [36].
A. Le cœur à 4 semaines de développement est dérivé du premier champ cardiaque (ventricule gauche, VG, en rose) et du second champ cardiaque (ventricule droit [VD] et voie efférente [VE], en vert, et une partie du myocarde atrial, en bleu). La morphogenèse de la chambre a commencé à la courbure externe (CE) du cœur. B. À la 5e semaine de développement humain, la formation du septum interventriculaire (SIV) et des primordia (astérisques) des valves coussins de la voie efférente ainsi que la rotation des pôles artériels (flèche), essentielle à l'alignement ventriculoartériel, sont en cours. C. Au même moment, les battements cardiaques séquentiels sont orchestrés par le tissu conducteur embryonnaire constitué d'un pacemaker au sinus veineux (SV), un délai dans le canal atrioventriculaire (CAV) et des trabécules ventriculaires (Trab). D. Schéma du système de conduction définitif comprenant le nœud sinusal (NS), le nœud atrioventriculaire (NAV), le faisceau de His, les branches droite et gauche (BD, BG) et les fibres de Purkinje (PF).
AA3-6, artères des arcs 3-6 ; CAV : canal atrioventriculaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; SAP : septum aorticopulmonaire.

Le tube cardiaque croît par l'addition progressive de cellules provenant du mésoderme pharyngé contigu appelé le second champ cardiaque [37]. Ces cellules donnent naissance au ventricule droit et au pôle artériel du cœur, et à une grande partie du myocarde auriculaire au pôle veineux (fig. 1.9B à F). Le second champ cardiaque est caractérisé par l'expression des gènes*ISL1*, *NKX2-5* et *TBX1*, et par une prolifération accrue et une différentiation retardée. Ces propriétés sont régulées par des signaux intercellulaires provenant du mésoderme pharyngé, de l'endoderme et du mésenchyme de la crête neurale, définissant une niche dynamique pour ces cellules progénitrices multipotentes qui donnent naissance au myocarde, à l'endocarde et au muscle lisse. Les cellules du second champ cardiaque forment un épithélium atypique dans la paroi dorsale du péricarde avec la présence de filopodes très dynamiques au niveau basal et une cohésion renforcée à l'approche du pôle artériel. La modulation des propriétés épithéliales des cellules du second champ cardiaque apparaît comme une étape importante dans la régulation de l'allongement du tube cardiaque [38]. Les populations antérieures et postérieures du second champ cardiaque, contribuant respectivement au pôle artériel et veineux, dérivent d'un centre de prolifération dans le mésoderme pharyngé caudal. La perturbation du déploiement du second champ cardiaque entraîne l'échec de l'extension complète du tube cardiaque et des défauts d'alignement des chambres cardiaques pendant la septation [37, 38]. Ces défauts précoces sont à l'origine de nombreuses malformations cardiaques congénitales humaines, y compris des anomalies conotroncales et de septation ventriculaire, atriale et atrioventriculaire [34, 37, 39].

Le cœur embryonnaire se remodèle considérablement au cours de son développement pour aboutir à la formation d'un cœur à quatre cavités. Après l'extension et la courbure du tube cardiaque, la croissance du cœur se produit par prolifération des cardiomyocytes suivant le modèle du *ballooning* (fig. 1.9A) [40]. La prolifération accrue des cardiomyocytes à la courbure externe du tube cardiaque, médiée par des facteurs de transcription à boîte T, provoque ainsi une dilatation des chambres cardiaques. En parallèle, les oreillettes, les ventricules et les gros vaisseaux, à savoir l'aorte ascendante et le tronc pulmonaire, sont séparés par le bourgeonnement des coussins cardiaques par transition épithélio-mésenchymateuse au niveau du canal atrioventriculaire et du tronc artériel [41]. La morphogenèse des valves atrioventriculaire et de la voie efférente est contrôlée par l'afflux de cellules de la crête neurale dans le cœur [42]. La séparation des cavités cardiaques s'effectue par la formation de septa interventriculaire et atrial qui sépare ainsi le cœur gauche du cœur droit (fig. 1.9B). La contribution terminale des cellules du SHF (*Second Heart Field*) au pôle artériel donne naissance au muscle lisse de la base de l'aorte ascendante et du tronc pulmonaire. Les artères des arcs pharyngés 3, 4 et 6 sont remodelées pour générer l'arc aortique et les gros vaisseaux. La rotation de la voie efférente permet un alignement du tronc pulmonaire avec le ventricule droit et de l'aorte ascendante avec le ventricule gauche. Des défauts de septation conduisent à un spectre de défauts cardiaques congénitaux comprenant le tronc artériel commun, la coarctation aortique, la tétralogie de Fallot, le ventricule droit à double sortie et des communications interventriculaires. Au pôle veineux, le second

champ cardiaque contribue à la protrusion mésenchymateuse dorsale, formant la base musculaire de la cloison atriale primaire, indispensable à la septation atrioventriculaire (fig. 1.9B).

Au cours du *ballooning*, des invaginations myocardiques appelées trabécules se forment à la surface interne des ventricules pour maximiser l'oxygénation et la propagation de l'activité électrique cardiaque (fig. 1.9C). Pendant la période fœtale, ces structures disparaissent par compaction avec la paroi ventriculaire afin de former un muscle cardiaque compact et efficace. La croissance du myocarde ventriculaire est associée avec la différenciation du système de conduction cardiaque et la formation des artères coronaires (fig. 1.9C et D) [41]. Le système de conduction cardiaque contrôle le rythme cardiaque et la propagation de l'activité électrique. Des défauts dans le développement du système de conduction sont à l'origine des arythmies ou de troubles de la conduction cardiaques [36, 43]. Au cours du développement embryonnaire, la propagation de l'activité électrique évolue avec la mise en place des différents composants du système de conduction. L'activité électrique initiée au pôle veineux par les cellules du pacemaker est ralentie dans la région du canal atrioventriculaire afin de coordonner la contraction séquentielle des chambres atriales et ventriculaires. Après la septation cardiaque, la continuité électrique n'est maintenue que par le nœud atrioventriculaire qui est relié au faisceau de His et à ses branches localisées au sommet du septum interventriculaire. Le système de conduction périphérique, composé d'un réseau de fibres de Purkinje sur la surface interne des ventricules, assure une propagation rapide de l'activité électrique afin de permettre une contraction synchrone des ventricules de l'apex vers la base. Le système de conduction ventriculaire se différencie à partir de progéniteurs communs avec les myocytes contractiles adjacents. Une hypoplasie du système de conduction central et périphérique est induite par l'haplo-insuffisance de *TBX5* ou *NKX2.5*, révélant ainsi qu'un niveau précis d'expression de ces facteurs est requis pour son développement. L'épicarde, qui désigne la couche externe du myocarde, provient de la migration des cellules du proépicarde pour recouvrir tout le cœur. Ces cellules vont ensuite subir une transition épithélio-mésenchymateuse et envahir le myocarde pour donner naissance aux fibroblastes et aux cellules musculaires lisses des artères coronaires.

En résumé, le tube cardiaque précoce se transforme massivement au cours de la cardiogenèse pour former un cœur définitif à quatre cavités. Une compréhension détaillée de ce processus hautement dynamique est essentielle pour étudier l'étiologie des malformations congénitales cardiaques. Une meilleure caractérisation des propriétés des cellules progénitrices cardiaques et des facteurs intrinsèques et extrinsèques contrôlant leur différenciation est également nécessaire pour envisager de nouvelles approches thérapeutiques de la réparation cardiaque.

Angiogenèse physiologique

Jean-Sébastien Silvestre

Dans l'embryon, les vaisseaux sanguins se forment, *de novo*, *via* l'assemblage de précurseurs endothéliaux dérivés du mésoderme qui prolifèrent et se différencient en cellules endothéliales (CE). Celles-ci s'organisent en un réseau vasculaire primitif (vasculogenèse) de type essentiellement capillaire. L'extension subséquente de ce réseau capillaire constitue l'angiogenèse. Le recrutement des péricytes et des cellules musculaires lisses vasculaires qui enrobent les tubules endothéliaux naissants stabilise le réseau vasculaire et aboutit à la formation progressive de structures artériolaires (artériogenèse). Chez l'adulte, les vaisseaux sont quiescents et forment rarement de nouvelles branches. Cependant, les CE conservent une plasticité élevée pour détecter et répondre aux signaux angiogéniques. Le terme « angiogenèse » est couramment utilisé pour désigner le processus de croissance des vaisseaux mais, dans son sens le plus strict, dénote une formation de nouveaux capillaires à partir de ceux préexistants. De même, le terme d'artériogenèse est souvent confondu avec la formation des artères collatérales (collatéralisation) qui ne concerne pourtant que le remodelage vasculaire des artérioles préexistantes, c'est-à-dire les variations de diamètre et d'épaisseur pariétale sous la dépendance des forces hémodynamiques [44]. Nous détaillons ici principalement les différentes étapes de l'angiogenèse physiologique.

À retenir

- **Vasculogenèse** : prolifération et différenciation de précurseurs endothéliaux pour former des capillaires
- **Angiogenèse** : formation de nouveaux capillaires à partir de capillaires préexistants

- **Artériogenèse** : formation d'artérioles à partir de capillaires
- **Collatéralisation** : remodelage des artérioles préexistantes

Des avancées majeures sur les aspects fondamentaux de l'angiogenèse ont conduit à l'élaboration d'un modèle mécanistique de ramifications capillaires [45]. Ce modèle reprend une terminologie utilisée pour définir les propriétés des tissus embryonnaires végétaux en croissance. Attirées par les signaux pro-angiogéniques, certaines CE deviennent mobiles et migrent à travers la matrice extracellulaire. Ces CE de pointe ou *tip cells* initient la formation des bourgeons vasculaires et sondent l'environnement à la recherche de signaux de guidance. Suivant ces CE de pointe, les CE de la tige ou *stalk cells* prolifèrent pour supporter l'élongation des bourgeons. Les cellules forment ensuite des anastomoses avec les cellules des pousses voisines pour établir des ramifications capillaires. L'initiation du flux sanguin, l'établissement d'une membrane basale et le recrutement de cellules murales de type péricytes stabilisent les ramifications. Le processus de germination se répète jusqu'à ce que les signaux pro-angiogéniques diminuent, et la quiescence est rétablie (fig. 1.10). Bien que les capillaires puissent croître *via* d'autres mécanismes, tels que la division de vaisseaux préexistants par intussusception (scission de la structure du capillaire préexistant par développement d'une paroi intraluminale) ou par stimulation de l'expansion vasculaire par des cellules précurseurs endothéliales circulantes (vasculogenèse), nous nous concentrons ici sur les dernières idées définissant le bourgeonnement des nouveaux capillaires, qui représente probablement une fraction substantielle de la croissance vasculaire au cours du processus angiogénique.

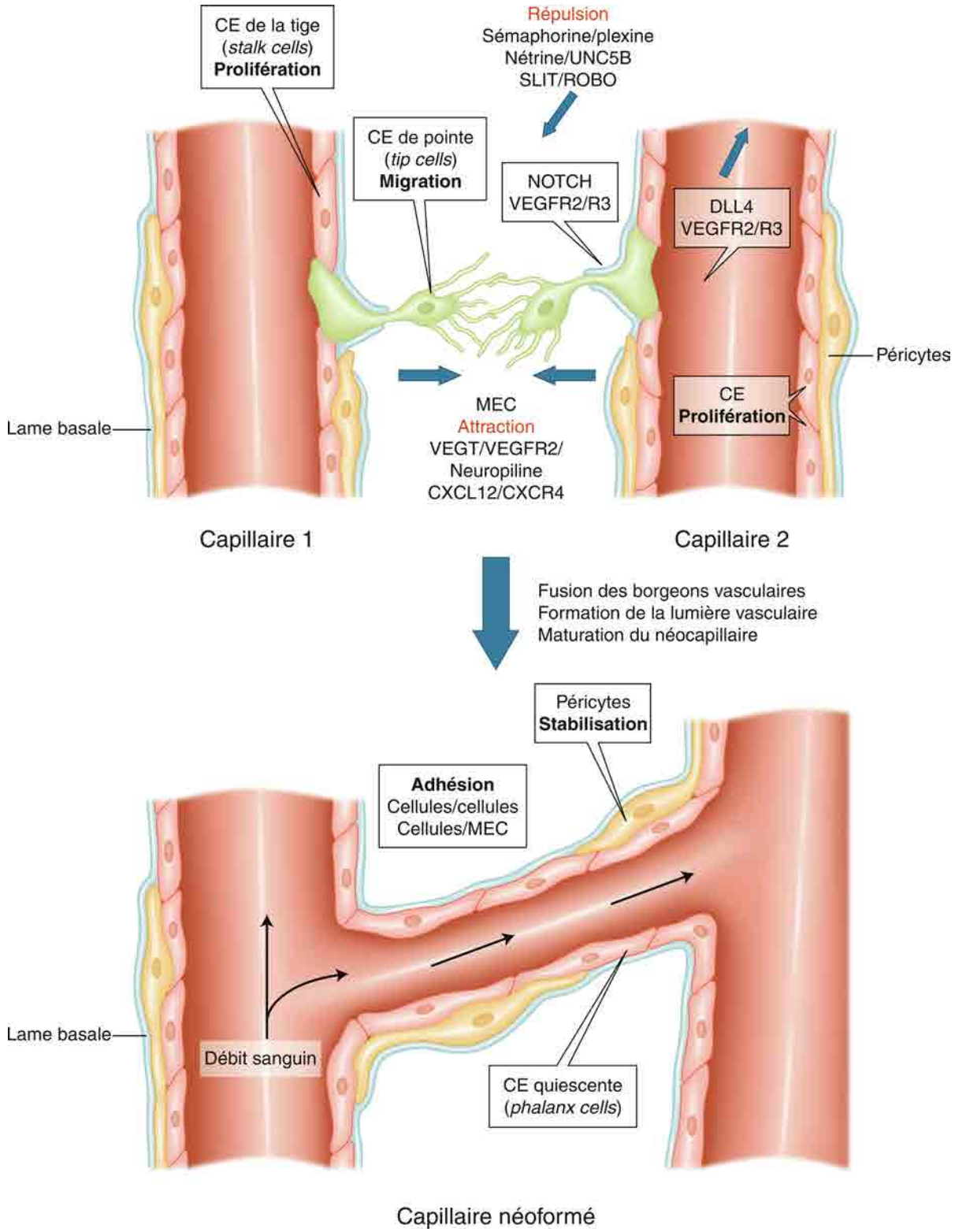


FIG. 1.10 **Angiogenèse physiologique.**
Le bourgeonnement vasculaire est contrôlé par l'équilibre entre les signaux pro-angiogéniques, tels que le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), et les facteurs qui favorisent la quiescence, tels que le contact avec les péricytes ou la lame basale et des molécules activatrices ou inhibitrices du VEGF. Dans des conditions qui favorisent l'angiogenèse, certaines cellules endothéliales (CE) peuvent bourgeonner et migrer (CE de pointe ou *tip cells*), tandis que d'autres vont proliférer (CE de la tige ou *stalk cells*). La croissance du bourgeon est guidée par des gradients de VEGF. D'autres signaux peuvent inclure des

composants de la matrice extracellulaire (MEC) ou des molécules de guidance attractives ou répulsives. La rencontre des cellules de pointe régule la fusion des bourgeons adjacents et initie la formation du néocapillaire. Les jonctions CE-CE et CE-MEC sont établies simultanément avec la formation du lumen. Le flux sanguin améliore l'apport d'oxygène et réduit ainsi les signaux pro-angiogéniques. La perfusion est également susceptible de favoriser les processus de maturation tels que la stabilisation des jonctions cellulaires, le dépôt de la MEC et la fixation des péricytes. Adapté de [53]. Dessin : Eléonore Lamoglia.

À retenir

- *Tip cells* : cellules endothéliales à la pointe du bourgeon vasculaire
- *Stalk cells* : cellules endothéliales constitutives de la tige vasculaire
- *Phalanx cells* : cellules endothéliales quiescentes

Initiation du bourgeonnement

Les cellules endothéliales et murales partagent une membrane basale composée de protéines de la matrice extracellulaire qui forment un manchon autour des tubules endothéliaux. Cette membrane basale et le manteau de cellules murales empêchent les CE résidentes de migrer et les maintiennent dans un état quiescent. Au début de la germination, les CE doivent donc être libérées, un processus nécessitant une rupture de la membrane basale et le détachement des cellules murales. La dégradation protéolytique de la membrane basale dépend des métalloprotéases matricielles présentes en abondance au niveau des CE de pointe. La dégradation matricielle libère aussi les facteurs de croissance pro-angiogéniques qui sont séquestrés dans la matrice et crée ainsi un gradient attracteur de facteurs de croissance [46]. Le détachement des cellules murales est facilité enfin par l'angiopoïétine 2 (ANG2), un facteur de croissance pro-angiogénique, stocké par les CE pour une libération locale rapide.

Sélection et migration des cellules endothéliales de pointe ou *tip cells*

La spécification des CE en CE de pointe ou de la tige est contrôlée par la voie de signalisation dépendante du récepteur transmembranaire Notch [47]. L'analyse de la signalisation Notch révèle une activité élevée de Notch dans les cellules de la tige, mais faible dans celles de pointe. Inversement, les cellules de pointe expriment des niveaux plus élevés du ligand de Notch, DLL4 (*Dela-Like 4 canonical Notch Ligand 4*). Le principal facteur de croissance vasculaire, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et Notch coopèrent dans une rétroaction intercellulaire intégrée. L'interaction VEGF/VEGFR2 augmente l'expression de DLL4 dans les cellules de pointe [48]. L'activation de Notch, qui en découle dans les CE voisines, inhibe leur comportement possible en cellule de pointe en réduisant les taux de récepteurs du VEGF [48]. Après l'exposition au VEGF, toutes les CE augmentent le DLL4. Cependant, les CE qui expriment le DLL4 le plus rapidement ou à des niveaux les plus élevés présentent un avantage concurrentiel pour devenir des cellules de pointe. Compte tenu du brassage dynamique définissant la position de CE de pointe pendant la germination, l'expression de DLL4 doit être régulée dynamiquement. Ainsi, le complexe répresseur TEL/CtBP se fixe au niveau du promoteur DLL4, lors de la stimulation par le VEGF, ce qui permet de limiter la transcription de DLL4.

Les vaisseaux émergents utilisent les cellules de pointe pour guider correctement les pousses vasculaires, et la structure et la fonction des cellules de pointe s'apparentent à celles des cônes de croissance des axones [49]. Ainsi, le cône de croissance axonale et les cellules de pointe utilisent des signaux attractifs et répulsifs similaires pour contrôler leur guidage. Les récepteurs de guidance exprimés par les CE incluent notamment les récepteurs ROBO (*roundabout*), les plexines, les neuropilines, et les membres de la famille éphrine, qu'ils utilisent pour sonder l'environnement [49].

Sélection et prolifération des cellules endothéliales de la tige ou *stalk cells*

Comparées aux cellules de pointe, les cellules de la tige produisent moins de filopodes, sont plus prolifératives, et forment une lumière vasculaire. Elles établissent également des jonctions avec les cellules voisines et synthétisent des composants de la membrane basale pour assurer l'intégrité vasculaire [48]. L'activité Notch est secondaire pour la formation de cellules de pointe, mais nécessaire pour la spécification en cellule de la tige. L'activation de Notch implique le clivage des récepteurs Notch conduisant à la libération du domaine intracellulaire (NICD), formant un complexe avec le facteur de transcription RBPj/CBF1 et MAML1 (*Mastermind-like protein 1*) pour stimuler l'expression de gènes cibles. Ce complexe évite également une activation soutenue de Notch. La protéine NRARP (*Notch Regulated Ankyrin Repeat Protein*) inhibe aussi les réponses dépendantes de Notch en dissimulant le co-activateur du complexe Notch et en favorisant la dégradation du NICD. Une régulation négative de la signalisation de Notch dans les cellules de la tige pourrait, à première vue, apparaître comme contre-intuitive. Cependant, il est important de noter que les cellules de la pointe et de la tige possèdent un phénotype transitoire et des destins cellulaires instables. Pour l'élargissement du réseau vasculaire, les CE subissent des cycles itératifs de germination, ramification et de tubulogenèse [47, 48]. Le réglage fin de l'amplitude et de la durée de la signalisation Notch pourrait servir à ajuster dynamiquement la transition entre les deux phénotypes, rythmant ainsi la fréquence de ramification vasculaire.

Fusion, perfusion et maturation des branches vasculaires

Les cellules de pointe contactent d'autres cellules de pointe pour générer de nouveaux circuits vasculaires. Une fois le contact établi, les jonctions contenant la VE (*Vacular Endothelium*)-cadhérine consolident la connexion. Les nouvelles connexions des vaisseaux doivent devenir stables pour générer une ramification durable. Le dépôt de la matrice extracellulaire constituant la membrane basale, l'inhibition de la prolifération des CE et la formation accrue de jonctions cellulaires contribuent à ce processus. Une caractéristique fondamentale de la maturation des vaisseaux est aussi le recrutement de cellules murales. Les péricytes établissent un contact direct avec les CE dans les capillaires et les vaisseaux immatures. Le facteur de croissance TGF-β (*Transforming Growth Factor β*) stimule la différenciation, la prolifération et la migration des cellules murales, et favorise la production de matrice extracellulaire. Le PDGF-β (*Platelet-Derived Growth Factor β*) d'origine endothéliale se lie au récepteur PDGFR-β exprimé par les cellules murales, stimulant leur migration et prolifération. Le S1P (sphingosine-1-phosphate) dérivé de l'endothélium s'associe à ses récepteurs couplés aux protéines G (S1PR1-5). S1P1 contrôle principalement le trafic de la N-cadhérine vers le côté abluminal des CE afin de renforcer les contacts CE-péricytes. L'ANG1, produite par les cellules murales, active le récepteur endothélial TIE2. ANG1 stabilise les vaisseaux, favorise l'adhésion des péricytes, et réduit la perméabilité endothéliale en resserrant les jonctions endothéliales. Les cellules murales utilisent également ephrinB2 et la signalisation Notch pour l'association avec les CE.

Les vaisseaux établissent alors une lumière intravasculaire par différents mécanismes [50]. Les CE peuvent former une lumière par coalescence intracellulaire des vacuoles qui s'interconnectent avec les vacuoles des CE voisines ou par réorganisation de leurs jonctions cellulaires. Dans ce modèle, les CE définissent d'abord la polarité apicale-basale. Par la suite, la membrane apicale s'enrichit en glycoprotéines chargées négativement qui génèrent un signal répulsif, facilitant l'ouverture de lumière. L'apparition de la circulation sanguine contribue également à la lumière vasculaire et remodèle les connexions vasculaires en activant notamment le facteur de transcription sensible à la contrainte de cisaillement de type KLF2 (*Kruppel-Like Factor 2*). Les mécanismes de formation de la lumière dépendent probablement du lit vasculaire ou du type de formation des vaisseaux.

Au niveau du réseau, la maturation implique également un remaniement hiérarchique du réseau ramifié et une adaptation de la structuration vasculaire aux besoins locaux tissulaires. Les CE acquièrent aussi une différenciation spécifique, adaptée pour répondre aux demandes locales homéostatiques et donc exhibent des phénotypes distincts à travers l'arbre vasculaire.

Quiescence des ramifications capillaires

Dans l'optique de rechercher une distinction conceptuelle avec les CE angiogéniques de pointe et de la tige, l'apparence en pavés des CE quiescentes (*phalanx cells*) a incité l'utilisation du terme « phalange » pour ces cellules étant donné leur ressemblance avec la formation militaire ancienne grecque [51]. Après perfusion, l'apport d'oxygène et de nutriments réduit notamment l'expression du VEGF et inactive les

capteurs d'oxygène endothéliaux, façonnant le phénotype quiescent de l'endothélium. Les CE quiescentes forment des barrières entre le sang et les tissus adjacents pour contrôler l'échange de fluides et de solutés et la transmigration des cellules immunitaires [52]. Les molécules de jonctions serrées, comme les occludines et les claudines, maintiennent et régulent la perméabilité paracellulaire, alors que les molécules d'adhésion transmembranaire, comme la VE-cadhérine et la N-cadhérine, contrôlent l'adhésion cellule-cellule. En particulier, en s'associant avec le VEGFR2, la VE-cadhérine maintient la quiescence de la CE par le recrutement de phosphatases qui déphosphorylent les récepteurs du VEGF, restreignant sa signalisation. De même, l'activation du récepteur TIE2 par ANG1 maintient l'endothélium quiescent en inhibant la capacité du VEGF à induire une endocytose de la VE-cadhérine.

Survie de l'endothélium quiescent

Comme la prolifération endothéliale décélère pendant la maturation, les CE résidentes doivent adopter des stratégies de survie pour maintenir l'intégrité du vaisseau. Un facteur de survie est le VEGF, qui active la signalisation PI3K/AKT, une voie de survie cellulaire majeure. Fait intéressant, les CE sont elles-mêmes une source de l'activité pro-survie du VEGF. Cette activité intracrine du VEGF diffère de sa fonction paracrine impliquée dans la stimulation de l'angiogenèse. En effet, la perte de ce VEGF par l'endothélium ne provoque pas d'anomalies vasculaires. La signalisation par les FGF (*Fibroblast Growth Factor*) a également été impliquée dans le maintien de l'intégrité vasculaire en raison de leur capacité à activer les jonctions adhérentes. L'activation de Notch dans les cellules murales par le DLL4 d'origine endothéliale contribue également à la stabilité du vaisseau en stimulant le dépôt des composants de la lame basale. Le flux sanguin est un autre facteur de survie important car la contrainte de cisaillement imposée par l'écoulement du sang contre la paroi inhibe fortement l'apoptose des CE.

Lymphatiques cardiaques

Ebba Brakenhielm, Hélène Chiavelli

Le cœur est pourvu d'un riche réseau lymphatique essentiel pour maintenir l'homéostasie cardiaque. Tandis que des études expérimentales au milieu du siècle dernier ont montré qu'une diminution du transport lymphatique au niveau du cœur induit une dysfonction cardiaque, des recherches plus récentes ont révélé que les vaisseaux lymphatiques cardiaques subissent un remodelage important dans différentes maladies cardiovasculaires. Nous présentons ici brièvement l'organisation et le fonctionnement des lymphatiques cardiaques avant de discuter *pourquoi* et *comment* les lymphatiques représentent une nouvelle cible thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires.

Organisation du réseau vasculaire lymphatique

Chez les vertébrés, tous les organes irrigués par des vaisseaux sanguins, à l'exception du parenchyme cérébral, de la rétine et de la moelle osseuse, sont pourvus d'un second réseau vasculaire, le réseau lymphatique [54]. La lumière des vaisseaux lymphatiques est tapissée de *cellules endothéliales lymphatiques* (LEC), dérivées essentiellement des *cellules endothéliales sanguines* (BEC) présentes au niveau des veines cardinales supérieures. Chez la souris, les premières LEC cardiaques migrent vers le 13^{e} jour de développement embryonnaire vers la face postérieure du cœur, de la base vers l'apex, en suivant les coronaires [55]. À la fin du développement embryonnaire, les lymphatiques couvrent une grande partie de la surface du cœur. Chez l'homme, ainsi que chez le chien, le réseau lymphatique sous-épicardique donne ensuite naissance à un réseau plus profond de capillaires lymphatiques cardiaques, organisés en plexus intramyocardiques et sous-endocardiques [56], afin d'assurer le drainage depuis l'endocarde vers l'épicarde et depuis l'apex vers la base du cœur (fig. 1.11A). Chez de plus petits animaux comme les rongeurs, le réseau lymphatique cardiaque reste limité aux régions sous-épicardiques (fig. 1.11B et C). D'autre part, l'adventice de l'aorte ainsi que celui des artères coronaires sont parcourus par des capillaires lymphatiques responsables de l'homéostasie de ces artères exposées aux flux turbulents [57].

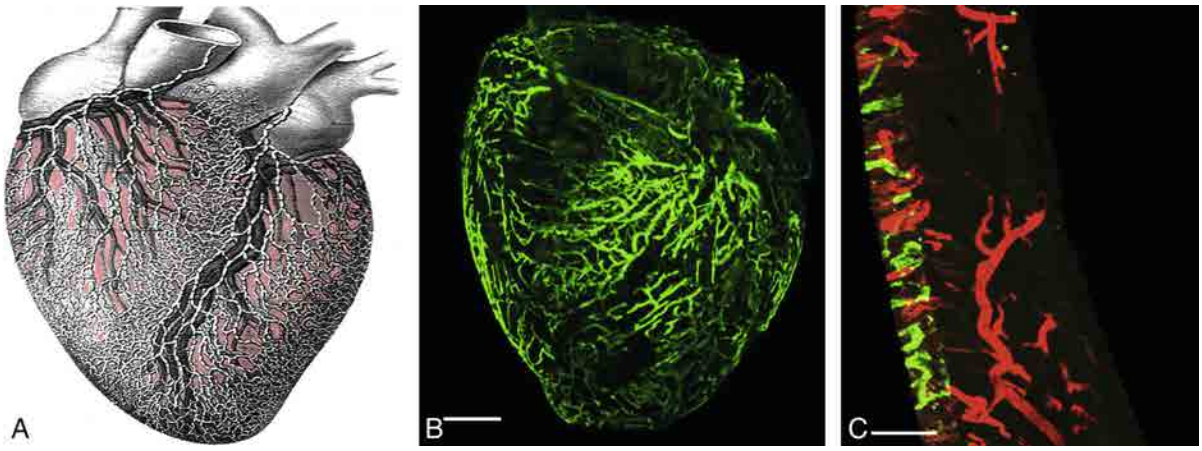


FIG. 1.11 Organisation de lymphatiques cardiaques.

A. Le réseau lymphatique (*en blanc*) dans un cœur humain. B. Le réseau lymphatique superficiel (LYVE1$^+$, *en vert*) chez la souris visualisé par imagerie en feuille de lumière. C. Vue transversale de la paroi ventriculaire chez la souris démontrant la faible pénétration des lymphatiques (LYVE1$^+$, *en vert*) par rapport aux artérioles (αSMA, *en rouge*). Barre d'échelle 1 000 µm (B) et 200 µm (C). A d'après Sappey MPC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés. Paris : BIU Santé ; 1874. BIU Santé (Paris) https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/page?02094&p=223, tirée de cet ouvrage : https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?02094

La structure générale des lymphatiques diffère de celle des vaisseaux sanguins : la lymphe se forme dans des capillaires lymphatiques borgnes qui ne possèdent pas ou peu de membrane basale ni de jonctions intercellulaires serrées. Les LEC sont pourvues à ce niveau de jonctions intercellulaires perméables, dites en « bouton », permettant le libre passage des fluides et macromolécules vers la lumière lymphatique (fig. 1.12A). De plus, les LEC sont reliées à la matrice extracellulaire par des filaments d'ancrage. En cas d'augmentation de la pression interstitielle, ces filaments tirent sur les LEC pour ouvrir davantage ces passages intercellulaires. Les capillaires lymphatiques drainent passivement la lymphe vers des lymphatiques de plus gros ordres, les *précollecteurs et collecteurs* dont la morphologie est similaire à celle des veinules. Ils sont pourvus de jonctions intercellulaires serrées, d'une membrane basale, de valves bicuspides, ainsi que d'une couche de cellules musculaires lisses (fig. 1.12B). Ces *cellules musculaires lisses lymphatiques* (CML) assurent la propulsion de la lymphe.

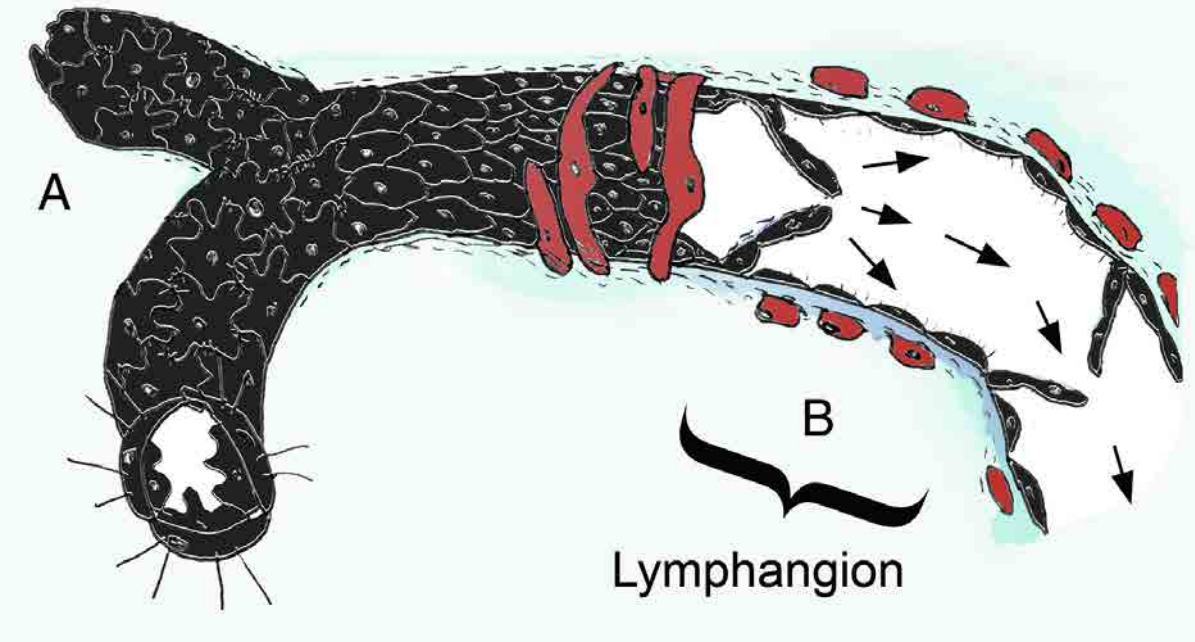


FIG. 1.12 Vue schématique des vaisseaux lymphatiques.
A. Les cellules endothéliales lymphatiques (*en gris*) des capillaires borgnes sont caractérisées par une morphologie « feuille de chêne » avec des bords chevauchants perméables à des fluides, solutés et macromolécules, incluant au niveau intestinal de grosses particules comme les chylomicrons (200-600 nm). B. Ces capillaires absorbants coalescent vers des vaisseaux drainants : les précollecteurs et collecteurs, pourvus des valves et d'une membrane basale (*en bleu*) et possédant, sauf dans le cœur, une couche musculaire lisse (*en rouge*) spécialisée, qui propulsent la lymphe vers des ganglions dans la direction des flèches.

Drainage lymphatique cardiaque

Au niveau cardiaque cependant, les vaisseaux précollecteurs sont dépourvus de CML. C'est donc la contraction des cardiomyocytes et la torsion cardiaque qui assurent le drainage actif des vaisseaux lymphatiques du cœur. Les collecteurs cardiaques drainent la lymphe vers les troncs thoraciques droit et gauche *via* des ganglions présents autour de la racine de l'aorte ainsi que le long de la trachée. Le site d'échange principal entre la lymphe et le sang se situe juste au-dessus du cœur, au niveau des jonctions entre les veines sous-clavières et jugulaires internes gauches et droites. Il a été estimé chez le chien que les lymphatiques cardiaques transportent entre 1 et 20 mL de fluides chaque jour en fonction de la perméabilité vasculaire sanguine [58]. La composition de la lymphe reflète à la fois la composition du plasma, avec des fluides, solutés et macromolécules exfiltrés au niveau de capillaires sanguins, mais également l'activité métabolique du tissu. Ainsi, la lymphe contient des lipides et autres métabolites, des protéines dérivées de la matrice extracellulaire, des enzymes et des débris cellulaires [59]. Des études chez le chien ont par exemple démontré que le taux de lactate augmentait rapidement dans la lymphe après une ligature coronarienne induisant un infarctus du myocarde (IDM) [58].

Remodelage lymphatique

Lymphangiogenèse

Le processus de remodelage lymphatique, ou lymphangiogenèse, présente de nombreuses similitudes avec l'angiogenèse [54]. Bien que les LEC expriment un grand nombre de récepteurs aux facteurs de croissance classiques pro-angiogéniques, tel que le VEGFR2, le FGFR1 et le Tie2, les récepteurs lymphangiogéniques clés sont le VEGFR3 et la neuropiline-1. Le VEGFR3, exprimé de façon sélective par des LEC, lie avec haute affinité deux facteurs de croissance de la famille du VEGF : le VEGF-C et le VEGF-D. Ces deux facteurs sont les principaux stimulateurs de la lymphangiogenèse. D'autre part, plusieurs des inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse, comme le TGF-β et l'endostatine, sont également des inhibiteurs de la lymphangiogenèse.

Rôle des cellules immunitaires

Une source importante de VEGF-C et VEGF-D est les cellules immunitaires, dont les macrophages et les lymphocytes B. Ces cellules participent à la stimulation de la lymphangiogenèse en conditions inflammatoires, comme en cas de colite ou de dermite chronique, mais également au cours des processus tumoraux. Tandis que l'expansion des lymphatiques tumoraux est un facteur de mauvais pronostic, car souvent associé à la présence de métastases, la lymphangiogenèse au cours des maladies inflammatoires chroniques serait bénéfique, car permettant d'accélérer la résolution de l'inflammation.

Remodelage lymphatique cardiaque en pathologie

Des altérations du réseau lymphatique cardiaque ont été observées chez des patients présentant une ischémie cardiaque aiguë ou chronique, une insuffisance cardiaque (IC) terminale, ou une endocardite infectieuse, ainsi qu'après transplantation cardiaque [60-63]. En parallèle, des études expérimentales récentes ont montré que dans les suites d'un IDM chez le rongeur, le réseau lymphatique cardiaque était remodelé [55, 64] : la destruction initiale des lymphatiques dans la zone infarcie est suivie par une réponse lymphangiogénique inflammatoire induisant la croissance d'un réseau capillaire très dilaté et dysfonctionnel. Les précollecteurs lymphatiques dans les zones bordant l'infarctus se remodèlent également de façon délétère, induisant un drainage lymphatique cardiaque insuffisant [64]. Ceci suggère que la stimulation de la lymphangiogenèse cardiaque pourrait représenter une cible thérapeutique émergente, parallèlement au ciblage de l'angiogenèse, dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

Impact cardiaque de la dysfonction lymphatique

Œdème

Le rôle principal du réseau vasculaire lymphatique est le drainage des fluides et solutés de l'interstitium vers le système veineux afin de *maintenir l'homéostasie des volumes et pressions tissulaires*. Un défaut du transport lymphatique conduit à l'apparition d'un œdème [65]. Au milieu du siècle dernier, des études expérimentales chez le chien ont révélé que le cœur était particulièrement sensible aux variations de sa pression interstitielle et que la présence d'un œdème myocardique induisait une dysfonction cardiaque sévère [66]. L'œdème cardiaque est retrouvé en clinique dans plusieurs pathologies cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle chronique, l'IDM, l'IC, les myocardites, ou encore dans les suites d'une transplantation cardiaque [66, 67]. Le rôle du remodelage du réseau lymphatique cardiaque dans ces pathologies reste à explorer en clinique.

Inflammation chronique

La deuxième fonction essentielle des lymphatiques est celle du transport des cellules immunitaires. Ce processus de recrutement actif par les lymphatiques de différentes populations leucocytaires, tels que des lymphocytes et des cellules présentatrices d'antigène, comme les cellules dendritiques et les macrophages, régule l'intensité de la réponse immunitaire adaptative initiée dans les ganglions lymphatiques drainants et permet également la résolution de l'inflammation au niveau tissulaire. Un défaut du transport lymphatique peut ainsi être responsable soit d'une réponse immunitaire trop faible, soit de l'installation d'une inflammation chronique [68]. Le rôle de l'inflammation dans l'évolution des différentes pathologies cardiovasculaires est un sujet de recherches intenses avec, comme résultat clinique notable récent, la démonstration de l'efficacité d'un inhibiteur de l'interleukine 1β [69]. Parallèlement, le bénéfice potentiel d'un traitement pro-lymphangiogénique afin de limiter l'inflammation cardiaque chronique reste à déterminer.

Athérosclérose ?

Des recherches récentes ont dévoilé que les lymphatiques jouent un rôle clé dans le *transport inverse du cholestérol* par la capture des particules de HDL, notamment dans l'adventice artériel, incluant les coronaires. Des études expérimentales et cliniques ont démontré une augmentation de la densité de capillaires lymphatiques dans l'adventice de l'aorte abdominale et des artères iliaques à proximité des plaques d'athéromes [70-72]. Les macrophages spumeux présents dans les plaques d'athérome semblent constituer une source importante de VEGF-C. Il est possible qu'un défaut du transport lymphatique dans la paroi des vaisseaux sanguins, lié moins à une lymphangiogenèse insuffisante qu'à une dysfonction lymphatique,

puisse contribuer au développement ou à l'aggravation de l'athérosclérose par une clairance inefficace du cholestérol mais également par l'accumulation de cellules pro-inflammatoires au sein de la plaque [57].

Pistes thérapeutiques

Au vu des rôles essentiels et multiples des lymphatiques et du fait de leur altération structurelle et/ou fonctionnelle dans de nombreuses pathologies, la lymphangiogenèse représente une nouvelle cible thérapeutique : tandis que des essais thérapeutiques sont en cours pour *inhiber la lymphangiogenèse* chez les patients atteints d'un cancer, la *stimulation de la lymphangiogenèse* est évaluée chez des patients atteints de lymphœdème ou d'inflammation chronique [73]. La plupart des approches pro-lymphangiogéniques sont focalisées sur la délivrance de VEGF-D ou VEGF-D par thérapie protéique ou génique *via* des vecteurs viraux. De façon prometteuse, les premières études expérimentales sur un traitement lymphangiogénique au niveau cardiaque, par administration ciblée dans le myocarde de VEGF-C chez le rat post-IDM, ont montré que cette nouvelle voie thérapeutique permettait de limiter l'œdème, l'inflammation et la fibrose cardiaques, aboutissant à une amélioration de la fonction cardiaque [64]. Tandis qu'un essai clinique de phase II avec le VEGF-D est en cours chez des patients présentant un angor réfractaire [74], le bénéfice potentiel de thérapies pro-lymphangiogéniques dans d'autres maladies cardiovasculaires reste encore à établir au niveau expérimental.

Électrophysiologie et fonction contractile des myocytes

Canaux ioniques

Alain Lacampagne

C'est à Alan Hodgkin et Andrew Huxley, prix Nobel de Physiologie et Médecine 1963, que l'on doit les premiers travaux ayant débouché sur le concept de canaux ioniques. En effet, dès 1952, ces deux éminents chercheurs décrivaient comment les flux d'ions à travers les membranes étaient responsables de la génération d'un potentiel d'action (PA). Leurs travaux ont montré qu'il existait des gradients de concentrations en ions entre l'intérieur et l'extérieur des cellules et que les propriétés du potentiel d'action dépendaient de ces concentrations ioniques [75]. La construction d'un modèle mathématique proposant l'existence de plusieurs « conductances » à travers la membrane était au cœur de leur théorie. Ces conductances étaient interprétées comme des termes mathématiques dans une série d'équations utilisées pour décrire les données expérimentales. Pour valider leur modèle, ils ont proposé que ces conductances doivent avoir des propriétés spécifiques telles que la sélectivité pour un ion par rapport à un autre et une cinétique distincte.

Au milieu des années soixante-dix, la mise au point de la technique du *patch-clamp* par Erwin Neher et Bert Sakmann, prix Nobel de Physiologie et Médecine 1991, a permis expérimentalement de transformer ce concept théorique de conductances en canaux ioniques dont on pouvait mesurer directement l'activité et les propriétés électrophysiologiques [76]. Ce n'est finalement que dans le courant des années quatre-vingt que l'identité moléculaire des canaux a été révélée.

Les canaux ioniques sont donc des protéines transmembranaires formant des pores qui permettent le flux passif d'ions de part et d'autre de la membrane selon le gradient de concentration de l'espèce ionique considérée. Ils présentent deux caractéristiques majeures qui les différencient d'autres types de protéines de transporteurs d'ions :

- le flux ionique à travers le canal est très élevé (> 100 ions/seconde) ;
- les ions traversent de façon passive les canaux selon leur gradient électrochimique qui est fonction du gradient de concentration de l'ion considéré et du potentiel membranaire.

Diversité – Classification des principaux canaux cardiaques

Il existe une importante diversité de canaux ioniques que l'on va classer selon l'espèce ionique transitant à travers le pore du canal (sodium, potassium, calcium, chlore), leurs propriétés électrophysiologiques, leur localisation, le nombre de pores ou encore leur pharmacologie.

Les canaux ioniques peuvent donc être classés par leurs propriétés de *gating*, à savoir leur capacité à s'ouvrir et se refermer. Dans ce contexte, on distingue les canaux ioniques dits voltage-dépendants, qui s'ouvrent ou se ferment en fonction du gradient potentiel transmembranaire, par opposition aux canaux dont l'ouverture et la fermeture sont déclenchées par la liaison d'un ligand spécifique.

Dans le cœur, la plupart des canaux membranaires sont activés par le potentiel de membrane (*Voltage-Operated Channel* ou VOC). Le principal canal activé par un ligand (*Receptor-Operated Channel* ou ROC) est le canal potassique dépendant de l'ATP, s'activant sous l'action du changement du rapport ATP/ADP intracellulaire. Les canaux ioniques sont également classés en fonction de leur localisation cellulaire et ou subcellulaire. La membrane plasmique, bien que très riche en canaux ioniques, ne représente pas plus de 5 % de la surface membranaire totale d'une cellule cardiaque. Ainsi, près de 95 % de la surface membranaire correspondent aux principaux compartiments intracellulaires (réticulum sarcoplasmique et mitochondries) dans lesquels on trouve également des canaux. On distingue donc les canaux de la membrane plasmique et les canaux ioniques intracellulaires.

Canaux sodiques voltage-dépendants

Les canaux sodiques sont constitués d'une sous-unité α qui s'associe à des protéines régulatrices telles que les sous-unités β. Une sous-unité α constitue l'élément principal du canal. Elle comporte quatre domaines de répétition, marqués de I à IV, chacun contenant six segments transmembranaires (S1 à S6), et contient le pore du canal. Le segment S4, hautement conservé, joue le rôle de détecteur du potentiel membranaire grâce à la présence d'acides aminés positifs. Lorsqu'il est stimulé par un changement de potentiel transmembranaire, ce segment se déplace, permettant ainsi au canal de devenir perméable aux ions Na^+. L'isoforme cardiaque principale est le canal sodique $Na_v1.5$ encodé par le gène *SCN5A*. Ces canaux sont responsables du courant sodique, I_{Na} dont l'activation déclenche la dépolarisation très rapide de la membrane (phase 0 du potentiel d'action, fig. 1.13). Lorsque le PA atteint sa valeur maximale, ce courant s'inactive tout aussi rapidement. Il contribue à la propagation du PA dans le cœur et à la synchronisation des myocytes au cours de la systole.

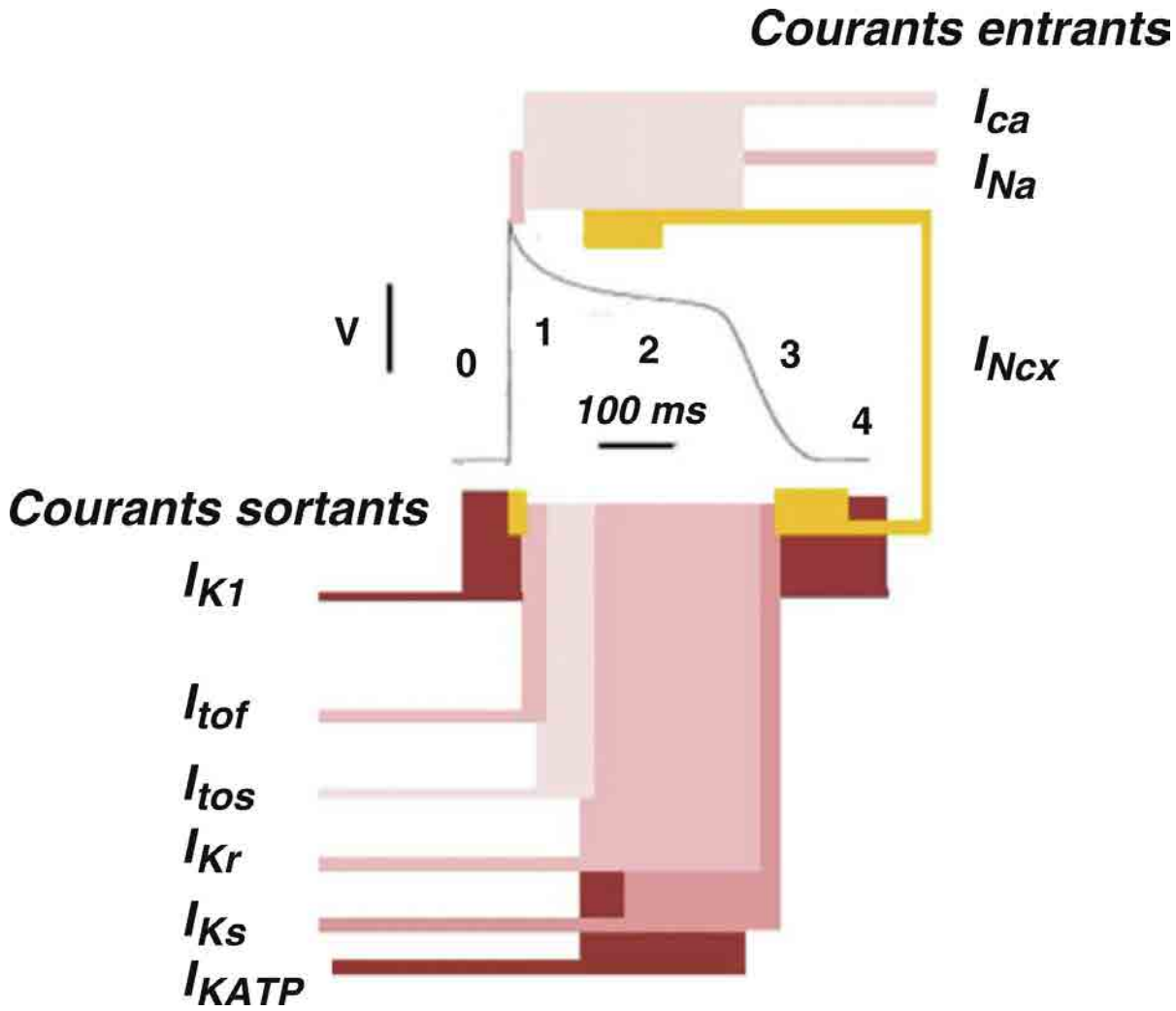


FIG. 1.13 Le potentiel d'action ventriculaire : un paradigme pour l'activité électrophysiologique cardiaque.
Au repos, la différence de potentiel entre intérieur et extérieur de la cellule est négative. Cela reflète des concentrations plus élevées en K^+ et plus faibles en Na^+ et Ca^{2+}, en raison d'une plus faible perméabilité de la membrane pour le Na^+ et le Ca^{2+} que pour le K^+ (courant potassique rectifiant entrant I_{K1}). Lorsque le seuil d'excitation est atteint, un influx important de Na (I_{Na}) dans la cellule par les canaux sodiques provoque une dépolarisation en phase 0. Ceci est suivi de l'activation de courants K^+ sortants rapides et lents (I_{tof} et I_{tos}, respectivement) qui génèrent un efflux de K^+ entraînant une repolarisation rapide et transitoire en phase 1. Il existe également une activation d'un courant calcique dépolarisant entrant par les canaux Ca^{2+} de type L (I_{CaL}), ce qui initie le couplage excitation-contraction. La faible perméabilité de la membrane pour le K^+ associée à I_{CaL} maintient le potentiel d'action dans une phase de plateau (phase 2). La repolarisation de phase 3 est provoquée par l'efflux de K^+*via* les canaux K^+ à rectification retardée, rapide et lente (respectivement, I_{Kr} et I_{Ks}), ainsi que par I_{K1}. À la fin de la phase 3, les Na^+ et Ca^{2+} accumulés dans les cellules sont éliminés par la pompe Na^+/K^+ et l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (NCX). Adapté avec la permission de Jeevaratnam K, et al. Cardiac potassium channels : physiological insights for targeted therapy. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018 ; 23 : 119-29.

Canaux calciques voltage-dépendants

On trouve dans le cœur deux isoformes de canaux calciques. Les canaux de type L (*long lasting*) et les canaux calciques de type T (*transient*). Les canaux calciques sont composés d'une sous-unité α, qui partage une forte

homologie structurale et fonctionnelle avec les canaux sodiques, associée aux sous-unités $\alpha 2\delta$, β, γ qui vont moduler l'activité du canal, favoriser son adressage et son interaction avec le cytosquelette.

Les canaux calciques de type L (encodés par le gène *Cav1.2*) sont les acteurs majeurs du couplage excitation-contraction et se retrouvent sur l'ensemble du territoire myocardique. Ils sont cependant concentrés dans les invaginations membranaires appelées tubules transverses qui sont en étroite interaction avec le réticulum sarcoplasmique, les sarcomères et les mitochondries. Ils contribuent à la phase de plateau du potentiel d'action. Les canaux de type T (encodés par le gène *Cav3.2*) sont essentiellement impliqués dans la genèse du rythme et la conduction cardiaque et se retrouvent principalement dans les cellules de pacemaker, atriales et Purkinje. L'activité des canaux calciques est régulée par les protéines G et de nombreux seconds messagers (protéines-kinases activées par l'AMPc [PKA], le GMPc [PKG], le calcium [CaMK-II] et les protéines-kinases de type C [PKC]) et les canaux calciques sont ainsi les effecteurs cellulaires principaux de la plupart des systèmes neurohormonaux connus pour réguler la fonction cardiaque.

Canaux potassiques

Les canaux potassiques sont, parmi les canaux ioniques, ceux qui offrent la plus grande diversité de structures et de fonctions. Sur le plan structural, on distingue trois typologies de canaux :

- les canaux à 6 segments transmembranaires et 1 pore, analogues à la sous-unité α des canaux sodiques et calciques. Ces derniers appartiennent à la superfamille des canaux potassiques activés par le voltage (Kv) avec une subdivision fonctionnelle en deux catégories :
  - les canaux porteurs de courants sortants transitoires I_{to} (I_{tof} et I_{tos}), qui participent à la phase 1 de repolarisation transitoire du PA (*cf.* fig. 1.13),
  - et les courants retardés à rectification sortante (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}), permettant la repolarisation du PA (phase 3) ;
- les canaux à deux segments transmembranaires et un pore (générant les courants I_{K1}, I_{KATP}, I_{KAch}). Ce sont des canaux potassiques à rectification entrante (Kir) qui contribuent au potentiel de repos (phase 4) ;
- les canaux à 4 segments transmembranaires et 2 pores (TREK-1 et TASK-1). Cette dernière catégorie, découverte plus récemment, constitue avec les canaux potassiques activés par le calcium une catégorie canaux responsables de courants de fond.

Ensemble, Les canaux potassiques régulent finement la repolarisation cardiaque et donc la durée du potentiel d'action. Ils jouent également un rôle important dans la stabilité du potentiel diastolique. Les différents types de canaux K^+ ont des fonctions qui se chevauchent, ce qui entraîne un certain degré de redondance fonctionnelle et garantit une réserve de repolarisation. Le niveau d'expression est très variable sur l'ensemble du territoire myocardique, ce qui confère une importante différence régionale quant à la durée du potentiel entre oreillette et ventricule, mais aussi au niveau du ventricule où l'on observe une différence majeure de la base à l'apex et du myocarde sous-épicardique au myocarde sous-endocardique.

Échangeur sodium/calcium

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'un canal ionique mais d'un transporteur, sa stœchiométrie (3 ions Na^+ contre 1 ion Ca^{2+}) lui confère un caractère électrogène comparable à celui d'un canal. L'échangeur Na^+/Ca^{2+} ou NCX est codé par le gène *SLC8A1*. Son rôle est crucial dans la régulation à la fois de l'homéostasie calcique intracellulaire et de l'électrogénicité membranaire.

Canal pacemaker

Les canaux nucléotidiques déclenchés par l'hyperpolarisation (HCN) sont des protéines transmembranaires qui servent de canaux cationiques non sélectifs dans les membranes plasmiques du cœur. Ces canaux atypiques, génèrent un courant dit *funny* (I_f) et sont codés par les gènes *HCN1-4*. Ils possèdent une structure tétramérique avec six domaines transmembranaires par monomère et un pore entre les segments S5 et S6. Un site caractéristique du canal HCN est le site de fixation des nucléotides monophosphates cycliques (AMPc) L'isoforme la plus abondante dans le cœur est HCN4 ; HCN1 et 2 sont plus faiblement retrouvées. Ce canal est fortement impliqué dans l'activité automatique du cœur au niveau du nœud sinusal, d'où ce nom de canal de pacemaker.

Canaux chlorure et canaux activés par l'étirement

À ce jour, on identifie dans le cœur trois principaux types de courants chlorures :

- I_{CFTR} (activé par l'AMPc) ;
- $I_{Cl,Ca}$ (activé par le calcium intracellulaire) ;
- et $I_{Cl,swell}$ (activé par le gonflement).

La structure de ces canaux est encore assez peu connue. Avec un potentiel d'équilibre proche de -60 mV, les courants chlorures correspondent à un flux anionique entrant générant essentiellement un courant sortant repolarisant durant le potentiel d'action.

Enfin, il a été montré l'existence de courants cationiques peu spécifiques mécanosensibles dans le cœur, on parle de I_{SAC} (pour courant porté par des *Stretch-Activated Channels*). L'identité moléculaire reste encore inconnue même si aujourd'hui, des travaux suggèrent que ces canaux puissent être des TRP ou des canaux de type PIEZO.

Canaux *Transient Receptor Potential*

La superfamille des canaux *Transient Receptor Potential* (TRP) a été identifiée à la fin des années quatre-vingt. On compte aujourd'hui une trentaine de canaux répartis en sept grandes familles : TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPP, TRPML et TRPN. Les formes les plus exprimées dans le cœur sont les TRPC1-7 (*Canonical*), TRPV1,2,4 (*Vanilloïd*), TRPM4,7 (*Melastatin*) et TRPP2 (*Polycystin*). Ce sont des canaux à six segments transmembranaires avec un pore entre S5-S6. Ils s'assemblent en homo- ou hétérotétramères. Ces canaux cationiques, perméants au Ca^{2+}, sont peu sélectifs. Ils sont également peu ou pas dépendants du potentiel de membrane, mais sont activés par différents messagers intra- (Ca^{2+}, DAG) et extracellulaires, les changements de température et les chocs osmotiques ou l'étirement membranaire. Le rôle de ces canaux dans la physiopathologie cardiaque est encore méconnu.

Canaux de jonctions

Les canaux de jonctions (*gap junctions*), ou connexines, sont des hémicanaux localisés principalement aux extrémités des cardiomyocytes dans la région des disques intercalaires. L'association de deux connexines portées par deux cellules adjacentes forme une jonction communicante qui confère au cœur sa nature de syncytium électrique. On retrouve trois isoformes de connexines dans le cœur identifiées selon leur masse moléculaire : la connexine 40 (Cx40, oreillette et Purkinje), la connexine 43 (Cx43, principal isoforme cardiaque, oreillette et ventricule) et la connexine 45 (Cx45, nœud sinusal et atrioventriculaire). La conductance de ces jonctions communicantes est régulée par le pH et la PKA.

Canaux ioniques intracellulaires du réticulum sarcoplasmique

Les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique contiennent des canaux calciques, les récepteurs de la ryanodine (RyR) qui sont regroupés en grappe (« cluster »). Un RyR est un homotétramère, chaque monomère ayant une masse moléculaire de 536 kDa. Les RyR sont les plus gros canaux ioniques connus. L'isoforme cardiaque, RyR2, constitue un complexe macromoléculaire fondamental dans la régulation du couplage excitation-contraction cardiaque. C'est en effet ce canal activé par l'influx calcique des canaux calciques de type L membranaires qui active la libération de calcium du réticulum pour déclencher la contraction cardiaque. Ce déclenchement autocatalytique de l'ouverture des RyR est appelé communément *Calcium-Induced Calcium Release* (CICR).

Le réticulum porte un autre canal calcique à sa surface. Il s'agit des récepteurs à l'inositol triphosphate (IP_3Rs). Ces canaux sont principalement localisés en vis-à-vis des lignes Z et des mitochondries. On les trouve aussi dans une région périnucléaire. Leur structure est assez voisine de celle des RyR ; en revanche, leur fonction est très discutée dans le tissu cardiaque adulte. Il y a cependant un intérêt croissant pour ces canaux qui, par leur sensibilité à de nombreux agoniste (angiotensine 2, endothéline et norépinéphrine), semblent jouer un rôle important dans des voies de régulation géniques. Par ailleurs, une faible proportion de ces canaux forme avec le VDAC (*Voltage-Dependent Anionic Channel*) de la mitochondrie une sorte d'hémi-canal facilitant les échanges calciques entre réticulum sarcoplasmique et mitochondries.

Méthodes d'étude

L'étude des canaux ioniques fait appel à de nombreuses approches expérimentales telles que la biochimie, la biologie moléculaire, la pharmacologie, l'immunohistochimie. La fonction de ces canaux a pu être dévoilée grâce à l'avènement des techniques de *voltage clamp* et de *patch-clamp* [76] et de la fluoroscopie couplée à la microscopie confocale [77]. Au cours des 20 dernières années, un grand pas a été réalisé grâce à l'analyse tridimensionnelle de la structure de ces canaux. Le prix Nobel de chimie 2003 a été attribué à Roderick MacKinnon pour ses études sur les propriétés physico-chimiques de la structure et de la fonction des canaux ioniques. Ses travaux ont pu expérimentalement confirmer les théories de Hodgkin et Huxley sur le principe de sélectivité. À l'aide de la technique de cristallographie associée à la diffraction aux rayons X, offrant une résolution de quelques angströms, cette équipe a montré que les ions pouvaient pénétrer dans le pore du canal et s'accumuler dans une poche aqueuse à l'état hydraté avant d'interagir à l'état déshydraté sur des hélices alpha constituant le filtre de sélectivité. Ce filtre de sélectivité interagit avec deux ions distants de 7,5 Å environ. Cette configuration permet la conduction ionique en exploitant les forces de répulsion électrostatique des ions pour surmonter les forces attractives entre les ions et le filtre de sélectivité, et permet un transfert d'ions à la vitesse de 10^8ions/s. Les ions sont alors réhydratés à la sortie du filtre de sélectivité [78].

Plus récemment, Joachim Franck s'est vu décerner le prix Nobel de chimie 2017 pour le développement d'une technique révolutionnaire d'imagerie électronique à partir de particules congelées, la microscopie cryoélectronique. Cette technique a l'avantage de pouvoir résoudre des structures tridimensionnelles à une résolution de l'ordre de l'angström sans passer par l'étape de cristal comme la diffraction aux rayons X. Grâce à cette technique, la structure du canal calcique du réticulum, le récepteur de la ryanodine de type 1 a pu être révélé avec une précision de l'ordre de 4 Å [79]. L'isoforme cardiaque, RyR2, a pu être révélée grâce à la même technique un an plus tard par un autre groupe (fig. 1.14) [80]. D'autres types de canaux ont ainsi vu ou verront leur structure prochainement révélée par cette technique révolutionnaire qui est extrêmement riche d'informations tant sur le plan de la connaissance fondamentale, sur le mode de fonctionnement d'un canal, mais aussi de sa régulation en condition normale et pathologique. En effet, ces approches permettront prochainement de comprendre l'impact d'une mutation ponctuelle, par exemple par sur le fonctionnement d'un canal, et également comprendre le fonctionnement de drogues, voire designer de nouvelles molécules à visée thérapeutique capables de normaliser la fonction de ces canaux.

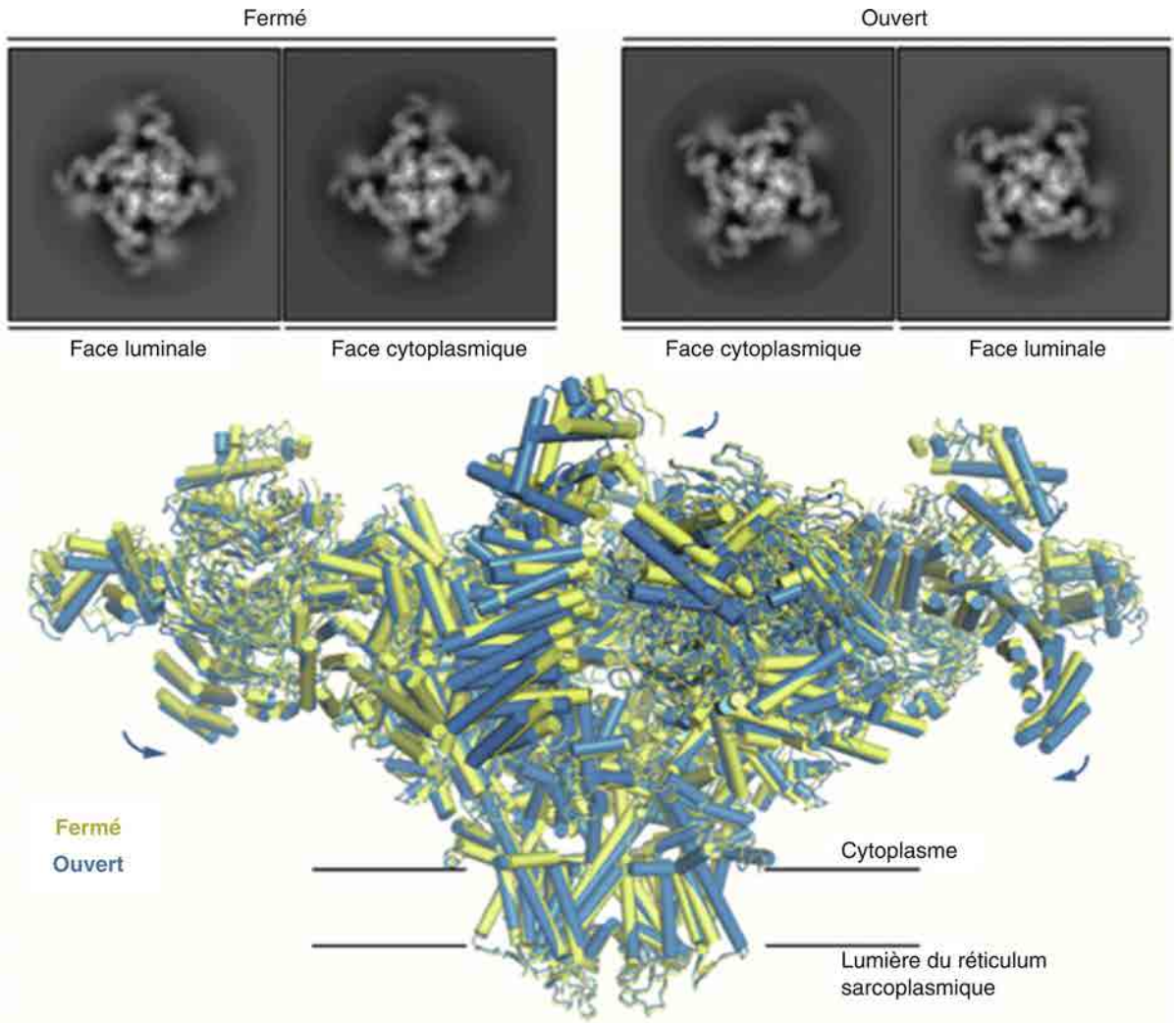


FIG. 1.14 **Structures obtenues par microscopie cryoélectronique de RyR2 provenant de cœurs de porc.**
Le canal est vu sur sa face cytoplasmique et sur sa face luminale à son état fermé et à son état ouvert à des résolutions proches de l'atome (haut). Moyenne représentative des classes en deux dimensions des micrographies électroniques du RyR2 ouvert et fermé (bas). Les deux structures se superposent par rapport au domaine transmembranaire. Les flèches bleues indiquent les déplacements globaux de la région cytoplasmique de l'état fermé à l'état ouvert. Avec la permission de Peng W, et al. Structural basis for the gating mechanism of the type 2 ryanodine receptor RyR2. Science. 2016 ; 354 (6310).

Canaux ioniques et potentiel d'action cardiaque

Dans les cellules cardiaques, le potentiel d'action est constitué de cinq phases (*cf.* fig. 1.13) :

- une augmentation rapide de la perméabilité au Na^+ induite par des canaux de Na^+ sensibles au potentiel provoque une dépolarisation rapide au cours de la phase initiale du potentiel d'action ;
- la dépolarisation s'accompagne d'une phase transitoire de repolarisation grâce à l'activation des canaux I_{to} ;
- la phase de plateau correspond au potentiel qui se maintient dépolarisé en raison du mouvement entrant des ions Ca^{2+} à travers les canaux calciques dépendants du voltage. Le Ca^{2+} entrant dans les cellules au cours de cette phase du potentiel d'action sert de second messager intracellulaire pour activer les RyR2 ;

- le PA se termine par l'activation de canaux K^+ sensibles au potentiel (I_{Kr} et I_{Ks}) qui repolarisent la cellule en assurant un mouvement d'ions K^+ vers l'extérieur ;
- le canal K^+ sensible au potentiel I_{K1} définit donc le potentiel de membrane au repos de la cellule et contribue à la modulation de la fréquence et du seuil du potentiel d'action.

Canaux ioniques et physiopathologie cardiaque

Les canaux ioniques jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement normal de la cellule et du tissu cardiaques. Ils sont également à l'origine de nombreuses pathologies cardiaques, le plus souvent rythmiques, dues à des mutations d'un canal ou à des modifications d'expression, d'adressage à la membrane plasmique, ou encore à des modifications post-traductionnelles de ces canaux.

Lorsque des anomalies génétiques entraînent un dysfonctionnement de ces canaux, les canalopathies cardiaques résultantes peuvent prédisposer à des arythmies menaçant le pronostic vital. Avec les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire, il est devenu possible d'analyser la manière dont les défauts des gènes des canaux ioniques sont associés à de nombreuses maladies humaines. Par exemple, des mutations dans les canaux cardiaques membranaires peuvent entraîner un syndrome de QT longs de QT courts, un syndrome de Brugada, des troubles de conduction cardiaque héréditaires (CCD : *Cardiac Conduction Disease*) ou encore le syndrome de dysfonction sinusale (SSS : *Sick Sinus Syndrome*). De nombreuses mutations de RyR2 sont également associées à des tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques (CPVT). Certaines mutations peuvent résulter en un défaut de fonctionnement, d'expression de la protéine canal ou encore un défaut d'adressage de la protéine potentiellement mal repliée.

Avec une capacité de plus en plus grande à séquencer des génomes entiers et à effectuer le séquençage génétique de patients, il est aujourd'hui possible de découvrir comment les mutations des canaux ioniques conduisent à la maladie. En se fondant sur les mutations identifiées chez les patients, de nombreux modèles expérimentaux ont été générés afin de récapituler les effets de la mutation dans un environnement contrôlé. Si le modèle murin est resté pendant de nombreuses années le modèle de choix, on trouve un nombre croissant d'études issues des travaux de Yamanaka (prix Nobel de Médecine et Physiologie 2012 [81]) utilisant directement des cellules prélevées chez ces patients et re-dérivées en cardiomyocytes.

Les mutations ne sont pas les seules causes de dysfonctions cardiaques impliquant les canaux ioniques. En effet, certaines pathologies cardiaques chroniques comme l'hypertrophie ou l'insuffisance cardiaque conduisent à des remodelages de l'expression des canaux ioniques, parfois hétérogènes sur l'ensemble du territoire myocardique qui se traduisent par des changements de durées des PA. Différentes situations sont décrites. On peut observer des modifications d'expression ou un changement d'isoforme souvent au profit d'un pattern d'expression trouvé au cours du développement cardiaque. Enfin, des modifications post-traductionnelles de canaux suffisent à déclencher des réponses physiopathologiques. C'est le cas par exemple des RyR2 dans l'insuffisance cardiaque. Leur oxydation et phosphorylation contribuent à dissocier du complexe canalaire une protéine régulatrice, la calstabine 2, déplaçant au repos le canal d'un état fermé à un état de sous-conductance et entraînant une fuite calcique délétère au repos, contribuant à des remodelages tissulaires et à la génération de troubles du rythme.

Automatisme cardiaque

Pietro Mesirca, Angelo-Giovanni Torrente, Isabelle Bidaud, Matteo Elia Mangoni

Nœud sinusal et automatisme cardiaque

L'automatisme cardiaque est généré par les cellules « pacemaker » du nœud sinusal. La caractéristique électrique des cellules du nœud sinusal est la dépolarisation diastolique qui conduit le potentiel de membrane de la fin de la phase de repolarisation du potentiel d'action précédent au seuil de déclenchement du potentiel d'action suivant (fig. 1.15 et 1.16). La pente de la dépolarisation diastolique est un déterminant physiologique majeur. Une pente de dépolarisation plus raide va générer une fréquence plus élevée. Les cellules du nœud sinusal possèdent *en moyenne* une dépolarisation diastolique légèrement plus rapide de celle du nœud atrioventriculaire et beaucoup plus rapide que celle des myocytes du réseau de His-Purkinje. L'activité pacemaker est sans cesse contrôlée par le système nerveux autonome [82] qui adapte la fréquence cardiaque aux besoins de l'organisme. La fréquence sinusale constitue un paramètre important en physiopathologie. Plusieurs études cliniques indiquent qu'une fréquence cardiaque élevée est porteuse d'un risque cardiovasculaire accru [82]. La dysfonction sinusale est caractérisée par un rythme lent (bradycardie), avec des pauses d'activité, et se trouve parfois associée à des tachycardies atriales. Ceci se traduit par

des sensations de fatigue et d'intolérance à l'activité physique [83]. En clinique, la dysfonction sinusale est associée à d'autres pathologies cardiovasculaires, ou bien au vieillissement [83]. On parle alors de dysfonctions « secondaires » ou « acquises ». D'autres formes de dysfonction sinusale sont d'origine idiopathique ou héréditaire et peuvent être causées par des mutations des canaux ioniques qui génèrent l'automatisme. Le nœud atrioventriculaire et le réseau de His-Purkinje sont aussi doués d'automatisme. Toutefois, la dysfonction sinusale ou atrioventriculaire est prise en charge par l'implantation d'un pacemaker électronique. L'implant d'un pacemaker reste la seule thérapie de référence pour la dysfonction sinusale et la bradycardie.

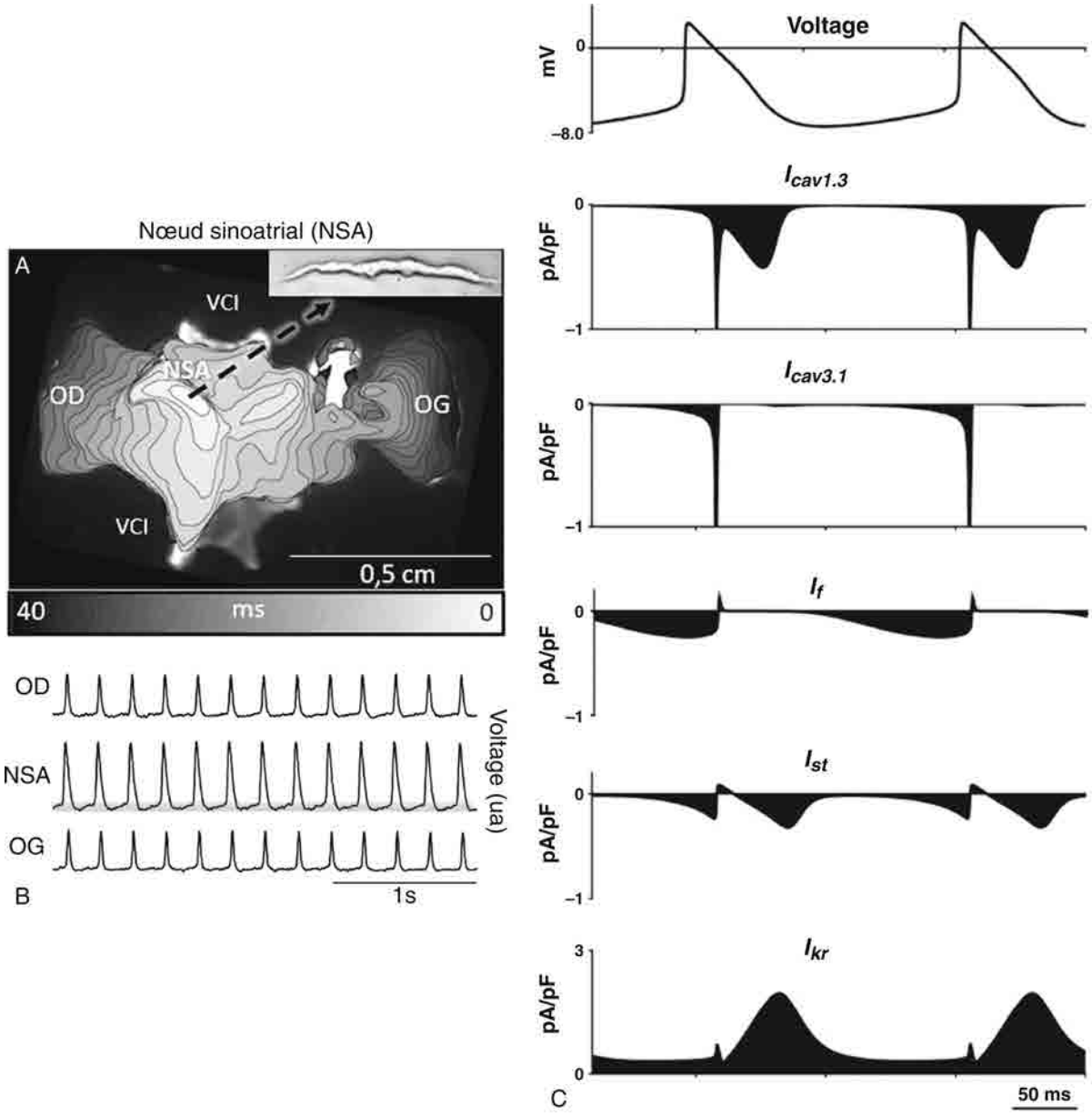


FIG. 1.15 **Région du nœud sinusal et automatisme des cellules pacemaker.**
A. Préparation *ex vivo* des oreillettes droite et gauche avec la région sinoatriale. Les isochrones montrent le site d'initiation et la conduction de l'impulsion pacemaker grâce à la technique du mappage optique. La fenêtre supérieure montre une cellule pacemaker du NSA (nœud sinoatrial) en contraste de phase. Le panneau (B) montre les intégrales locales du signal de fluorescence au niveau de la région NSA et de deux oreillettes. La zone grisée montre la dépolarisation diastolique (C). Modélisation du potentiel pacemaker d'une cellule du NSA montrant le potentiel d'action et la variation des principaux courants voltage-dépendantes : le courant L $Ca_V1.3$, le courant T $Ca_V3.1$, I_f et I_{st}. Le courant K^+ I_{Kr} (ERG1) est le régulateur principal de la repolarisation et de la position du potentiel diastolique maximal de la cellule pacemaker. OD et OG : oreillettes droite et gauche ; VCI et VCS : veines caves inférieure et supérieure.

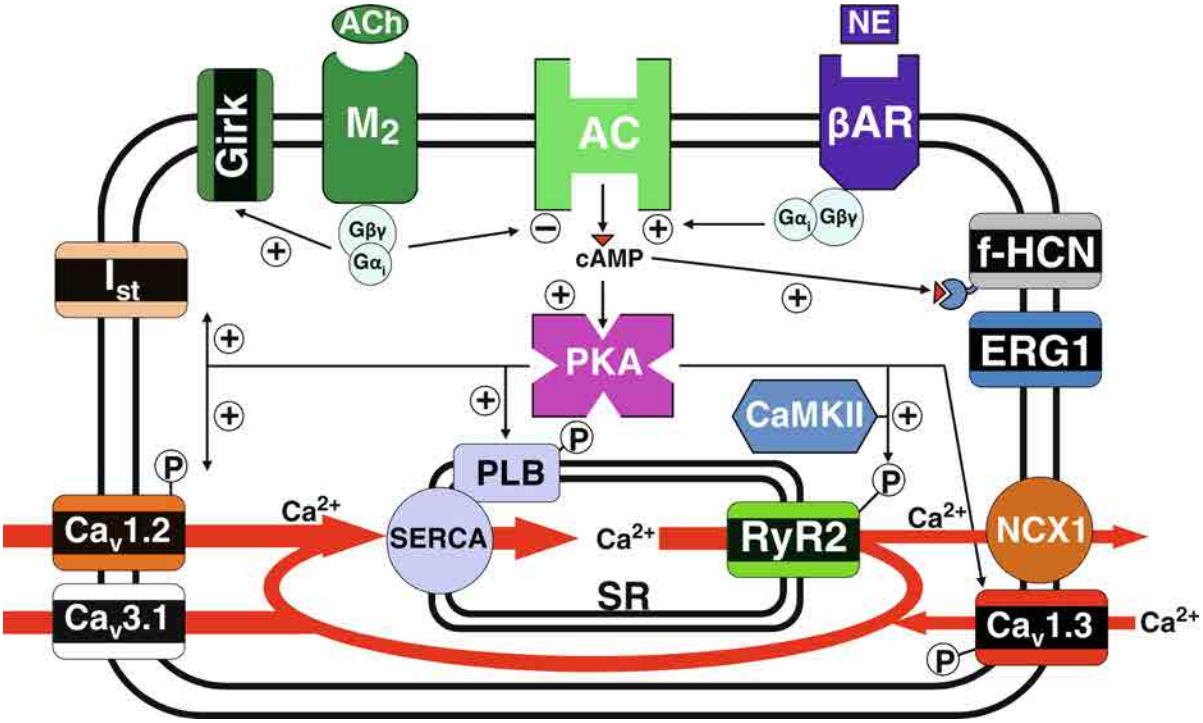


FIG. 1.16 **Canaux ioniques et voies de signalisation impliquées dans la génération de l'automatisme.**

Les flèches rouges tracent la dynamique du Ca^{2+} intracellulaire. La noradrénaline (NE) active les récepteurs β-adrénergiques (βAR) stimulant la production d'AMPc *via* l'adénylate-cyclase (AC). L'AMPc régule positivement la probabilité d'ouverture des canaux f-(HCN) et augmente l'activité des canaux Ca^{2+} $Ca_V1.3$, $Ca_V1.2$, I_{st}, *via* la protéine-kinase A (PKA). La PKA stimule aussi la libération de Ca^{2+} par RyR2 (récepteur à la ryanodine) et la recapture du Ca^{2+} dans le SR (réticulum sarcoplasmique) par SERCA (*Sarcoplasmic or Endoplamic Reticulum* Ca^{2+}*-ATPase*) et sa protéine régulatrice, le phospholamban (PLB). La CaMKII est un autre régulateur de RyR2. Le système parasympathique libère de l'acétylcholine (ACh). L'ACh se lie aux récepteurs M2 qui activent le courant I_{KACh} (Girk). L'I_{KACh} réduit la vitesse de la dépolarisation diastolique. L'ACh régule aussi négativement l'ensemble des courants entrants responsables de la dépolarisation diastolique en diminuant le niveau d'AMPc dans la cellule.

Automatisme cardiaque chez l'embryon et différenciation du nœud sinoatrial

L'automatisme cardiaque est un phénomène précoce, le cœur tubulaire possédant une activité pacemaker autonome. L'automatisme du cardiomyocyte embryonnaire est généré par une libération cyclique du Ca^{2+} intracellulaire par le récepteur à l'inositol triphosphate (IP3) [84]. Chez la souris, c'est au 9^{e} jour de développement que l'activité pacemaker et que le canal f-(HCN4) commencent à être exprimés. Les canaux HCN4 génèrent le courant cationique activé par l'hyperpolarisation responsable du courant I_f (*cf. infra*). Avant la différenciation du nœud sinusal et du système de conduction atrioventriculaire, l'ensemble du myocarde exprime I_f. Suite à la différenciation du nœud sinusal, le myocarde perd son automatisme et l'expression d'HCN4 reste limitée au système de conduction adulte. Sur le plan du contrôle de l'expression génique, des facteurs de transcription spécifiques activent la voie de différenciation des cellules pacemaker et préviennent la différentiation des précurseurs en myocytes atriaux. Le rôle de ces facteurs a été décrit récemment [85]. L'expression des facteurs de transcription T-box *Tbx3* et *Tbx18* est nécessaire pour la différenciation des cellules pacemaker [85]. D'autres facteurs de la transcription comme *Shox2* (4) et *islet1* (*Isl-1*) sont impliqués dans la différenciation du nœud sinusal [86].

Structure et propriétés du nœud sinusal

Les bases de l'automatisme ont été étudiées à partir de la fin du XIX^{e} siècle. En travaillant sur le cœur isolé de tortue, le physiologiste anglais Walter Gaskell a montré que la fréquence des contractions atriales était indépendante de celles du ventricule ; de cette observation, il a établi le concept de bloc atrioventriculaire. La localisation anatomique du nœud sinoatrial a ensuite été décrite par Arthur Keith et Martin Flack au début du XX^{e} siècle, sur le cœur de taupe. La structure tissulaire et cellulaire du nœud sinusal a été étudiée à partir des années soixante. Les cellules « pacemaker » possèdent de caractéristiques morphologiques et fonctionnelles différentes de celles des myocytes du myocarde de travail (*cf.* fig. 1.15). Les cellules pacemaker sont de petite taille, possèdent un cytoplasme translucide pauvre en myofilament et un noyau de taille prononcée [87]. Le nœud sinusal exprime principalement la connexine 45 à faible conductance, plutôt que de la connexine myocardique 43 à plus forte conductance [88]. Le degré de couplage électrique entre les cellules pacemaker est ainsi maintenu à un niveau bas, ce qui permet à l'impulsion électrique de se propager correctement à l'intérieur du nœud sinusal et entre le nœud sinusal et l'oreillette *via* une zone de transition riche en collagène [88].

Canaux ioniques et automatisme du nœud sinusal

L'automatisme du nœud sinusal est généré par l'activité des canaux ioniques de la membrane plasmique et la libération diastolique de Ca^{2+} par les récepteurs à la ryanodine (RyR). La cellule pacemaker se caractérise par l'expression des canaux f-HCN4, des canaux Ca^{2+} de type L- $Ca_v1.3$ et de type T- $Ca_v3.1$, et les canaux Na^{+} sensibles à la TTX (tétradotoxine) $Na_v1.1$ et $Na_v1.3$ [89]. Le nœud sinusal exprime des isoformes des canaux Na^{+} que l'on retrouve dans les neurones, comme les canaux.

Rôle de la dynamique du Ca^{2+} intracellulaire

Les cellules pacemaker expriment les protéines impliquées dans la dynamique du Ca^{2+} intracellulaire, la pompe SERCA (*Sarcoplasmic or Endoplamic Reticulum* Ca^{2+}*-ATPase*) et l'échangeur Na^{+}-Ca^{2+} de type 1 (NCX1). Ces protéines sont aussi typiques des myocytes myocardiques. L'activité des RyR joue un rôle important dans l'automatisme du nœud sinusal. La libération de Ca^{2+} par les RyR stimule l'activité de NCX1, qui génère un courant entrant contribuant à la dépolarisation diastolique [90]. Cette association fonctionnelle entre RYR et NCX1 est au centre du modèle dit du « Ca^{2+}-clock » (horloge calcique) de l'automatisme. Ce modèle propose que dans les cellules pacemaker, RyR2 génère des libérations spontanées voltage-indépendantes de Ca^{2+} qui activent la dépolarisation diastolique [90]. Toutefois, des données récentes de notre laboratoire montrent que les canaux $Ca_v1.3$ stimulent l'activité des RyR durant la phase diastolique [91].

Canaux f- activés par l'hyperpolarisation

Les canaux f- sont codés par la famille génique HCN et sont responsables du courant dit *funny* (drôle) (I_f). Les canaux f- conduisent du Na^{+} et du K^{+}. Ils génèrent un courant net entrant au cours de la dépolarisation diastolique (*cf.* fig. 1.16). Les canaux f- sont régulés positivement par l'AMPc. L'AMPc se lie à un domaine de liaison présent dans la partie carboxyterminale du canal. L'AMPc augmente la probabilité d'ouverture du canal en fonction du voltage. Lors de l'activation adrénergique, le courant I_f augmente. L'isoforme prédominante dans le nœud sinusal est HCN4. L'inactivation conditionnelle et cœur spécifique du gène *HCN4* au stade adulte cause un bloc de conduction atrioventriculaire létal [92], tandis que l'élimination de la conductance des canaux f- induit une dysfonction sinusale accompagnée d'arythmies associées [93]. Chez l'homme, des mutations « perte de fonction » de la régulation par l'AMPc ou de pertes partielles ont été décrites (*cf.* [94] pour une revue exhaustive). L'ivabradine (Procoralan®) est un inhibiteur de I_f qui a été développé en clinique pour réduire la fréquence cardiaque dans la prise en charge de l'angor stable et de l'insuffisance cardiaque [95].

Canaux calciques de type L $Ca_v1.3$, courant de Na^{+} I_{st} et canaux de type T $Ca_v3.1$

Le courant Ca^{2+} de type L ($I_{Ca,L}$) de la cellule pacemaker est généré par deux isoformes distinctes dites $Ca_v1.3$ et $Ca_v1.2$. L'isoforme $Ca_v1.3$ s'active pour des potentiels négatifs, autour de -55 mV [96]. Le seuil

d'activation de cette isoforme est proche du potentiel diastolique maximal de la cellule. L'isoforme $Ca_v1.2$ s'active en dépolarisation par des potentiels plus positifs que -30 mV. Les canaux $Ca_v1.3$ génèrent un courant entrant qui contribue d'une façon importante à la dépolarisation diastolique (*cf.* fig. 1.16) [96]. Ils sont aussi une des cibles de la régulation β-adrénergique de l'activité pacemaker [96]. Les canaux $Ca_v1.3$ régulent positivement l'activité des RyR durant la phase diastolique [91]. L'ablation génétique des canaux $Ca_v1.3$ induit une dysfonction sinusale et atrioventriculaire chez la souris [97] et chez l'homme [98], ce qui souligne le rôle important de $Ca_v1.3$ dans l'automatisme sinusal.

Le courant Na^+ soutenu (I_{st}) se caractérise par un seuil d'activation négatif (-70 mV) et une sensibilité aux dihydropyridines et à la régulation adrénergique similaires à $Ca_v1.3$ [99]. Notre laboratoire a récemment démontré que le courant I_{st} est lié fonctionnellement à $Ca_v1.3$ [100].

Les canaux $Ca_v3.1$ génèrent le courant $I_{Ca,T}$ de la cellule pacemaker [101]. La taille du courant $I_{Ca,T}$ dans la dépolarisation diastolique est relativement petite à cause de son potentiel de demi-inactivation négatif (-75 mV) ; toutefois, les souris knockout $Ca_v3.1^{-/-}$ présentent une fréquence cardiaque de base réduite de 10 % [101].

Courant K^+ activé par la protéine G (I_{KACh})

Le courant I_{KACh} est activé les récepteurs muscariniques M2, *via* les sous-unités βγ de la protéine G_o [102]. L'I_{KACh} génère un courant sortant qui s'oppose à la dépolarisation diastolique, ce qui fait de ce courant un acteur principal de la régulation cholinergique de la fréquence cardiaque. Dans le cœur, les canaux K_{ACh} sont générés par un complexe de deux isoformes de la famille Girk (*G-protein activated K^+channels*), qui sont Girk1 et Girk4. Chez la souris, I_{KACh} est important pour obtenir une variabilité rapide de la fréquence cardiaque [103, 104]. Ce courant contribue aussi à la phase de récupération de la fréquence cardiaque de repos après un effort physique [104].

Canaux TRP

Deux isoformes de la famille des canaux *Transient Receptor Potential channels* (TRPM) ont été décrits dans le nœud sinusal : TRPM7 et TRPM4. Dans les cellules pacemaker, TRPM7 régule positivement l'expression des canaux f-HCN4 Les souris TRPM7 knockout présentent une dysfonction sinusale modérée et des blocs atrioventriculaires [105]. Les canaux TRPM4 sont activés par le Ca^{2+} et génèrent un courant de Na^+ et K^+ entrant durant le cycle pacemaker, contribuant ainsi à l'automatisme [106].

Perspectives

Les études cliniques indiquent que la fréquence des pathologies de l'automatisme va doubler au cours des 50 prochaines années. Ceci indique la nécessité de développer des nouvelles thérapies pour les pathologies de l'automatisme. La connaissance du rôle des canaux ioniques dans la génération de l'automatisme est donc importante pour proposer des nouvelles options aux cliniciens. Parmi ces nouvelles approches, nous pouvons citer les pacemakers dits « biologiques », qui reposent sur l'expression locale des canaux « pacemaker » dans le myocarde [107], ou le ciblage des canaux $I_{KACh.}$[97]. Au cours des prochaines années, la recherche translationnelle sera focalisée sur la validation de ces nouvelles approches.

Voies de signalisation, régulation de la contraction et métabolisme énergétique des myocytes cardiaques et vasculaires

Myocytes vasculaires

Gervaise Loirand, Vincent Sauzeau

Les cellules musculaires lisses vasculaires

Les cellules musculaires lisses (CML) vasculaires jouent un rôle déterminant dans les réponses physiologiques et pathologiques de la paroi artérielle. Dans des conditions physiologiques, ces CML sont

localisées dans la média, elles sont quiescentes et différenciées, caractérisées par l'expression de protéines contractiles spécifiques, marqueurs du phénotype contractile de ces CML. Par leur fonction contractile, elles assurent le tonus vasculaire et la vasomotricité des artères indispensables à la régulation du débit sanguin local afin de maintenir la pression de perfusion indispensable aux échanges capillaires. Nous décrivons ici les voies de signalisation majeures qui régulent la contractilité des CML vasculaires.

Voies de signalisation qui contrôlent la contraction dans les CML vasculaires

En déterminant le diamètre de la lumière des vaisseaux, la contraction des CML vasculaires contrôle la pression artérielle et la répartition des débits. L'état contractile des CML reflète à chaque instant l'équilibre entre facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs qui contrôlent le niveau de phosphorylation des chaînes légères régulatrices de 20 kDa de la myosine de type II (MLC20). En effet, l'état contractile des CML dépend directement de la quantité de MLC20 phosphorylée. À partir d'un état basal de phosphorylation de la MLC20 et de contraction des CML responsable du tonus vasculaire, une augmentation de la phosphorylation de la MLC20 stimule la contraction des CML produisant alors une vasoconstriction, alors qu'une diminution de la phosphorylation de la MLC20 entraîne une relaxation conduisant à une vasodilatation. La phosphorylation et la déphosphorylation de la MLC20 sont catalysées respectivement par deux enzymes : la kinase, MLCK (*Myosin Light Chain-Kinase*), et la phosphatase, MLCP (*Myosin Light Chain-Phosphatase*), des chaînes légères de la myosine, qui constituent les cibles des voies de signalisation mises en jeu par les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs [108].

Régulation de l'activité de la MLCK

La stimulation des CML par des agonistes vasoconstricteurs, ligands de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G trimériques, tels que l'angiotensine 2, l'endothéline 1, la noradrénaline ou le thromboxane A2, induit une augmentation rapide de la concentration calcique cytosolique ($[Ca^{2+}]_i$). Cette augmentation est consécutive à l'entrée de Ca^{2+} par les canaux calciques dépendants du potentiel membranaire et à la libération du Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique par l'activation des récepteurs-canaux de l'inositol 1,4,5-*tris*phosphate (fig. 1.17) [108]. Le Ca^{2+} cytosolique se lie à la calmoduline (CAM) et le complexe Ca^{2+}-CAM active la MLCK qui phosphoryle la MLC20 sur la sérine en position 19. La phosphorylation de la MLC20 permet la stimulation de l'activité ATPasique de la myosine par sa liaison à l'actine qui génère ainsi la contraction.

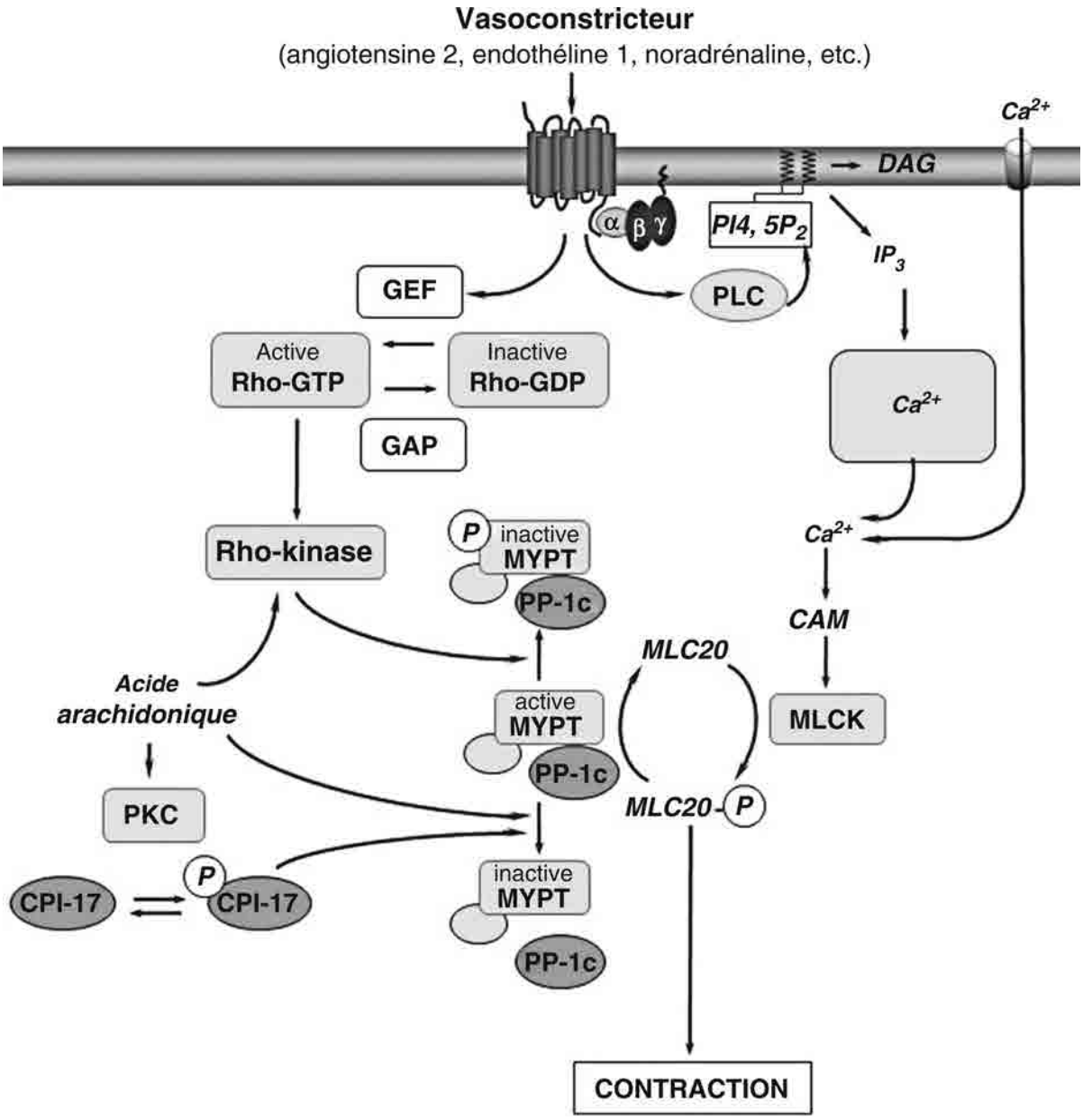


FIG. 1.17 **Signalisation de la contraction dans les CML vasculaires.**
La stimulation par un vasoconstricteur induit l'augmentation de la phosphorylation des chaînes légères de myosine (MLC20) par la stimulation de la MLCK consécutive à l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, et l'inhibition de la phosphatase MLCP, composée de trois sous-unités, dont la MYPT et la PP-1c.

À l'inverse, les vasodilatateurs induisent une diminution de l'activité de la MLCK, directement, par des mécanismes de phosphorylation, ou indirectement, en limitant l'augmentation de la $[Ca^{2+}]_i$. Ainsi, la phosphorylation de la MLCK par la protéine-kinase activée par le GMPc (PKG), la protéine-kinase activée par l'AMPc (PKA), la protéine-kinase activée par les petites protéines G Rac et Cdc42 (PAK), et la kinase activée par le complexe Ca^{2+}-CAM (CaMKII) réduit fortement son affinité pour le complexe Ca^{2+}-CAM, ce qui entraîne la diminution de son activité et la relaxation des CML [109].

La voie de la PKG est la voie de signalisation majeure responsable de l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote (NO). Le NO produit par les cellules endothéliales diffuse localement pour stimuler la guanylate-cyclase soluble des CML et induire la production de GMPc qui, à son tour, stimule la PKG. La voie de la PKA est impliquée dans l'effet vasodilatateur de la prostacycline (PGI_2) également produite par l'endothélium, et de la stimulation des récepteurs β-adrénergiques des CML, qui stimulent l'adénylate-cyclase et la production d'AMPc. Ces sérine/thréonine-kinases, PKG et PKA, exercent également leur effet vasodilatateur en limitant l'entrée de Ca^{2+} par les canaux calciques membranaires et en réduisant

la libération de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique par inhibition des récepteurs-canaux de l'inositol 1,4,5-*tris*phosphate et de la phospholipase C (fig. 1.18).

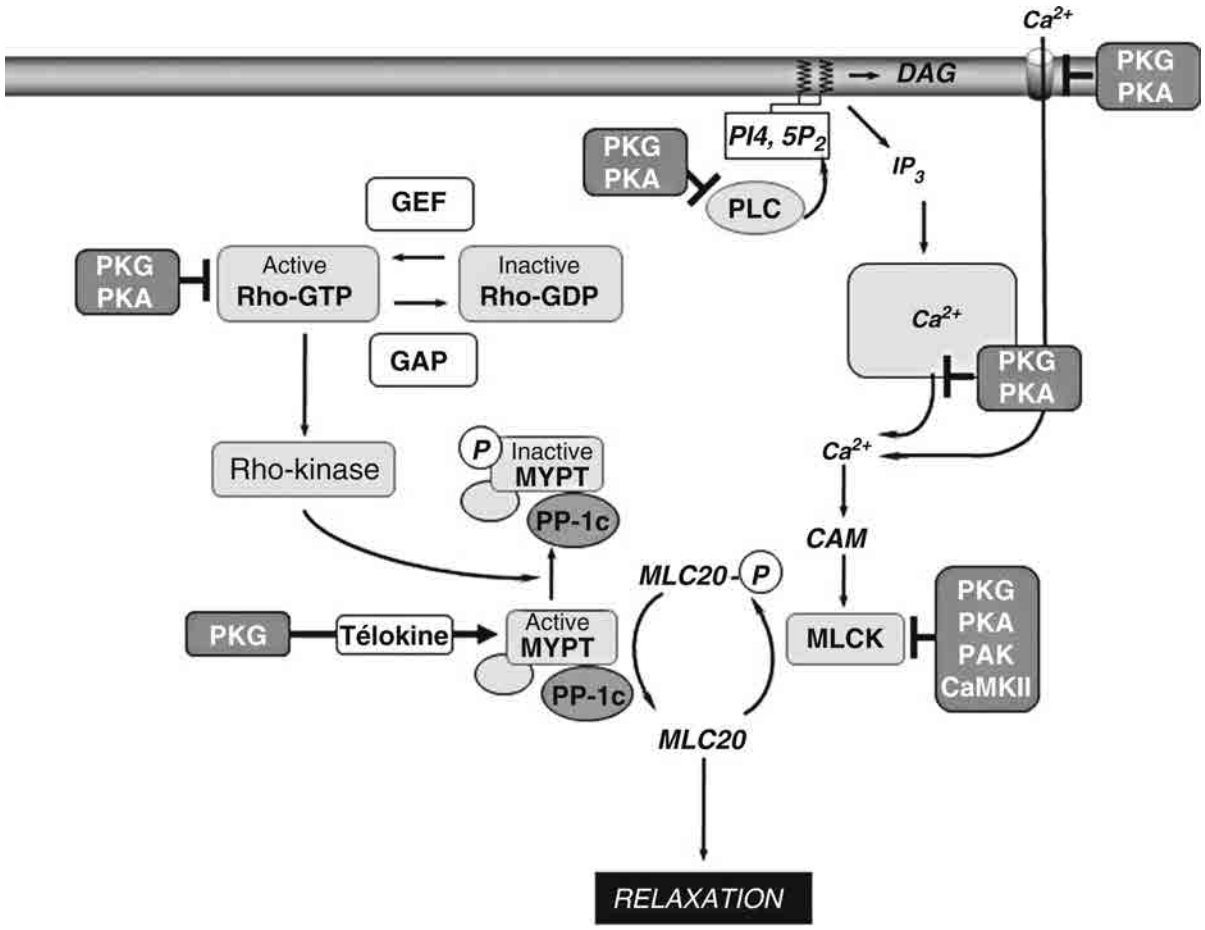


FIG. 1.18 **Signalisation de la relaxation dans les CML vasculaires.**
Les mécanismes majeurs de relaxation mettent en jeu des kinases (PKA, PKG, CaMKII) qui inhibent (⊥) ou stimulent (↓) des protéines de signalisation pour réduire la phosphorylation de la MLC20.

Régulation de la sensibilité au Ca^{2+} de la contraction

Par son rôle d'activateur de la MLCK, la $[Ca^{2+}]_i$, est un régulateur important de la contraction. Cependant, la mesure simultanée de la contraction et de la $[Ca^{2+}]_i$ a révélé un découplage entre la $[Ca^{2+}]_i$, la phosphorylation de la MLC20 et la contraction : en présence d'un agoniste vasoconstricteur, la phosphorylation et la contraction sont supérieures à ce qu'elles devraient être si elles ne dépendaient que de la $[Ca^{2+}]_i$ [110]. Cette observation a ainsi révélé l'existence d'un autre mécanisme majeur, la « sensibilisation au Ca^{2+} » qui permet d'augmenter la phosphorylation de la MLC20 et la contraction, sans variation de la $[Ca^{2+}]_i$, par inhibition de la MLCP [111].

Mécanismes d'inhibition de la MLCP

La MLCP est une protéine constituée d'une sous-unité catalytique (PP-1C), d'une sous-unité régulatrice (MYPT) qui se lie à la MLC20 phosphorylée, et d'une troisième sous-unité dont la fonction est inconnue. Plusieurs mécanismes inhibiteurs de l'activité de la MLCP ont été identifiés :

- la phosphorylation de MYPT ;
- l'inhibition par un phosphopeptide spécifique des CML, CPI 17 ;
- et la dissociation de l'enzyme par l'acide arachidonique (*cf.* fig. 1.17).

Voie de signalisation de la petite protéine G RhoA et de son effecteur ROK

La petite protéine G RhoA a été identifiée comme étant responsable de la sensibilisation au Ca^{2+} induite par les vasoconstricteurs [111]. RhoA appartient à la famille des protéines G monomériques Rho, membre de la superfamille Ras. RhoA agit comme un interrupteur moléculaire qui cycle entre un état inactif lié au GDP, et un état actif lié au GTP. Sous l'action d'un vasoconstricteur, RhoA passe à l'état actif (RhoA-GTP) grâce à un facteur d'échange, GEF (*Guanine nucleotide Exchange Factor*), qui catalyse le remplacement du GDP par le GTP. RhoA-GTP est alors transloqué à la membrane et active ses effecteurs. Le retour à l'état inactif fait intervenir une GAP (*GTPase Activating Protein*) qui stimule l'activité GTPasique intrinsèque de RhoA pour hydrolyser le GTP en GDP. De nombreux agonistes de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G trimériques ($G_{\alpha q}$, $G_{\alpha 12}$, $G_{\alpha 13}$) activent RhoA selon cette cascade de réaction, en particulier l'endothéline 1, l'angiotensine 2, la noradrénaline et la thrombine [112]. La sérine-thréonine-kinase ROK (ou Rho-kinase) est l'effecteur de RhoA impliqué dans la sensibilisation au Ca^{2+} de la contraction des CML [112]. ROK phosphoryle MYPT et inhibe ainsi l'activité de la MLCP (*cf.* fig. 1.17). ROK est également capable de phosphoryler directement la MLC20 sur le même site que la MLCK (sérine 19), mais ce mécanisme ne semble pas jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la contraction. Il a été proposé qu'une autre kinase, la ZIP-like-kinase, pourrait servir d'intermédiaire entre ROK et MYPT [113].

Voie de signalisation de la protéine-kinase C

L'acide arachidonique et la protéine-kinase C peuvent également participer au mécanisme de la sensibilisation au Ca^{2+} induite par les vasoconstricteurs. L'acide arachidonique provoque la dissociation de la MLCP et inhibe de cette façon son activité. De plus, l'acide arachidonique est capable d'activer directement ROK, indépendamment de son interaction avec Rho [114]. D'autre part, l'acide arachidonique active des protéines-kinases C qui phosphorylent le peptide CPI-17 [115]. CPI-17 phosphorylé se lie à la MLCP et inhibe son activité catalytique. CPI-17 peut aussi être phosphorylé par ROK. Il apparaît ainsi clairement que la sensibilisation au Ca^{2+} de la contraction induite par les agonistes vasoconstricteurs peut être le résultat de l'activation de plusieurs voies de signalisation, qui convergent vers l'inhibition de la MLCP.

Des mécanismes indépendants de la régulation de la phosphorylation de la MLC20 peuvent aussi participer au phénomène de sensibilisation, en particulier ceux impliquant la calponine. La calponine est une protéine liée au filament d'actine qui inhibe l'activité ATPasique de la myosine. La calponine perd son effet inhibiteur lorsqu'elle est phosphorylée par la protéine-kinase C, la CaMKII ou ROK. Ce mécanisme pourrait donc participer à la sensibilisation dépendante de l'activité de ROK induite par les vasoconstricteurs [116].

Mécanismes conduisant à une diminution de la sensibilité au Ca^{2+}

À l'opposé des vasoconstricteurs, les agents vasodilatateurs induisent une diminution de la sensibilité au Ca^{2+}, ou désensibilisation, par l'activation de la PKA ou de la PKG. La désensibilisation induite par la voie NO-PKG passe par une augmentation de l'activité enzymatique de la MLCP ; la quantité de MLC20 phosphorylée et en conséquence la contraction sont donc diminuées lorsque la PKG est stimulée. La stimulation de la MLCP par la PKG est indirecte, et peut faire intervenir deux mécanismes :

- selon le premier mécanisme, elle passerait par l'intermédiaire de la télokine, une protéine spécifique du muscle lisse qui, lorsqu'elle est phosphorylée par la PKG, stimule l'activité de la MLCP [117] ;
- le second mécanisme correspond à la phosphorylation de RhoA par la PKG [112] : RhoA phosphorylée ne peut plus activer ROK, ce qui lève l'effet inhibiteur exercé par ROK sur la MLCP. L'effet net est donc une stimulation de l'activité de la MLCP. RhoA est ainsi capable d'intégrer les effets des vasoconstricteurs et des vasodilatateurs.

Régulation du métabolisme énergétique

Anne Garnier, Jérôme Piquereau, Renée Ventura-Clapier, Vladimir Veksler

Le myocarde est le tissu le plus oxydatif de l'organisme. Il représente près de 11 % de la consommation d'oxygène. Dans les conditions normales de contraction, il utilise environ 1 mM d'ATP/s et ses faibles réserves en énergie (≈ 8 mM d'ATP et 15 mM de phosphocréatine [PCr]) ne permettent que quelques secondes d'autonomie. Cela signifie que la cellule cardiaque fonctionne selon le mode économique de « flux tendu ». Quatre-vingt-quinze pour cent de la production d'énergie cardiaque proviennent du métabolisme

oxydatif. L’oxygène est utilisé pour la synthèse d’ATP par les mitochondries, des organites intracellulaires d’origine endosymbiotique qui occupent 30 à 40 % du volume du cardiomyocyte selon les espèces.

Les voies de production d'énergie

L'ATP est produite dans le myocarde par deux voies différentes reliées entre elles : la glycolyse et les phosphorylantes oxydatives (fig. 1.19).

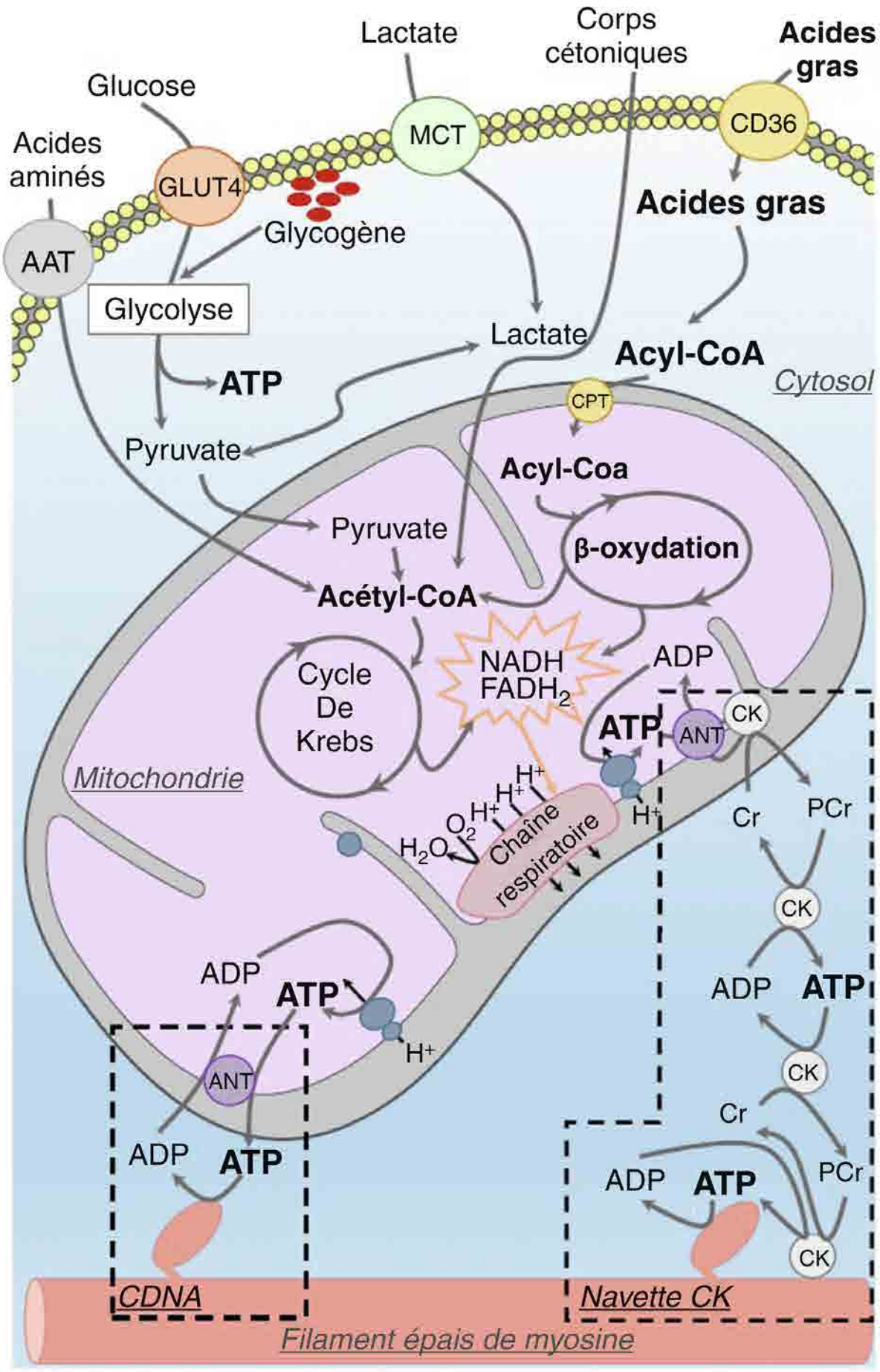

Lactate
Corps cétoniques
Acides gras
Glucose
MCT
CD36
Acides aminés
GLUT4
Acides gras
Glycogène
AAT
Glycolyse
Lactate
Acyl-CoA
Cytosol
ATP
CPT
Pyruvate
Acyl-Coa
Pyruvate
β-oxydation
Acétyl-CoA
NADH
FADH2
ADP
Cycle De Krebs
ATP
ANT
CK
Mitochondrie
H+
H+
H+
O2
H2O
Chaîne respiratoire
H+
Cr
PCr
CK
ADP
ATP
ADP
ATP
H+
ANT
CK
Cr
ADP
ATP
ADP
ATP
PCr
CK
CDNA
Navette CK
Filament épais de myosine

FIG. 1.19 Le métabolisme énergétique cardiaque.
Les acides gras sont la source d'énergie principale du cardiomyocyte. La mitochondrie produit 95 % de l'énergie sous forme d'ATP. Le transfert de l'énergie vers les sites consommateurs est réalisé soit par canalisation directe (CDNA), soit par la navette des CK. AAT : transporteur des acides aminés ; CD36 : transporteur des acides gras ; MCT : transporteur du lactate ; GLUT4 : transporteur du glucose.

L'approvisionnement en substrats oxydatifs est essentiel à l'activité du myocarde, quelles que soient les conditions nutritionnelles. Celui-ci est donc capable d'utiliser tous les substrats (lipides, glucose, lactate, glycogène, corps cétoniques, acides aminés, etc.). Dans le myocarde normal, les sources principales d'énergie proviennent de l'oxydation des acides gras, du glucose et du lactate. La vitesse des flux est contrôlée au niveau de l'expression des gènes, ainsi que par des mécanismes complexes de régulations allostériques et d'interactions substrats/produits des enzymes.

Glycolyse

La glycolyse correspond à la série de réactions qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones) dans le cytosol. Le bilan global simplifié de la glycolyse est le suivant :

$$\text{Glucose} + 2\,\text{ADP} + 2\,\text{Pi} + 2\,\text{NAD} \rightarrow 2\,\text{pyruvates} + 2\,\text{ATP} + 2\,\text{H}_2\text{O} + 2\,\text{NADH}$$

Le flux glycolytique est contrôlé par plusieurs paramètres dont le potentiel redox cytosolique déterminé par le rapport NAD^+/NADH, la charge énergétique déterminée par le rapport ATP/ADP, et le statut neurohormonal.

Phosphorylations oxydatives

La mitochondrie représente le lieu de convergence de la dégradation des glucides et des lipides. Le pyruvate issu de la glycolyse est importé dans la mitochondrie, décarboxylé par le complexe de la pyruvate-déshydrogénase (PDH) donnant de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) et des équivalents réduits (NADH et $FADH_2$). La vitesse d'entrée des acides gras (AG) dans la cellule est déterminée principalement par leur concentration plasmatique. Ils sont activés dans le cytosol sous forme d'acyls-CoA. Ceux-ci sont importés dans la mitochondrie par les carnitine-palmitoyl-transférases (CPT-1 et 2). Ils sont alors dégradés par la β-oxydation et donnent des molécules d'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est donc une molécule « carrefour » de la dégradation des sucres et des graisses. Dans le cœur normal, elle provient de l'oxydation des acides gras pour 60-90 % et du pyruvate pour 10-40 %. Sa dégradation est effectuée dans la matrice mitochondriale par le cycle de Krebs qui produit des équivalents réduits (NADH et $FADH_2$) et une petite quantité d'ATP.

Le métabolisme cardiaque est caractérisé par une grande flexibilité métabolique (fig. 1.20). Il existe une régulation fine de l'utilisation respective des acides gras et des hydrates de carbone ou cycle de Randle [118]. L'activité de CPT-1 est fortement inhibée par la malonyl-CoA produite par l'acétyl-CoA-carboxylase (ACC) à partir de l'acétyl-CoA cytosolique. Cette étape est essentielle pour le contrôle de l'utilisation des acides gras par la mitochondrie. L'oxydation du glucose est quant à elle contrôlée par la vitesse d'oxydation des acides gras, à travers la régulation de la PDH par les concentrations intramitochondriales d'acétyl-CoA et de NADH [119]. La flexibilité métabolique est fortement compromise dans l'insuffisance cardiaque (IC) avec en particulier une diminution de l'utilisation des AG [118, 120].

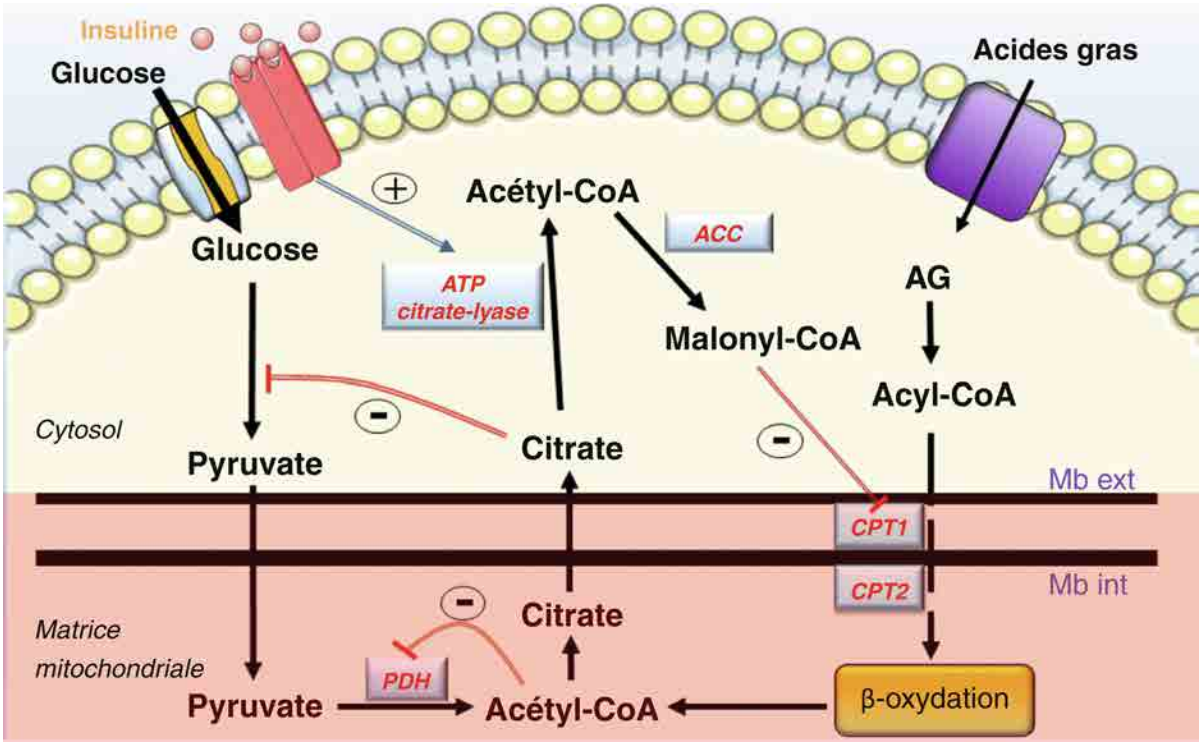


FIG. 1.20 **Cycle de Randle, compétition entre acides gras et hydrates de carbone.**
L'acétyl-CoA produit par la β-oxydation des acides gras (AG) inhibe la PDH (pyruvate-déshydrogénase), ce qui freine l'oxydation des glucides. Le premier produit du cycle de Krebs (citrate) sort dans le cytoplasme et inhibe la glycolyse. Dans les conditions d'entrée massive du glucose contrôlée par l'insuline, cette dernière favorise la transformation cytosolique du citrate en oxaloacétate et acétyl-CoA. Cela lève l'inhibition de la glycolyse, l'acétyl-CoA se transforme en malonyl-CoA qui inhibe la translocation des acyl-CoA dans la matrice, et donc l'oxydation des acides gras. ACC : acétyl-coenzyme A-carboxylase ; ATP : adénosine triphosphate.

La chaîne respiratoire est la voie finale d'oxydation des substrats énergétiques. Les équivalents réduits cèdent leurs électrons à un système de transporteurs qui, par une cascade de réactions d'oxydoréduction, amène ces électrons jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène moléculaire. Les molécules de NADH produites par la β-oxydation et le cycle de Krebs sont oxydées par le complexe I de la chaîne respiratoire. Le complexe II oxyde le $FADH_2$ produit par la β-oxydation et le cycle de Krebs. L'énergie ainsi libérée est utilisée pour la formation d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne. L'énergie libérée lors du retour des protons dans la matrice par l'ATP-synthase permet la synthèse d'ATP. L'adénine nucléotide-translocase (ANT) est responsable de l'échange ATP/ADP entre le cytosol et la matrice.

Le fonctionnement mitochondrial est altéré dans l'IC et l'ischémie [121].

Flux intracellulaires de l'énergie

Il existe au sein des cellules musculaires différents systèmes de transfert de l'énergie (*cf.* fig. 1.19). Le principal est la créatine-kinase (CK) qui assure de façon réversible le transfert d'une liaison riche en énergie entre l'ATP et la PCr selon la réaction :

$$\mathrm{MgATP} + \mathrm{Créatine} \leftrightarrow \mathrm{PCr} + \mathrm{MgADP} + \mathrm{xH^+}$$

Le dimère MM-CK est soit soluble dans le cytosol, soit associé aux organites intracellulaires au voisinage des ATPases. La CK mitochondriale est fixée à proximité de l'ANT dans l'espace intermembranaire. Dans le

myocarde, 95 % des liaisons riches en énergie sortent de la mitochondrie sous forme de PCr. L'ADP formé au cours de la synthèse de la PCr est repris par l'ANT et stimule la respiration grâce à un rapport ADP/ATP local élevé. La MM-CK associée aux myofilaments et au réticulum sarcoplasmique utilise la PCr pour rephosphoryler localement l'ADP, permettant un rapport ATP/ADP élevé au voisinage du site actif des ATPases pour une capture de calcium et des cinétiques de contraction optimales [122].

La colocalisation des mitochondries avec le réticulum sarcoplasmique et les myofilaments grâce au cytosquelette assure une canalisation directe des nucléotides adényliques [123]. La défaillance cardiaque est caractérisée par une altération profonde des systèmes de transfert intracellulaire de l'énergie [120, 121].

Régulation du métabolisme énergétique

Il existe plusieurs niveaux de régulation (fig. 1.21).

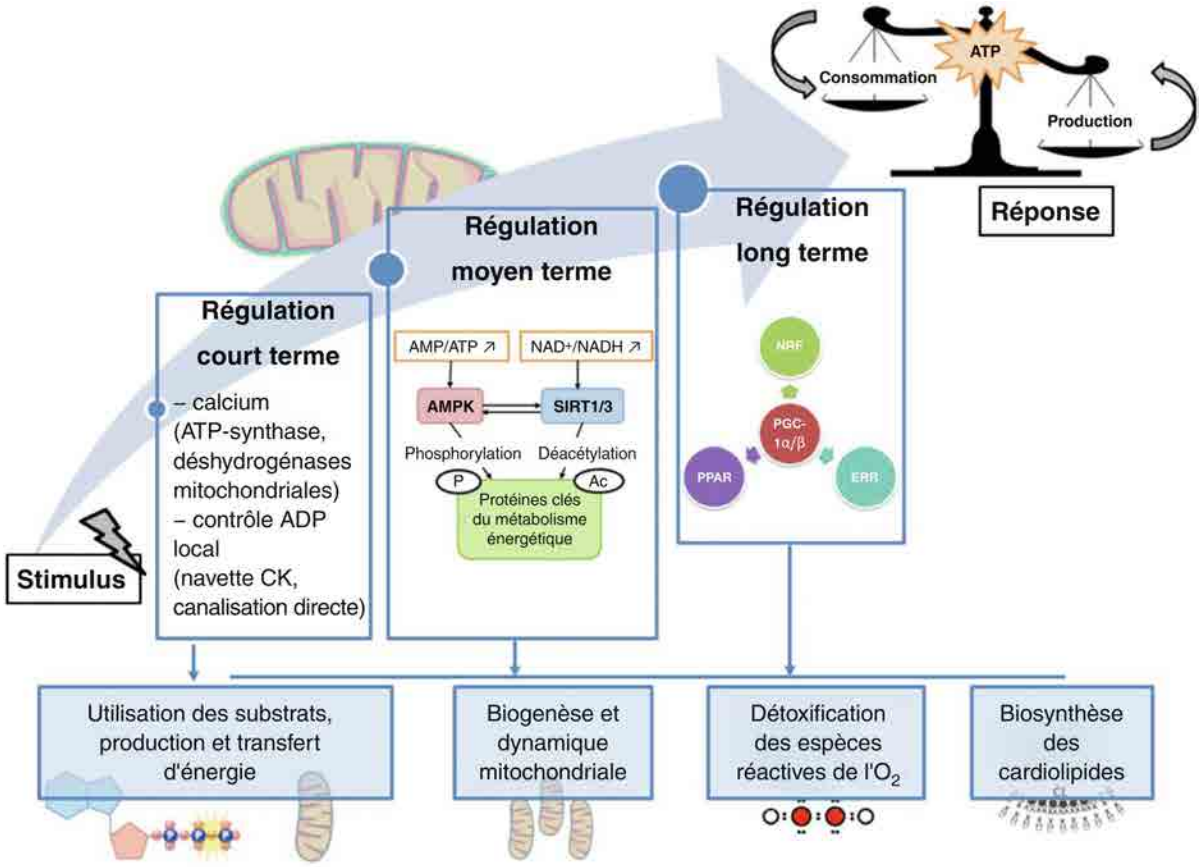


FIG. 1.21 Régulation du métabolisme énergétique cardiaque.
Trois principaux niveaux de régulation énergétique permettent d'ajuster consommation et production d'énergie : la régulation à court terme par la modulation de l'activité enzymatique, la régulation à moyen terme par les régulations post-traductionnelles, et la régulation à long terme par la modulation de l'expression des gènes régulateurs du métabolisme. ADP : adénosine diphosphate ; AMP : adénosine monophosphate ; AMPK : AMP-kinase ; ATP : adénosine triphosphate ; CK : créatine-kinase ; ERR : *Estrogen Related Receptors* ; NAD(H) : nicotinamide-adénine-dinucléotide (hydrogéné) ; NRF : *Nuclear Respiratory Factors* ; PGC : *PPAR Gamma Coactivator* ; PPAR : *Peroxisome Proliferator Activated Receptors* ; SIRT : sirtuine.

Régulations à court terme

La cellule cardiaque doit adapter sa consommation d'oxygène à la demande. Ceci se fait sans variation notable des concentrations des composés riches en énergie (ATP et PCr), phénomène appelé « homéostasie

énergétique ». Il existe une intégration des flux d'énergie cellulaire entre compartiments producteurs et utilisateurs, qui se reflète dans la relation linéaire entre travail cardiaque et consommation d'oxygène.

La coordination entre la consommation et la production d'énergie est contrôlée par plusieurs mécanismes qui incluent le calcium qui activent plusieurs étapes des phosphorylations oxydatives dont l'ATP-synthase et certaines déshydrogénases mitochondriales [124], la compartimentation énergétique par l'ADP local contrôlé par les systèmes de transfert d'énergie, et la canalisation directe.

Régulation à moyen terme

La régulation à moyen terme de l'énergétique cardiaque met en jeu des voies de signalisation impliquant des régulations post-traductionnelles des étapes clés du métabolisme.

L'AMP produit en cas de consommation excessive d'ATP peut activer l'AMP-kinase (AMPK). L'AMPK, senseur métabolique de la cellule, phosphoryle des cibles cellulaires, activant les synthèses d'énergie en favorisant par exemple le transport du glucose et l'utilisation des acides gras, et en inhibant des mécanismes d'utilisation d'énergie comme les synthèses protéiques ou la lipogenèse [125].

Les sirtuines sont des déacétylases NAD-dépendantes comptant 7 représentants. Ce sont des senseurs importants du statut énergétique et des protecteurs des cellules contre les stress métaboliques. Les isoformes les plus importantes dans le myocarde sont la sirtuine 1 (SIRT1) présente dans le cytosol et le noyau, et la SIRT3 présente dans les mitochondries. Elles sont activées par la privation de nutriments et les changements du potentiel rédox, qui reflète l'état du métabolisme énergétique [126].

Régulations à long terme

Les régulations à long terme du métabolisme cellulaire mettent en jeu le génome. Elles concernent les voies de transcription impliquées dans la biogenèse des mitochondries et dans la régulation des voies métaboliques. Les coactivateurs PGC-1α et β ([*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*] PPAR-γ coactivateurs) jouent un rôle fondamental dans cette régulation [127]. Ils coactivent des facteurs spécifiques de la transcription de protéines mitochondriales tels que les PPAR, les NRF (*Nuclear Respiratory Factors*) ou les récepteurs apparentés aux œstrogènes (ERR). Le petit génome circulaire des mitochondries code pour 13 sous-unités essentielles de complexes de la chaîne respiratoire. Le reste des protéines mitochondriales (≈ 1 000) est codé par le génome nucléaire. Le facteur de transcription mitochondrial mtTFA, sous le contrôle des NRF, permet la coordination des deux génomes dans les processus de biogenèse mitochondriale.

Une place importante revient à la famille des PPAR dont l'isoforme α est majoritairement exprimée dans le cœur. PPAR-α est activé par les lipides et est impliqué dans le contrôle de l'expression des acteurs du métabolisme des acides gras. PPAR-α est co-activé par PGC-1. La biogenèse mitochondriale est altérée dans l'IC [121].

Les découvertes récentes montrent que le métabolisme énergétique cardiaque, et en particulier celui des mitochondries, joue un rôle essentiel dans la physiopathologie cardiaque.

Stress oxydant : implications en physiologie et pathologies cardiovasculaires

Émilie Dubois-Deruy, Steve Lancel

Définition du stress oxydant

Le stress oxydant provient d'un déséquilibre entre la génération et la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Physiologiquement, les ROS sont produites en faible quantité et agissent comme des seconds messagers nécessaires au bon fonctionnement des cardiomyocytes et des cellules musculaires lisses (CML) de la tunique moyenne des vaisseaux. En revanche, en présence de certains facteurs humoraux (angiotensine 2, *Platelet-Derived Growth Factor* [PDGF], cytokines pro-inflammatoires), la génération de ROS excède les capacités antioxydantes et contribue au développement de pathologies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque (IC), l'athérosclérose, l'hypertension ou la dysfonction endothéliale diabétique.

Principales sources de ROS et rôles physiologiques

Les ROS peuvent être produites par l'intermédiaire de nombreux systèmes enzymatiques endogènes : lipoxygénases, NO-synthases (NOS), xanthine-oxydases, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydases (NOX) et mitochondries.

Les réactions d'oxydoréduction se déroulant au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale participent à l'établissement du gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane interne, requis pour la synthèse d'ATP. Plus de 98 % des électrons qui y transitent se dirigent vers la cytochrome c-oxydase pour y réduire l'oxygène moléculaire en eau. Toutefois, quelques électrons s'échappent des complexes I et III et réagissent directement avec l'oxygène moléculaire, formant alors l'anion superoxyde($O_2^{\cdot -}$), qui pourra dans un deuxième temps être dismuté en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par les superoxyde-dismutases (SOD). Au sein des cardiomyocytes, la source principale de ROS est la chaîne respiratoire mitochondriale. À faible concentration, les ROS, et en particulier l'H_2O_2, oxydent les protéines de façon réversible et stimulent certaines voies de signalisation, impliquant notamment la *protein tyrosine phosphatase 1b*, la *phosphatase and tensin homolog* ou encore les *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) phosphatases [128].

Au niveau des CML, outre la mitochondrie, ce sont les NOX qui représentent la source majeure de ROS. Les NOX, complexes multiprotéiques associant différentes sous-unités régulatrices et catalytiques en fonction des isoformes considérées, ont pour rôle de produire de l'$O_2^{\cdot -}$ ou de l'H_2O_2. Chez l'Homme, les CML aortiques expriment NOX1, 4 et 5 alors que NOX2 et 4 sont principalement retrouvées au niveau des CML des artères de résistance. L'expression et l'activité des NOX sont contrôlées par des facteurs mécaniques (forces de cisaillement) ou humoraux (angiotensine 2 et PDGF par exemple). Physiologiquement, NOX4, isoforme produisant majoritairement de l'H_2O_2, contribue au maintien du phénotype des CML puisque son expression est nécessaire à l'expression des isoformes musculaires lisses des *myosin heavy chains*, de l'actine, de la caldesmone et de la calponine [129].

Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires

Effets généraux du stress oxydant

Une partie des effets délétères des ROS passe par l'activation de voies de signalisation modulant l'expression, la phosphorylation ou la fonction de protéines impliquées dans le métabolisme calcique pouvant conduire à une réponse contractile inadéquate [130]. Il a notamment été montré que la dysfonction contractile, observée lors d'une cardiomyopathie, pouvait être médiée par l'oxydation et l'inactivation de SERCA, une pompe calcium-ATPase nécessaire à la contraction cardiaque (fig. 1.22) [131]. Cependant, les ROS peuvent également oxyder directement certaines protéines contractiles telles que la tropomyosine ou l'actine (fig. 1.23), aggravant ainsi la dysfonction contractile observée notamment en cas d'infarctus du myocarde [130].

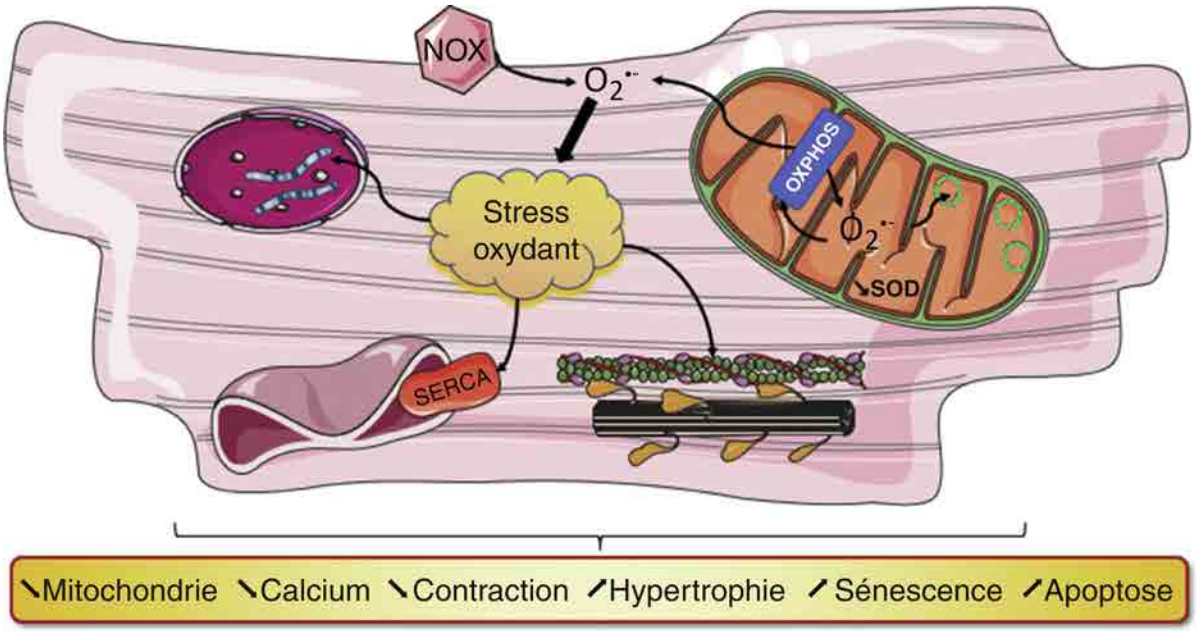


FIG. 1.22 **Origines et conséquences du stress oxydant des cellules musculaires cardiaques.**
NOX : NADPH-oxydase ; OXPHOS : chaîne respiratoire réalisant la phosphorylation oxydative ; SERCA : *Sarcoplasmic-Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase* ; SOD : superoxyde-dismutase.

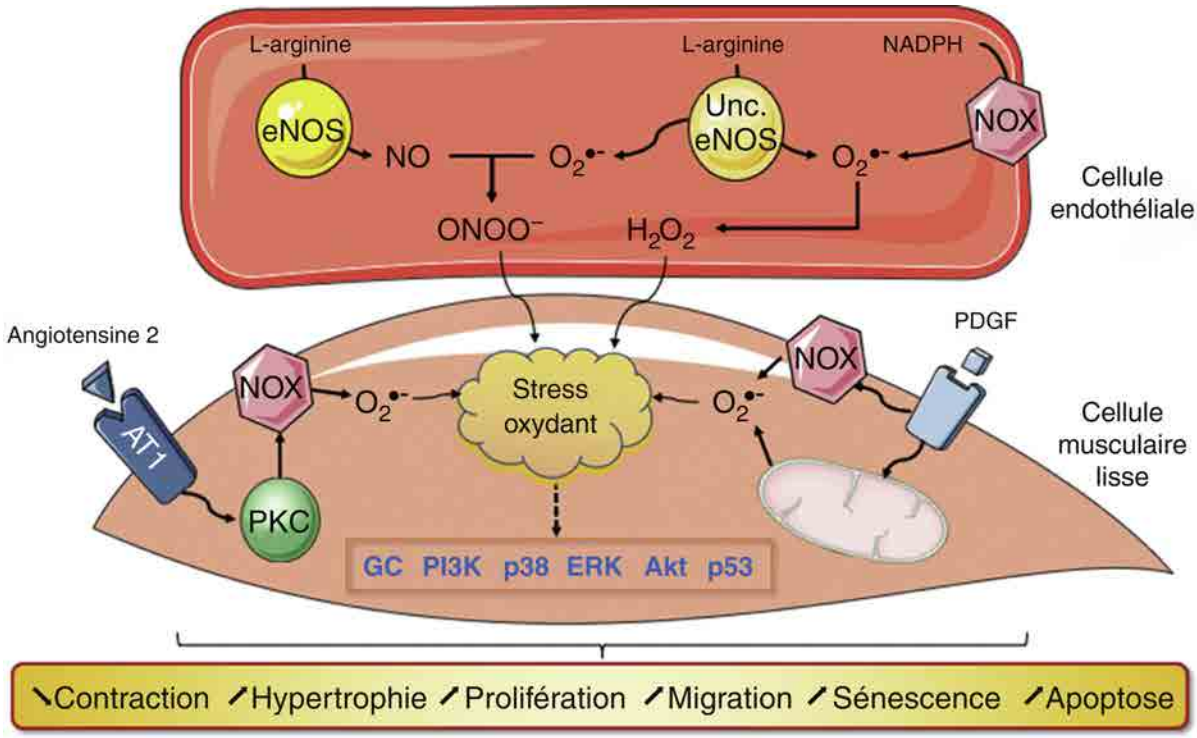


FIG. 1.23 **Origines et conséquences du stress oxydant des cellules musculaires lisses vasculaires.**
AT1 : récepteur 1 à l'angiotensine 2 ; (Unc.) eNOS : NO-synthase endothéliale (découplée) ; ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinase* ; GC : guanylate-cyclase ; NOX : NADPH-oxydase ; PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor* ; PI3K : phosphoinositide-3-kinase ; PKC : protéine-kinase C.

En outre, plus généralement, le stress oxydant promeut le raccourcissement des télomères, ce qui induit la sénescence des cellules jusqu'à la mort par apoptose (*cf.* fig. 1.22) [132]. Il a notamment été observé un

nombre plus important de cardiomyocytes sénescents dans le cœur âgé. Des biopsies cardiaques de patients IC révèlent aussi une augmentation du raccourcissement des télomères et de la sénescence [132]. Au niveau des vaisseaux, une augmentation de la sénescence des CML, des cellules endothéliales et des macrophages est observée dans les artères âgées ou les plaques d'athérosclérose (fig. 1.23) [132]. De plus, un excès de ROS peut causer des dommages à l'ADN nucléaire, activant l'expression et l'activité de p53, produit d'un gène suppresseur de tumeur. En conséquence, par l'intermédiaire de p21, le cycle cellulaire est bloqué en phase G1 et l'augmentation de l'expression des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 promeut la mort des cellules par apoptose (fig. 1.22 et 1.23) [132]. Enfin, la production de NO diminue dans les cellules endothéliales vasculaires sénescentes, induisant une dysfonction endothéliale (fig. 1.23) [132].

Implication du stress oxydant dépendant des NOX

NOX1 participerait notamment aux mécanismes pathologiques de l'hypertension et l'athérosclérose (*cf.* fig. 1.23) [133]. En générant de l'$O_2^{\cdot-}$en réponse à l'angiotensine 2 ou au PDGF, elle serait impliquée dans l'hypertrophie et la prolifération des CML, respectivement. L'angiotensine 2, en se fixant sur son récepteur AT1, active les phospholipases C et D, résultant en une augmentation d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG), tous deux activateurs de la protéine-kinase C (PKC). Cette enzyme, en phosphorylant $p47^{phox}$, une sous-unité régulatrice de NOX1, stimule la génération de l'$O_2^{\cdot-}$. Ces ROS activent deux voies de signalisation pro-hypertrophiques :

- la voie *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) – cSrc-phospho-inositide-3-kinase (PI3K) – Akt et *Apoptosis signal-regulating kinase 1* (Ask1) – p38MAPK-Akt qui convergent vers la phosphorylation de *Phosphorylated Heat- and Acid-Stable protein* (PHAS1) sur la Ser^{65}. Associées à la phosphorylation de PHAS1 sur la Thr^{70} grâce à l'activation de la voie *Extracellular signal-Regulated Kinase* (ERK) indépendante des ROS, le facteur *eukaryotic translation Initiation Factor 4E* (eIF4E) est libéré et activera la signalisation pro-hypertrophique. L'action du PDGF sur la migration et la prolifération des CML passe également par les NOX. Il diminue l'expression de NOX4 alors qu'il augmente celle de NOX1 ;
- les voies c-Jun N-terminal-kinase (JNK), impliquées dans la migration cellulaire, et ERK, Akt, *mechanistic Target Of Rapamycin* (mTOR) et *Akt-Glycogen Synthase Kinase* (GSK)-*3-Cyclin D1* participant à la prolifération des CML (*cf.* fig. 1.23). L'action du PDGF passerait également par une augmentation de ROS produits par NOX5 et favoriserait aussi la prolifération des CML.

Au niveau cardiaque, l'activité des NOX2 et 4 est augmentée dans un modèle expérimental de cardiopathies dilatées et chez les patients IC [134]. Par ailleurs, l'angiotensine 2, produite notamment lors d'un stress mécanique par les cellules endothéliales, pourrait induire une activation des récepteurs AT1 myocytaires, entraînant la production d'endothéline 1 qui active l'échangeur Na^+/H^+ et inhibe l'échangeur Na^+/Ca^{2+}. Ceci conduit à une augmentation de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire, stimulant la contraction des cardiomyocytes [135].

Implication du stress oxydant mitochondrial

Les mitochondries ne sont pas seulement une source de production de ROS, elles sont également une de leur cible principale. En effet, l'ADN mitochondrial présente une sensibilité accrue aux dommages induits par les ROS, notamment en raison de sa faible capacité à être réparé et de l'absence d'histones (*cf.* fig. 1.22) [136]. Par ailleurs, les ROS altèrent également la respiration mitochondriale, en oxydant les complexes I et II de la chaîne respiratoire mitochondriale, notamment dans le cœur diabétique ou lors de l'IC (*cf.* fig. 1.22) [136]. Par ailleurs, l'expression des enzymes antioxydantes est également modulée par les ROS : une augmentation de l'expression de la SOD mitochondriale est observée dans un modèle expérimental de rats IC (*cf.* fig. 1.22) [137].

Au niveau vasculaire, le PDGF favoriserait également la production mitochondriale de ROS (*cf.* fig. 1.23). Cela augmenterait la fusion mitochondriale dépendante de Drp1, provoquerait un switch métabolique de la glycolyse vers les acides gras et favoriserait la prolifération des CML.

Implication du stress oxydant d'origine endothéliale

En cas de découplage de la NOS endothéliale, déclenché par un stress oxydant généré, par exemple, suite à un épisode pro-inflammatoire, cette flavoenzyme produit des $O_2^{\cdot-}$ au lieu du NO, un puissant vasodilatateur,

antiagrégant plaquettaire, anti-athérogénique, anti-inflammatoire, ou encore antiapoptotique. Toutefois, les $O_2^{\cdot -}$ générés lors de ce découplage sont convertis en H_2O_2 ou réagissent avec du NO, empêchant alors les actions de ce dernier, pour former des ROS extrêmement réactives appelées peroxynitrites de formule $ONOO^-$(*cf.* fig. 1.23). Ces ROS peuvent, à leur tour, oxyder la guanylate-cyclase, empêchant alors son activation par le NO. De ce fait, le GMPc n'est plus produit, la PKG n'est pas activée et ne permet donc pas la relaxation des CML. Ce mécanisme participerait à l'hypertension artérielle. En outre, le NO inhibe la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, blocages levés lors d'un stress oxydant. Le découplage de la NOS endothéliale contribue également au développement de l'IC.

Conclusion

Il existe des preuves expérimentales fortes quant à l'importance du stress oxydant dans les pathologies cardiovasculaires. L'utilisation d'agents pharmacologiques bloquant les effets de molécules générant un stress oxydant (des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine) ou d'antioxydants naturels, comme les vitamines C et E, les polyphénols ou les flavonoïdes, a montré des effets protecteurs dans des modèles animaux d'hypertension, d'athérosclérose ou d'ischémie/reperfusion. Toutefois, nombre d'essais cliniques n'ont pu confirmer ces effets protecteurs. Plus puissants et plus ciblés, des concentrations optimales et une période de traitement adaptée sont encore des pistes à explorer pour conclure sur le potentiel thérapeutique des antioxydants chez l'homme.

Apoptose et mécanismes de mort cellulaire régulée

Stéphanie Barrère-Lemaire

La capacité de régénération du cœur adulte étant très limitée, il est donc très sensible à la mort cellulaire. L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) a longtemps été considérée comme la principale voie de mort cellulaire régulée. Elle est essentielle au développement et au maintien des organes, à l'élimination des cellules tumorales ainsi qu'à la lutte contre les infections. La nature de la mort cellulaire survenant au cours d'un infarctus du myocarde, appelée « nécrose myocardique », était considérée jusqu'alors comme étant accidentelle et non régulée. Contrairement à ce dogme, il a été montré qu'une mort cellulaire régulée, de type « apoptose », pouvait survenir lors de la séquence d'ischémie-reperfusion myocardique [138]. Les nouveaux outils de la biologie cellulaire et moléculaire ont permis de caractériser d'autres mécanismes de mort cellulaire régulée tels que la nécroptose, la nécrose dépendant du mPTP (*mitochondrial Permeability Transition Pore*) ou l'autophagie, tous impliqués dans cette pathologie cardiaque (fig. 1.24) [139]. Nous présentons ici les principales caractéristiques de ces voies.

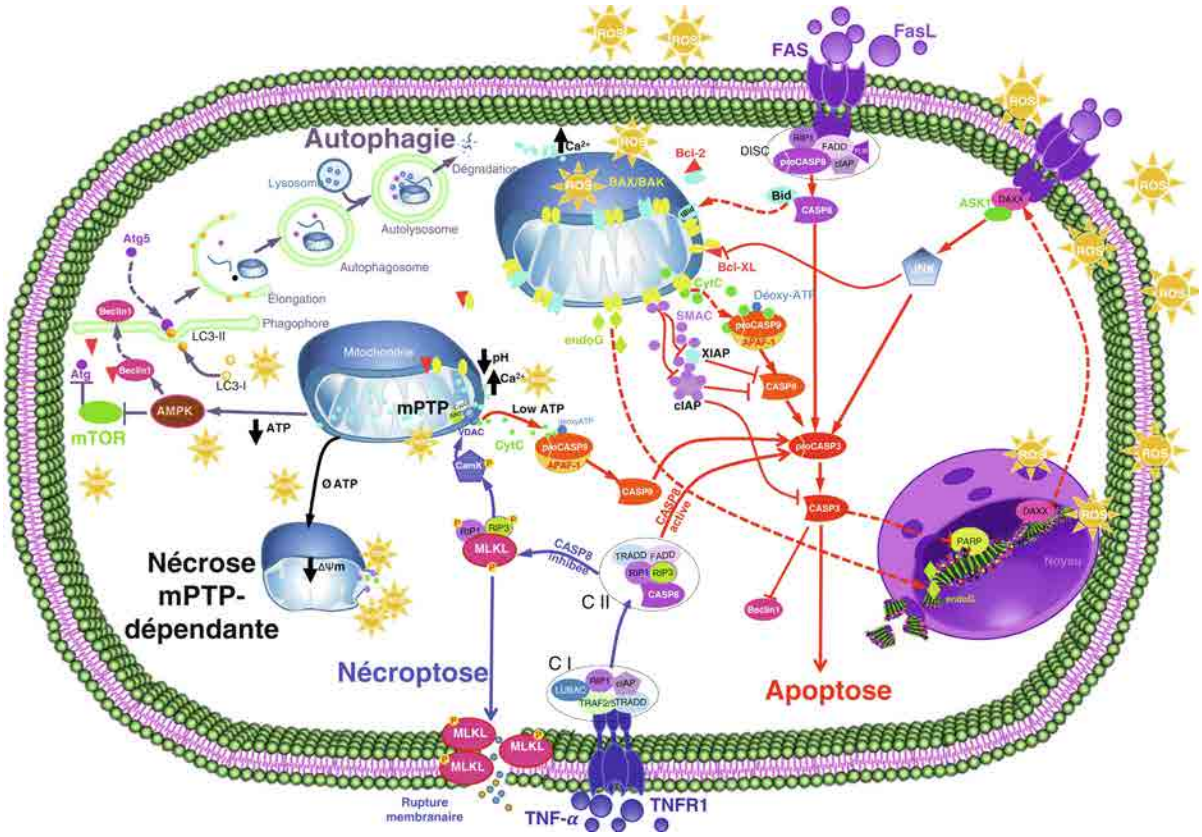


FIG. 1.24 Schéma récapitulatif des mécanismes de mort cellulaire régulée activés dans les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique.
Apoptose, nécrose, nécroptose et autophagie peuvent être activées dans les cellules cardiaques lors du stress de l'ischémie-reperfusion. Si les lésions sont sévères, la mort cellulaire sera induite principalement par voie apoptotique ou nécrotique. Si les lésions sont plus modérées, l'autophagie s'activera afin d'assurer la survie cellulaire.
endoG : endonucléase G ; PARP : poly-ADPribose-polymérase.

Apoptose

Décrite initialement sur des critères morphologiques (condensation de la chromatine, fragmentation spécifique de l'ADN, etc.), l'apoptose est définie aujourd'hui comme un mécanisme actif, génétiquement contrôlé et dépendant de l'activité des caspases [139]. Lors du stress cellulaire, surcharge calcique ou stress oxydatif *via* les ROS (*Reactive Oxygen Species*), deux voies de signalisation apoptotique s'activent, intrinsèque et extrinsèque, aboutissant à l'activation des caspases effectrices, qui vont cliver divers substrats essentiels à la survie cellulaire : l'ADN est alors fragmenté spécifiquement et des corps apoptotiques sont formés. Les cellules conservent l'intégrité de leur membrane plasmique, permettant ainsi leur clairance par les macrophages (efférocytose) et l'inhibition de la réaction inflammatoire. Ce n'est que si l'élimination des corps apoptotiques par les macrophages est insuffisante que survient une rupture membranaire imitant un phénotype nécrotique (nécrose secondaire).

Voie intrinsèque

La voie intrinsèque ou mitochondriale s'active lors d'un stress intracellulaire (surcharge calcique, ADN endommagé). Elle se caractérise par la perméabilisation irréversible de la membrane externe mitochondriale sous le contrôle des protéines possédant des domaines BH (homologues à BCL-2, *B-Cell Lymphoma 2*) et un segment transmembranaire. L'oligomérisation de BAX (*BCL2-Associated X-apoptosis regulator*) et de BAK (*BCL-2 Antagonist/Killer 1*) pour former des pores dans la membrane externe est régulée par des protéines de BCL-2 activatrices (*BH3-only*) comme BID (*BH3 Interacting domain Death agonist*). Des protéines de BCL-2 antiapoptotiques (BCL-XL) peuvent réguler négativement ce phénomène en bloquant l'oligomérisation de BAX/BAK ou en séquestrant les protéines activatrices *BH3-only*.

La perméabilisation engendre la libération dans le cytoplasme des facteurs pro-apoptotiques endonucléase G, qui va couper l'ADN (mécanisme caspase-indépendant), SMAC (*Second Mitochondrial Activator of Caspases*) et cytochrome c (CytC). SMAC s'associe à l'inhibiteur de caspases XIAP (*X-linked Inhibitor of Apoptosis*). La perte de CytC au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale conduit à la dissipation du potentiel transmembranaire mitochondrial ($\Delta\psi m$) et à l'arrêt des fonctions mitochondriales comme la synthèse d'ATP. Le CytC cytosolique se lie à Apaf-1 (*Apoptotic peptidase activating factor-1*) et à la procaspase 9 en présence de déoxy-ATP pour former l'apoptosome. La caspase 9 (CASP9) alors activée peut catalyser l'activation protéolytique des caspases effectrices CASP3 et CASP7.

Voie extrinsèque

Cette voie se caractérise par l'activation du récepteur FAS (CD95 ou APO1) ou de ceux de la famille du TNF (*Tumor Necrosis Factor*) TNFR1 et TRAILR1/2 (*TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand*) par leur ligand respectif FAS-ligand (FASL), TNF-α ou TRAIL. Après la liaison à son ligand, FAS se trimérise et recrute au niveau du domaine de mort intracellulaire FADD (*FAS Associated protein with Death Domain*), RIP1 (*Receptor Interacting Protein kinase 1*), cIAP (*cellular Inhibitor of Apoptosis Protein*), FLIP (*FLICE Inhibitor Protein*) et procaspase 8 afin de former le complexe DISC (*Death Inducing Signaling Complex*). Ainsi activée, la caspase 8 clive et active CASP3 et CASP7 de la voie commune d'apoptose. La protéine nucléaire DAXX (*Death domain Associated protein*) est également une protéine adaptatrice de FAS [140]. Sous l'influence du stress oxydatif, DAXX se relocalise dans le cytoplasme, accompagnée par ASK1 (*Apoptosis Signal-Fas regulating Kinase 1*) qui active les protéines de stress JNK (*c-Jun N-terminal Kinases*) et p38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*). L'inactivation de BCL-XL qui en résulte va conduire au déclenchement de l'apoptose. Bid est également clivée par ASK1. tBid, sa protéine tronquée, se transloque à la membrane externe de la mitochondrie afin de stimuler l'oligomérisation de BAX/BAK pour induire la perméabilisation mitochondriale activant CASP9. L'inactivation de cIAP1 et de XIAP par le relargage de SMAC aboutit à l'activation de CASP3 et CASP7. La voie extrinsèque est donc connectée à la voie intrinsèque.

Nécrose régulée

À côté de la nécrose accidentelle passive qui, suite à un stress majeur, ne peut être inhibée, sont décrits des mécanismes de nécrose régulée utilisant une machinerie moléculaire définie qui peut être inhibée pharmacologiquement ou génétiquement [139]. Nécrose mPTP-dépendante et nécroptose représentent les deux formes les plus importantes décrites dans la pathogenèse cardiovasculaire [141].

Nécrose dépendant du mPTP

Ce mécanisme est déclenché suite à des perturbations spécifiques intracellulaires telles qu'un stress oxydatif ou une surcharge calcique et se caractérise par l'ouverture du mPTP induite par la cyclophiline D (CypD). Bien qu'ANT (*Adenine Nucleotide Translocator*) et VDAC (*Voltage-Dependent Anionic Channel*) aient été identifiés comme autres éléments constitutifs, la structure exacte du mPTP n'est pas connue à ce jour [142]. Suite à l'ouverture du pore, la membrane interne mitochondriale devient perméable, le potentiel $\Delta\psi m$ se dissipe, la mitochondrie gonfle et la membrane externe se rompt, libérant ainsi les facteurs pro-apoptotiques dans le cytoplasme. Ainsi, les voies communes de l'apoptose participent à la nécrose mPTP-dépendante.

Nécroptose

La nécroptose ressemble morphologiquement à la nécrose, mais elle dépend de l'activité de la caspase 8 et est modulable pharmacologiquement. La nécroptose est déclenchée par le stress oxydatif ou par les cytokines TNF-α, FasL et TRAIL qui vont activer les récepteurs de mort. Elle dépend de l'activité des kinases RIP1et RIP3 et est inhibée par la nécrostatine 1 (Nec1) [143].

Suite à la stimulation de TNFR1, le complexe I formé par TRADD (*TNFR-Associated Death Domain*), TRAF2/5 (*TNFR-Associated 2 et 5*), RIP1 et cIAP1/2, s'active puis est rapidement converti en complexe II (TRADD, FADD, RIP1 et procaspase 8) initiant apoptose ou nécroptose. Cette dernière ne sera déclenchée que si la caspase 8, responsable du clivage de RIP1, est inhibée. L'association RIP3/RIP1 avec MLKL (*Mixed Lineage domain-like Kinase protein*) au sein du complexe nécrosome va aboutir à la perméabilisation et à la rupture de la membrane plasmique sous l'action de MLKL. Deux autres substrats de RIP3 ont été identifiés : CAMK (Ca^{2+}/*Calmodulin-dependent protein Kinase*), qui va activer la voie mPTP dépendante [144], et DAXX, pro-apoptotique. Les protéines RIP1 et RIP3, tout comme les récepteurs de mort, jouent un rôle crucial au carrefour de la nécroptose et de l'apoptose.

Mort cellulaire régulée dépendant de l'autophagie

Ce mécanisme utilise ponctuellement la machinerie de l'autophagie afin d'éliminer les déchets intracellulaires provenant de protéines, lipides et organites endommagés lors d'un stress. L'autophagie, mécanisme catabolique cytoprotecteur de recyclage des substrats pour la génération d'ATP et la survie, se présente sous trois formes :

- micro-autophagie par invagination des membranes lysosomales ;
- autophagie *via* des protéines chaperonnes ;
- et macro-autophagie avec formation d'autophagosomes issus du réticulum ou de la mitochondrie (alors appelée mitophagie), puis fusion avec des lysosomes.

L'autophagie est activée par la déplétion en ATP et l'activation de l'AMPK qui suit (*AMP-dependant Protein Kinase*), la surcharge calcique et les ROS. Elle est inhibée par les protéines de survie AKT (protéine-kinase B) ou mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). Beclin-1 contrôle l'initiation des autophagosomes avant l'élongation régulée par les protéines ATG (codées par des *autophagy-related genes*) qui vont recruter la protéine cytosolique LC3-I (*microtubule associated protein-1 Light Chain-3*) qui, une fois transformée en LC3-II, sera intégrée dans la membrane de l'autophagosome. Beclin-1, dont l'activité peut être réduite par BCL-2 ou BCL-XL, est clivée par les caspases, montrant l'existence d'un *crosstalk* entre autophagie et apoptose [145].

Conclusion

Les mécanismes de mort cellulaire régulée sont finement contrôlés par des acteurs spécifiques qui jouent des rôles précis. Toutefois, il est évident que tous ces mécanismes sont interconnectés et que l'inhibition spécifique d'une voie peut, en contrepartie, en activer une autre qui va aboutir, finalement, à la mort cellulaire. C'est le cas notamment pour la caspase 8 qui est au carrefour de l'apoptose et de la nécroptose [146]. Cette redondance dans la signalétique de la mort cellulaire illustre bien la plasticité qu'ont nos cellules à répondre aux différentes agressions.

Les stratégies pharmacologiques de protection contre les lésions d'ischémie-reperfusion qui ciblent ces mécanismes de mort régulée n'ont pas, à ce jour, donné de résultats concluants en clinique. Pourtant, la protection endogène offerte par le préconditionnement ischémique est capable de bloquer une partie de la mort cellulaire « régulée » de reperfusion et de réduire significativement la taille de l'infarctus du myocarde [147]. C'est donc en comprenant mieux et en imitant cette protection « physiologique » que l'on peut imaginer obtenir une meilleure protection myocardique. Pour cela, il faudra probablement ne pas se contenter de bloquer une voie de signalisation mais en inhiber plusieurs à la fois.

Comprendre le rôle spécifique de chacun de ces mécanismes de mort cellulaire régulée dans la pathogenèse cardiovasculaire constitue un enjeu important pour identifier des cibles thérapeutiques et la fenêtre temporelle qui leur est associée.

Organisations et régulations tissulaires

Cœur et circulation coronaire

Julien Adjedj, Alain Berdeaux

La circulation artérielle coronaire est un système complexe doté d'une capacité d'autorégulation très fine qui permet d'adapter à tout instant le débit coronaire aux besoins énergétiques du myocarde lors d'un exercice physique, d'un stress ou, plus globalement, à toute augmentation du travail cardiaque. Lorsque cette autorégulation coronaire est défaillante, le déséquilibre créé entre les apports et les besoins myocardiques en oxygène se traduit par une souffrance tissulaire qui peut être réversible (ischémie) si l'on rétablit rapidement ce déséquilibre ou, dans le cas contraire, devenir irréversible, et c'est alors la nécrose (infarctus).

Depuis 2012, la cardiopathie ischémique est la première cause de mortalité dans le monde d'après l'Organisation mondiale de la santé et la deuxième cause de mortalité en France. Rarement, une ischémie aiguë peut survenir du fait d'une « vasoréactivité » anormale de la circulation coronaire avec des artères coronaires saines à l'angiographie. Le plus souvent, des sténoses coronaires sont détectées en angiographie. Les deux principales causes de l'ischémie myocardique sont largement dominées par la progression lente

d'une athérosclérose endocoronaire et par la rupture, ou l'érosion, d'une plaque d'athérome à l'origine de la formation d'un thrombus occlusif responsable d'un infarctus. Ainsi, les phénomènes d'autorégulation de la circulation coronaire et les régulations tissulaires correspondantes sont-ils tout à fait différents selon qu'ils concernent des artères coronaires indemnes de sténose, mais à vasoréactivité anormale, ou des sténoses coronaires bien identifiées et responsables d'une ischémie myocardique stable, ou encore d'une occlusion coronaire aiguë. L'objectif ici est de décrire l'organisation tissulaire et la régulation de la circulation artérielle coronaire à l'état physiologique, puis de décrire successivement ces trois entités responsables de la majorité des troubles de la circulation coronaire que sont la vasoréactivité coronaire anormale, la cardiopathie ischémique stable et le syndrome coronarien aigu.

Organisation tissulaire et régulation de la circulation artérielle coronaire

Le réseau artériel coronaire comprend deux compartiments :

- d'une part, la macrocirculation des artères épicardiques, qui jouent essentiellement un rôle de conductance ;
- d'autre part, la microcirculation (artères de moins de 200 μm) qui représente 90 à 95 % de la résistance vasculaire globale de l'arbre coronaire.

Comme toute artère, les coronaires de la macrocirculation se composent de trois couches :

- l'intima, la couche la plus interne et la plus fine, est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales dont le grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement sanguin ;
- la média, la couche intermédiaire, est composée majoritairement de cellules musculaires lisses ;
- enfin, la couche la plus externe, l'adventice, est une structure conjonctive fibreuse où siègent les terminaisons du système nerveux autonome sympathique et les vaisseaux intracoronaires (*vasa vasorum*).

Deux grands systèmes physiologiques d'autorégulation caractérisent la circulation coronaire :

- l'un régule le maintien de la pression de perfusion coronaire en fonction des fluctuations hémodynamiques locales et des contraintes mécaniques cardiaques externes : c'est l'autorégulation dite « hémodynamique » ;
- l'autre régule le débit coronaire en fonction des besoins métaboliques et de la consommation myocardique en oxygène : c'est l'autorégulation dite « métabolique » [148].

Physiologiquement, le tonus des artères coronaires qui caractérise à tout moment sa « vasoréactivité » est directement impliqué dans ces mécanismes d'autorégulation. Il est sous le contrôle de systèmes régulateurs de nature différente mais étroitement dépendants les uns des autres. Comme le résume le tableau 1.2, trois systèmes dominent :

- d'une part, le système nerveux autonome sympathique qui module le tonus vasculaire par le jeu de ses récepteurs α (constricteurs) et β (dilatateurs) adrénergiques [149] ;
- d'autre part, des médiateurs endogènes comme l'angiotensine 2 circulante ou l'adénosine provenant de la dégradation ATP/ADP et libérée lors de toute augmentation du travail cardiaque ;
- enfin, les forces de cisaillement (*shear stress*) générées par les variations du tonus vasculaire coronaire, notamment lors de l'exercice musculaire [150], qui stimulent la production de monoxyde d'azote (NO) et de facteurs hyperpolarisants endothéliaux (EDHF), et qui diffusent dans la média pour moduler le tonus des cellules musculaires lisses.

Tableau 1.2

Effets endothélium-dépendants de la stimulation neurogène et des vasodilatateurs sur le tonus vasomoteur des artères coronaires épicardiques et de résistance dans les conditions physiologiques normales et en cas d'athérosclérose.

Substance	Endothélium-dépendant	Réponse normale	Athérosclérose
Acétylcholine			
Conduit	NO	Dilatation	Constriction
Résistance	NO, EDHF	Dilatation	Dilatation diminuée
Noradrénaline			
$Alpha_1$		Constriction	Constriction
$Bêta_2$	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Substances plaquettaires			
Thrombine	NO	Dilatation	Constriction
Sérotonine			
– Conductance	NO	Constriction	Constriction
– Résistance	NO	Dilatation	Constriction
ADP	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Thromboxane	Endothéline	Constriction	Constriction
Agonistes paracrines			
Bradykinine	NO, EDHF	Dilatation	Dilatation diminuée
Histamine	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Substance P	NO	Dilatation	Dilatation diminuée
Endothéline (ET)			
ET-1	NO	Constriction	Constriction augmentée
Vasodilatateurs			
Adénosine		Dilatation	Dilatation
Régadénoson		Dilatation	Dilatation
Dipyridamole		Dilatation	Dilatation
Papavérine		Dilatation	Dilatation
Nitroglycérine		Dilatation	Dilatation
Inhibiteurs calciques		Dilatation sous-maximale	Dilatation

ADP : adénosine diphosphate ; EDHF : facteur hyperpolarisant endothélium-dépendant ; NO : monoxyde d'azote.

Inversement, un dysfonctionnement de l'endothélium consécutif à l'accumulation de facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension, diabète, etc.) entraîne à la fois un défaut de production des facteurs de relaxation sus-cités et la production de facteurs endothéliaux constricteurs (sérotonine, endothéline, etc.) responsables d'une ischémie myocardique aiguë, survenant au repos, et répondant aux dérivés nitrés. Cette vasoconstriction pathologique est particulièrement impliquée dans le spasme coronaire [151] et peut être diagnostiquée, en dehors des épisodes spastiques, en réalisant une coronarographie associée à des tests de provocation spécifiques [152].

Si l'autorégulation « hémodynamique » permet au flux coronaire de rester constant dans une large plage de variations de la pression artérielle systémique, tant que les déterminants de la consommation myocardique d'oxygène demeurent constants [152], il est clair aussi que cette autorégulation a ses propres limites. Ainsi, lorsque la pression artérielle est en dessous du seuil d'autorégulation, les artères des résistances artérielles coronaires se dilatent au maximum et la pression de perfusion devient alors flux-dépendante. Cet état d'hyperémie maximale correspond à l'équivalent d'un stress myocardique maximum qui permet de démasquer une ischémie sous-endocardique. Dans cette situation, la relation entre la pression de perfusion et le flux coronaire devient linéaire, et le rapport de la pression aortique à la pression mesurée en aval d'une sténose coronaire correspond à celui du rapport des flux correspondants en état d'hyperémie maximale (fig. 1.25). Ce rapport, appelé *Fractional Flow Reserve* – FFR, permet de détecter en pratique clinique l'impact hémodynamique d'une sténose coronaire et de quantifier le degré de diminution de la perfusion coronaire due à cette sténose [153]. Cette mesure hémodynamique peut être réalisée à partir d'un guide doté d'un capteur de pression et de température et permet aussi d'obtenir des index de réserve coronaire (ou CFR), des mesures absolues de flux et de résistances permettant d'accéder à l'évaluation physiologique de la microcirculation coronaire (fig. 1.26).

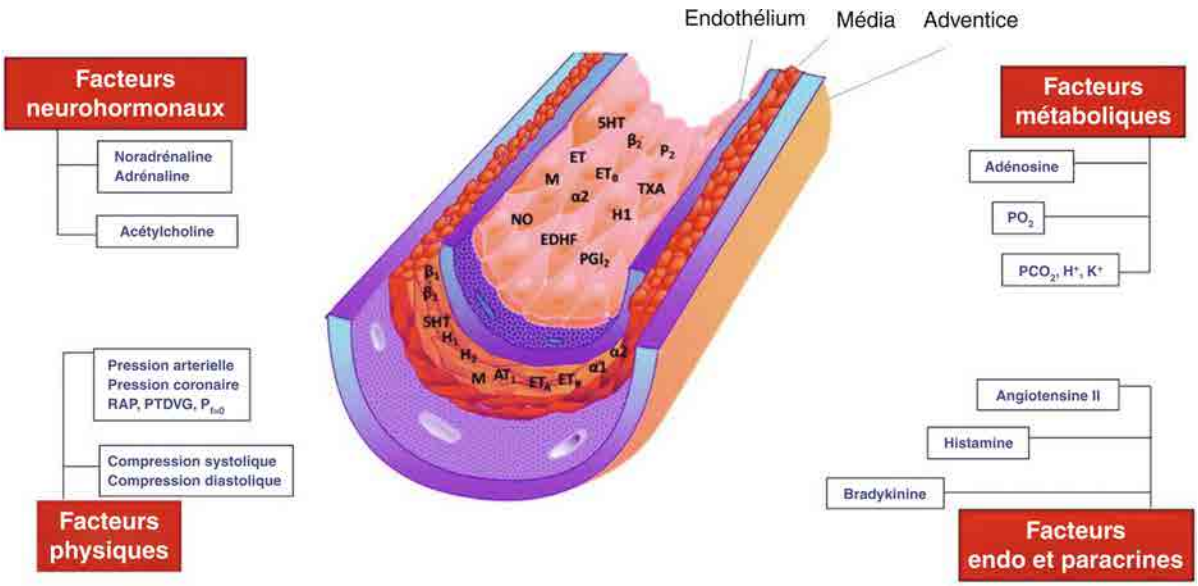


FIG. 1.25 **Facteur de régulation du débit coronaire.**

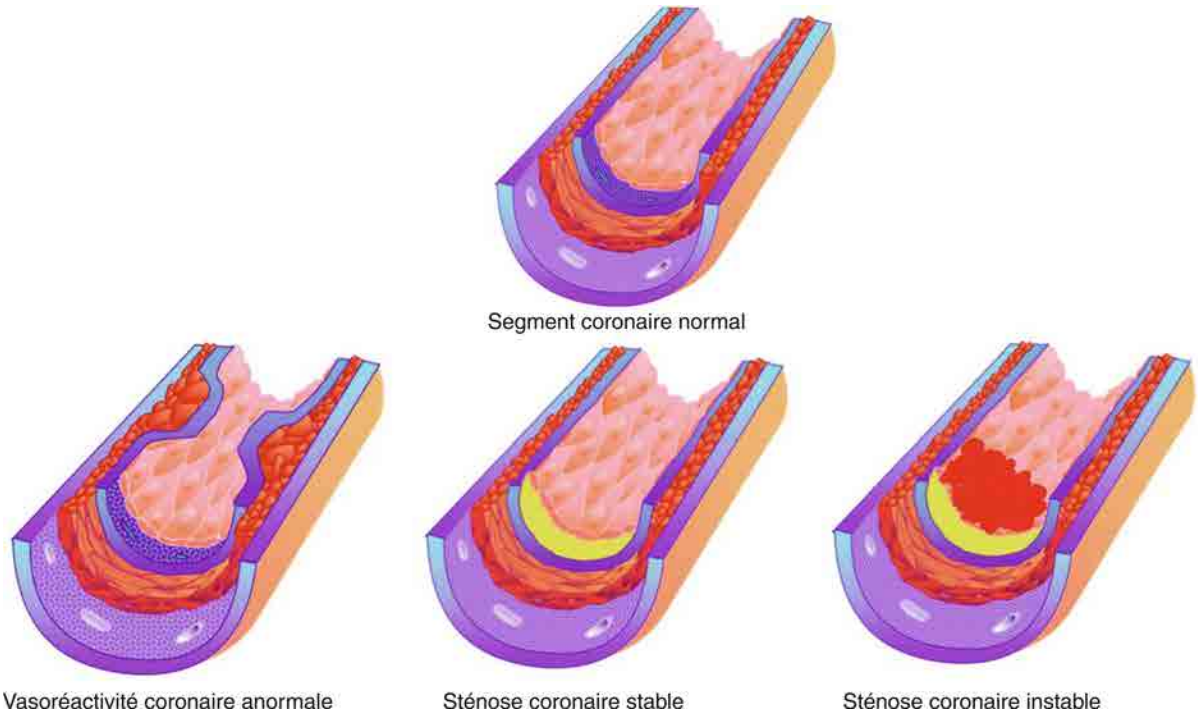


FIG. 1.26 **Principaux mécanismes d'ischémie myocardique.**

Spasme coronaire

Le spasme coronaire correspond à une anomalie intrinsèque de la vasomotricité artérielle coronaire qui peut entraîner une ischémie myocardique. Ce spasme peut être responsable de douleurs thoraciques de repos, contemporaines de modifications électrocardiographiques spectaculaires à type de sus décalage du segment ST, mais rarement enregistrées car très transitoires. Le spasme coronaire touche le plus souvent les fumeurs avec un âge moyen de 50 ans, et les populations asiatiques.

Sa physiopathologie est complexe, plurifactorielle, incluant des facteurs extrinsèques (tabagisme) et intrinsèques (génétique). Ses mécanismes ne sont pas complètement élucidés, mais plusieurs études soulignent le rôle de la dysfonction endothéliale coronaire, l'hyperréactivité des cellules musculaires lisses et l'implication de facteurs neurohormonaux comme facteurs déclenchants.

Son incidence est très variable selon la zone géographique et la politique de dépistage du centre hospitalier. Elle est de l'ordre de 10 % en cas de recherche systématique de dépistage du spasme chez les patients ayant une coronarographie considérée comme normale mais présentant des symptômes au repos [154]. Sa détection est importante car l'évolution spontanée peut se compliquer d'un infarctus du myocarde, de troubles du rythme ventriculaires, de troubles de la conduction et de mort subite. Le diagnostic est en général réalisé au cours d'une coronarographie associée à un test de provocation. Le traitement antispastique comprenant les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés est souvent efficace.

Sténose coronaire stable

Bien que l'athérosclérose débute dès l'adolescence, celle-ci est largement favorisée par l'addition d'autres facteurs de risques cardiovasculaires et la dysfonction endothéliale du réseau coronaire. Ces sténoses coronaires sont assez souvent retrouvées lors d'un bilan cardiovasculaire par la réalisation d'une imagerie non invasive (coroscanner), ou invasive (coronarographie), chez les patients de plus de 50 ans. L'évaluation de l'impact hémodynamique de ces sténoses demeure problématique en l'absence de la réalisation de tests susceptibles de générer une ischémie myocardique [153]. La mesure de la FFR permet à la fois de quantifier le degré d'ischémie en rapport à la sténose et de prédire le bénéfice clinique attendu après revascularisation coronaire. En pratique, une mesure de FFR supérieure à 0,80 (correspondant à une sténose qui réduit le flux coronaire maximal de moins de 20 %) est associée à un bon pronostic clinique sous traitement médical seul. En deçà de ce seuil, la revascularisation coronaire est associée à un meilleur pronostic clinique par rapport aux patients ayant une même valeur de FFR mais traités uniquement médicalement [155]. Ainsi, un

continuum de risques existe entre la valeur de la FFR et la survenue d'un évènement cardiovasculaire sous traitement médical. Ce risque est équivalent à celui des patients revascularisés pour des valeurs proches du seuil de 0,80 [156]. En pratique, l'association de la valeur de FFR à la coronarographie permet d'aider à la prise de décision de revascularisation qui comprend : le contexte clinique, la sévérité (FFR) et l'étendue de la zone ischémique et la complexité du geste de revascularisation à réaliser.

Sténose coronaire instable

La sténose coronaire instable se traduit cliniquement par un syndrome coronarien aigu dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, électrocardiographiques et biologiques. Le degré d'urgence (relative ou absolue) dépend de la présence ou non d'un sus-décalage du segment ST ou d'un bloc de branche gauche. La physiopathologie du syndrome coronarien aigu explique les raisons même de cette urgence du fait qu'il s'agit d'une occlusion coronaire aiguë, le plus souvent secondaire à une rupture ou une érosion de plaque générant une agrégation plaquettaire et la formation d'un thrombus intracoronaire occlusif, ou subocclusif, entraînant une ischémie myocardique massive évoluant rapidement vers la nécrose myocardique [157]. Cette séquence et la symptomatologie associée au syndrome coronarien aigu sont donc très différentes de celles correspondant à la progression d'une sténose stable qui peut aussi évoluer jusqu'à l'occlusion coronaire, mais silencieusement, du fait du développement progressif d'un réseau d'artères collatérales de suppléance. En cas de syndrome coronarien aigu, l'absence brutale d'oxygénation du myocarde entraîne la libération de molécules cytotoxiques, une akinésie de la paroi cardiaque pouvant générer une insuffisance cardiaque aiguë et la survenue potentielle de troubles du rythme ventriculaires. L'urgence est ici d'établir le plus rapidement possible le diagnostic et de traiter le patient avec des antiagrégants/anticoagulants associés à une revascularisation percutanée.

Problématique du dépistage

La coronarographie, bien qu'invasive, permet d'obtenir un panel complet d'informations adapté au contexte clinique du patient (fig. 1.27 et 1.28).

- En cas d'absence de sténose coronaire et de symptômes au repos, un test de vasoréactivité peut être réalisé.
- En cas de sténose coronaire stable, l'intérêt de l'évaluation hémodynamique par la mesure de la FFR n'est plus à démontrer. Ce dernier outil permet aussi de mesurer la microcirculation coronaire.
- Enfin, en cas de syndrome coronarien aigu, la procédure permet d'apporter un diagnostic rapide associé à un geste thérapeutique immédiat et salvateur.

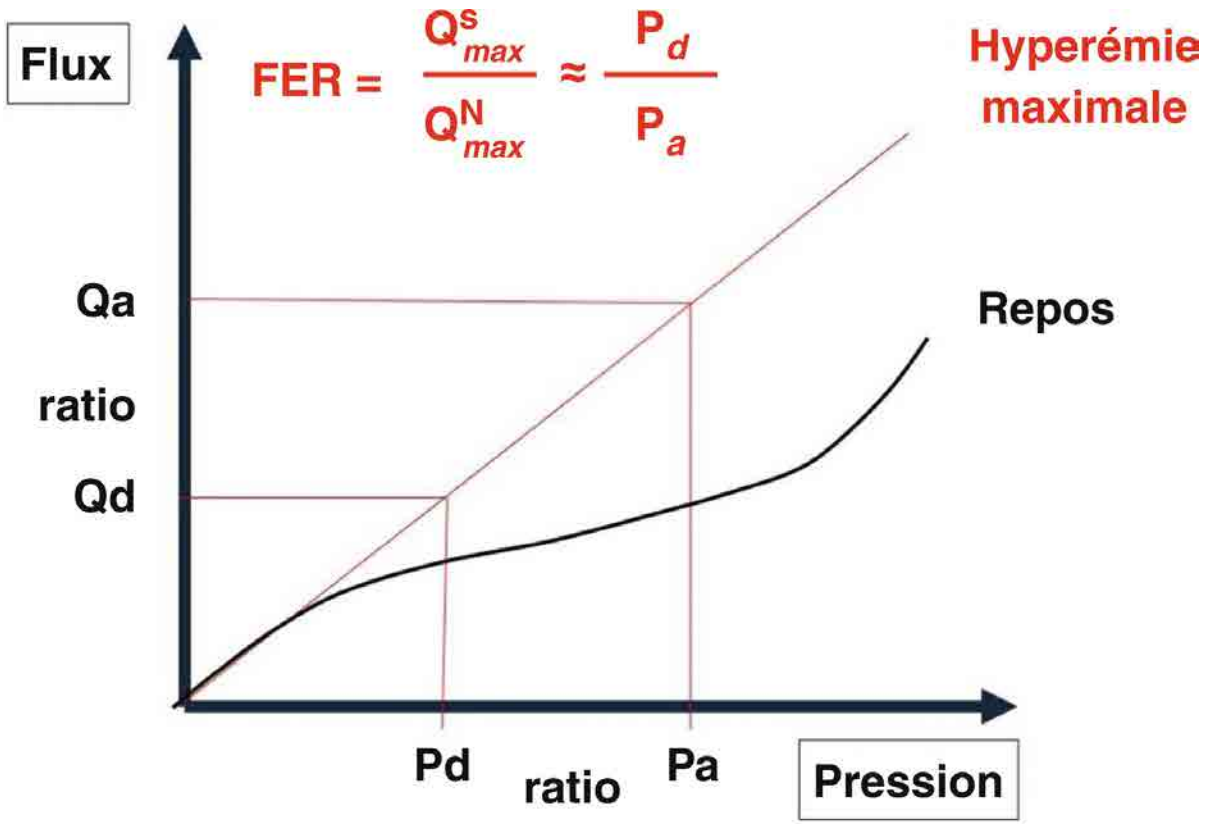


FIG. 1.27 **Relation flux/pression endocoronaire au repos et en hyperémie maximale.**

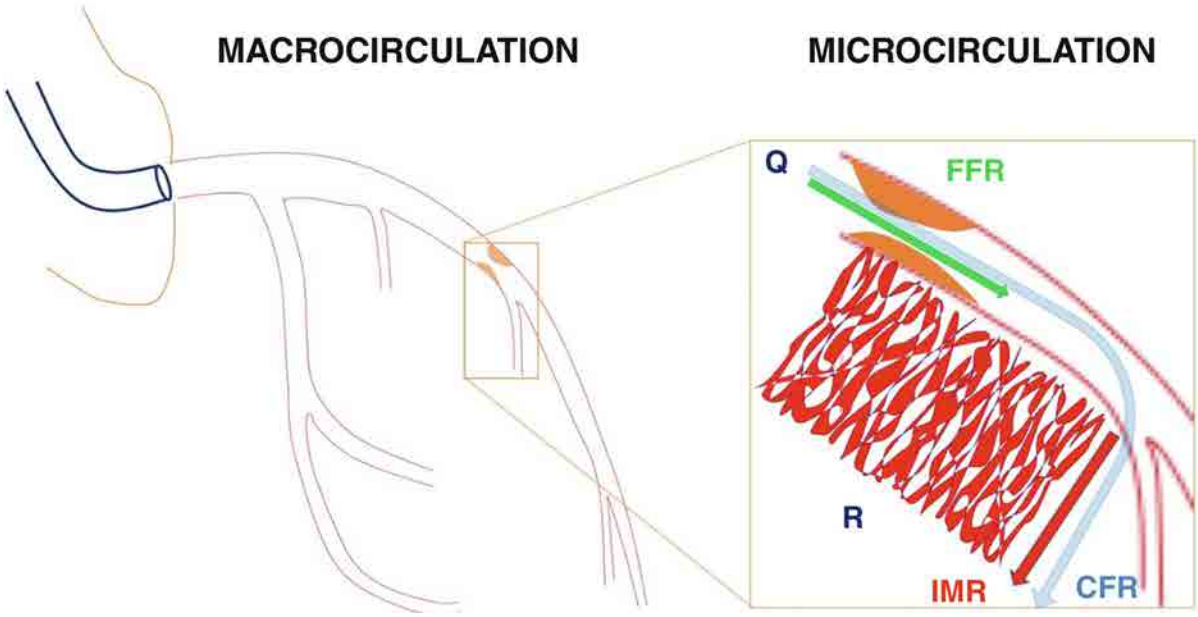


FIG. 1.28 **Principales mesures invasives de la circulation coronaire en pratique clinique.**
CFR : *Coronary Flow Reserve* ; FFR : *Fractional Flow Reserve* ; IMR : *Index of microvascular resistance* ; Q : *Absolute coronary flow* (L/min) ; R : *absolute microvascular Resistances* (unités Wood).

L'intérêt croissant du coroscanner comme un outil de dépistage de l'athérosclérose coronaire, dans les services d'urgence, chez les patients souffrant de douleur thoracique aiguë, risque de méconnaître des patients atteints de spasme coronaire qui seraient exposés à des complications potentiellement graves en

l'absence d'un traitement antispastique instauré rapidement. Ce risque est d'autant plus important que les signes électrocardiographiques en dehors des épisodes spastiques sont absents et que les troponines sont souvent normales. Bien que les tests d'ischémie provoquée ou d'imagerie soient indiqués en 1re intention afin de dépister l'existence d'une coronaropathie stable, cette stratégie doit être parfois réévaluée en cas de persistance des symptômes et la négativité de ces tests. De plus, les patients adressés pour coronarographie avec un test d'ischémie positif ont souvent une atteinte diffuse avec plusieurs sténoses coronaires pour lesquelles l'approche hémodynamique paraît essentielle afin de traiter les lésions responsables de cette ischémie.

Conclusion

La cardiopathie ischémique est une maladie fréquente et grave dont la compréhension des mécanismes physiopathologiques permet d'adapter au mieux la stratégie diagnostique et thérapeutique à tenir. Les techniques invasives et non invasives se sont développées afin d'explorer au mieux les mécanismes à l'origine d'une ischémie myocardique. Cependant, seul un examen invasif permet de poser un diagnostic de certitude concernant ces mécanismes et d'être associé à un geste thérapeutique salvateur.

Artères de résistance et régulation du débit sanguin tissulaire

Daniel Henrion

Les artères transportent le sang du cœur vers les capillaires qui assurent les échanges entre sang et tissus. Les veines transportent en retour le sang des capillaires vers le cœur. Le réseau vasculaire en aval des gros troncs artériels, qui ont un rôle de conductance (décrit ailleurs), est composé d'artères dites de résistance. Elles régulent la distribution sanguine vers tous les organes et sont impliquées dans de nombreuses pathologies. Malgré les développements d'outils performants, elles restent peu étudiées, les plus importantes à connaître étant les plus petites et les moins accessibles dans les organes cibles (cœur, cerveau, reins). Leur taille réduite, leur fragilité et leur grande diversité de réactivité rendent délicate leur étude sur le plan mécanistique. Néanmoins, les techniques de myographie et d'artériographie des artères de résistance ont été extrêmement perfectionnées et permettent aujourd'hui une analyse fine de leurs fonctions, *in vitro*, et ce aussi bien sur les plans physiologique et pharmacologique, que cellulaire et moléculaire.

Les artères de résistance ont un diamètre d'environ 200 µm. D'un point de vue fonctionnel, il s'agit des artères ayant la capacité à se contracter en réponse à une augmentation de pression ; il s'agit du tonus myogénique [158]. On voit ainsi que des artères de 300-400 µm participent déjà à la résistance vasculaire dans certains territoires et que cette propriété croît à mesure que la taille des artères diminue. On a donc un gradient dans la résistance vasculaire avec une inflexion importante quand le tonus myogénique devient important (fig. 1.29). Cette propriété des artères de résistance varie aussi en fonction des territoires avec une importance particulière du tonus myogénique dans les territoires bien autorégulés comme la circulation cérébrale. Les artères de résistance répondent également aux variations de débit sanguin. Le débit génère des forces de cisaillement (*shear stress*) à la surface des cellules endothéliales, lesquelles déclenchent une vasodilatation. Tonus myogénique et dilatation débit-dépendante déterminent un tonus basal permanent donnant aux artères de résistance la possibilité de se dilater ou de se contracter afin d'adapter le débit sanguin aux besoins métaboliques (fig. 1.30). Cette balance est progressivement perturbée durant le vieillissement mais sans grande conséquence pour la santé sauf si des facteurs de risque viennent à accélérer le processus. À ce moment-là, inflammation et stress oxydatif entraînent un déséquilibre en faveur d'un excès de contraction que l'endothélium ne contrebalance plus. Il s'ensuit des dommages tissulaires, surtout dans les organes les plus sensibles comme les reins, le cœur ou le cerveau qui alors accélèrent le stress oxydatif et l'inflammation associée, ce qui détériore encore plus la fonction vasculaire et ainsi de suite ; un cercle vicieux est alors enclenché [159].

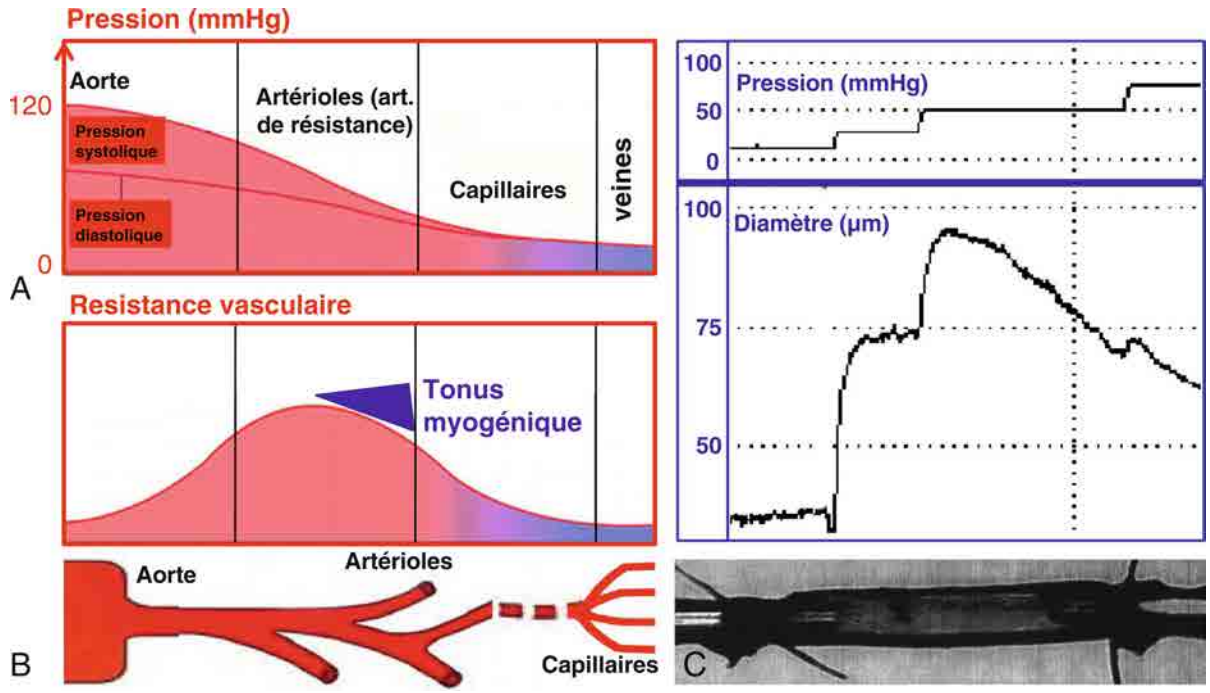


FIG. 1.29 **Relation pression – résistance vasculaire.**
Représentation schématique du régime de pression (A) auquel le système vasculaire est soumis et de la résistance vasculaire correspondante (B). L'influence du tonus myogénique sur la relation pression – résistance vasculaire est schématisée par le triangle bleu. C. Tracé typique de pression et de diamètre dans une artère isolée et perfusée *in vitro* (image en bas) montrant la baisse de diamètre accompagnant l'augmentation de pression intraluminale.

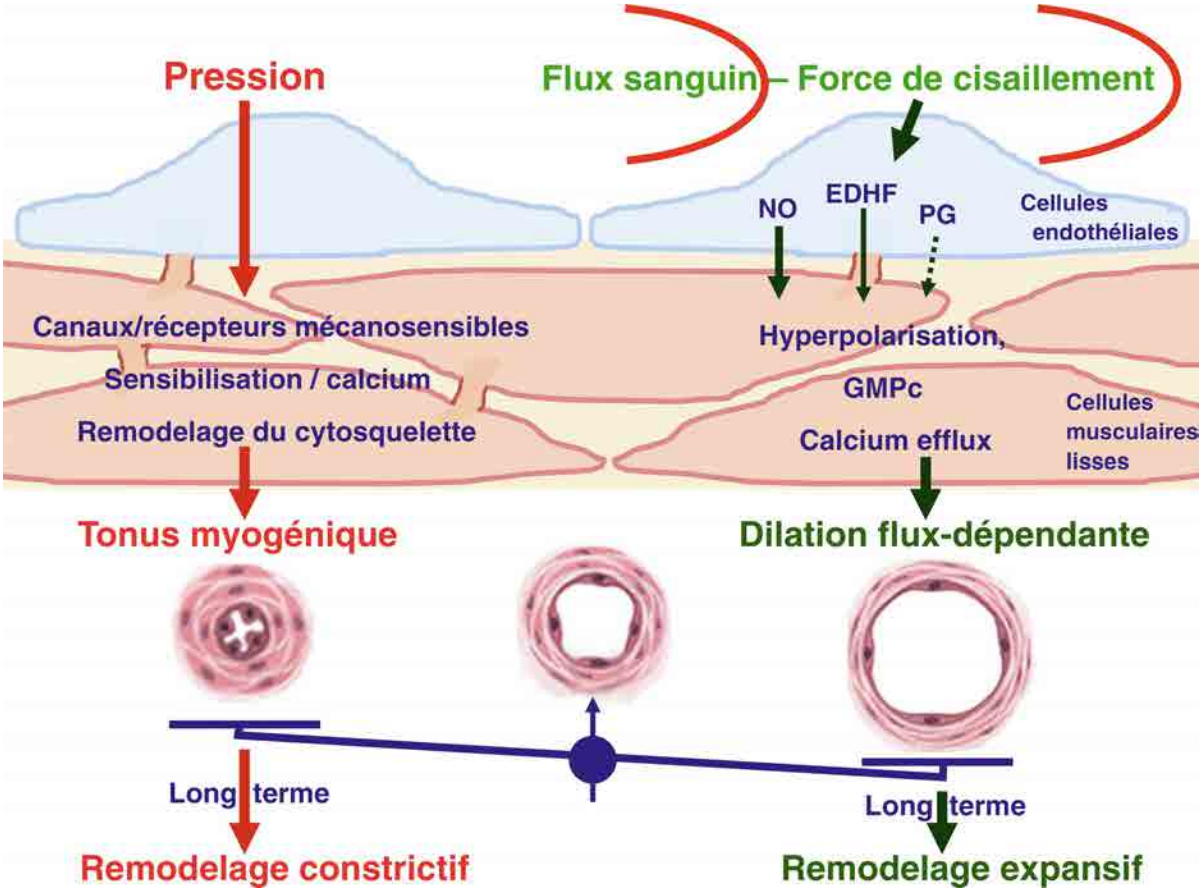


FIG. 1.30 **Mécanotransduction vasculaire.**
Représentation schématique de l'interaction entre la pression qui engendre un tonus vasoconstricteur (myogénique) en activant les cellules musculaires lisses vasculaires et le débit sanguin qui, *via* les forces de cisaillement (*shear stress*), active la production de vasodilatateurs par les cellules endothéliales. Quand le stimulus (pression ou débit) se maintient de façon chronique (au-delà de quelques jours ou semaines), la paroi artérielle s'adapte en changeant de structure : il s'agit du remodelage constrictif (pression chroniquement élevée comme dans l'hypertension artérielle) ou expansif (cas de la pratique régulière d'un exercice physique). EDHF : *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor* ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; NO : monoxyde d'azote ; PG : prostaglandine.

Les artères de résistance participent donc activement au contrôle des débits sanguins locaux. Ce contrôle se fait à plusieurs niveaux. Dans les tissus, l'activité métabolique (PO_2, PCO_2, pH, NO ou endothéline 1, entre autres) agit directement sur le tonus vasculaire. Au niveau des artérioles alimentant un tissu dont la demande augmente ou diminue, vasodilatation ou vasoconstriction peuvent être transmises le long de l'arbre artériel afin d'amplifier le signal. Cette transmission et, plus généralement, la communication directe entre cellules au travers de jonctions communicantes (*gap junctions*), est prédominante dans les artères de résistance [160].

Finalement, l'harmonisation entre les différents territoires vasculaires est réglée par l'innervation, essentiellement sympathique (non traitée ici). Le système sympathique va ralentir, par exemple, le débit mésentérique pendant un effort physique alors que les systèmes vasoactifs locaux poussent à la vasodilatation si la digestion est en cours.

Les artères de résistance s'adaptent aussi aux variations chroniques de leur environnement en se remodelant [161]. L'augmentation chronique de pression du patient hypertendu s'accompagne d'une hypertrophie de la média artérielle et d'une baisse de densité artériolaire, alors que l'élévation chronique de débit sanguin s'accompagne d'un remodelage également hypertrophique mais avec augmentation du diamètre artériolaire [162]. Schématiquement, le fonctionnement du système artériel « de résistance » peut être représenté par une balance entre le tonus vasoconstricteur et le tonus vasodilatateur pour la régulation à court terme du débit sanguin et par une balance entre les influences trophiques et antitrophiques pour sa régulation à long terme (*cf.* fig. 1.30).

Tonus vasculaire vasoconstricteur

Plusieurs systèmes agissent en synergie afin de maintenir un tonus vasoconstricteur basal et modulable des artères de résistance. Ce tonus prévient les excès de pression en aval et donne une réserve de vasodilatation. Il rend les cellules musculaires lisses plus réactives et ainsi, angiotensine 2, adrénaline ou endothéline 1 seront plus efficaces aux concentrations produites *in situ*.

Le tonus myogénique est la base intrinsèque de ce « tonus basal ». Il est déclenché et maintenu par la pression ; ainsi il est augmenté aussi bien par une hausse de PA que par une baisse de la pression exercée par le tissu environnant. Le tonus myogénique, comme cela a été montré dans les artérioles afférentes glomérulaires, est déterminé par la pression systolique et non par la pression moyenne [163], ce qui souligne son rôle protecteur contre les élévations trop importantes de pression alors qu'*a contrario*, dans le vieillissement, caractérisé par une hypertension systolique isolée ou une augmentation de pression pulsée, la perfusion glomérulaire peut être altérée et ce d'autant que le tonus myogénique pourrait baisser avec l'âge. Le tonus myogénique varie beaucoup en amplitude et en sensibilité en fonction du territoire vasculaire considéré, les territoires les mieux autorégulés ayant un tonus myogénique plus important en amplitude. Sur le plan des mécanismes mis en jeu, le tonus myogénique requiert peu d'énergie et met et œuvre une sensibilisation de l'appareil contractile au Ca^{2+}.

Les autres systèmes neurohumoraux locaux ou circulants interagissent avec le tonus myogénique en l'amplifiant et, d'autre part, ils sont plus efficaces dans un vaisseau possédant un tonus myogénique. Un certain nombre de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) ont des propriétés mécanosensibles et plusieurs participent à la réponse myogénique des artérioles [158]. Parmi les plus intéressants pour une intégration physiopathologique du tonus myogénique, il faut citer les récepteurs des sphingolipides (S1P), de l'angiotensine 2 (AT1R) ou des purines ($P2Y_6$ surtout). Des études récentes montrent que S1P participe à l'élévation de tonus myogénique après activation par TNF-α, ce qui contribue à l'accroissement des résistances périphériques dans l'insuffisance cardiaque [164]. De même, la pression pourrait libérer des purines (ATP, ADP, UTP) *via* des hémicanaux membranaires et ainsi stimuler des récepteurs tels que $P2Y_6$ qui active la voie RhoA-Rho-kinase, et donc une contraction myogénique [158]. Finalement, le récepteur AT1R est particulièrement intéressant car il serait activable par la pression indépendamment de son agoniste, l'angiotensine 2 et ce, *via* la voie de la protéine Gq/11 [165]. Les études de cette voie permettent de penser que le niveau d'implication de ce récepteur, et probablement d'autres aussi, et toujours *via* la protéine Gq/11, serait variable en fonction des organes et peut-être aussi en fonction des pathologies. Pour conclure, les dernières années ont amené de nombreux nouveaux acteurs dans les voies de transduction impliquées dans le tonus myogénique. Cela permettra sans doute de pouvoir enfin le cibler de façon plus spécifique dans les pathologies qui impliquent un tonus myogénique modifié de façon différente en fonction des tissus comme dans le diabète où il baisse dans les glomérules rénaux tout en étant trop élevé dans d'autres tissus.

Tonus vasculaire vasodilatateur

L'endothélium des artères de résistance joue un rôle majeur dans le contrôle du débit sanguin tissulaire. Les cellules endothéliales produisent des facteurs vasoactifs dilatateurs, le plus souvent, mais aussi vasoconstricteurs dans certaines situations pathologiques. Le nombre et la nature des agents produits pour un stimulus donné varient en fonction de la localisation et de la taille de l'artère, ainsi que de l'état du vaisseau. Il est donc important de considérer chaque artère dans son contexte physiopathologique. La cellule endothéliale produit des agents vasodilatateurs après stimulation de récepteurs (par exemple : adénosine, bradykinine, ADP, thrombine, acétylcholine, sérotonine). Il en résulte une activation d'enzymes comme la NO-synthase qui produit de l'oxyde nitrique (NO), vasodilatateur, ou la cyclo-oxygénase, qui est à l'origine de la production de la prostacycline vasodilatatrice, mais aussi du thromboxane A_2, vasoconstricteur. La stimulation de l'endothélium par les forces de cisaillement induites par le flux sanguin produit quant à elle un tonus vasodilatateur permanent, le pendant dilatateur du tonus myogénique dans les artères de résistance (*cf.* fig. 1.30). Dans les artères de résistance, cette balance entre tonus myogénique et dilatation débit-dépendante détermine un tonus artériel basal ou intrinsèque. La dilatation débit-dépendante dans les artères de résistance fait intervenir de l'EDHF (facteur hyperpolarisant endothélial) en plus du NO et des prostanoïdes. Il s'agit de facteurs diffusant *via* les jonctions intercellulaires et cela permet une efficacité bien plus grande [161]. La dilatation endothélium-dépendante est également transmise le long de l'arbre vasculaire grâce à la capacité des cellules vasculaires des artères de résistance à communiquer directement *via* leurs jonctions intercellulaires dont la densité et l'efficacité augmentent à mesure que les artères deviennent plus petites. De cette façon, le contrôle du débit sanguin est plus rapide et aussi moins

consommateur d'énergie car ce mode de transmission du signal est plus focalisé qu'une diffusion tous azimuts de facteurs vasodilatateurs diffusibles, voire gazeux comme le NO.

La contrainte de cisaillement est « détectée » par l'endothélium *via* un complexe mécanosenseur situé sur la membrane de la cellule endothéliale qui est aujourd'hui décrit comme un « mécanosome » constitué de cavéoles, de molécules d'adhésion, de récepteur des facteurs croissance comme les récepteurs du VEGF, ainsi que de canaux ioniques et de récepteurs couplés aux protéines G possédant des domaines mécanosensibles et, bien sûr, d'autres éléments qui restent à identifier [166]. Ce signal est transmis à des canaux ioniques de la membrane cellulaire ainsi qu'à des kinases spécifiques afin d'entraîner l'activation de la voie de transduction spécifique qui permettra une vasodilatation.

Les variations chroniques de la stimulation de l'endothélium engendrent un remodelage des artères de résistance avec changement de diamètre, de structure et de fonction [163]. Ce remodelage expansif intervient dans les artères utérines lors de la grossesse, dans la croissance en général ou lors d'une pratique régulière d'un exercice physique. Les besoins croissants en débit sanguin provoquent une augmentation du diamètre des artères concernées, du nombre des cellules vasculaires, et une amélioration de la fonction endothéliale vasodilatatrice. Dans des situations pathologiques, essentiellement celles qui sont associées à des phénomènes ischémiques, un remodelage survient à proximité de la zone touchée afin de la revasculariser, mais aussi dans la zone ischémique qui va subir un remodelage hypotrophique avec baisse du diamètre artériolaire et éventuellement perte de vaisseaux. Ce remodelage est bien sûr associé à l'angiogenèse et à l'artériogenèse nécessaire dans la revascularisation post-ischémique [167].

Communication intercellulaire à travers les vésicules extracellulaires

M. Carmen Martinez, Ramaroson Andriantsitohaina

La notion de communication intercellulaire a été bouleversée par la découverte des vésicules extracellulaires (VE). Ces vésicules, des entités membranaires libérées par les cellules, sont capables de porter des éléments de la cellule qui les produisent et de ce fait, après interaction avec des cellules cibles, modifier le phénotype et la fonction de celles-ci. Les cellules peuvent produire trois types de VE : les corps apoptotiques, les microparticules ou microvésicules, et les exosomes. Elles se différencient par leur biogenèse, leur composition en protéines, ARN messagers (ARNm), micro-ARN (miARN) ou lipides, et leur taille. Les corps apoptotiques, d'une taille comprise entre 1 et 5 µm, sont des fragments de la membrane plasmique libérés lors de la phase d'apoptose tardive. Ils sont riches en protéines de surface et en matériel nucléaire comme des histones et des fragments d'ADN. Les microvésicules sont générées suite à une augmentation du calcium intracellulaire, l'activation de protéases qui déstabilisent la membrane plasmique et induisent le bourgeonnement de celle-ci. Leur taille est inférieure (200 nm – 1 µm) à celle des corps apoptotiques. Les microvésicules sont riches en protéines de surface, du cytosol, et d'organelles comme la mitochondrie ou l'appareil de Golgi, ainsi qu'en ARNm et miARN (fig. 1.31) [168]. Enfin, les exosomes sont formés à partir des compartiments intracellulaires comme les endosomes, les vésicules intraluminales et les corps multivésiculaires qui, par leur fusion avec la membrane plasmique, sont libérés dans l'espace extracellulaire (fig. 1.31). Les exosomes portent des protéines membranaires comme des tétraspanines, intracellulaires et sont spécialement enrichis en ARNm, miARN et autres ARN non codants [168].

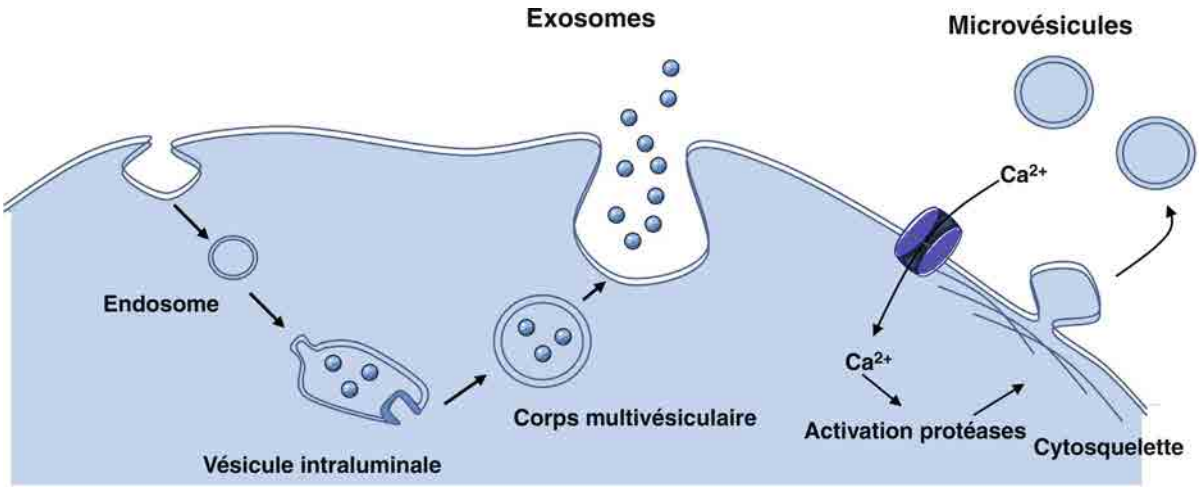


FIG. 1.31 **Mécanismes impliqués dans la génération des vésicules extracellulaires.**

Une fois les VE libérées dans l'espace extracellulaire, elles peuvent interagir avec des cellules cibles par :

- fusion des membranes entre les VE et les cellules cibles ;
- activation d'un récepteur à la surface des cellules cibles par les ligands portés par les VE ;
- internalisation des VE ;
- ou transfert de molécules sans fusion des membranes.

Les VE sont donc des véritables vecteurs d'information aussi bien au niveau physiologique favorisant entre autres, la différenciation cellulaire et l'angiogenèse, que physiopathologique dans des maladies immunitaires, métaboliques, le cancer, et des maladies cardiovasculaires. À ce titre, la Société européenne de cardiologie (ESC) propose des recommandations sur les protocoles d'obtention, isolement, caractérisation et quantification des VE [169].

Les vésicules extracellulaires comme biomarqueurs dans les pathologies cardiovasculaires

Étant retrouvées dans les liquides biologiques tels que le sang, la salive, l'urine et les liquides articulaires, la mesure du taux des VE peut représenter un bon moyen de diagnostic et/ou pronostic de certaines maladies. Les mesures du taux total circulant de VE, mais également de chaque sous-type de VE en fonction de leur origine ou de leur contenu, permettent de les cartographier et, par conséquent, de les utiliser comme des biomarqueurs potentiels des maladies. Ainsi, le taux circulant de VE est augmenté dans l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les maladies coronariennes, la cardiomyopathie associée au diabète, l'insuffisance cardiaque et les maladies veineuses chroniques [170]. Les taux de VE d'origine plaquettaire et endothéliale, ainsi que celles qui possèdent un potentiel procoagulant (parce qu'elles expriment le facteur tissulaire et/ou parce qu'elles portent la phosphatidylsérine), seraient les plus affectés dans les maladies cardiovasculaires [170].

Dans les maladies cardiovasculaires, certains taux de VE sont corrélés avec la sévérité de la pathologie et, après traitement, ces taux peuvent revenir à la normale. Ainsi, le suivi des taux VE permettrait de suivre l'évolution d'une pathologie et l'efficacité d'un traitement d'une manière peu invasive. À titre d'exemple, les miARN exosomaux corrèlent positivement avec des paramètres de pronostic tels que le taux sérique élevé de peptide natriurétique, l'élargissement du complexe QRS et la dilatation du ventricule gauche dans l'insuffisance cardiaque. En revanche, le taux de microARN-126 et 199 dans les VE est associé à une fréquence réduite d'évènements cardiovasculaires adverses chez des patients atteints de maladie coronarienne stable [171].

Rôle des vésicules extracellulaires dans l'homéostasie cardiovasculaire

Les VE de cellules sanguines, ainsi que celles produites par le tissu cardiaque (cardiomyocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et musculaires lisses), sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire. En effet, certains types de VE favorisent la différenciation de progéniteurs endothéliaux et cardiaques. Ainsi, des molécules clés pour le développement embryonnaire comme Wnt peuvent être sécrétées par le biais des VE et agir d'une manière paracrine sur le tissu en développement [172]. Également, les VE ont été décrites comme étant des acteurs cruciaux de l'angiogenèse grâce aux molécules qu'elles portent comme des morphogènes, facteurs de croissance et miARN, entre autres [173].

Rôle des vésicules extracellulaires dans la physiopathologie cardiovasculaire

Des nombreuses études suggèrent que, lors des pathologies cardiovasculaires, les VE peuvent induire des effets délétères responsables de la genèse et du maintien de la pathologie. Même s'il est difficile d'établir chez l'Homme l'implication des VE dans la genèse d'une maladie cardiovasculaire, des expériences réalisées dans des modèles animaux ont permis de mettre en évidence que l'injection de VE chez la souris conduit :

- à une dysfonction endothéliale en diminuant la production de monoxyde d'azote (NO) et en augmentant le stress oxydant [174] ;
- à une altération de la vasomotricité en agissant directement sur les cellules musculaires lisses en augmentant l'expression de protéines pro-inflammatoires comme la cyclo-oxygénase 2 [174] ;
- et à une atteinte cardiaque en agissant sur la force de contraction des cardiomyocytes et en favorisant la fibrose cardiaque et l'insuffisance cardiaque [171].

L'injection de VE peut également entraîner une altération du métabolisme cardiaque qui est la conséquence d'une résistance à l'insuline et d'une altération du métabolisme mitochondrial [175].

Également, les VE jouent un rôle prépondérant pendant les différentes étapes de formation de la plaque d'athérome en agissant directement avec les cellules vasculaires. Ainsi, les VE s'accumulent dans la plaque et sont impliquées dans l'inflammation, le stress oxydant, la dysfonction endothéliale, la thrombose, la néovascularisation de la plaque et sa calcification [170]. En effet, les VE dérivées des cellules endothéliales, plaquettes ou leucocytes augmentent la production de cytokines et l'adhésion des monocytes à l'endothélium et augmentent la production des espèces réactives de l'oxygène qui diminuent la biodisponibilité du NO. De même, en transférant des miARN aux cellules musculaires lisses, les VE modifient le phénotype contractile de ces cellules vers un phénotype sécrétoire. Enfin, les miARN contenus dans des VE libérées par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages interagissent avec le collagène et conduisent à la calcification de la plaque d'athérome.

Les vésicules extracellulaires comme outils thérapeutiques dans les pathologies cardiovasculaires

Les VE sont des candidats intéressants comme outils thérapeutiques potentiels par leurs caractéristiques intrinsèques. En effet, les VE, par leur petite taille, possèdent la capacité à être captées par les cellules cibles et à échapper à la phagocytose et à l'élimination rapide par le système réticulo-endothélial. De plus, comme les nanoparticules synthétiques, les VE peuvent être chargées en molécules thérapeutiques (protéines, lipides, anticorps, miARN, etc.) et adressées vers un tissu cible d'intérêt. Les VE présentent des avantages vis-à-vis des nanoparticules synthétiques car elles développent peu de réactions inflammatoires et/ou immunogéniques et de ce fait, elles peuvent être utilisées en thérapie autologue mais également allogénique [168]. La complexité de la composition des VE peut à la fois être un atout du fait qu'elles peuvent véhiculer des messages bénéfiques qui agiraient en synergie, mais également un frein car il est important de connaître leur composition complète afin d'éviter des effets délétères potentiels. Les difficultés de production des VE à grande échelle dans des conditions stériles limitent actuellement leur usage pour les approches thérapeutiques.

Toutefois, les VE produites à partir de lymphocytes T ont été décrites comme favorisant l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* dans un modèle d'ischémie périphérique et diminuant la zone infarcie dans un modèle de rat d'infarctus de myocarde. Le mécanisme intracellulaire impliqué met en place l'activation de la voie Sonic Hedgehog et une augmentation de la production de NO [173, 176]. De même, les VE issues de progéniteurs cardiaques sont capables de réduire la taille d'infarctus chez le cochon en diminuant le remodelage cardiaque [176] et améliorent la fonction cardiaque dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez la souris [176] ; cependant, le mécanisme par lequel ces VE agissent reste à déterminer. Aussi, des VE générées à partir de cellules mésenchymateuses améliorent la fonction cardiaque dans un modèle d'infarctus chez le rat par un mécanisme mettant en jeu l'activation de la voie du PDGF-D [176]. Également, chez la souris, l'injection de VE dérivées des cellules mésenchymateuses inhibe le remodelage vasculaire et l'hypertension artérielle pulmonaire *via* l'inhibition de la voie STAT3 [168].

L'ensemble de ces travaux souligne le rôle clé des VE dans la communication entre cellules dans le système cardiovasculaire et ouvre des perspectives innovantes en utilisant les VE aussi bien comme des biomarqueurs que comme des outils thérapeutiques potentiels.

Autophagie

Autophagie et physiopathologie des vaisseaux

Manon Moulis, Cécile Vindis

L'autophagie, décrite pour la première fois en 1963 par Christian De Duve, est un processus de dégradation intracellulaire qui participe au maintien de l'homéostasie cellulaire en condition basale en assurant le renouvellement des protéines et des organites endommagés [177]. En 2016, le prix Nobel de Physiologie/Médecine a été attribué à Yoshinori Ohsumi pour ses travaux sur la régulation moléculaire du processus autophagique.

Il existe trois grandes formes d'autophagie : la microautophagie, l'autophagie médiée par les chaperonnes, et la macroautophagie, cette dernière étant la plus étudiée et appelée autophagie ci-après. L'autophagie débute par la formation de vésicules à double membrane appelées autophagosomes qui, en se refermant, séquestrent un contenu cytoplasmique, les autophagosomes fusionnent ensuite avec des lysosomes entraînant la dégradation de leur contenu par les enzymes lysosomales (fig. 1.32). La dégradation des composants cytoplasmiques permet le recyclage des constituants élémentaires (lipides, acides aminés, etc.) pour de nouvelles biosynthèses et fournit de l'énergie à la cellule. En parallèle de cette autophagie non sélective, il existe des formes d'autophagie dites sélectives au cours desquelles seules certaines structures (mitochondries, réticulum endoplasmique, peroxysomes, etc.) sont dégradées par la voie lysosomale.

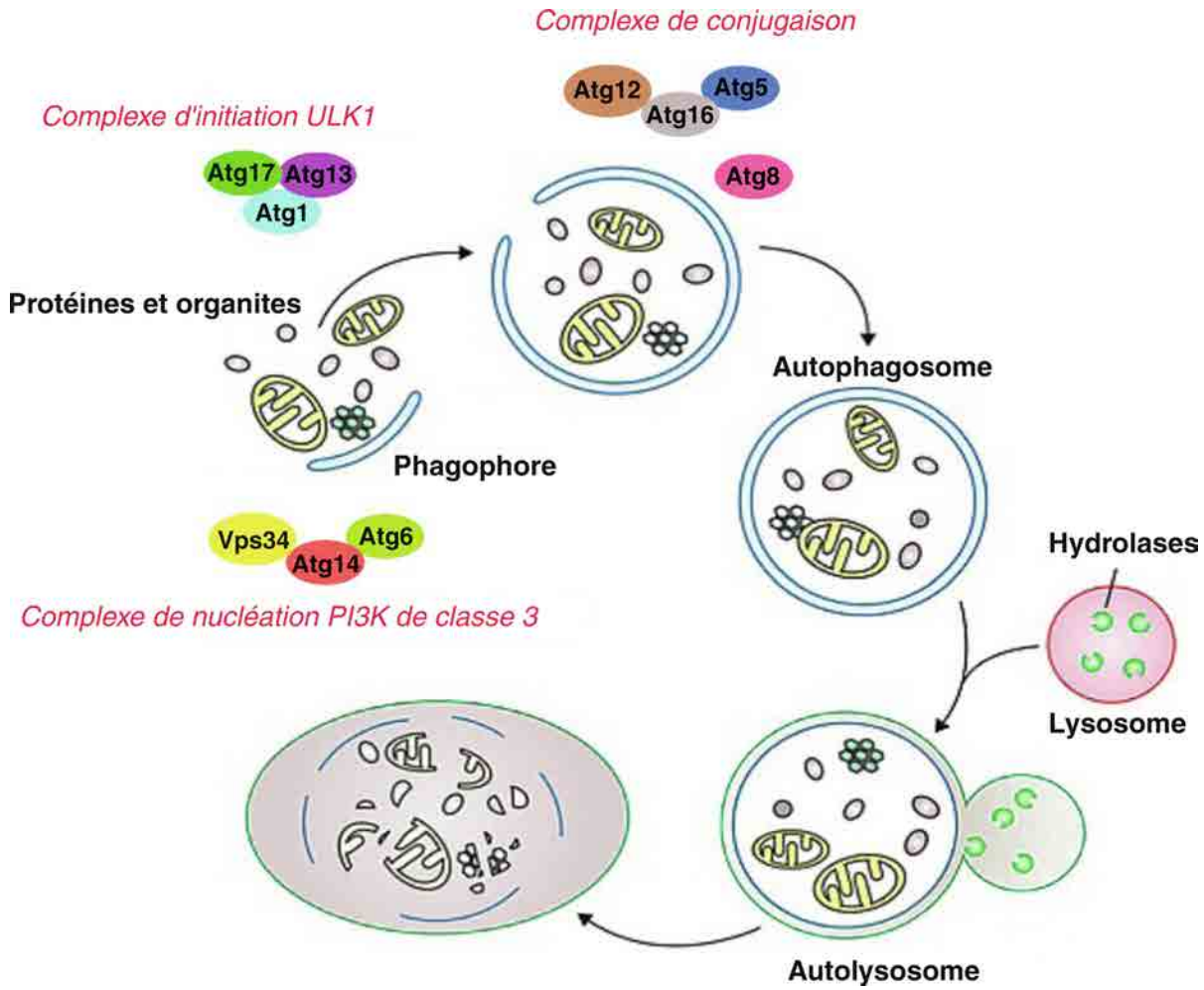


FIG. 1.32 **Le processus autophagique et sa régulation moléculaire.**

La régulation moléculaire de l'autophagie est aujourd'hui bien décrite et repose sur des gènes hautement conservés appelés gènes Atg (*Autophagy-related genes*), initialement identifiés chez la levure *Saccharomyces cerevisae*, et dont la plupart des orthologues mammifères ont été découverts. Les protéines codées par ces gènes participent aux étapes de formation des membranes autophagosomales (étapes d'initiation, de nucléation et d'allongement) et de transport des autophagosomes vers les endosomes tardifs et les lysosomes pour la dégradation du matériel séquestré (étapes de maturation et de fusion). Le complexe d'initiation ULK1 (Atg1 chez la levure) et le complexe de nucléation PI3K de classe III, composé notamment des protéines pré-autophagiques Beclin-1 (Atg6), Vps34 et Ambra1, sont impliqués dans la formation du phagophore (membrane autophagosomale précoce). L'allongement du phagophore implique ensuite deux systèmes de conjugaison (Atg12-Atg5-Atg16 et Atg8) analogues aux systèmes de conjugaison de l'ubiquitine. Les orthologues mammifères d'Atg8 peuvent être répartis en deux sous-groupes en fonction de leur homologie de séquence : la famille MAP1LC3 (*Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3*), avec ses variants protéiques LC3 A, B et C, et la famille GABARAP/GATE-16. Ces deux familles sont impliquées dans des étapes différentes de la biogenèse des autophagosomes, mais sont indispensables au processus autophagique. LC3 B est le membre le plus étudié et constitue un marqueur de choix pour l'étude du flux autophagique. En effet, la forme cytosolique de LC3 (pro-LC3) est d'abord clivée (LC3-I), puis conjuguée aux phosphatidyléthanolamines (LC3-II) ; cette forme mature est la seule protéine qui reste associée aux membranes phagosomales après leur fermeture, permettant ainsi de corréler le niveau de LC3-II à une quantité d'autophagosomes. Les autophagosomes matures peuvent ensuite se déplacer le long des microtubules et des filaments d'actine grâce à des protéines motrices (dynéine, kinésine, myosine), favorisant ainsi les évènements de fusion. La fusion des autophagosomes avec des endosomes (amphisomes) et des lysosomes (autolysosomes) nécessite la coordination de trois familles protéiques : les SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptors*), les Rab GTPases (Rab7), et les complexes d'attache membranaire (LAMP-1 et LAMP-2).

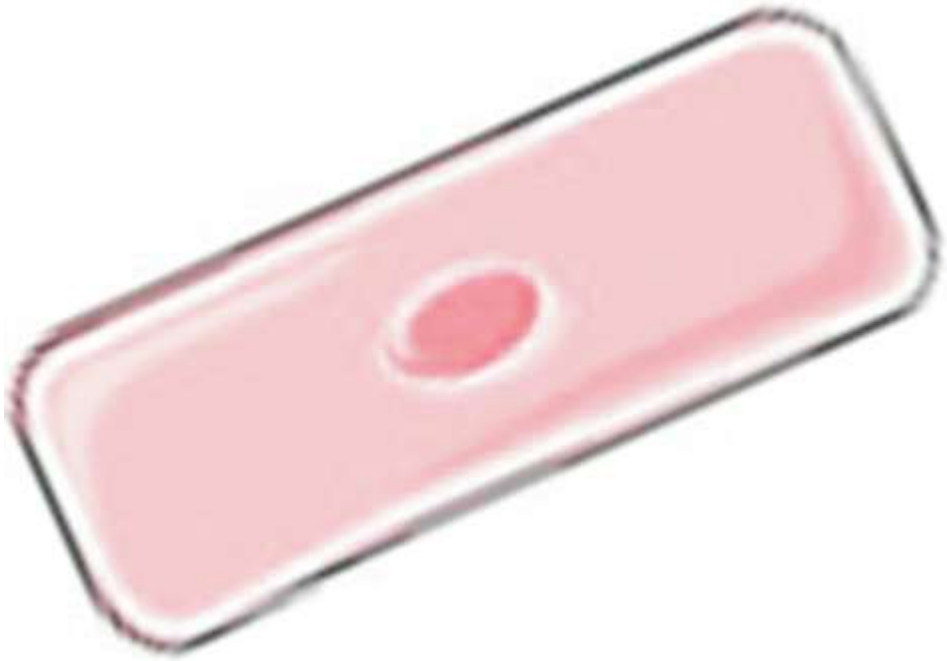
Aujourd'hui, il est clairement démontré que l'autophagie est essentielle au bon fonctionnement du système cardiovasculaire, et nous dressons ici un état des lieux synthétique des connaissances sur le rôle de l'autophagie dans le cœur et les vaisseaux en condition physiologique, mais aussi au cours du développement de pathologies cardiaques et vasculaires.

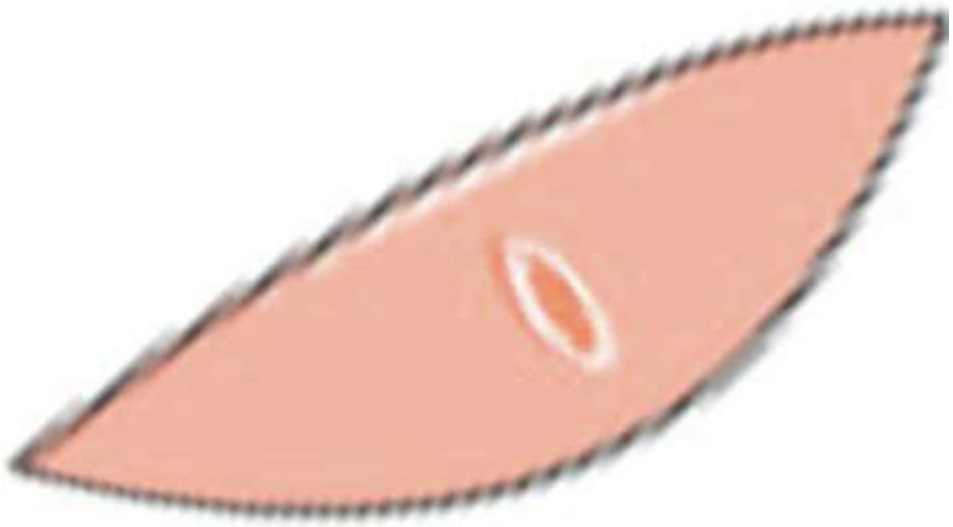
Autophagie dans les cellules vasculaires

De nombreux travaux ont récemment mis en évidence le rôle de l'autophagie dans la régulation de la fonction vasculaire des cellules endothéliales (CE) et des cellules musculaires lisses (CML) (tableau 1.3) [178, 179]. Ces travaux reposent principalement sur des modèles animaux invalidés de façon conditionnelle pour des gènes pro-autophagiques essentiels tels que Atg5 ou Atg7.

Tableau 1.3

Rôle de l'autophagie dans les cellules endothéliales (CE) et musculaires lisses (CML) vasculaires.

Cellules	Autophagie active	Autophagie déficiente
CE 	Survie cellulaire Hémostase Angiogenèse Tonus vasculaire	Mort cellulaire Sénescence

Cellules	Autophagie active	Autophagie déficiente
CML 	Survie cellulaire Plasticité Maintien phénotype Anticalcification Efflux de cholestérol ?	Mort cellulaire Sénescence Altération-contraction

Dans les cellules endothéliales

Les CE assurent le maintien de l'hémostase en sécrétant le facteur de von Willebrand (vWF) requis pour l'adhésion plaquettaire lors d'une lésion de la paroi vasculaire. Or, les souris invalidées spécifiquement dans les cellules endothéliales pour Atg5 ou Atg7, ou dont le flux autophagique est inhibé, présentent une altération de la sécrétion de vWF et de l'hémostase, suggérant que l'autophagie pourrait réguler la thrombose *via* la sécrétion de vWF [180].

Un autre lien entre autophagie et fonction endothéliale a été mis en évidence en observant une protection des CE contre le stress oxydant par un processus autophagique induit par la contrainte de cisaillement (ou *shear stress*) du flux sanguin. L'autophagie régule également la fonction angiogénique des CE car l'inhibition de l'autophagie (pharmacologique ou par une invalidation d'Atg5) diminue leur migration et la formation de tubes, alors que son induction (par une surexpression d'Atg5) augmente l'angiogenèse. Chez l'homme et la souris, le vieillissement artériel est associé à une réduction de la dilatation de l'endothélium artériel, de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), mais aussi à une diminution de l'expression des marqueurs autophagiques. De façon intéressante, le traitement de souris âgées par le tréhalose ou la spermidine, des agents activateurs de l'autophagie, restaure la dilatation de l'endothélium médiée par le NO en réduisant le stress oxydant [181]. Ainsi, ces travaux soulignent que l'autophagie joue un rôle majeur dans les fonctions endothéliales telles que l'hémostase, l'angiogenèse ou le tonus vasculaire, et que son induction a un intérêt thérapeutique pour les dysfonctions artérielles liées à l'âge.

Dans les cellules musculaires lisses

Les CML possèdent une remarquable plasticité et sont capables d'adopter des phénotypes de type contractile, synthétique, ostéochondrogénique ou encore macrophagique. L'autophagie a été décrite comme un processus majeur de la transition phénotypique des CML et de leur réponse au stress. En effet, suite à une lésion vasculaire, les CML passent d'un phénotype contractile basal à un état prolifératif et synthétique sous l'effet de facteurs de croissance comme le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) qui induit l'autophagie. De la même façon, le facteur Shh (Sonic Hedgehog) promeut l'autophagie et augmente la capacité proliférative et synthétique des CML. La calcification des vaisseaux est entraînée principalement par l'induction de la différenciation ostéogénique des CML dans la paroi vasculaire ; or, l'autophagie induite par le phosphate a été identifiée comme un nouveau mécanisme protecteur de la calcification des CML en diminuant la libération de vésicules minéralisantes dans la matrice extracellulaire [182]. L'exposition des CML en culture à du cholestérol ou des LDL (*Low Density Lipoproteins*) oxydées est associée à une induction de l'autophagie et à une augmentation de l'expression des marqueurs macrophagiques, et il a par ailleurs été démontré dans les macrophages que les gouttelettes lipidiques pouvaient être délivrées aux lysosomes par la lipophagie, facilitant ainsi l'efflux de cholestérol. Enfin, l'autophagie a également été décrite dans la régulation de la contraction et de la relaxation des CML puisque la perte de ce processus affecte l'homéostasie calcique et la capacité contractile des CML, indépendamment d'altérations de leur appareil contractile, ce qui confirme encore une fois le rôle essentiel de l'autophagie dans le maintien du phénotype mais aussi dans la plasticité des CML.

Autophagie et pathologies vasculaires

L'autophagie a été impliquée dans de nombreuses pathologies vasculaires, et le rôle de ce processus dans la physiopathologie vasculaire est encore actuellement largement étudié. Nous décrivons ici les principales connaissances relatives au rôle de l'autophagie dans l'athérosclérose, le vieillissement vasculaire, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'anévrisme aortique abdominal.

Athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie progressive et complexe liée à l'âge et à des facteurs de risque tels que l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le tabagisme ou encore le stress ; elle est caractérisée par l'accumulation de dépôts lipidiques et fibreux, formant la plaque d'athérome, dans les artères de gros et moyen calibre. Les cellules vasculaires (CE et CML) forment une chape fibreuse de cicatrisation autour de la plaque, et la perte de ces cellules favorise l'amincissement de la chape et la déstabilisation de la plaque. La rupture d'une plaque instable peut ensuite conduire à des évènements athérothrombotiques aigus comme l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

De nombreux facteurs présents dans la plaque d'athérome (cytokines inflammatoires, facteurs de croissance, espèces actives de l'oxygène et lipides oxydés) sont capables d'induire l'autophagie, et il est

aujourd'hui admis que l'autophagie exerce au niveau de la plaque un rôle protecteur en éliminant les composés endommagés et en favorisant la survie des cellules vasculaires [183]. Il a été décrit dans des modèles murins une induction de l'autophagie au cours des phases précoces du développement de la plaque, puis une déficience du processus au niveau des lésions plus tardives. Cependant, l'identification des figures d'autophagie dans les lésions athéromateuses reste limitée à cause des difficultés techniques pour détecter l'autophagie dans les tissus.

Le traitement des CE par des LDL oxydées entraîne la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages grâce à l'exposition des phosphatidylsérines sur le feuillet externe de la membrane plasmique faisant intervenir le processus autophagique. Par ailleurs, la mort des CML exposées à un excès de cholestérol est diminuée grâce à l'autophagie induite par la rapamycine, un agent pharmacologique pro-autophagique largement utilisé. L'autophagie exerce donc son rôle anti-athérogénique en améliorant à la fois la survie cellulaire et l'élimination des cellules apoptotiques prothrombotiques.

De façon intéressante, l'autophagie des mitochondries ou mitophagie a récemment été impliquée dans la régulation de la balance survie/mort des CML vasculaires ; l'invalidation des protéines pro-mitophagiques PINK1 et Parkin par interférence de l'ARN augmente l'apoptose des CML humaines induite par les LDL oxydées, alors que leur surexpression a des effets cytoprotecteurs [184].

L'implication de l'autophagie dans l'athérosclérose a également été démontrée dans des modèles murins $ApoE^{-/-}$ invalidés spécifiquement dans les CML pour le gène *Atg7*. En effet, après 10 semaines de régime gras, on mesure une accélération de la progression de la plaque d'athérome caractérisée par une augmentation de la mort cellulaire, de l'inflammation et un amincissement de la chape fibreuse.

Enfin, dans les CML, l'inhibition de la dégradation autophagique des protéines contractiles par des agents pharmacologiques (3-MA, spautin-1, bafilomycine A1) empêche leur transition phénotypique et leurs capacités migratoire et prolifératives associées, ce qui dans ce cas pourrait par exemple avoir un rôle bénéfique sur la resténose observée suite à la pose d'un stent.

L'autophagie reste aujourd'hui considérée comme un mécanisme protecteur contre le stress athérogène, mais une stimulation excessive du processus peut aussi conduire à une mort cellulaire autophagique et à une fragilisation de la plaque. Ainsi, le niveau d'activation de l'autophagie à différents stades de progression de plaques athéromateuses humaines reste encore à déterminer pour ensuite envisager de cibler l'autophagie dans le traitement de l'athérosclérose.

Vieillissement vasculaire

Au cours du vieillissement, les vaisseaux présentent une dysfonction endothéliale et une augmentation de leur rigidité qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire, mais on observe aussi un déclin du processus autophagique qui participerait au vieillissement vasculaire. En effet, des travaux ont montré que les artères de souris et de patients âgés présentent des niveaux d'autophagie diminués, et que l'induction de l'autophagie par le tréhalose ou la spermidine « réverse » la rigidité artérielle chez la souris âgée [181]. De plus, la déficience en autophagie est corrélée avec l'augmentation du stress oxydant mitochondrial dans l'endothélium aortique, et la stimulation de l'autophagie pourrait dans ce cas, *via* l'élimination des mitochondries endommagées, réduire la dysfonction endothéliale. Récemment, un lien entre sénescence des CML et autophagie a été établi grâce à l'invalidation spécifique d'Atg7 dans des CML murines qui entraîne une sénescence prématurée. L'ensemble de ces données montre une amélioration des fonctions artérielles médiée par autophagie et suggère que l'induction de l'autophagie serait une thérapie prometteuse contre le vieillissement vasculaire et les maladies cardiovasculaires qui lui sont associées.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie chronique caractérisée par une prolifération excessive et une résistance à l'apoptose des CML artérielles pulmonaires, un état inflammatoire et une dysfonction endothéliale. Ce remodelage anormal des vaisseaux périphériques pulmonaires entraîne au cours du temps une occlusion de la lumière artérielle, conduisant à une élévation progressive de la pression artérielle pulmonaire puis, à terme, à une défaillance du ventricule droit.

Il a été montré que la voie AMPK est impliquée dans le développement de l'HTAP induite par l'hypoxie en prévenant l'apoptose d'une part et en stimulant l'autophagie d'autre part ; ainsi, l'invalidation de l'isoforme AMPK $\alpha 1$ inhibe l'autophagie induite par l'hypoxie et conduit à la mort des CML artérielles pulmonaires [185].

Dans un modèle de CE artérielles pulmonaires ovines présentant une HTAP persistante, l'augmentation des ROS *via* une activité accrue de la NADPH-oxydase induit l'autophagie, ce qui dans ce cas empêche le processus d'angiogenèse.

Enfin, l'autophagie pourrait être une nouvelle cible thérapeutique prometteuse pour l'HTAP car l'administration de chloroquine, qui inhibe la dégradation lysosomale du récepteur morphogénique osseux de type II, empêche chez le rat la progression de l'HTAP induite par la monocrotaline.

Anévrisme aortique abdominal

L'anévrisme aortique abdominal (AAA) est une pathologie caractérisée par la dilatation progressive de la paroi artérielle, prédisposant aux conséquences fatales de la rupture aortique. L'AAA est favorisé par une mort importante des CML, mais aussi par une inflammation de la paroi artérielle qui inhibe la synthèse de la matrice extracellulaire et favorise la dégradation des composants de la matrice extracellulaire, conduisant à une détérioration localisée de la paroi vasculaire. Aujourd'hui le rôle de l'autophagie dans la pathogenèse de l'AAA reste encore mal compris, cependant une étude a montré dans des tissus d'AAA humains une surexpression de l'ostéopontine, une cytokine pro-inflammatoire, et des protéines pro-autophagiques LC3-II, Atg4b, Beclin-1, Vps34 et Bnip3 comparativement aux tissus contrôles sains [186]. En effet, le traitement des CML par l'ostéopontine augmente le nombre d'autophagosomes mais aussi la mort cellulaire, suggérant que l'inhibition de l'autophagie pourrait être une nouvelle thérapeutique à envisager dans le traitement de l'AAA.

Autophagie et physiopathologie du cœur

Annie Turkieh, Florence Pinet

L'insuffisance cardiaque (IC) est l'une des principales causes de morbidité et mortalité dans les pays industrialisés. Elle est définie comme étant l'incapacité du cœur à maintenir un débit sanguin suffisant pour assurer les fonctions métaboliques et fonctionnelles de l'organisme. Plusieurs facteurs, tels que l'infarctus du myocarde (IDM), une surcharge de pression et l'âge constituent un risque important pour le développement de l'IC. En effet, suite à un stress, le cœur subit des modifications structurales et fonctionnelles regroupées sous le nom du remodelage ventriculaire gauche (RVG) [187]. Ce RVG est différent selon le type de stress cardiaque (fig. 1.33) et peut consister en une hypertrophie (augmentation de la taille) des cardiomyocytes, une fibrose et/ou une dilatation du ventricule gauche (VG). Il est dans un premier temps bénéfique, permettant de lutter contre le stress et de maintenir le débit sanguin normal mais devient à long terme délétère et conduit à une dysfonction cardiaque.

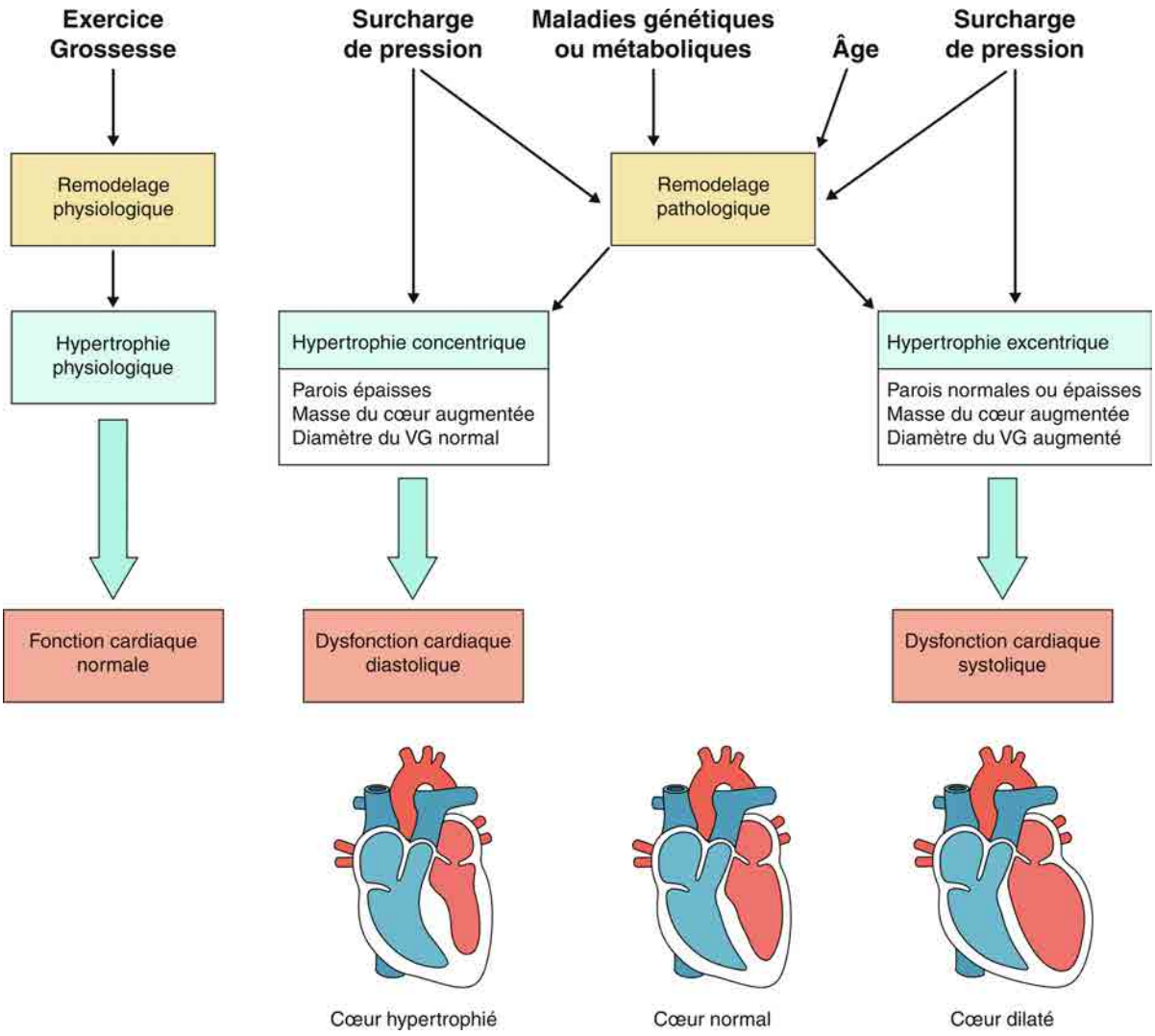


FIG. 1.33 **Effet de certaines conditions de stress sur le remodelage et la fonction cardiaque.** Dessin : Eléonore Lamoglia.

La macroautophagie, couramment appelée autophagie, est un mécanisme permettant la dégradation des protéines et des organites endommagés *via* le lysosome (*cf. supra*). Elle joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie cellulaire dans le cœur [188]. Plusieurs études ont montré que l'autophagie est modulée durant le RVG mais son activité et sa fonction dans le cœur varient considérablement selon la nature du stress et le moment de l'évaluation (tableau 1.4). Nous discutons ici de l'importance de l'autophagie dans le cœur en condition physiologique, ainsi que de sa régulation et de son rôle en certaines conditions pathologiques.

Tableau 1.4

Modulation et effets de l'autophagie dans le cœur en conditions physiologiques et en certaines conditions pathologiques.

Conditions	Modulation	Effet
Condition physiologique	Autophagie basale	Protecteur : maintien de la structure et de la fonction cardiaque
Vieillissement	Diminue	Délétère : sa diminution participe au vieillissement et à la dysfonction cardiaque
En post-infarctus du myocarde (IDM)	Durant l'ischémie : augmente	Protecteur : diminue la mortalité cellulaire
	Durant la reperfusion : induite en excès et inactive	Délétère : entraîne la morte cellulaire
	Durant le RVG post-IDM : augmente	Protecteur : diminue le RVG et améliore la fonction cardiaque (mais son niveau d'activation reste insuffisant pour prévenir le RVG)
En post-surcharge de pression (modèle de TAC)	Durant l'hypertrophie adaptative : diminue	Effets contradictoires selon les études : pro ou antihypertrophique
	Durant la transition à l'IC : augmente	Effets contradictoires selon les études : amélioration ou aggravation de la fonction cardiaque selon la sévérité de la surcharge

IC : insuffisance cardiaque ; RVG : remodelage ventriculaire gauche ; TAC : *Transverse Aortic Constriction*.

Autophagie en condition physiologique

Plusieurs études ont montré l'importance de l'autophagie basale dans le maintien de la structure et de la fonction cardiaque [189]. Il a été montré que l'inhibition spécifique de l'autophagie par délétion inductible de l'Atg5 (une protéine impliquée dans la formation des autophagosomes) dans le cœur des souris adultes entraîne :

- une augmentation de la taille des cardiomyocytes due à un accroissement de la synthèse protéique et à une diminution de leur dégradation ;
- une perturbation du cycle du calcium intracellulaire responsable de la contraction cardiaque ;
- et une augmentation du stress du réticulum endoplasmique associée à l'apoptose cellulaire.

Ceci entraîne une dysfonction contractile sévère associée à des altérations ultra-structurales (désorganisation des sarcomères, agrégats de mitochondries) et structurales (hypertrophie cardiaque et dilatation du VG). Cependant, l'invalidation d'Atg5 au stade embryonnaire n'a aucun impact ni sur la naissance des souris ni sur la fonction cardiaque jusqu'à l'âge de 10 semaines, mais entraîne une cardiomyopathie dilatée à un stade plus tardif. Ces résultats suggèrent la présence, durant les stades embryonnaire et fœtal, d'un autre mécanisme de dégradation permettant de compenser la perte de l'autophagie qui reste à élucider.

Autophagie en post-infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est un accident cardiovasculaire provoqué par l'obstruction d'une ou de plusieurs artères alimentant le cœur. Cette zone du cœur n'est donc plus alimentée en oxygène et en nutriments,

entraînant la mort des cardiomyocytes. La reperfusion coronaire est reconnue comme étant la seule méthode permettant de réduire la taille de l'infarctus à condition d'être entreprise suffisamment tôt. Malgré son effet bénéfique, plusieurs événements délétères tels que l'augmentation du stress oxydant et la mort cellulaire sont observés lors de la reperfusion. Si la zone infarcie est très étendue, on assiste à une diminution de la fonction contractile du cœur. Afin de compenser cette perte et de maintenir le débit sanguin normal, le cœur va subir des modifications structurales telles qu'un amincissement de la paroi de la zone infarcie, une fibrose, une hypertrophie des cardiomyocytes et une dilatation du VG. Ce RVG est au début un mécanisme protecteur mais conduit à long terme à l'IC [190]. Plusieurs études ont montré que l'autophagie augmente après un IDM mais son activité ainsi que son rôle varient dans les différents stades post-IDM.

Durant l'ischémie/reperfusion

La régulation de l'autophagie est différente durant l'ischémie et la reperfusion [191]. Pendant l'ischémie, les apports en nutriments et en oxygène aux cellules cardiaques diminuent, ce qui entraîne un dysfonctionnement mitochondrial et cellulaire favorisant la mort de la cellule. Pour se protéger, la cellule induit l'autophagie *via* la voie AMPK/mTOR (*AMP-activated protein kinase/mammalian Target Of Rapamycin*) afin de dégrader les organites endommagés et les protéines pour fournir les substrats nécessaires à la survie des cellules. Pendant la reperfusion, on observe une augmentation du taux des espèces réactives de l'oxygène (ROS) induisant une forte expression de Beclin-1 qui, d'une part, favorise la formation des autophagosomes et, d'autre part, inhibe l'expression de certains gènes impliqués dans la fusion des autophagosomes avec les lysosomes. En outre, les ROS inhibent l'expression de LAMP-2, une protéine importante pour la fusion des autophagosomes avec les lysosomes. L'autophagie est alors induite d'une manière excessive durant la reperfusion mais elle est inactive. Le blocage de la dégradation des contenus des autophagosomes favorise le stress oxydant, diminue la perméabilité mitochondriale et entraîne la mort cellulaire. Il a été montré que l'inhibition partielle de l'expression de Beclin-1 (souris hétérozygotes) protège contre l'apoptose induite lors de la reperfusion alors que sa délétion totale est délétère. Ces données montrent que l'autophagie est un mécanisme protecteur durant l'ischémie mais son induction excessive durant la reperfusion est délétère.

Durant le remodelage ventriculaire gauche

L'activité de l'autophagie et son rôle dans le RVG post-IDM ont été étudiés dans des modèles murins avec une ligature permanente de l'artère coronaire gauche [192]. L'autophagie est induite dans les zones non infarcies du cœur durant les stades subaigu (1 semaine) et chronique (3 semaines) après un IDM. L'inhibition de l'autophagie par la bafilomycine (un agent pharmacologique qui bloque la fusion de l'autophagosome avec le lysosome) favorise le RVG et aggrave la dysfonction cardiaque. En revanche, l'administration de tréhalose (un disaccharide non réduit naturel) chez la souris après ligature active l'autophagie, réduit le RVG et améliore la fonction cardiaque à 4 semaines post-IDM [193]. Cependant cet effet protecteur du tréhalose sur le cœur n'a pas été observé chez les souris invalidées pour le gène *Beclin-1*. Toutes ces données montrent un rôle protecteur de l'autophagie dans les stades tardifs en post-IDM mais son activité reste insuffisante pour prévenir le RVG et la dysfonction cardiaque.

En parallèle, on observe dans la zone non infarcie du cœur une augmentation de l'activité de mTOR, une protéine qui, une fois active, déclenche les voies de signalisation entraînant l'inhibition de l'autophagie. Il a été montré que l'inhibition de l'activité de mTOR par deux agents pharmacologiques différents, la rapamycine et l'évérolimus, active l'autophagie et entraîne une diminution du RVG et une amélioration de la fonction cardiaque en post-IDM. Ces données suggèrent la voie mTOR comme une nouvelle cible thérapeutique afin d'activer l'autophagie et prévenir le RVG et l'IC en post-IDM.

Autophagie et post-charge de pression

Une surcharge de pression, due à une sténose aortique, une hypertension artérielle ou pulmonaire, augmente la tension sur les parois cardiaques. Les cardiomyocytes s'hypertrophient alors afin de normaliser ce stress pariétal et de garder une fonction cardiaque normale, on parle d'une hypertrophie compensatrice ou adaptative. Si le signal est sévère et persiste, l'hypertrophie devient délétère ou maladaptative et conduit à l'IC [187].

Des modèles murins avec une constriction de l'aorte coronaire (TAC) ont été utilisés pour comprendre la régulation et le rôle de l'autophagie en post-charge de pression. L'ensemble des données obtenues par plusieurs études montre que l'autophagie diminue durant l'hypertrophie adaptative, puis augmente progressivement jusqu'au stade de l'IC ; cependant, son rôle dans le RVG post-surcharge de pression

reste controversé [194]. La plupart des études montrent que la diminution de l'autophagie est nécessaire pour le développement de l'hypertrophie alors que son activité précoce permet de la prévenir. Comme l'hypertrophie est un mécanisme réversible, l'activation de l'autophagie dans les stades tardifs, par agents pharmacologiques ou par déchargement, a permis une régression de l'hypertrophie et une amélioration de la fonction cardiaque. Cependant certaines études ont montré un effet bénéfique de certaines molécules contre l'hypertrophie cardiaque *via* l'inhibition de l'autophagie. Concernant son activation durant la transition vers l'IC, il a été montré qu'une délétion complète du gène *Atg5* ou partielle de *Beclin-1*, dans un modèle murin de TAC modéré, entraîne une dysfonction cardiaque plus précoce que chez les souris WT. En effet, l'autophagie va entraîner la dégradation des protéines malformées et des mitochondries endommagées, diminuant ainsi la production des ROS et la mort cellulaire, suggérant que l'activation de l'autophagie durant cette étape est protectrice. Cependant, une étude réalisée chez des souris hétérozygotes pour Beclin-1 a montré une amélioration de la fonction cardiaque chez ces souris par rapport aux souris WT suite à une TAC sévère. En effet, l'autophagie augmente d'une manière excessive dès 24h dans un modèle de TAC sévère, conduisant à une dégradation non contrôlée des organites et des protéines entraînant la mort cellulaire.

Suite à ces données contradictoires, d'autres études doivent être réalisées afin de comprendre si l'autophagie est un mécanisme adaptatif ou délétère lors du remodelage en post-surcharge de pression.

Autophagie et vieillissement

Au cours du vieillissement, le cœur subit des modifications structurales telles qu'une hypertrophie cellulaire, une diminution du nombre de cardiomyocytes et une augmentation de la fibrose conduisant à une dysfonction cardiaque. De nombreuses études ont montré que l'inhibition de l'autophagie est impliquée dans le processus du vieillissement et que son activation empêche le développement des maladies cardiaques liées à l'âge [195]. En effet, lors du vieillissement, on observe une diminution progressive de l'autophagie associée à une accumulation des protéines malformées et des organites endommagés, ce qui entraîne une altération de certains processus cellulaires et une dysfonction cardiaque globale. L'administration orale de la spermidine chez les souris âgées entraîne une activation de l'autophagie associée à une amélioration de la respiration cellulaire et de la contractilité des cardiomyocytes, une diminution de l'hypertrophie et une préservation de la fonction diastolique. Cependant, cet effet protecteur de la spermidine sur le cœur n'a pas été observé chez les souris âgées dont l'autophagie est inhibée par invalidation spécifique d'Atg5 dans les cardiomyocytes. D'autre part, l'induction de l'autophagie par la rapamycine diminue l'hypertrophie et améliore la fonction cardiaque chez les souris âgées de 2 ans. L'ensemble de ces données suggère que l'induction de l'autophagie serait une thérapie prometteuse contre le vieillissement cardiaque.

Références

[1] Lompre A.M., Schwartz K., d'Albis A., Lacombe G., Van Thiem N., Swynghedauw B. Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload. Nature. 1979;282:105–107.

[2] Coraboeuf E., Weidmann S. Potentiel de repos et potentiel d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires. CR Soc Biol. 1949;143:1329–1331.

[3] Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fiber action and pacemaker potentials. J Physiol. 1962;160:317–352.

[4] Rougier O., Vassort G., Garnier D., Gargouil Y.M., Coraboeuf E. Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. Pflugers Arch. 1969;308:91–110.

[5] Vereecke J., Isenberg G., Carmeliet E. K efflux through inward rectifying K channels in voltage clamped Purkinje fibers. Pflugers Arch. 1980;384:207–217.

[6] Coraboeuf E., Nargeot J. Electrophysiology of human cardiac cells. Cardiovasc Res. 1993;27:1713–1725.

[7] Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem. 1987;162:156–159.

[8] Fazal L., Azibani F., Vodovar N., Cohen Solal A., Delcayre C., Samuel J.L. Impact of biological sex on the pathophysiology of the heart. Br J Pharmacol. 2014;171:555–566.

[9] Noda M., Ikeda T., Suzuki H., Takeshima H., Takahashi T., Kuno M., et al. Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. Nature. 1986;322:826–828.
[10] Bohnen M.S., Peng G., Robey S.H., Terrenoire C., Iyer V., Sampson K.J., et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. Physiol Rev. 2017;97:89–134.
[11] Mangoni M.E., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev. 2008;88:919–982.
[12] Jinek M., Chylinski K., Fonfara I., Hauer M., Doudna J.A., Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337:816–821.
[13] Delcayre C., Fazal F., Ragot H., Prudhomme M., Azibani F., Samuel J.L. The renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular diseases. In: Cokkinos D.V., ed. Introduction to translational cardiovascular research. Suisse: Springer International Publishing; 2015:51–71.
[14] Menasche P., Vanneaux V., Hagege A., et al. Transplantation of human embryonic stern cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2018;71:429–438.
[15] Portero V., Le Scouarnec S., Es-Salah-Lamoureux Z., et al. Dysfunction of the Voltage-Gated K + Channel β2 Subunit in a Familial Case of Brugada Syndrome. J Am Heart Assoc. 2016;5(6) Jun 10.
[16] Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y., et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. Nat Genet. 2013;45:1044–1049.
[17] Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B., et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. Hum Mol Genet. 2015;24:2757–2763.
[18] Hosseini S.M., Kim R., Udupa S., et al. National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death. Circulation. 2018;138:1195–1205.
[19] Jarcho J.A., McKenna W.J., Pare J.A.P., et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med. 1989;321:372–378.
[20] Mademont-Soler I., Mates J., Yotti R., et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. PLoS One. 2017;12(8) e0181465.
[21] Itoh H., Berthet M., Fressart V., et al. Asymmetry of parental origin in long QT syndrome : preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. Eur J Hum Genet. 2016;24:1160–1166.
[22] Dong Y., Xu S., Liu J., et al. Non-coding RNA-linked epigenetic regulation in cardiac hypertrophy. Int J Biol Sci. 2018;14:1133–1141.
[23] Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants : a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405–424.
[24] Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:425–438.
[25] Vitale C., Fini M., Speziale G., Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24:675–685.
[26] Regitz-Zagrosek V., Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. Physiol Rev. 2017;97:1–37.
[27] Jonsson M.K., Vos M.A., Duker G., Demolombe S., van Veen T.A. Gender disparity in cardiac electrophysiology : implications for cardiac safety pharmacology. Pharmacol Ther. 2010;127:9–18.

[28] Blenck C.L., Harvey P.A., Reckelhoff J.F., Leinwand L.A. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. Circ Res. 2016;118:1294–1312.
[29] Ventura-Clapier R., Moulin M., Piquereau J., Lemaire C., Mericskay M., Veksler V., et al. Mitochondria : a central target for sex differences in pathologies. Clin Sci (Lond). 2017;131:803–822.
[30] EugenMed Cardiovascular Clinical Study G., Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., et al. Gender in cardiovascular diseases : impact on clinical manifestations, management, and outcomes. Eur Heart J. 2016;37:24–34.
[31] Emdin C.A., Wong C.X., Hsiao A.J., et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men : systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2016;532:h7013.
[32] V Regitz-Zagrosek, Oertelt-Prigione S., Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular disease. In: Sex and Gender aspects in clinical medicine. London: Springer-Verlag; 2012:17–44.
[33] Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V., et al. Red alert for women's heart : the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women : proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. Eur Heart J. 2011;32:1362–1368.
[34] Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. Nature. 2008;451:943–948.
[35] Harvey R.P. Patterning the vertebrate heart. Nat Rev Genet. 2002;3:544–556.
[36] Miquerol L., Kelly R.G. Organogenesis of the vertebrate heart. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2013;2:17–29.
[37] Kelly R.G. The second heart field. Curr Top Dev Biol. 2012;100:33–65.
[38] Cortes C., Francou A., De Bono C., Kelly R.G. Epithelial Properties of the Second Heart Field. Circ Res. 2018;122:142–154.
[39] Srivastava D. Making or breaking the heart : from lineage determination to morphogenesis. Cell. 2006;126:1037–1048.
[40] Christoffels V.M., Habets P.E.M.H., Franco D., Campione M., de Jong F., Lamers W.H., et al. Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. Dev Biol. 2000;223:266–278.
[41] Schoenwolf G.C., Bleyl S.B., Brauer P.R., Francis-West P.H. Larsen's Human Embryology. 4th London: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
[42] Hutson M.R., Kirby M.L. Neural crest and cardiovascular development : a 20-year perspective. Birth Defects Res C Embryo Today. 2003;69:2–13.
[43] Mikawa T., Hurtado R. Development of the cardiac conduction system. Sem. Cell Dev Biol. 2007;18:90–100.
[44] Silvestre J.S., Smadja D.M., Levy B.I. Postischemic revascularization : from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. Physiol Rev. 2013;93:1743–1802.
[45] Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. Cell. 2011;146:873–887.
[46] Arroyo A.G., Iruela-Arispe M.L. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. Cardiovasc Res. 2010;86:226–235.
[47] Eilken H.M., Adams R.H. Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis. Curr Opin Cell Biol. 2010;22:617–625.
[48] Phng L.K., Gerhardt H. Angiogenesis : a team effort coordinated by notch. Dev Cell. 2009;16:196–208.
[49] Adams R.H., Eichmann A. Axon guidance molecules in vascular patterning. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2:a001875.
[50] Iruela-Arispe M.L., Davis G.E. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation. Dev Cell. 2009;16:222–231.

[51] Mazzone M., Dettori D., de Oliveira R.L., Loges S., Schmidt T., Jonckx B., et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. Cell. 2009;136:839–851.
[52] Cavallaro U., Dejana E. Adhesion molecule signalling : not always a sticky business. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011;12:189–197.
[53] Adams R.H., Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8:464–478.
[54] Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. Nat Med. 2011;17:1371–1380.
[55] Klotz L., Norman S., Vieira J.M., et al. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. Nature. 2015;522:62–67.
[56] Patek P. The morphology of the lymphatics of the mammalian heart. Am J Anatomy. 1939;203–249.
[57] Randolph G.J., Miller N.E. Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. J Clin Invest. 2014;124:929–935.
[58] Feola M., Lefer A.M. Alterations in cardiac lymph dynamics in acute myocardial ischemia in dogs. J Surg Res. 1977;23:299–305.
[59] Hansen K.C., D'Alessandro A., Clement C.C., Santambrogio L. Lymph formation, composition and circulation : a proteomics perspective. Int Immunol. 2015;27:219–227.
[60] Geissler H.J., Dashkevich A., Fischer U.M., et al. First year changes of myocardial lymphatic endothelial markers in heart transplant recipients. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2006;29:767–771.
[61] Dashkevich A., Bloch W., Antonyan A., Fries J.U.W., Geissler H.J. Morphological and quantitative changes of the initial myocardial lymphatics in terminal heart failure. Lymphat Res Biol. 2009;7:21–27.
[62] Kholová I., Dragneva G., Cermáková P., et al. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. Eur J Clin Invest. 2011;41:487–497.
[63] Niinimäki E., Mennander A.A., Paavonen T., Kholová I. Lymphangiogenesis is increased in heart valve endocarditis. Int J Cardiol. 2016;219:317–321.
[64] Henri O., Pouehe C., Houssari M., et al. Selective Stimulation of Cardiac Lymphangiogenesis Reduces Myocardial Edema and Fibrosis Leading to Improved Cardiac Function Following Myocardial Infarction. Circulation. 2016;133:1484–1497.
[65] Laine G.A., Allen S.J. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. Circ Res. 1991;68(6):1713–1721.
[66] Mehlhorn U., Geissler H.J., Laine G.A., Allen S.J. Myocardial fluid balance. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2001;20:1220–1230.
[67] Cui Y. The role of lymphatic vessels in the heart. Pathophysiology. 2010;17(4):307–314.
[68] Randolph G.J., Ivanov S., Zinselmeyer B.H., Scallan J.P. The Lymphatic System : Integral Roles in Immunity. Annu Rev Immunol. 2017;35:31–52.
[69] Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377:1119–1131.
[70] Nakano T., Nakashima Y., Yonemitsu Y., et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in the atherosclerotic intima of human coronary arteries. Hum Pathol. 2005;36:330–340.
[71] Grzegorek I., Drozdz K., Chmielewska M., et al. Arterial wall lymphangiogenesis is increased in the human iliac atherosclerotic arteries : involvement of CCR7 receptor. Lymphat Res Biol. 2014;12:222–231.
[72] Rademakers T., van der Vorst E.P.C., Daissormont I.T.M.N., et al. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis. Sci Rep. 2017;7:45263.
[73] Norrmén C., Tammela T., Petrova T.V., Alitalo K. Biological Basis of Therapeutic Lymphangiogenesis. Circulation. 2011;123:1335–1351.

[74] Hartikainen J., Hassinen I., Hedman A., et al. Adenoviral intramyocardial VEGF-DΔNΔC gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients : a phase I/IIa study with 1-year follow-up. Eur Heart J. 2017;38:2547–2555.
[75] Hodgkin A.L., Huxley A.F. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. J Physiol. 1952;116:473–496.
[76] Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F.J. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch. 1981;391:85–100.
[77] Cheng H., Lederer W.J. Calcium sparks. Physiol Rev. 2008;88:1491–1545.
[78] Doyle D.A., Morais Cabral J., Pfuetzner R.A., Kuo A., Gulbis J.M., Cohen S.L., et al. The structure of the potassium channel : molecular basis of K + conduction and selectivity. Science. 1998;280:69–77.
[79] Zalk R., Clarke O.B., des Georges A., Grassucci R.A., Reiken S., Mancia F., et al. Structure of a mammalian ryanodine receptor. Nature. 2015;517:44–49.
[80] Peng W., Shen H., Wu J., Guo W., Pan X., Wang R., et al. Structural basis for the gating mechanism of the type 2 ryanodine receptor RyR2. Science. 2016;354(6310).
[81] Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131:861–872.
[82] Mangoni M.E., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev. 2008;88:919–982.
[83] Semelka M., Gera J., Usman S. Sick sinus syndrome : a review. Am Fam Physician. 2013;87:691–696.
[84] Mery A., Aimond F., Menard C., Mikoshiba K., Michalak M., Puceat M. Initiation of embryonic cardiac pacemaker activity by inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent calcium signaling. Mol Biol Cell. 2005;16:2414–2423.
[85] Christoffels V.M., Smits G.J., Kispert A., Moorman A.F. Development of the pacemaker tissues of the heart. Circ Res. 2010;106:240–254.
[86] Tessadori F., van Weerd J.H., Burkhard S.B., Verkerk A.O., de Pater E., Boukens B.J., et al. Identification and functional characterization of cardiac pacemaker cells in zebrafish. PLoS One. 2012;7: e47644.
[87] Verheijck E.E., Wessels A., van Ginneken A.C., Bourier J., Markman M.W., Vermeulen J.L., et al. Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node : models of sinoatrial transition. Circulation. 1998;97:1623–1631.
[88] Boyett M.R., Honjo H., Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. Cardiovasc Res. 2000;47:658–687.
[89] Marionneau C., Couette B., Liu J., Li H., Mangoni M.E., Nargeot J., et al. Specific pattern of ionic channel gene expression associated with pacemaker activity in the mouse heart. J Physiol. 2005;562:223–234.
[90] Lakatta E.G., Maltsev V.A., Vinogradova T.M. A coupled SYSTEM of intracellular Ca2 + clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. Circ Res. 2010;106:659–673.
[91] Torrente A.G., Mesirca P., Neco P., Rizzetto R., Dubel S., Barrere C., et al. L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca2 + release during sino-atrial node pacemaker activity. Cardiovasc Res. 2016;109:451–461.
[92] Baruscotti M., Bucchi A., Viscomi C., Mandelli G., Consalez G., Gnecchi-Rusconi T., et al. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene Hcn4. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:1705–1710.
[93] Mesirca P., Alig J., Torrente A.G., Muller J.C., Marger L., Rollin A., et al. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. Nat Commun. 2014;5:4664.

[94] DiFrancesco D. HCN4, Sinus Bradycardia and Atrial Fibrillation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2015;4:9–13.
[95] Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875–885.
[96] Mangoni M.E., Couette B., Bourinet E., Platzer J., Reimer D., Striessnig J., et al. Functional role of L-type Cav1.3 Ca2 + channels in cardiac pacemaker activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:5543–5548.
[97] Mesirca P., Bidaud I., Briec F., Evain S., Torrente A.G., Le Quang K., et al. G protein-gated IKACh channels as therapeutic targets for treatment of sick sinus syndrome and heart block. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:E932–E941.
[98] Baig S.M., Koschak A., Lieb A., Gebhart M., Dafinger C., Nurnberg G., et al. Loss of Ca (v)1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. Nat Neurosci. 2011;14:77–84.
[99] Guo J., Ono K., Noma A. A sustained inward current activated at the diastolic potential range in rabbit sino-atrial node cells. J Physiol. 1995;483:1–13.
[100] Toyoda F., Mesirca P., Dubel S., Ding W.G., Striessnig J., Mangoni M.E., et al. CaV1.3 L-type Ca2 + channel contributes to the heartbeat by generating a dihydropyridine-sensitive persistent Na + current. Sci Rep. 2017;7:7869.
[101] Mangoni M.E., Traboulsie A., Leoni A.L., Couette B., Marger L., Le Quang K., et al. Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking CaV3.1/alpha1G T-type calcium channels. Circ Res. 2006;98:1422–1430.
[102] Wickman K.D., Iniguez-Lluhl J.A., Davenport P.A., Taussig R., Krapivinsky G.B., Linder M.E., et al. Recombinant G-protein beta gamma-subunits activate the muscarinic-gated atrial potassium channel. Nature. 1994;368:255–257.
[103] Wickman K., Nemec J., Gendler S.J., Clapham D.E. Abnormal heart rate regulation in GIRK4 knockout mice. Neuron. 1998;20:103–114.
[104] Mesirca P., Marger L., Toyoda F., Rizzetto R., Audoubert M., Dubel S., et al. The G-protein-gated K + channel, IKACh, is required for regulation of pacemaker activity and recovery of resting heart rate after sympathetic stimulation. J Gen Physiol. 2013;142:113–126.
[105] Sah R., Mesirca P., Van den Boogert M., Rosen J., Mably J., Mangoni M.E., et al. Ion channel-kinase TRPM7 is required for maintaining cardiac automaticity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:E3037–E3046.
[106] Demion M., Bois P., Launay P., Guinamard R. TRPM4, a Ca (2 +)-activated nonselective cation channel in mouse sino-atrial node cells. Cardiovasc Res. 2007;73:531–538.
[107] Rosen M.R., Robinson R.B., Brink P.R., Cohen I.S. The road to biological pacing. Nat Rev Cardiol. 2011;8:656–666.
[108] Somlyo A.P., Somlyo A.V. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. J Physiol. 2000;522:177–185.
[109] Kamm K.E., Stull J.T. Dedicated myosin light chain kinases with diverse cellular functions. J Biol Chem. 2001;276:4527–4530.
[110] Kitazawa T., Gaylinn B.D., Denney G.H., Somlyo A.P. G-protein-mediated Ca2 + sensitization of smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation. J Biol Chem. 1991;266:1708–1715.
[111] Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca2 + sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II : modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev. 2003;83:1325–1358.
[112] Loirand G., Sauzeau V., Pacaud P. Small G proteins in the cardiovascular system : physiological and pathological aspects. Physiol Rev. 2013;93:1659–1720.

[113] MacDonald J.A., Borman M.A., Muranyi A., Somlyo A.V., Hartshorne D.J., Haystead T.A. Identification of the endogenous smooth muscle myosin phosphatase-associated kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:2419–2424.
[114] Fu X., Gong M.C., Jia T., Somlyo A.V., Somlyo A.P. The effects of the Rho-kinase inhibitor Y-27632 on arachidonic acid-, GTPgammaS-, and phorbol ester-induced Ca2 +-sensitization of smooth muscle. FEBS Lett. 1998;440:183–187.
[115] Kitazawa T., Eto M., Woodsome T.P., Brautigan D.L. Agonists trigger G protein-mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility. J Biol Chem. 2000;275:9897–9900.
[116] Kaneko T., Amano M., Maeda A., Goto H., Takahashi K., Ito M., Kaibuchi K. Identification of calponin as a novel substrate of Rho-kinase. Biochem Biophys Res Commun. 2000;273:110–116.
[117] Wu X., Haystead T.A., Nakamoto R.K., Somlyo A.V., Somlyo A.P. Acceleration of myosin light chain dephosphorylation and relaxation of smooth muscle by telokin. Synergism with cyclic nucleotide-activated kinase. J Biol Chem. 1998;273:11362–11369.
[118] Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev. 2005;85(3):1093–1129.
[119] Hue L., Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited : a new head for an old hat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(3):E578–E591.
[120] Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. New Engl J Med. 2007;356(11):1140–1151.
[121] Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V., Joubert F. Bioenergetics of the failing heart. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(7):1360–1372.
[122] Guzun R., Kaambre T., Bagur R., Grichine A., Usson Y., Varikmaa M., et al. Modular organization of cardiac energy metabolism : energy conversion, transfer and feedback regulation. Acta Physiol (Oxf). 2015;213(1):84–106.
[123] Kaasik A., Veksler V., Boehm E., Novotova M., Minajeva A., Ventura-Clapier R. Energetic crosstalk between organelles : architectural integration of energy production and utilization. Circ Res. 2001;89(2):153–159.
[124] Kohlhaas M., Nickel A.G., Maack C. Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart. J Physiol. 2017;595(12):3753–3763.
[125] Herzig S., Shaw R.J. AMPK : guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;19(2):121–135.
[126] Chang H.C., Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(3):138–145.
[127] Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. Trends Endocrinol Metab. 2012;23(9):459–466.
[128] Sena L.A., Chandel N.S. Physiological Roles of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. Mol Cell. 2012;48:158–167.
[129] Clempus R.E., Sorescu D., Dikalova A.E., et al. Nox4 is required for maintenance of the differentiated vascular smooth muscle cell phenotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:42–48.
[130] Steinberg S.F. Oxidative stress and sarcomeric proteins. Circ Res. 2013;112:393–405.
[131] Lancel S., Qin F., Lennon S.L., et al. Oxidative posttranslational modifications mediate decreased SERCA activity and myocyte dysfunction in Galphaq-overexpressing mice. Circ Res. 2010;107:228–232.
[132] Sack M.N., Fyhrquist F.Y., Saijonmaa O.J., Fuster V., Kovacic J.C. Basic Biology of Oxidative Stress and the Cardiovascular System : Part 1 of a 3-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2017;70:196–211.
[133] Lyle A.N., Griendling K.K. Modulation of Vascular Smooth Muscle Signaling by Reactive Oxygen Species. Physiology. 2006;21:269–280.

[134] Münzel T., Camici G.G., Maack C., Bonetti N.R., Fuster V., Kovacic J.C. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature : Part 2 of a 3-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2017;70:212–229.
[135] Santillo M., Colantuoni A., Mondola P., Guida B., Damiano S. NOX signaling in molecular cardiovascular mechanisms involved in the blood pressure homeostasis. Front Physiol. 2015;6:194.
[136] Niemann B., Rohrbach S., Miller M.R., Newby D.E., Fuster V., Kovacic J.C. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk : Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution : Part 3 of a 3-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2017;70:230–251.
[137] Dubois-Deruy E., Cuvelliez M., Fiedler J., et al. MicroRNAs regulating superoxide dismutase 2 are new circulating biomarkers of heart failure. Sci Rep. 2017;7:1–10.
[138] Piot C.A., Wolfe C.L. Apoptosis : A New Mechanism of Lethal Myocardial « Reperfusion Injury » ?. J Thromb Thrombolysis. 1997;4:67–68.
[139] Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death : recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018;25:486–541.
[140] Roubille F., Combes S., Leal-Sanchez J., et al. Myocardial expression of a dominant-negative form of Daxx decreases infarct size and attenuates apoptosis in an in vivo mouse model of ischemia/reperfusion injury. Circulation. 2007;116:2709–2717.
[141] Zhu H., Sun A. Programmed necrosis in heart disease : Molecular mechanisms and clinical implications. J Mol Cell Cardiol. 2018;116:125–134.
[142] Izzo V., Bravo-San Pedro J.M., Sica V., Kroemer G., Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition : New Findings and Persisting Uncertainties. Trends Cell Biol. 2016;26:655–667.
[143] Zhe-Wei S., Li-Sha G., Yue-Chun L. The Role of Necroptosis in Cardiovascular Disease. Frontin Pharmacol. 2018;9:721.
[144] Zhang T., Zhang Y., Cui M., et al. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis. Nat Med. 2016;22:175–182.
[145] Gottlieb R.A., Mentzer R.M. Autophagy during cardiac stress : joys and frustrations of autophagy. Annu Rev Physiol. 2010;72:45–59.
[146] Moe G.W., Marin-Garcia J. Role of cell death in the progression of heart failure. Heart Fail Rev. 2016;21:157–167.
[147] Piot C.A., Padmanaban D., Ursell P.C., Sievers R.E., Wolfe C.L. Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. Circulation. 1997;96:1598–1604.
[148] Feigl E.O. Coronary physiology. Physiol Rev. 1983;63:1–205.
[149] Berdeaux A. Régulation nerveuse de la circulation coronaire. In: Lacolley P., et al., eds. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2007:434–439.
[150] Berdeaux A., Ghaleb B., Dubois-Rande J.L., et al. Role of vascular endothelium in exercise-induced dilation of large epicardial coronary arteries in conscious dogs. Circulation. 1994;89:799–808.
[151] Vanhoutte P.M., Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. Circulation. 1989;80:1–9.
[152] Canty Jr. J.M. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. Circ Res. 1988;63:821–836.
[153] Adjedj J., Xaplanteris P., Toth G., et al. Visual and Quantitative Assessment of Coronary Stenoses at Angiography Versus Fractional Flow Reserve : The Impact of Risk Factors. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10: e006243.
[154] Bertrand M.E., LaBlanche J.M., Tilmant P.Y., et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation. 1982;65:1299–1306.

[155] Adjedj J., De Bruyne B., Flore V., et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2016;133:502–508.
[156] Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., et al. Prognostic value of fractional flow reserve : linking physiologic severity to clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2014;6416:1641–1654.
[157] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–177.
[158] Kauffenstein G., Laher I., Matrougui K., Guerineau N.C., Henrion D. Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. Cardiovasc Res. 2012;95:223–232.
[159] Levy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J., Agostini D., Vicaut E., Safar M.E., et al. Impaired tissue perfusion : a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. Circulation. 2008;118:968–976.
[160] Pogoda K., Kameritsch P., Mannell H., Pohl U. Connexins in the control of vasomotor function. Acta Physiol (Oxf). 2018 e13108.
[161] Renna N.F., de Las Heras N., Miatello R.M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. Int J Hypertens. 2013;2013:808353.
[162] Vessieres E., Freidja M.L., Loufrani L., Fassot C., Henrion D. Flow (shear stress)-mediated remodeling of resistance arteries in diabetes. Vascular Pharmacology. 2012;57:173–178.
[163] Bidani A.K., Griffin K.A., Williamson G., Wang X., Loutzenhiser R. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. Hypertension. 2009;54:393–398.
[164] Kroetsch J.T., Bolz S.S. The TNF-alpha/sphingosine-1-phosphate signaling axis drives myogenic responsiveness in heart failure. J Vasc Res. 2013;50:177–185.
[165] Mederos Y.S.M., Storch U., Gudermann T. Mechanosensitive Gq/11 Protein-Coupled Receptors Mediate Myogenic Vasoconstriction. Microcirculation. 2016;23:621–625.
[166] Johnson B.D., Mather K.J., Wallace J.P. Mechanotransduction of shear in the endothelium : basic studies and clinical implications. Vasc Med. 2011;16:365–377.
[167] Silvestre J.S., Smadja D.M., Levy B.I. Postischemic revascularization : from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. Physiol Rev. 2013;93:1743–1802.
[168] Malloci M., Perdomo L., Veerasamy M., Andriantsitohaina R., Simard G., Martínez M.C. Extracellular vesicles : Mechanisms in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2018 Apr;30:.
[169] Sluijter J.P.G., Davidson S.M., Boulanger C.M., et al. Extracellular vesicles in diagnostics and therapy of the ischaemic heart : Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2018;114:19–34.
[170] Boulanger C.M., Loyer X., Rautou P.E., Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14:259–272.
[171] Bei Y., Das S., Rodosthenous R.S., et al. Extracellular vesicles in cardiovascular theranostics. Theranostics. 2017;7:4168–4182.
[172] Gross J.C., Zelarayán L.C. The mingle-mangle of Wnt signaling and extracellular vesicles : Functional implications for heart research. Front Cardiovasc Med. 2018;5:10.
[173] Martinez M.C., Andriantsitohaina R. Microparticles in angiogenesis : therapeutic potential. Circ Res. 2011;109:110–119.
[174] Agouni A., Andriantsitohaina R., Martinez M.C. Microparticles as biomarkers of vascular dysfunction in metabolic syndrome and its individual components. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12:483–492.

[175] Hathaway Q.A., Pinti M.V., Durr A.J., Waris S., Shepherd D.L., Hollander J.M. Regulating microRNA expression : at the heart of diabetes mellitus and the mitochondrion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;314:H293–H310.
[176] Amosse J., Martinez M.C., Le Lay S. Extracellular vesicles and cardiovascular disease therapy. Stem Cell Investig. 2017;4:102.
[177] Saha S., Panigrahi D.P., Patil S., Bhutia S.K. Autophagy in health and disease : A comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2018;104:485–495.
[178] Jiang F. Autophagy in vascular endothelial cells. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016;43:1021–1028.
[179] Tai S., Hu X.Q., Peng D.Q., Zhou S.H., Zheng X.L. The roles of autophagy in vascular smooth muscle cells. Int J Cardiol. 2016;211:1–6.
[180] Torisu T., Torisu K., Lee I.H., et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor. Nat Med. 2013;19:1281–1287.
[181] LaRocca T.J., Henson G.D., Thorburn A., Sindler A.L., Pierce G.L., Seals D.R. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. J Physiol. 2012;590:3305–3316.
[182] Dai X.Y., Zhao M.M., Cai Y., Guan Q.C., et al. Phosphate-induced autophagy counteracts vascular calcification by reducing matrix vesicle release. Kidney Int. 2013;83:1042–1051.
[183] Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L., et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018;114:622–634.
[184] Swiader A., Nahapetyan H., Faccini J., et al. Mitophagy acts as a safeguard mechanism against human vascular smooth muscle cell apoptosis induced by atherogenic lipids. Oncotarget. 2016;7:28821–28835.
[185] Ibe J.C.F., Zhou Q., Chen T., et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase is required for pulmonary artery smooth muscle cell survival and the development of hypoxic pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013;49:609–618.
[186] Zheng Y.H., Tian C., Meng Y., et al. Osteopontin stimulates autophagy via integrin/CD44 and p38 MAPK signaling pathways in vascular smooth muscle cells. J Cell Physiol. 2012;227:127–135.
[187] Hill J., Olson E. Cardiac Plasticity. New Engl J Med. 2008;1370–1380.
[188] Sciarretta S., Maejima Y., Zablocki Sadoshima J. The role of Autophagy in the heart. Annu Rev Physiol. 2018;80:1–26.
[189] Nakai A., Yamaguchi O., Takeda T., et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. Nat Med. 2007;13:619–624.
[190] Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. Pathophysiology. 2018;S0928-4680:30172–30174.
[191] Ma X., Liu H., Foyil R., Godar R., Weinheimer C., Diwan A. Autophagy is impaired in cardiac ischemia-reperfusion injury. Autophagy. 2012;8:1394–1396.
[192] Kanamori H., Takemura G., Goto K., et al. The role of autophagy emerging in postinfarction cardiac remodeling. Cardiovasc Res. 2011;91:330–339.
[193] Sciarretta S., Yee D., Nagarajan N., et al. Trehalose-induced activation of autophagy improves cardiac remodeling after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1999 10.
[194] Nishida K., Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling. J Mol Cell Cardiol. 2016;95:11–18.
[195] Woodall B.P., Gustafsson A.B. Autophagy-A key pathway for cardiac health and longevity. Acta Physiologica. 2018;223:e13074–e13085.

CHAPITRE 2

Examen clinique et explorations

Coordination : Richard Isnard

PLAN DU CHAPITRE

L'interrogatoire en cardiologie
- Pourquoi le patient est-il là ?
- Comment caractériser le patient face au symptôme qu'il rapporte ?
- Reprise orientée : interrogations proprement dites

L'examen clinique cardiovasculaire
- Examen cardiaque
- Examen vasculaire périphérique

Principe du recueil de l'électrocardiogramme normal
- Technique d'enregistrement
- Terminologie et études des accidents électriques
- ECG standard : lecture et mesures normales

Épreuves d'effort et tests cardiopulmonaires
- Tests d'effort
- Échanges gazeux à l'exercice

Échocardiographie doppler
- Modalités de l'imagerie par échocardiographie
- Modalités des techniques doppler
- Fenêtre d'exploration et acquisition

Exploration coronarographique
- La coronarographie moderne : cadre légal, données épidémiologiques
- Accidents de l'examen
- Indications
- Résultats et limites de l'examen
- Perspectives et conclusions

Cardiologie nucléaire : diagnostic de l'insuffisance coronaire
- Scintigraphie myocardique
- Fraction d'éjection du ventricule gauche
- Conclusion

Scanner cardiaque
- Principes et techniques
- Paramètres
- Traitement de l'image
- Sélection des patients et modalités d'examen

Scanner normal
Pathologies acquises
Conclusion
IRM cardiaque
Choix techniques spécifiques à l'IRM cardiaque
Principe de l'IRM et séquences d'acquisition
Contre-indications
Indications en pathologie cardiovasculaire
Explorations vasculaires non invasives : échodoppler
Ultrasons
Indications
Conclusion
Enregistrement ECG Holter
Principes de l'enregistrement
Indications et résultats
Techniques échographiques avancées
Imagerie de déformation myocardique
Imagerie de contraste ultrasonore
Échocardiographie 3D

La cardiologie est sans doute la spécialité médicale la plus médicotechnique. La démarche diagnostique repose sur de nombreux examens complémentaires qui sont dans leur grande majorité des examens non invasifs. L'imagerie a fait des progrès considérables : l'exploration des valvulopathies repose aujourd'hui uniquement sur l'échocardiographie doppler, et le dépistage et le suivi de la maladie coronaire s'appuient de plus en plus sur des approches non invasives (échographie, isotopes, IRM, scanner). Le dépistage des arythmies a aussi beaucoup progressé avec la miniaturisation et les enregistreurs implantables de longue durée, voire certaines applications disponibles sur smartphone permettant au patient d'enregistrer directement son ECG. Enfin, l'évaluation à l'effort reste d'un apport majeur pour mieux analyser le retentissement des cardiopathies et l'interprétation des symptômes.

Il ne faudrait cependant pas cantonner le cardiologue dans un rôle pur de technicien. Le vieillissement des patients, l'augmentation des maladies chroniques et des polypathologies rendent plus que jamais difficiles les choix thérapeutiques ; la complexité des associations médicamenteuses et leurs effets secondaires, le risque des procédures diagnostiques ou thérapeutiques imposent de remettre de l'humain au cœur de la relation médecin malade. Le temps passé au colloque singulier est essentiel pour renforcer les actions de prévention et améliorer l'adhésion du patient au traitement. La décision médicale partagée doit imprégner les choix thérapeutiques. Il est du rôle des aînés de transmettre aux jeunes générations de cardiologues qui reprennent le flambeau de pas être aveuglés par les techniques, de savoir s'en servir et de savoir toujours garder un œil critique sur les résultats et les conclusions que l'on en tire. Ce chapitre aborde ces deux dimensions médicales et techniques dont il convient de préserver l'équilibre.

L'interrogatoire en cardiologie

Jean-Pierre Ollivier

L'extension des connaissances en cardiologie, la compréhension des maladies jusqu'à leur racine génétique, leur documentation par une imagerie prodigieuse vouent-elles l'interrogatoire du patient aux usages révolus ? En formulant clairement la question posée, les données de l'interrogatoire permettent d'assigner aux explorations complémentaires la place que commandent l'élégance du diagnostic, la modération des coûts de la santé, et la reconnaissance du patient, satisfait de s'en tirer à meilleur compte.

Les thèmes de l'entretien – terme qui devrait prendre la place de cet *interrogatoire* quelque peu suspect – entre cardiologue et patient ont l'avantage d'être réduits en nombre, et relativement clairs dans leur signification. Il s'agit de rassembler des matériaux pour construire une entité morbide, ou, au minimum, de recueillir des indicateurs d'orientation. Concrètement : identifier ce qui, subjectivement, conduit le patient auprès du cardiologue, dresser le paysage dessiné par l'histoire et les habitudes, reprendre sous cet éclairage, de façon directive, le motif de consultation.

Dans la pratique de son art, le médecin doit distinguer formellement sa relation à la *maladie*, opération intellectuelle qui méconnaît et fragmente le sujet, de sa relation au *malade*, qui est une personne. Certes, l'acte médical, qui nécessite que soit approchée la sphère de l'intime, scotomise obligatoirement la personne comme instance morale. Mais cette mise à nu du malade trouve sa compensation éthique dans la nature profonde du métier médical : aller vers cette personne, lui permettre d'exprimer l'inquiétude qui la conduit devant nous, lui offrir, par notre sérénité et la probité de notre savoir, un premier réconfort. Nous avons à questionner un être, pas un organe, encore moins un syndrome. Justifiée ou non, l'angoisse qui accompagne l'idée d'un symptôme touchant au cœur doit inspirer au médecin de larges et sincères qualités d'accueil, d'écoute et de bienveillante compréhension. Même lorsqu'au regard des connaissances du moment, le substrat d'organicité semble faire défaut, la plainte, autre dimension de l'être, ne se trouve pas pour autant purgée de sa réalité… La maladie est inscrite dans une continuité personnelle, familiale et sociale du sujet : tact, compréhension et rigueur doivent guider le médecin sur ce chemin.

Obtenir du patient une histoire précise et une description exacte de ses symptômes fait appel aux meilleures qualités de praticien : expérience, jugement, vigilance, bienveillance, un rien de talent, respect profond des personnes. Certains médecins, jeunes dans l'art, pressés de trancher, sont sujets aux erreurs par brio : hiatus sémantique infranchissable, interrogatoire inhumain, discrimination hésitante entre la plainte principale (inquiétude de la personne) et l'analyse cardiologique, approximations fautives dans l'établissement de l'histoire des faits, carence de la relation avec la famille, représentation lacunaire du quotidien, du style de vie, des impératifs personnels, parfois intimes, du malade.

La formulation de la plainte du patient, par nature et, fort heureusement, éloignée de la terminologie médicale, résulte de nombreux facteurs sous-jacents :

- la singularité de l'expérience du symptôme, chargée de l'inquiétude qui s'attache tout spécialement à la sphère cardiologique, singularité irréductible qui doit être respectée comme émanation de la personne ;
- le degré d'aptitude à traduire de façon analytique le symptôme, aptitude qui n'a rien à voir avec le statut socioculturel, et qui ne manifeste finalement que le degré d'emprise de l'inquiétude sur l'intellect ;
- le langage, les symboles culturels, et le savoir médical répandus au sein du public, données fortement tributaires aujourd'hui du discours des médias, dont la pertinence parfois forte dans l'esprit du patient doit être réajustée à l'échelle du réel où œuvre le médecin.

Cet entretien se fait en trois temps :

- motif de la consultation : écouter (et donc se taire !), la parole est d'abord au patient ; capter sa confiance (attitude corporelle, visage neutre mais avenant), le médecin ne doit jamais donner l'impression que le temps presse ;
- recueillir de façon directive l'histoire médicale personnelle et familiale, les habitudes de vie ;
- reprendre, en termes compréhensibles, un interrogatoire systématique orienté par le motif de consultation, puis élargi autant que nécessaire.

Pourquoi le patient est-il là ?

Les circonstances qui conduisent le patient auprès du cardiologue sont en nombre limité :

- urgence ;
- symptomatologie de la sphère thoracique : douleurs thoraciques, dyspnée, palpitations, malaises et pertes de connaissance, etc. ;
- demande d'examen chez un patient sans plainte fonctionnelle, d'origine variable, depuis la mort subite d'un membre de la famille, jusqu'à l'angoisse flottante qui cherche à s'abreuver à toutes les sources… ;

- identification d'un paramètre paraclinique au cours d'un examen systématique : anomalies de l'ECG, paramètres biologiques, etc.

Il est important que dès ce préambule, patient et médecin soient bien d'accord sur le motif de consultation, seule façon de progresser ensuite avec cohérence. Le médecin s'est fait une idée sur l'attente explicite et/ou implicite de son malade. Question connexe, parfois embarrassante, celle de la présence d'un tiers à la consultation, dont la présence interfère avec la relation médecin – malade. Le mieux est de laisser les personnes choisir, sans chercher à les influencer.

Comment caractériser le patient face au symptôme qu'il rapporte ?

Le cardiologue catégorise son patient en facteurs de risque, mais il est indispensable de recueillir une biographie plus complète en dehors du cadre de la spécialité.

Inventaire cardiologique

Vite effectué, il requiert une certaine attention :

- nutrition : poids, taille, indice de masse corporelle. Il est utile de connaître l'évolution du poids, parfois le poids de référence à la fin de l'adolescence. Habitudes alimentaires ;
- toxiques : histoire du tabac (parfois cannabis, cocaïne). La consommation d'alcool doit être quantifiée ;
- cholestérol, glycémie, créatinine, triglycérides plasmatiques ;
- activité physique : laquelle, avec quelle fréquence ?
- consultations cardiologiques antérieures, même anciennes : motifs et conclusions ;
- passé d'hypertension, d'hyperlipidémie : c'est le moment de faire l'inventaire des traitements en cours, plus explicites pour le patient ;
- degré des contraintes sociales et psychologiques perçu par le patient : emploi, famille, ressources, etc. ;
- chez les valvulaires, antécédents d'infection streptococcique, etc.

Histoire familiale

Elle est renseignée au niveau cardiologique concernant la fratrie, les parents (âge et cause des décès), s'enquiert du diabète, de l'hypertension, des hyperlipidémies, des « opérés » du cœur, de mort subite, de surdité, etc.

Inventaire extracardiologique

Il comporte :

- notion de sensibilisation, d'allergie notamment médicamenteuse ;
- deux pathologies interférant avec les prescriptions du cardiologue : ulcère et asthme ;
- médicaments en cours, contraception, anthracyclines, radiothérapie médiastinale ;
- panorama rapide poumon, rein, étage sous-diaphragmatique.

Reprise orientée : interrogations proprement dites

Douleur thoracique

La douleur thoracique représente le motif le plus fréquent de consultation en cardiologie adulte. Le mot douleur, propre à la séméiologie, recouvre une production lexicale complexe, qui traduit bien la pauvreté de l'innervation sensitive du contenu thoracique : gêne, embarras, pesanteur, lourdeur, engourdissement, brûlure, étau, étreinte, mort imminente, parfois sensation intraduisible, blocages divers de la respiration ou de la marche, etc.

En revanche, le praticien est habité par une grille d'interprétation bien rodée, construite en cercles de proximité : douleur d'origine coronaire ? Aortique ? Non cardiaque ? Non thoracique ? L'analyse s'organise selon deux plans :

- le répertoire d'un certain nombre de caractères propres à la douleur elle-même selon qu'elle est liée à l'effort, récurrente, nocturne, par crises, liée à la posture (antéflexion), accompagnée de : palpitations, toux, irradiations maxillaires, hémoptysie, signes de reflux gastro-œsophagien, gonflement abdominal, douleurs de la paroi du thorax électivement provoquées ;
- son insertion dans le contexte biographique du patient. Le lien avec l'effort, circonstance nécessaire et suffisante de l'apparition du symptôme, son découpage clair dans un temps assez bref, sont évidemment de grandes spécificités, surtout si elles sont confortées par les circonstances de son apparition, siège et durée. Les facteurs de risque personnels et familiaux confèrent à l'hypothèse coronaire son degré de vraisemblance. Le long voyage en avion, les douleurs du mollet, une présentation marfanoïde conduisent vers d'autres pistes.

En pratique, c'est relativement à la douleur coronaire que l'on raisonne en premier lieu. Il est nécessaire de s'attarder sur l'angine de poitrine, mais ne pas perdre de vue les trois autres diagnostics importants de la douleur thoracique : péricardite (douleur posturale), embolie pulmonaire (douleur latérale), dissection aortique (douleur intense, pas toujours dorsale).

Les douleurs thoraciques d'origine non organique sont plus suspectées que formellement prouvées : durées longues, flou des circonstances, localisations plus conformes à la subjectivité qu'à l'anatomie, etc. Les précordialgies subjectives peuvent coexister avec de graves lésions asymptomatiques dans leur sphère propre.

Dyspnée

La dyspnée ou « difficulté de respirer » est un mouvement ventilatoire pénible, conscient, en partie volontaire. C'est aussi une sensation chargée d'inquiétude, à laquelle concourent simultanément des perturbations physiologiques et un vécu propre au sujet qui, suivant les cas, l'appelle : gêne, oppression, angoisse, essoufflement, manque ou soif d'air, étouffement, pesanteur, suffocation, asphyxie. Du côté médical, le terme de dyspnée demeure incertain, désignant indifféremment une composante subjective : la gêne éprouvée, et une composante objective : l'anomalie ventilatoire observable.

La dyspnée doit être authentifiée, mesurée, catégorisée. Elle peut être difficile à quantifier. Du fait même de son mécanisme, elle est avant tout le symptôme de l'effort. Il faut obtenir du patient suffisamment de précisions concernant le seuil, l'évolution progressive ou paroxystique, les circonstances, les événements antérieurs, notamment la notion d'asthme même ancien, etc.

Certains patients appellent essoufflement un tic respiratoire exclusivement de repos : ils cherchent disent-ils leur respiration en commandant une inspiration diaphragmatique qui relève plus du soupir que d'aucune gêne. *A contrario*, des patients incapables d'effort se considèrent sans gêne, faute de solliciter jamais le moindre travail cardiorespiratoire.

Palpitations

Selon Laënnec, il s'agit d'un *« battement de cœur sensible et incommode pour le malade, plus fréquent que dans l'état naturel et quelquefois inégal… »* Les palpitations sont une perception exacte, ou approximative, ou imaginaire, des contractions systoliques des ventricules. Elles donnent lieu à une sensation inhabituelle, volontiers source d'angoisse, insolite et contraire au silence physiologique du fonctionnement du cœur. Les palpitations fournissent une vaste gamme de descriptifs, depuis le flou complet de la sensation, mais l'inconfort, l'inquiétude sont bien réels, jusqu'à la description, par exemple, d'un pouls calme traversé d'extrasystoles espacées. Il faut ici mettre de l'ordre dans les sensations, tenter de faire sortir, dans les termes du patient, ce qui nous orientera plutôt vers une tachycardie paroxystique, des extrasystoles sporadiques, ou encore un état anxieux dénué de substrat organique, etc.

Malaise, perte de connaissance

La perte de connaissance complète présente l'avantage d'une certaine sobriété descriptive, par le patient, autour de la dissolution de la conscience, et de voies d'orientation fiables pour le médecin. Le témoignage d'un tiers, rapporté par le patient, ou de vive voix, peut être très utile. Les choses sont loin d'être toujours aussi claires, et le médecin doit faire préciser plusieurs éléments, au besoin par le témoin : lieu et

circonstances (repas, effort inusité, émotion), nature et durée des préalables, ou leur absence complète, durée réelle du malaise ou de la perte de connaissance, authenticité de celle-ci, vitesse de récupération d'une orientation normale, aspect physique (pâleur, sueurs, convulsions, etc.), présentation post-critique, récurrence.

Autour du trouble de la conscience, il faut instruire le procès d'une abondante iatrogénie, relancer le patient sur des circonstances particulières comme la miction, toutes les circonstances de stimulation du réflexe vagal, et avancer hardiment sur la frontière du neurologue.

La notion de sensations arythmiques juste avant le malaise doit être bien sollicitée.

Bilan sur des risques de maladie cardiovasculaire

Il s'agit :

- soit de patients qui ne viennent pas pour un symptôme, mais conduites chez le cardiologue par l'information médicale, la demande d'un proche, souvent l'épouse, ou une récente exaltation médiatique de notre spécialité. Il n'est pas rare d'extraire de la conversation une symptomatologie *a minima*, comme des crises angineuses espacées, ou une réduction sournoise de l'aptitude aux efforts ;
- soit à la suite de l'identification de facteurs de risque.

Au terme de l'entretien, parfois enrichi de signes d'inspection (exophtalmie, parotidose, pâleur, tremblement, etc.), l'avance prise sur la voie du diagnostic est variable. Cette phase initiale de la démarche médicale est le moment décisif pour le patient : c'est à ce moment qu'il noue ou non cette relation de confiance qui fait la singularité de notre métier. C'est à ce moment que le médecin, investi des trois sceaux : la science, la technique et l'expérience, fait valoir la prééminence d'une médecine à visage humain [1].

L'examen clinique cardiovasculaire

Nicolas Amabile, Franck Paganelli

L'examen cardiovasculaire est la première étape, fondamentale, de la prise en charge du patient. En dépit des progrès des techniques d'explorations paracliniques, l'examen clinique reste un moyen efficace et simple pour poser un diagnostic dans une grande majorité des cas. Néanmoins, pour être le plus informatif possible, l'examen clinique cardiovasculaire doit remplir deux conditions :

- tout d'abord, il doit succéder à un interrogatoire attentif et minutieux, précisant au mieux les antécédents, facteurs de risque, histoire médicale, signes fonctionnels du sujet ;
- de plus, il se doit d'être global car les maladies cardiovasculaires ont des répercussions sur d'autres systèmes (neurologique, pulmonaire, etc.) et peuvent s'associer à d'autres comorbidités. Par ailleurs, une maladie cardiaque peut être une localisation particulière d'une affection systémique (par exemple une péricardite lupique), qu'il faut savoir diagnostiquer.

Voilà pourquoi, au-delà du simple aspect cardiovasculaire dont les principes sont exposés ci-dessous, nous incitons le clinicien à réaliser l'examen le plus complet possible.

Examen cardiaque

Inspection et palpation thoracique

L'inspection thoracique n'est pas à négliger car elle permet d'obtenir de précieuses informations. La fréquence respiratoire doit ainsi être notée et donne un élément objectif sur l'appréciation d'une éventuelle dyspnée. Les déformations du thorax d'origine rachidienne (processus de cyphose et/ou scoliose) ou sternale (pectus excavatum, etc.) sont repérées et l'existence d'une circulation collatérale abdominothoracique (en cas d'hypertension portale) ou latérothoracique (évocatrice de thrombose de la veine cave supérieure) est recherchée.

L'observation du choc de pointe au niveau du 5e espace intercostal gauche ou EICG (projection anatomique de l'apex cardiaque) est également d'intérêt. La présence d'un choc de pointe peut se retrouver chez les sujets minces et/ou jeunes ou en cas d'éréthisme cardiaque associé. Néanmoins, la constatation d'un choc de pointe large et étalé à l'apex (zone de plus de 2 cm de diamètre) doit faire suspecter une augmentation du volume du ventricule gauche (cardiomyopathie ou anévrisme ventriculaire). Les autres sites d'observation possibles des vibrations cardiaques sont la région parasternale gauche (VD), le 3e EICG (artère pulmonaire) ou le 2e EICD (aorte) mais sont peu utilisés en pratique quotidienne.

Réalisée avec l'extrémité des doigts et la paume de la main, la palpation thoracique complète naturellement l'inspection. Elle permet d'améliorer la recherche du choc de pointe, en mobilisant au besoin le patient en décubitus latéral gauche avec une antéflexion discrète du tronc à 30° (ce qui rapproche l'apex de la paroi thoracique). Le choc de pointe normal reste toujours localisé : la perception d'un soulèvement diffus ou en dôme est toujours pathologique. La palpation est par ailleurs indispensable à l'exploration d'une douleur thoracique, spécialement chez le sujet âgé chez qui les douleurs d'origine pariétale représentent une étiologie fréquente. Le clinicien cherche à reproduire la symptomatologie par la palpation des articulations sternocostales (syndrome de Tietze), des espaces intercostaux et de la région pararachidienne (ce qui peut révéler une névralgie intercostale d'origine rhumatologique). Enfin, associée à l'auscultation des différents foyers, la palpation recherche l'existence d'un *thrill* vibratoire concomitant d'un souffle cardiaque.

Auscultation cardiaque

L'auscultation cardiaque est un temps essentiel de l'examen cardiovasculaire. Elle doit se pratiquer dans une atmosphère silencieuse et muni d'un stéthoscope de bonne qualité, de façon simultanée à la prise du pouls radial. L'auscultation doit être minutieuse et rigoureuse et explorer l'ensemble des foyers (fig. 2.1) : foyer aortique (2e EICD), foyer pulmonaire (2e EICG), 2e foyer aortique (3e EICG), foyer mésocardiaque (4e EICG), apex (5e EICG, sous le sein), foyer sous-xiphoïdien. L'auscultation doit se pratiquer sur un patient en primodécubitus, mais certaines manœuvres peuvent être pratiquées dans le but de renforcer l'intensité de certains souffles : inspiration forcée (manœuvre de Carvalho, renforçant les insuffisances tricuspidiennes), mise en décubitus latéral gauche pour accentuer les souffles mitraux, position assise en apnée expiratoire (renforçant les souffles de régurgitation aortique).

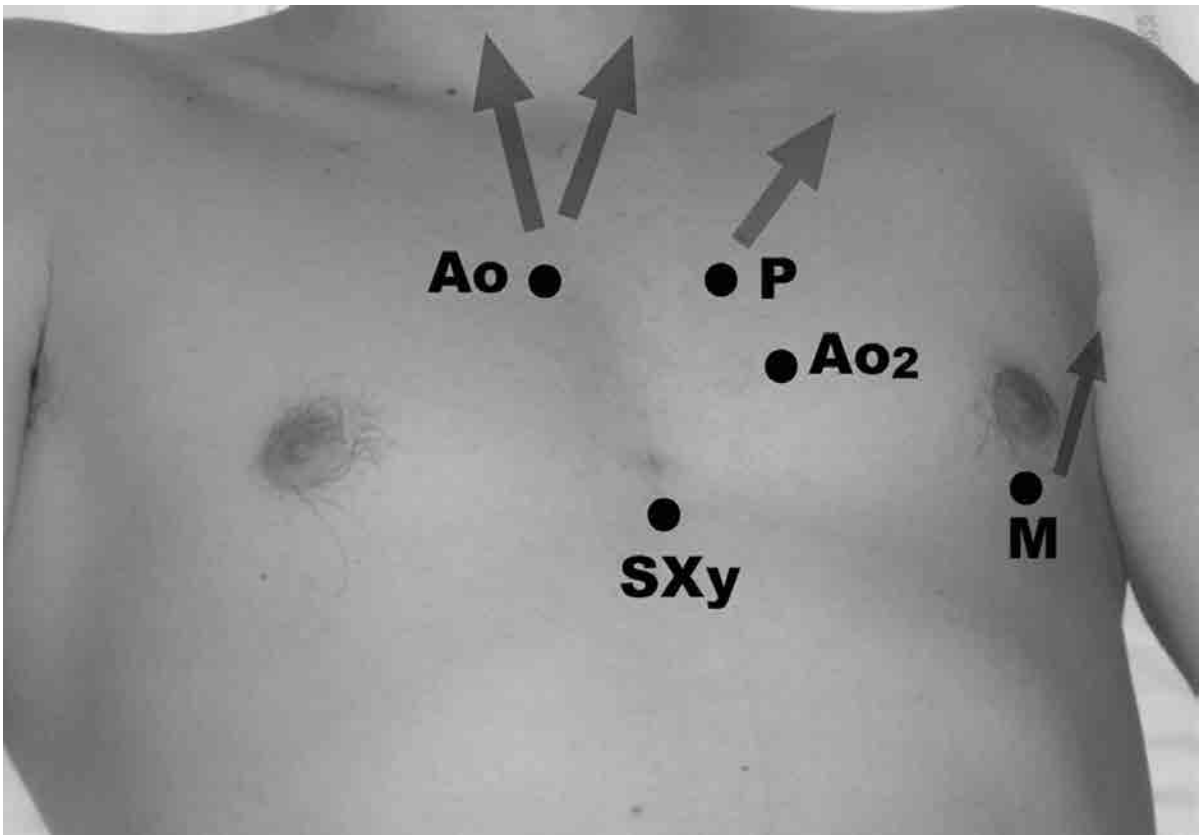


FIG. 2.1 Positions des principaux foyers d'auscultation et principales irradiations de souffle à explorer.

Ao : foyer aortique ; Ao2 : 2e foyer aortique ; M : foyer mitral ; P : foyer pulmonaire ; Sxy : sous-xiphoïdien.

B1 et B2 (fig. 2.2)

L'auscultation cardiaque normale est caractérisée par la succession régulière des 1er et 2e bruits cardiaques (B1 et B2), séparés par le petit silence (entre B1 et B2, correspondant à la systole mécanique) et le grand silence (entre B2 et B1, correspondant à la diastole mécanique). Une succession irrégulière des bruits doit faire suspecter une arythmie.

- B1 est la traduction de la fermeture des valves atrioventriculaires et correspond à un bruit sourd (onomatopée : « poum »), d'intensité maximale à l'apex et contemporain de l'onde de pouls.
- B2 correspond, lui, à la fermeture des valves sigmoïdes et se manifeste par un bruit plus sec (onomatopée : « ta »), mieux entendu au niveau de la base cardiaque (2e EICD ou EICG). B2 est constitué de deux composants : aortique (A2) et pulmonaire (P2). Ceux-ci se dissocient lors de l'inspiration profonde (par délai dans l'apparition de P2) donnant un B2 dédoublé dit « physiologique ». La persistance d'un dédoublement de B2 en dehors des variations respiratoires par délai dans l'apparition de A2 ou P2 est en revanche anormale et doit faire notamment rechercher un trouble de conduction interventriculaire, une HTAP, une anomalie congénitale de la valve pulmonaire ou une CIA (communication interatriale).

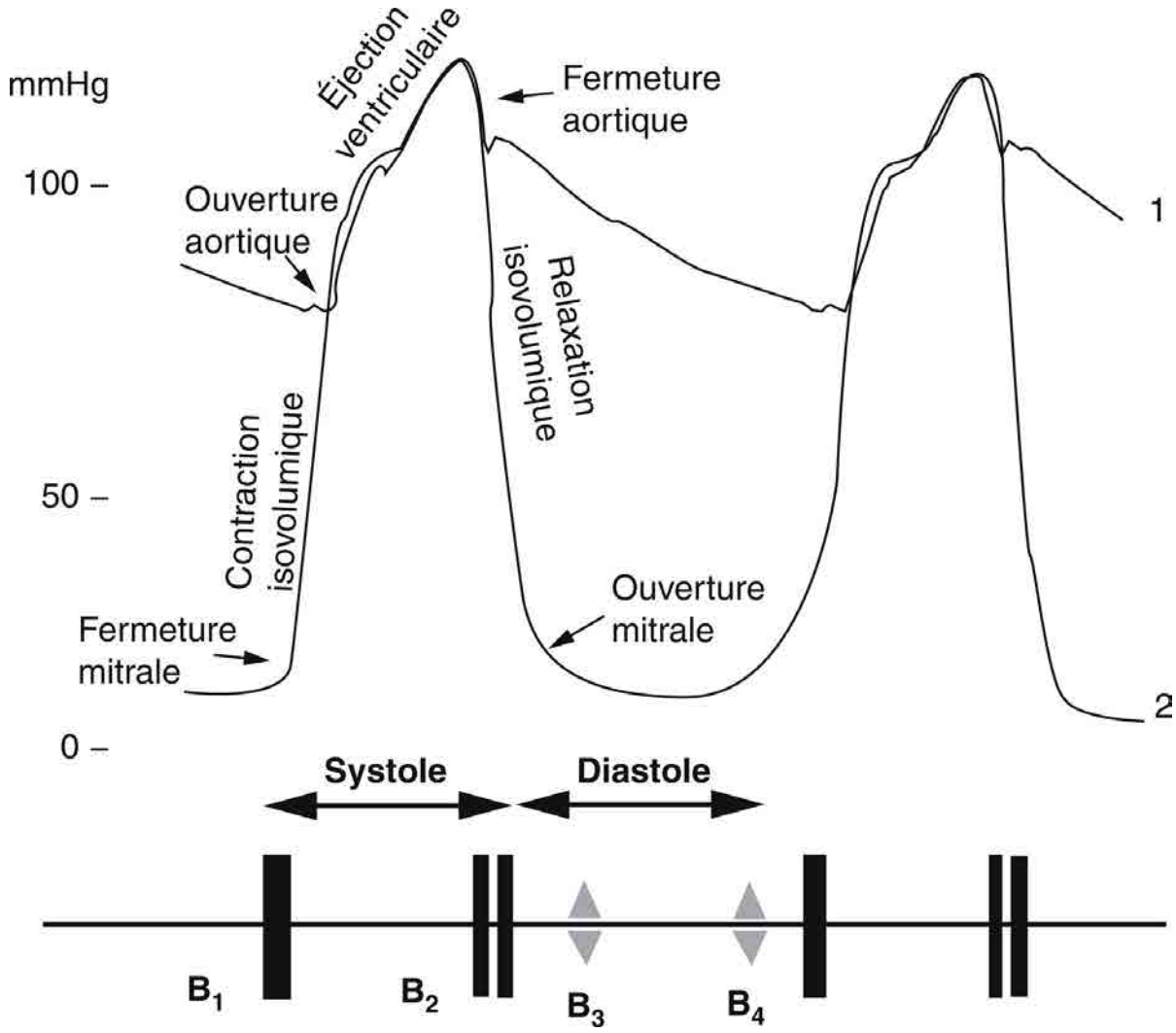


FIG. 2.2 Correspondance entre bruits cardiaques et courbes de pressions aortique (1) et ventriculaire gauche (2).
Le B1 est contemporain de la fermeture des valves atrioventriculaires, le B2 (et ses deux composants) de la fermeture des sigmoïdes aortiques et pulmonaires. B3 correspond à la phase de remplissage rapide du ventricule gauche et B4 à la systole atriale.

B3 et B4 (*cf.* fig. 2.2)

B3 et B4 sont des bruits cardiaques annexes, d'intensité variable et inférieure à celle de B1 et B2, traduisant les différentes phases de remplissage ventriculaire gauche. B3, mid-diastolique, correspond au remplissage passif rapide et s'entend fréquemment de façon physiologique chez l'enfant et le jeune adulte, tandis que B4, télédiastolique/présystolique, est contemporain de la systole atriale et peut s'entendre chez le sujet âgé. Un B3 pathologique est fréquemment associé aux dysfonctions ventriculaires gauches, tandis que le B4 se retrouve dans les hypertrophies ventriculaires droite ou gauche. L'apparition simultanée d'un B3 et d'un B4 réalise un rythme quadruple ou galop incomplet ; lorsque la fréquence cardiaque augmente, on observe une fusion de ces deux bruits avec un aspect de galop de sommation caractéristique des états d'insuffisance cardiaque congestive. En cas de fibrillation atriale, le B4 disparaît.

Souffle cardiaque

Un souffle est la traduction acoustique d'un écoulement sanguin non laminaire de sang entre deux zones séparées par un gradient de pression (fixé ou transitoire). Un souffle cardiaque doit se caractériser de façon extrêmement rigoureuse afin d'en faciliter le diagnostic. On se doit de préciser :

- le *siège* d'audition maximale ;
- le *temps* par rapport au cycle cardiaque (diastolique, systolique, continu/proto-, méso-, télé- ou holo-) et les éventuels renforcements constatés ;
- les *irradiations* du souffle, ainsi que son *timbre* et sa qualité acoustique (râpeux, humé, en jet de vapeur, etc.) ;
- et enfin son *intensité* cotée de 1 à 6 selon l'échelle de Levine :

  1 → audible avec effort,
  2 → discret mais audible sans effort,
  3 → souffle proéminent,
  4 → souffle intense,
  5 → souffle très intense accompagné d'un *thrill*,
  6 → souffle audible en décollant le stéthoscope de la poitrine du sujet.

La description exhaustive des différents types de souffle cardiaque ne peut être réalisée ici mais l'est dans les différents chapitres de cet ouvrage. Toutefois, la présence d'un souffle ne signifie pas forcément l'existence d'une pathologie structurelle cardiaque. Ainsi, les souffles anorganiques innocents, mid-systolique maximaux au 2e EICG pulmonaire, sont retrouvés chez les enfants et sujets jeunes et correspondent à une accélération du flux sanguin dans un tronc pulmonaire de dimensions normales. On peut en rapprocher les souffles d'éréthisme cardiaque, possédant les mêmes caractéristiques et retrouvées dans les situations d'accélération du débit cardiaque (grossesse, anémie, hyperthyroïdie).

Autres bruits cardiaques anormaux

L'auscultation cardiaque peut mettre en évidence d'autres types de bruits surajoutés. Parmi eux, les clics représentent des bruits brefs, à haute fréquence, liés à la mise en tension des différents composants valvulaires et/ou des parois artérielles. En position protosystolique, ils orientent selon leur foyer d'auscultation sur une pathologie valvulaire aortique (bicuspidie, anévrisme de l'aorte ascendante, régurgitation aortique [*Pistol shot*]) ou pulmonaire (sténose congénitale, CIA). Le clic mésotélésystolique est lui très caractéristique du prolapsus mitral, et a tendance à se rapprocher du B1 lors des manœuvres réduisant le volume ventriculaire (Valsalva, mise en position debout).

Le frottement péricardique, lié aux contacts des feuillets péricardiques inflammatoires à la phase initiale de la péricardite, est un murmure râpeux, entendu sur l'ensemble du précordium, aux temps systolique et diastolique, persistant durant l'apnée. Du fait de son timbre, on le compare classiquement au bruit de « cuir neuf » ou de « crissement dans la neige ». Sa fugacité en fait un signe parfois difficile à objectiver en dépit des manœuvres classiques visant à le renforcer en augmentant le contact des deux feuillets (auscultation du patient à quatre pattes ou en procubitus et expiration forcée).

La présence d'une prothèse valvulaire cardiaque modifie grandement l'auscultation chez les patients qui en sont porteurs. Ainsi, les prothèses mécaniques aortiques s'accompagnent d'un clic de fermeture accolé au B2, toujours audible, tandis que le bruit d'ouverture, créant un dédoublement de B1, est peu marqué en dehors des prothèses à billes de type Starr™. Les prothèses mécaniques mitrales sont responsables d'un clic de fermeture se confondant avec le B1 et d'un clic d'ouverture plus discret à distance de B2. L'absence ou la modification de ces clics « normaux » lors de l'auscultation doit être un signal d'alarme pour le clinicien et faire suspecter une dysfonction prothétique. Enfin, toutes les prothèses en position aortique s'accompagnent d'un souffle mésotélésystolique en écharpe (audible de l'apex à la base), traduction clinique du gradient intraprothétique. Le roulement diastolique accompagnant une prothèse mitrale est le plus souvent non entendu. En revanche, l'apparition d'un souffle systolique apical chez un patient porteur d'une prothèse mitrale est toujours pathologique.

Répercussion d'une pathologie cardiaque au niveau des autres systèmes

L'inspection générale du sujet permet de préciser la présence d'une cyanose (généralisée ou localisée aux muqueuses ou périunguéale), d'un ictère conjonctival et d'apprécier l'existence d'une éventuelle cachexie.

- La recherche d'œdèmes des membres inférieurs (OMI) est un temps fondamental de l'examen. Les OMI d'origine cardiaque sont typiquement blancs, indolores, mous et ne varient pas durant la journée (au contraire des œdèmes d'origine veineuse, à prédominance vespérale).

Débutant au niveau de la gouttière rétromalléolaire interne, prenant typiquement le godet, ils peuvent s'étendre très à distance dans les états d'anasarque (où ils s'associent à une ascite).

- Une hépatomégalie (classiquement douloureuse dans les états d'insuffisance cardiaque) est recherchée par palpation et percussion abdominale.
- La recherche d'une turgescence jugulaire s'effectue sur un patient en position semi-assise (30° d'antéflexion), en inspectant la veine jugulaire interne au niveau de la base du cou. La turgescence peut être présente à l'état de base ou apparaître après quelques secondes de pression sur le foie, réalisant le reflux hépatojugulaire : ces deux signes sont associés à une élévation de la pression veineuse centrale.
- Enfin, une auscultation pulmonaire minutieuse, au besoin complétée par une percussion des plages pulmonaire, est effectuée à la recherche de signes d'insuffisance ventriculaire gauche. La présence de râles crépitants inspiratoires bilatéraux, symétriques, prédominants aux bases, bulleux est très évocatrice d'IVG, mais on peut également retrouver des signes bronchiques obstructifs à type de râles sibilants diffus. En cas d'insuffisance cardiaque avancée, il faut également rechercher la présence d'épanchements pleuraux.
- Le poids doit être mesuré.

Examen vasculaire périphérique

Inspection

L'inspection des membres inférieurs a essentiellement pour but d'explorer les répercussions tégumentaires de problèmes artériels ou veineux. Un aspect violacé cyanique, pâle ou dépilé de la peau oriente vers une hypovascularisation artérielle, de même que la présence d'ulcérations douloureuses suspendues, voire un aspect gangrénonécrotique d'un orteil. La présence de varices, de lésions de dermite ocre, ulcérée, périmalléolaire est le plus souvent associée à une insuffisance veineuse.

Palpation

La palpation des axes artériels à la recherche des pouls est le temps essentiel de l'examen vasculaire. Pratiquée avec la pulpe des doigts, elle explore de façon bilatérale et symétrique la présence ou l'absence de pouls au niveau des artères radiale, ulnaire, fémorale commune (triangle de Scarpa), poplitée (creux poplité, sur un genou en flexion à 30°, la main intérieure refoulant le paquet vasculonerveux vers l'extérieur), tibiale postérieure (gouttière rétromalléolaire interne de la cheville) et pédieuse (dos du pied, entre les 1er et 2e métatarsiens). Une palpation de l'hallux peut également être pratiquée pour apprécier son temps de recoloration spontanée et le comparer à l'orteil controlatéral. Au niveau du membre supérieur, la manœuvre d'Allen est réalisée en cas de geste prévu sur l'artère radiale, afin d'apprécier l'état de la collatéralité ulnaire. Les deux artères sont comprimées, puis le sujet réalise quelques mouvements de flexion-extension des doigts ; lorsque la main est décolorée, la pression sur l'artère ulnaire est relâchée et le temps de recoloration est mesuré. Si celui-ci est excessif (> 20 secondes), il signe une insuffisance de flux sanguin sur l'axe ulnaire.

Certaines affections cardiaques peuvent modifier le pouls radial. Ainsi, un pouls ample et bondissant, avec augmentation de l'amplitude lors de l'élévation du membre supérieur, se retrouve en cas de régurgitation aortique. Un pouls irrégulier s'observe en cas d'arythmie, tandis que le pouls filant (rapide et de faible amplitude) caractérise les états d'insuffisance cardiaque. La diminution de l'amplitude du pouls lors de l'inspiration, s'associant à une chute concomitante de la pression artérielle de plus de 20 mmHg, réalise le pouls paradoxal de Kussmaül que l'on retrouve dans les états de tamponnade ou dans les situations où la pression ventriculaire droite est très élevée (embolie pulmonaire massive, HTAP, cardiopathie restrictive, etc.).

La palpation de l'aorte abdominale s'effectue à l'étage supra-ombilical (correspondant grossièrement à sa portion suprarénale) et sous-ombilical. La perception des pulsations aortiques en position sus-ombilicale est relativement banale chez les sujets minces, surtout en cas de situation d'éréthisme cardiovasculaire. En revanche, la palpation d'une masse expansive sur le trajet aortique est anormale et doit faire rechercher un anévrisme.

Auscultation

L'auscultation des axes artériels s'effectue également de façon bilatérale et symétrique au niveau des creux subclaviers (artère subclavière), en avant du muscle sternocléidomastoïdien (artères carotides), abdomen sus et sous-ombilical (aorte abdominale), arcade crurale (artère fémorale commune), canal de Hunter (artère

fémorale superficielle), creux poplité (artère poplitée). Les souffles audibles au niveau vasculaire peuvent être de type systolique, correspondant à une sténose ou une compression extrinsèque de l'artère, ou de type systolodiastolique, révélant la présence d'une fistule artérioveineuse (le souffle, très intense, s'accompagne alors souvent d'un *thrill*).

Prise de la pression artérielle

La prise de la PA conclut l'examen cardiovasculaire du sujet et se fait dans des conditions adaptées (patient au repos, allongé, au calme, fossette antécubitale à hauteur du cœur, brassard de taille adaptée). La technique de mesure est décrite de façon détaillée au chapitre 4.

Principe du recueil de l'électrocardiogramme normal

Laurent Fauchier

L'électrocardiogramme enregistre l'activité électrique du cœur. La dépolarisation cellulaire cardiaque est liée aux brusques mouvements ioniques transmembranaires se transmettant de cellule à cellule qui permettent la contraction. Ces mouvements provoquent des inversions de charges formant des dipôles électriques transitoires. La dépolarisation cardiaque est ainsi formée d'une somme de dipôles élémentaires. La résultante est un vecteur instantané dont le module et l'orientation dépendent à chaque instant de l'anatomie et de la masse de tissu dépolarisé.

Technique d'enregistrement

Principes généraux

Les électrodes préalablement enduites d'une substance conductrice sont appliquées sur la peau propre. Le patient doit être couché sur le dos, en résolution musculaire, dans une position confortable et protégée du froid afin d'éliminer au maximum les ondulations de la ligne de base et les parasites dus aux tremblements musculaires ou aux mauvais contacts.

La dépolarisation est enregistrée par des électrodes : en fonction de leur position, le front de dépolarisation se dirige vers elles, ou s'en éloigne :

- si une électrode voit venir la dépolarisation, l'enregistreur inscrit une onde qui est, par convention, positive ;
- si elle voit fuir la dépolarisation, l'onde est négative.

Dérivations électrocardiographiques

Dérivations unipolaires

Quatre électrodes sont placées aux extrémités des quatre membres de la manière suivante :

- une de couleur jaune, sur le membre supérieur gauche (aVL pour *amplified Voltage Left)* ;
- une de couleur verte, située sur le membre inférieur gauche (aVF pour *amplified Voltage Foot)* ;
- une électrode de référence : pour des raisons de systématisation, elle est placée sur le membre inférieur droit et est de couleur noire ;
- une de couleur rouge, située sur le membre supérieur droit (aVR pour *amplified Voltage Right)*.

Les trois dérivations aVR, aVL et aVF sont placées à égale distance du cœur et nommées dérivations unipolaires des membres.

Dérivations bipolaires

On peut aussi enregistrer l'ECG en recueillant la dépolarisation à partir des électrodes précédentes prises deux à deux : ce sont les dérivations bipolaires des membres telles que définies initialement par Einthoven [2] qui, réunies, forment un triangle (fig. 2.3) :

- entre les deux membres supérieurs : dérivation D1 orientée de droite à gauche ;
- entre le membre supérieur droit et le membre inférieur gauche : D2 orientée de haut en bas ;
- entre le membre supérieur gauche et le membre inférieur gauche : D3 orientée de haut en bas.

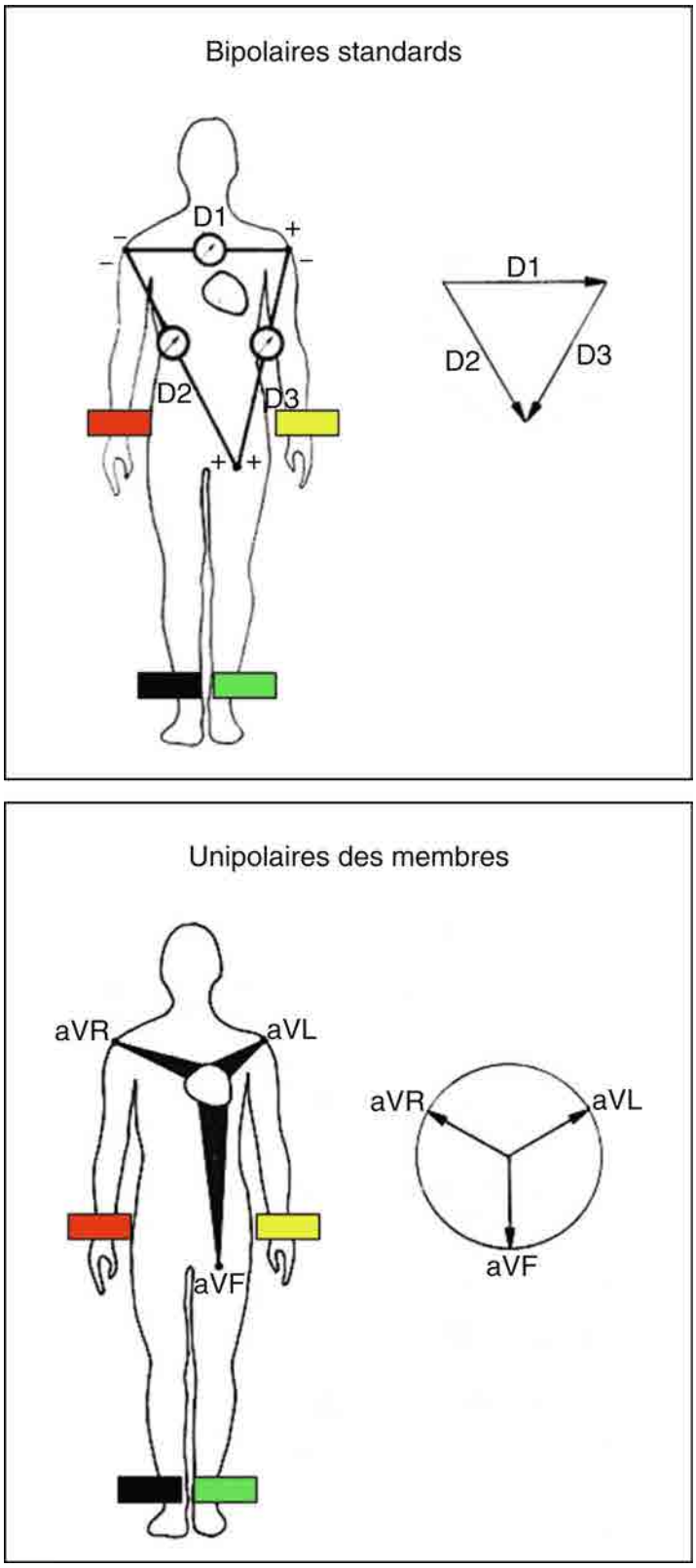


FIG. 2.3 Recueil de l'électrocardiogramme dans le plan frontal par les 6 dérivations périphériques bipolaires et unipolaires avec leurs différentes orientations.

Les six dérivations précédentes ou dérivations périphériques recueillent les phénomènes de dépolarisation projetés dans le plan frontal.

Dérivations précordiales

L'enregistrement dans un plan horizontal, perpendiculaire au précédent, se fait avec des dérivations unipolaires et par des électrodes placées sur la poitrine. La précision de leur emplacement est essentielle à l'interprétation correcte de l'ECG :

- V1 = 4^{e} espace intercostal droit au bord du sternum ;
- V2 = 4^{e} espace intercostal gauche au bord du sternum ;
- V3 = mi-distance entre V2 et V4 ;
- V4 = intersection de la ligne horizontale passant par le 5^{e} espace intercostal gauche et de la ligne médioclaviculaire ;
- V5 = intersection de la même ligne horizontale avec la ligne axillaire antérieure ;
- V6 = intersection de la même ligne horizontale avec la ligne axillaire moyenne.

Les 12 dérivations ci-dessus (3 unipolaires des membres, 3 bipolaires des membres et 6 précordiales) sont les dérivations utilisées pour enregistrer l'ECG en pratique courante. D'autres dérivations précordiales sont parfois ajoutées aux précédentes pour des enregistrements spécifiques :

- V3R et V4R sont les symétriques de V3 et V4 par rapport au sternum ;
- VE est située en regard de la xiphoïde ;
- V7, V8 et V9 sont placées dans l'alignement de V4, V5 et V6, respectivement au niveau de la ligne axillaire postérieure, de la pointe de l'omoplate et au bord gauche du rachis.

Terminologie et études des accidents électriques

L'ECG est inscrit sur du papier millimétré défilant le plus souvent à la vitesse de 25 mm/s (fig. 2.4). La base de temps est donc de 1 mm pour 0,04 s. L'étalonnage de l'amplitude des ondes est 10 mm = 1 mV. Dans certaines occasions, on peut être amené à faire défiler le papier à 10, 50 ou 100 mm/s.

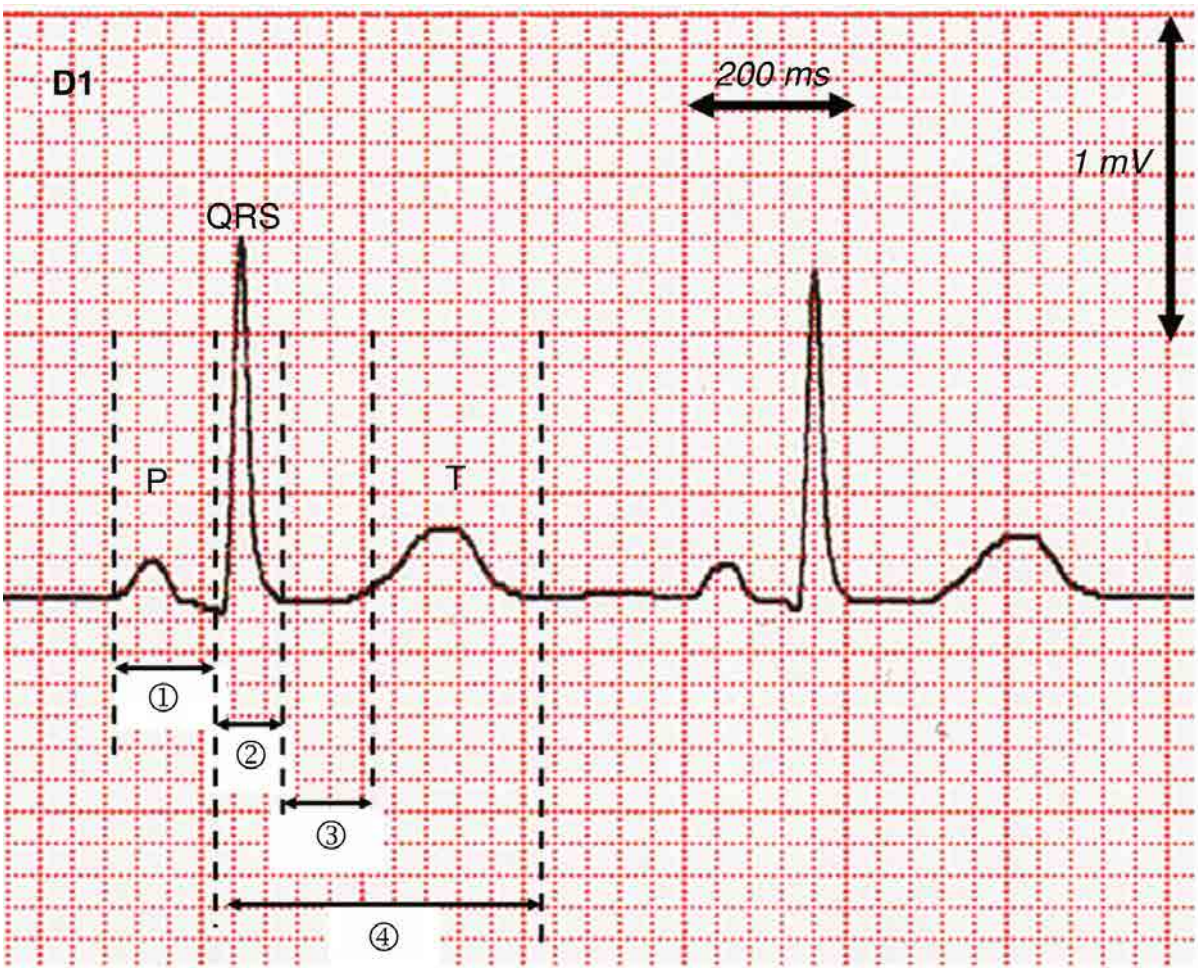


FIG. 2.4 **Nomenclature des ondes, intervalles et segments du tracé électrocardiographique.**
1 : intervalle PR ; 2 : durée QRS ; 3 : segment ST ; 4 : intervalle QT.

Dépolarisation cardiaque

L'onde de dépolarisation atriale porte la dénomination P (majuscule).

La dépolarisation ventriculaire s'inscrit selon des ondes appelées Q, R et S. Lorsqu'une onde a une amplitude égale ou supérieure à 5 mm, la lettre la désignant est majuscule, sinon elle est minuscule.

- Toute négativité débutant une dépolarisation ventriculaire porte la lettre Q (ou q).
- Toute onde positive porte la lettre R (ou r).
- Toute négativité ne débutant pas une dépolarisation ventriculaire (1re négativité après R) porte la lettre S (ou s).

Onde P

La dépolarisation normale débute au niveau du nœud sinusal situé à l'abouchement de la veine cave supérieure dans l'oreillette droite. Elle gagne de proche en proche les deux oreillettes selon une direction générale orientée à gauche, vers le bas et en avant. De ce fait, pratiquement toutes les électrodes d'un ECG standard voient venir vers elles tout ou partie de la dépolarisation, à l'exception d'aVR. L'ECG inscrit une onde appelée P, arrondie, de 3 mm environ de long (0,12 s), 2 mm environ d'amplitude (0,2 mV), positive dans toutes les dérivations périphériques sauf en aVR où elle est négative. L'onde P est de petite amplitude, arrondie, parfois diphasique. Le rythme physiologique est dit sinusal. Dans ce cas, les ondes P atriales précèdent régulièrement les complexes ventriculaires. La repolarisation atriale n'est pas visible sur l'ECG normal car elle est masquée par la dépolarisation ventriculaire.

La dépolarisation traverse ensuite le nœud atrioventriculaire avant de gagner le faisceau atrioventriculaire. Cette traversée est ralentie et l'amplitude de la dépolarisation est trop faible pour pouvoir être visible sur l'ECG de surface. De ce fait, l'onde P est suivie d'un retour à la ligne isoélectrique qui est la traduction électrocardiographique du passage nodal.

Espace PQ (ou espace PR)

La mesure du temps écoulé entre le début de l'onde P et la fin de cette ligne isoélectrique est celle du temps de la dépolarisation atriale suivie du passage nodohissien : elle est de 0,2 s au maximum.

Complexe QRS

Il témoigne de la dépolarisation ventriculaire, et se compose de plusieurs déflexions rapides. L'onde Q physiologique est de faible amplitude (moins du tiers du complexe QRS) et de durée brève (< 0,04 s). L'onde R est par définition la première onde positive du complexe, qu'elle soit ou non précédée d'une onde Q. Lorsqu'il existe deux ondes positives, la seconde est dénommée R'. L'onde S négative fait suite à une onde R. L'onde Q, l'onde S, ou les deux peuvent manquer. Lorsque le complexe se résume à une seule onde négative, il est dénommé onde QS. Après le passage nodohissien, la dépolarisation ventriculaire commence au niveau du septum. Ce dernier est dépolarisé en commençant par son endocarde gauche pour se poursuivre vers son endocarde droit. La dépolarisation ventriculaire normale se fait de plus de l'endocarde vers l'épicarde. La dépolarisation initiale étant orientée vers la droite et vers le bas, les dérivations V1 et V2 voient venir vers elles la dépolarisation septale et inscrivent une positivité (onde r). Les dérivations V5 et V6 voient, à l'inverse, fuir la dépolarisation septale et inscrivent une négativité (onde q). Les deux ventricules se dépolarisent ensuite simultanément. Cependant, le ventricule gauche a un volume et une masse beaucoup plus importants que le ventricule droit. De ce fait, le vecteur de dépolarisation est quantitativement plus grand à gauche qu'à droite, et bien que les deux dépolarisations soient simultanées, le vecteur résultant est attiré à gauche. La dépolarisation ventriculaire se présente comme si seul le ventricule gauche était concerné. La direction générale de la dépolarisation ventriculaire est donc orientée vers la gauche, les électrodes V5-V6 voyant venir vers elles le vecteur résultant, les électrodes V1-V2 le voyant fuir. On enregistre ainsi, après la dépolarisation septale, une prédominance de négativité en V1-V3 et une prédominance de positivité en V5-V6. D'un aspect rS en V1, les ventriculogrammes passent à un aspect RS en V3-V4 et qRs en V6.

En cas de bloc de branche droite ou gauche, les deux ventricules ne sont plus dépolarisés simultanément, il existe un élargissement de la durée de QRS et le ventricule droit peut marquer sa différence.

Étude des axes électriques de dépolarisation

Les aspects du complexe QRS dans les deux plans perpendiculaires (frontal et horizontal) permettent d'orienter dans l'espace le sens de la dépolarisation. Ce sens est matérialisé par un vecteur qu'il est utile de définir car de nombreuses pathologies peuvent le modifier. Pour ce faire, on mesure l'axe électrique moyen qui ne prend en considération que le plan frontal et les dérivations des membres. Si l'on admet que D1 définit l'axe zéro de référence, l'orientation du vecteur électrique est définie par l'angle qu'il fait avec l'horizontale en valeurs positives, de 0 à + 180° (sens horaire), et en valeurs négatives de 0 à – 180° (sens antihoraire).

Le moyen le plus simple pour calculer l'axe de QRS est de rechercher dans les six dérivations périphériques (D1, D2, D3, VR, VL, VF) celle dans laquelle QRS possède l'amplitude la plus grande. On trouve ainsi le sens de l'axe QRS, le vecteur étant parallèle à cette dérivation et dans le même sens si QRS est positif, en sens inverse si QRS est négatif.

L'axe électrique moyen de QRS se situe normalement entre – 30 et + 90°. On parle d'axe gauche lorsque QRS se situe entre 0 et – 30°, et d'axe droit lorsqu'il se situe entre + 90 et + 120°. L'axe gauche s'observe essentiellement chez l'adulte, plus souvent chez les obèses. L'axe droit s'observe surtout chez les sujets longilignes, et plus souvent chez l'enfant. Au-delà de – 30°, l'axe de QRS est pathologique. Il s'agit d'une déviation axiale gauche. Au-delà de + 120°, il s'agit d'une déviation axiale droite pathologique.

On peut de manière plus anecdotique calculer l'axe électrique moyen de P qui se situe normalement entre 20 et 80°.

Repolarisation ventriculaire

La dépolarisation ventriculaire ayant permis la contraction, le myocarde retrouve ses conditions initiales avant un nouveau cycle de dépolarisation/contraction : c'est la repolarisation.

Le point J est le point de jonction entre la fin du QRS et la ligne isoélectrique. Il marque le début du segment ST. Ce point est normalement sur la ligne isoélectrique.

Le segment ST correspond au début de la repolarisation ventriculaire. Il est généralement isoélectrique et suit horizontalement la ligne de base.

La repolarisation elle-même est inscrite sur l'ECG par une onde qui suit immédiatement le ventriculogramme, appelée onde T. Sa forme est très caractéristique : après un court instant de ligne isoélectrique, on a une ascension progressive de l'onde jusqu'à un sommet arrondi et une redescente plus rapide. Il est physiologique de retrouver cet aspect asymétrique de l'onde T et son sommet émoussé sur l'ECG. À l'opposé, plusieurs pathologies ou certains traitements médicamenteux peuvent modifier ces caractéristiques.

En règle générale, la polarité normale de l'onde T de repolarisation est identique à celle de la polarité générale du QRS dans les dérivations périphériques des membres. Ceci s'explique par le fait que la repolarisation normale se fait de l'épicarde vers l'endocarde, contrairement à la dépolarisation. Dans les précordiales, V1 est la seule dérivation où T peut être négative de manière normale. Dans toutes les autres dérivations, l'onde T est positive.

L'onde U est une onde positive de faible amplitude, inconstante, qui débute à la fin de l'onde T, et dont l'origine demeure discutée.

ECG standard : lecture et mesures normales

Elles ne peuvent être valides que si l'appareil est correctement étalonné et les électrodes bien positionnées. On estime d'abord la fréquence cardiaque, en particulier son caractère régulier ou non, et la fréquence atriale et ventriculaire. En cas d'arythmie, ou de bradycardie, il faut enregistrer des épisodes suffisamment longs.

On analyse ensuite l'axe, l'amplitude, la durée et la forme des différents complexes P, QRS et ST [3] :

- intervalle PR : mesuré du début de P jusqu'au début de QRS. Valeur normale 0,12 à 0,20 s ;
- largeur de QRS : du début à la fin du ventriculogramme. Valeur normale 0,08 à 0,10 s ;
- amplitude de QRS : indice de Sokolow (somme de l'amplitude de l'onde S en V1 et de l'onde R en V5) < 35 mm ;
- axe de QRS : entre 0 et + 90° ;
- espace ST : de la fin du QRS au début de T, isoélectrique ;
- intervalle QT : du début du ventriculogramme à la fin de T. Sa valeur est fonction de la fréquence cardiaque, augmentant lorsque la fréquence cardiaque se ralentit, et inversement. Les valeurs sont ainsi comprises normalement entre 420 et 310 ms pour des fréquences cardiaques entre 50 et 100/min.

Chez l'enfant, la fréquence cardiaque est normalement plus élevée (160/min chez le nourrisson à 3 mois) et ralentit avec le temps. L'ECG se caractérise par la prépondérance physiologique du ventricule droit sur le ventricule gauche. Au cours de la croissance, l'onde R diminue d'amplitude en précordiales droites, pour augmenter en précordiales gauches. Enfin, l'onde T est négative en précordiales droites jusque vers 12 ans, sauf pendant les premières 24 heures de vie où l'onde T est positive en V1-V2.

Épreuves d'effort et tests cardiopulmonaires

Hervé Douard

Tests d'effort

Après les premiers efforts standardisés sur escabeau (Masters 1929), puis sur bicyclette (Astrand 1954) pour déclencher et enregistrer par ECG des crises angineuses, les tests d'effort sont nés réellement en 1959 avec Bruce, dont le protocole sur tapis reste encore le plus utilisé dans le monde. Malgré le développement d'autres examens non invasifs un peu plus sensibles et plus spécifiques (isotopes puis échocardiographies et IRM de stress), et du cathétérisme diagnostique puis interventionnel, les tests d'effort demeurent un examen incontournable pour le diagnostic et l'évaluation des différentes pathologies cardiaques, notamment coronariennes.

Principes de l'examen pour la détection d'une ischémie

Alors que la proportion de l'extraction d'oxygène artériel par la plupart des tissus est d'environ 20 % au repos (diminution de la saturation en oxygène locale de 95 à 75 %), elle atteint 70 % au repos au niveau du myocarde ; la seule possibilité d'accroître les apports en oxygène de celui-ci au cours de l'effort est donc d'augmenter le débit sanguin coronaire. Ce débit peut être ainsi multiplié par cinq au cours d'un effort maximal (on peut l'évaluer indirectement et grossièrement par le produit fréquence cardiaque × pression artérielle systolique). Dès qu'un rétrécissement de la lumière coronaire devient significatif (à partir de 50 à 70 %), ce débit ne peut suffisamment augmenter ; l'insuffisance d'apport en oxygène induit des modifications (cascade ischémique) initialement métaboliques (acidose), puis hémodynamiques (augmentation de la pression télédiastolique) et mécaniques (diminution de la contraction du myocarde dépendant de l'artère sténosée), électriques (principalement sous-décalage du segment ST) et, en dernier lieu, cliniques (angor). L'autre mécanisme déclenchant de l'ischémie myocardique est plus rare, par insuffisance brutale des apports en oxygène (spasme coronaire sur artère « saine » ou athéromateuse). Les tests abrupts ou sensibilisés par la projection d'air froid peuvent parfois être utilisés quand ce mécanisme physiopathologique est suspecté. Le but principal de l'épreuve d'effort est de déclencher des modifications de l'électrocardiogramme (essentiellement un sous-décalage du segment ST), témoignant indirectement de la présence d'un rétrécissement déjà significatif sur les artères coronaires. Un exercice standardisé progressif augmente la consommation d'oxygène et le débit sanguin coronaire : si ce dernier ne peut se majorer suffisamment pour assurer les besoins en oxygène (en cas d'obstacle sur une artère coronaire), des signes « d'ischémie électrique » vont apparaître. Ces modifications électriques anormales sont voisines de celles enregistrées lors d'une crise d'angor survenant au repos chez des patients plus sévèrement atteints.

Méthodes et interprétation

Un test d'effort peut être arrêté pour des causes physiologiques (la fréquence cardiaque doit cependant atteindre au moins 80 % de la théorique pour que le test soit interprétable) ou pathologiques.

Les critères de positivité électrocardiographiques sont l'apparition additionnelle d'un sous-décalage du segment ST de plus de 1 mm, en cas de pente horizontale ou descendante, et de 1,5 mm en cas de pente ascendante (en cas de sus-décalage modéré initial, la valeur de repos de ST est par convention égale à 0).

Un critère plus dur (par exemple sous-décalage de 2 mm) rendrait le test plus spécifique, mais moins sensible (*cf.* Interprétation bayesienne des tests non invasifs chapitre 5).

On peut ajouter à ces critères l'apparition rare mais très spécifique (en termes diagnostiques et de localisation) d'un sus-décalage dans des dérivations électriques sans onde Q pathologique.

Cette quantification est facilitée par le traitement informatisé du signal électrique avec moyennage du complexe QRS-T. Trois repères sont nécessaires à cette mesure : la ligne de base de référence, fixée au début du QRS, puis le point J à la fin de celui-ci, qui détermine 0,06 ou 0,08 s plus tard le siège de la mesure du segment ST par rapport à cette ligne de base. La pente du ST est mesurée entre les deux derniers repères. Pour chaque dérivation, les appareils fournissent la valeur du sous-décalage du ST et sa pente (nulle si horizontale, négative si descendante) (fig. 2.5).

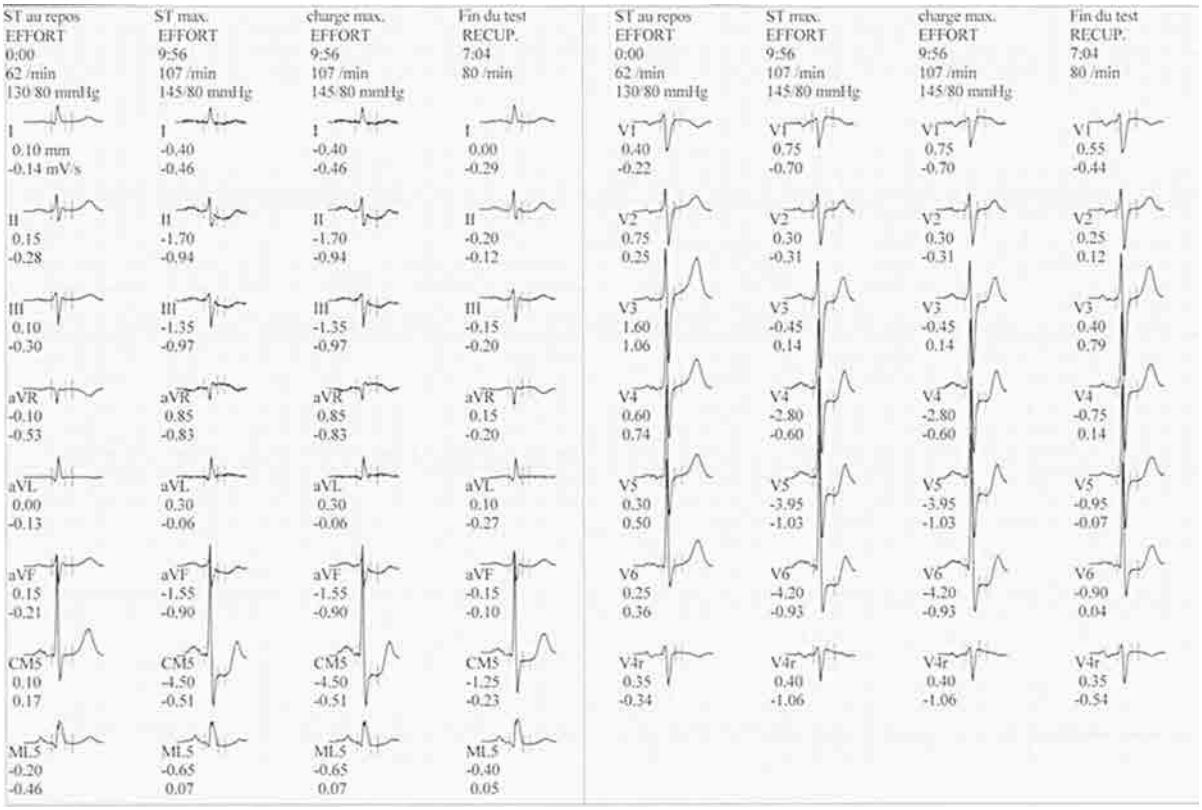


FIG. 2.5 **Test d'effort chez un sportif cycliste de 70 ans avec rétrécissement aortique ou RA (1,5 cm^2) asymptomatique.**
Insuffisance chronotrope (FCmax : 108 bpm, PAS : 11 à 13,5 mmHg). RA isolé ou coronaropathie associée ?

La valeur localisatrice de l'épreuve d'effort est très médiocre (sauf en cas de sus-décalage) et les dérivations latérales gauches ou la bipolaire CM5 (entre le haut du sternum et V5) sont les dérivations les plus sensibles à l'ischémie. Il existe une bonne corrélation entre l'importance de l'ischémie et la sévérité de la maladie coronaire ; la rapidité d'apparition et la lenteur de récupération du sous-décalage sont aussi des critères péjoratifs.

D'autres critères, essentiellement qualitatifs, ont été rapportés pour confirmer le diagnostic de coronaropathie. Les autres paramètres qui doivent être pris en compte dans le compte rendu final du test d'effort sont les suivants :

- performance réalisée par rapport à la théorique selon l'âge et le sexe ;
- profil chronotrope ;
- profil tensionnel ;
- présence d'arythmie et causes de l'arrêt (physiologiques ou pathologiques).

Protocoles d'effort

Les tests d'effort peuvent être réalisés sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant : ces derniers sont plus coûteux, encombrants, parfois bruyants, mais nécessaires aux déterminations des capacités aérobies des sportifs, pour les enfants mesurant moins de 1,30 m, ou certaines personnes ne sachant ou ne pouvant pédaler. Les prises tensionnelles, les prélèvements et la stabilité des tracés ECG sont cependant meilleurs sur bicyclette ergométrique.

Le protocole d'effort à utiliser varie selon les pathologies, le sexe et l'aptitude physique :

- chez les coronariens, des incréments de 30 W toutes les 2 ou 3 minutes pour les hommes et de 20 W toutes les 2 ou 3 minutes pour les femmes sont les plus recommandés ;

- des tests plus progressifs (*ramp test* ou incréments de 10 W/min) sont préférables chez les insuffisants cardiaques.

Sur tapis roulant, le test le plus utilisé est le protocole de Bruce (tableau 2.1). La durée idéale d'un test d'effort, notamment pour une détermination fiable du VO_2, est de 10 à 12 minutes. Ces tests d'effort sont parfois couplés à des explorations isotopiques de la viabilité, de l'ischémie et de la cinétique par échocardiographie sur des tables permettant de pédaler en position demi-assise, ou d'une mesure des gaz expirés (tests cardiopulmonaires).

Tableau 2.1

Protocole de Bruce sur tapis roulant.

Palier	Minutes	% pente	MPH	km/h	MET
1	3	10	1,7	2,7	4
2	3	12	2,5	4,0	7
3	3	14	3,4	5,5	10
4	3	16	4,2	6,8	13
5	3	18	5,0	8,0	15
6	3	20	5,5	8,9	18
7	3	22	6,0	9,7	21

MET : unité métabolique – *Metabolic Equivalent Task* ; 1 MET = 3,5 mL/kg/min ; MPH : miles par heure.

Indications et contre-indications [4]

Les indications des tests d'effort sont multiples car cet examen réalise un véritable banc d'essai physiologique ; l'évaluation fonctionnelle est objective, reproductible, participant aux décisions thérapeutiques médicamenteuses et chirurgicales. Les principales indications des tests d'effort sont représentées dans le tableau 2.2 ; elles concernent essentiellement le dépistage, la quantification de la sévérité d'une pathologie coronaire suspecte ou connue. C'est un examen de suivi indispensable, soit annuel, soit tous les 2 ans dans les dernières recommandations chez les coronariens stables, ou à 6 mois après revascularisation par angioplastie (évolutivité, recherche de resténose) ou pontage.

Tableau 2.2

Indications des tests d'effort.

Pathologie ou contexte	Buts
Coronaropathie	Dépistage dans les populations à risques (poste de sécurité, facteurs de risques) Bilan de douleurs thoraciques suspectes Suivi des coronariens connus Réadaptation
Insuffisance cardiaque	Évaluation fonctionnelle (VO), pronostic
Myocardiopathie	Évaluation fonctionnelle Risques rythmiques
Hypertension artérielle	Diagnostic, contrôle thérapeutique
Malaises	Recherche de trouble conductif, rythmique
Pacemaker	Réglages (seuils, capteurs, point 2/1, etc.)
Valvulopathies	Évaluation fonctionnelle
Rétrécissement aortique	Performance, ischémie, montée pression artérielle, arythmies
Cardiopédiatrie	Évaluation fonctionnelle
Médecine du sport	Sportifs de haut niveau

Les principales contre-indications sont les syndromes coronariens aigus, une pression artérielle de repos supérieure à 20/12 cmHg, l'insuffisance cardiaque non compensée, un bloc atrioventriculaire III acquis, les myocardites, les péricardites, les endocardites, les phlébites ou embolies pulmonaires, les dissections aortiques, les tumeurs ou thrombus intracardiaques.

Il existe d'autres indications à réaliser avec prudence : insuffisance cardiaque sévère compensée, rétrécissement aortique asymptomatique, antécédents rythmiques graves, tronc gauche connu non revascularisé, hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire élevée.

Les complications des épreuves d'effort respectant ces contre-indications sont cependant exceptionnelles (risque létal de 1/77 000 tests) : il s'agit essentiellement d'occlusions coronariennes aiguës sur plaques coronaires instables méconnues et de troubles du rythme ventriculaire [5] graves (cannalopathies, tachycardies ventriculaires polymorphes, etc.). Ce risque potentiel implique un environnement sécuritaire adapté aux recommandations des sociétés savantes.

Échanges gazeux à l'exercice [6]

La mesure des échanges gazeux à l'exercice, appelée également « test cardiopulmonaire », ou plus souvent « VO_2max » (bien que cette valeur soit loin de résumer les multiples paramètres et informations recueillies à l'exercice), s'est imposée en cardiologie en complément des tests d'effort classiques dans plusieurs indications, notamment diagnostiques et surtout pronostiques de l'insuffisance cardiaque, car plus objective que les classifications cliniques NYHA, les scores de qualité de vie ou le test de marche de 6 minutes.

Selon le principe de Fick, le VO_2 (débit de consommation en O_2 de l'organisme) est le produit du débit cardiaque par la différence artérioveineuse en oxygène. Le VO_2max est défini par un plateau de fin d'effort, témoignant du fait que malgré l'augmentation de la charge soutenue, la capacité maximale de transport et d'utilisation de l'oxygène capté est atteinte.

Ce débit maximal est voisin de 50 mL/kg/min chez l'homme vers 20 ans (un peu moins chez la femme) ; ces valeurs, qui diminuent inexorablement avec l'âge, restent largement fonction du potentiel génétique, de l'entraînement, de la masse graisseuse et surtout de toute pathologie affectant la captation, le transport et l'utilisation périphérique de l'oxygène.

Paramètres mesurés et calculés

Le pneumotacographe (sur les premières machines, remplacé de nos jours par un débitmètre à turbine) mesure le volume de gaz expiré par le sujet : cette ventilation pulmonaire expiratoire (VE) est exprimée en L/min et en unité BTPS. Des analyseurs déterminent « cycle à cycle » sa composition en oxygène (FEO_2) et CO_2 ($FECO_2$) *via* un tube permapur asséchant ; la fréquence respiratoire, en cycles/mn, permet d'après la ventilation pulmonaire expiratoire de mesurer le volume courant (VT). La fiabilité des mesures recueillies est conditionnée par un étalonnage soigneux des analyseurs en O_2 et CO_2 de l'appareil (à partir d'une bouteille étalon contenant ces gaz à concentration prédéfinie) et d'une mesure (réelle ou théorique) des concentrations de l'air ambiant ; le calibrage préalable du débitmètre est également essentiel. Une mesure avant l'effort des conditions environnementales (pression barométrique, température ambiante et hygrométrie), permet la mesure des paramètres en unité ATPS, et leur expression en unité BTPS ou STPD.

La consommation d'oxygène (VO_2 en L/min – en unité STPD – ou en mL/kg/min) et la production de CO_2 (VCO_2) en L/min – STPD – sont calculées car le volume inspiré n'est généralement pas mesuré et n'est pas égal au volume expiré. Le rapport VCO_2/VO_2 calculé à la bouche est le quotient d'échanges gazeux respiratoire (RER : *Respiratory Exchange Ratio*) souvent assimilé au quotient respiratoire QR (qui est l'expression de ce rapport dans les tissus) : de 0,8 au repos dans des conditions d'alimentation standard, il est voisin de 1 au seuil ventilatoire, avoisine 1,15 au maximum de l'effort et continue à augmenter dans les premières minutes de la récupération.

Les équivalents ventilatoires VE/VO_2 et VE/VCO_2 sont des indices de l'efficacité ventilatoire (nombre de litres d'air nécessaire à produire 1 L de CO_2 et consommer 1 L d'oxygène).

Le pouls d'oxygène VO_2/FC (fréquence cardiaque) reflète très indirectement le volume d'éjection systolique.

Les analyseurs rapides utilisés actuellement permettent également des mesures précises en fin d'expiration, notamment du CO_2 expiré ($ETCO_2$) ; ce paramètre permet ainsi d'apprécier indirectement à l'effort l'espace mort (VD) et la ventilation alvéolaire (VA) ; des prélèvements réguliers, et surtout au pic de l'effort, de sang capillaire artérialisé (au doigt ou au lobe de l'oreille) permettent la détermination conjointe de l'hématose sanguine, complétée parfois par une cinétique des lactates (en microméthode ou par prélèvements veineux), essentiellement en médecine du sport.

Tous les tests d'effort cardiopulmonaires doivent être précédés d'une exploration fonctionnelle respiratoire à l'embout buccal (mesures de la capacité vitale forcée, de la courbe débit/volume et du VEMS). Cette évaluation fonctionnelle pulmonaire *a minima* permet la programmation idéale des incréments du test d'effort qui doit durer de 10 à 12 minutes pour une détermination précise du VO_2max ; elle guide aussi l'interprétation ultérieure du test d'effort (appréciation notamment de la réserve ventilatoire VMM [estimée par la différence 35 × VEMS – VE], qui peut être diminuée à moins de 30 % dans certaines pathologies pulmonaires).

On apprécie à l'effort la cinétique d'évolution de tous ces paramètres (fig. 2.6) : ainsi le VO_2, voisin de 3,5 mL/kg/min au repos, augmente linéairement d'environ 11 mL/W chez les sujets sains. Les modifications biochimiques (lactates) et la cinétique ventilatoire (ventilation pulmonaire expiratoire et VCO_2 par rapport à VO_2) définissent des seuils, de signification physiologique discutée, qui objectivent les capacités fonctionnelles sous-maximales des sujets, ainsi que les capacités aérobies, dont la puissance et la vitesse maximales aérobie – charge et vitesse soutenues au début du plateau du VO_2max – permettant une planification des entraînements (en réadaptation ou chez les sportifs). Schématiquement, le premier seuil ventilatoire, appelé abusivement « seuil anaérobie », correspond à une augmentation de VCO_2 et de ventilation pulmonaire expiratoire par rapport à la consommation d'oxygène. Une seconde inflexion de la ventilation globale qui devient proportionnellement supérieure à la production de CO_2, correspond au deuxième seuil, mieux visible chez les sujets sains ou sportifs que chez les insuffisants cardiaques ; la détermination des seuils est aidée par le nadir des équivalents ventilatoires pour l'oxygène (premier seuil) et le CO_2 (deuxième seuil).

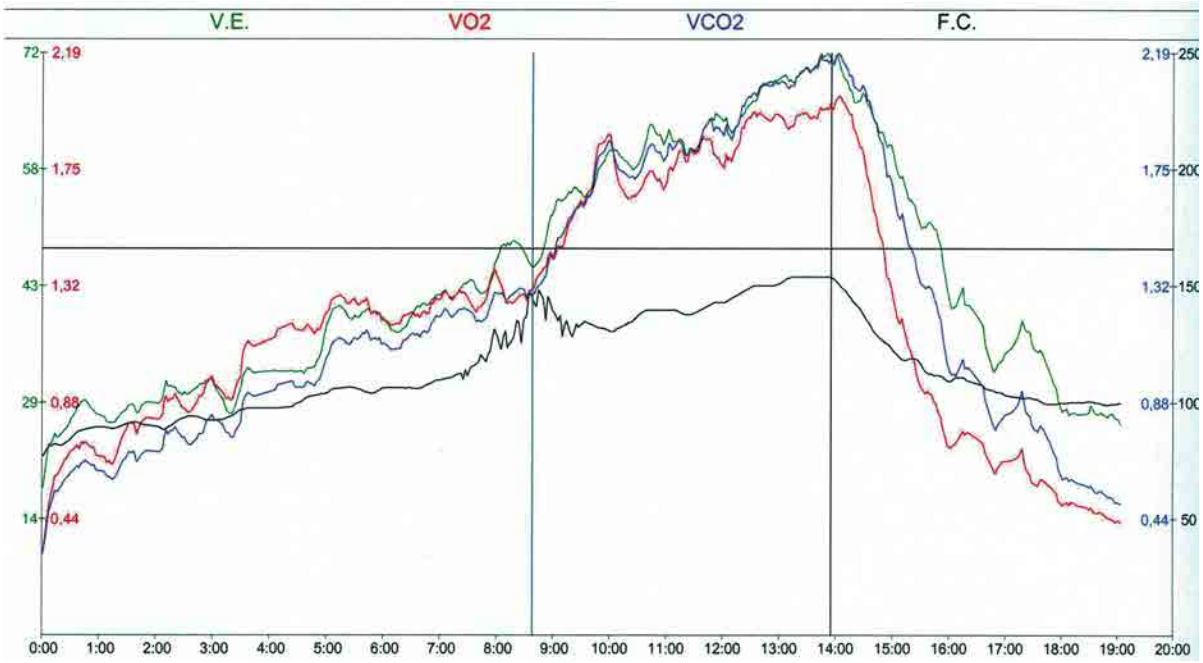


FIG. 2.6 **Détermination du seuil ventilatoire selon les cinétiques de VE, VCO_2 et VO_2.**

Interprétation

L'interprétation d'un test d'effort cardiopulmonaire relève d'une démarche systématique, rigoureuse et séquentielle. L'étape initiale doit valider la pertinence des valeurs rapportées (calibration correcte, maximalité physiologique ou limitation pathologique de l'effort). Ainsi, la valeur du VO_2max suppose un plateau terminal (plafonnement malgré une augmentation de la charge soutenue, un QR > 1,15 et une lactatémie > 8 mmol/L associés à une fréquence maximale théorique atteinte). En pathologie, on n'observe souvent chez les cardiaques qu'un pic de VO_2max sans atteindre ces paramètres de maximalité théorique.

Secondairement, on évalue les étapes limitantes possibles, selon les paramètres mesurés ou calculés ; elles peuvent être d'origine cardiaque, pulmonaire, musculaire ou liées au système de transport et souvent associées.

De nombreux organigrammes ont été proposés pour une interprétation du test cardiopulmonaire dans un esprit de simplification (fig. 2.7). Une démarche analytique successive des facteurs limitants possibles, d'ordre cardiologique (tels que l'évolution chronotrope, tensionnelle, du pouls d'oxygène ou de la pente VO_2/charge soutenue, etc.), ventilatoire (réserve ventilatoire, désaturation à l'effort, etc.), etc. semble préférable, au terme de laquelle une synthèse des anomalies observées permettra d'émettre des hypothèses physiopathologiques et d'orienter le diagnostic.

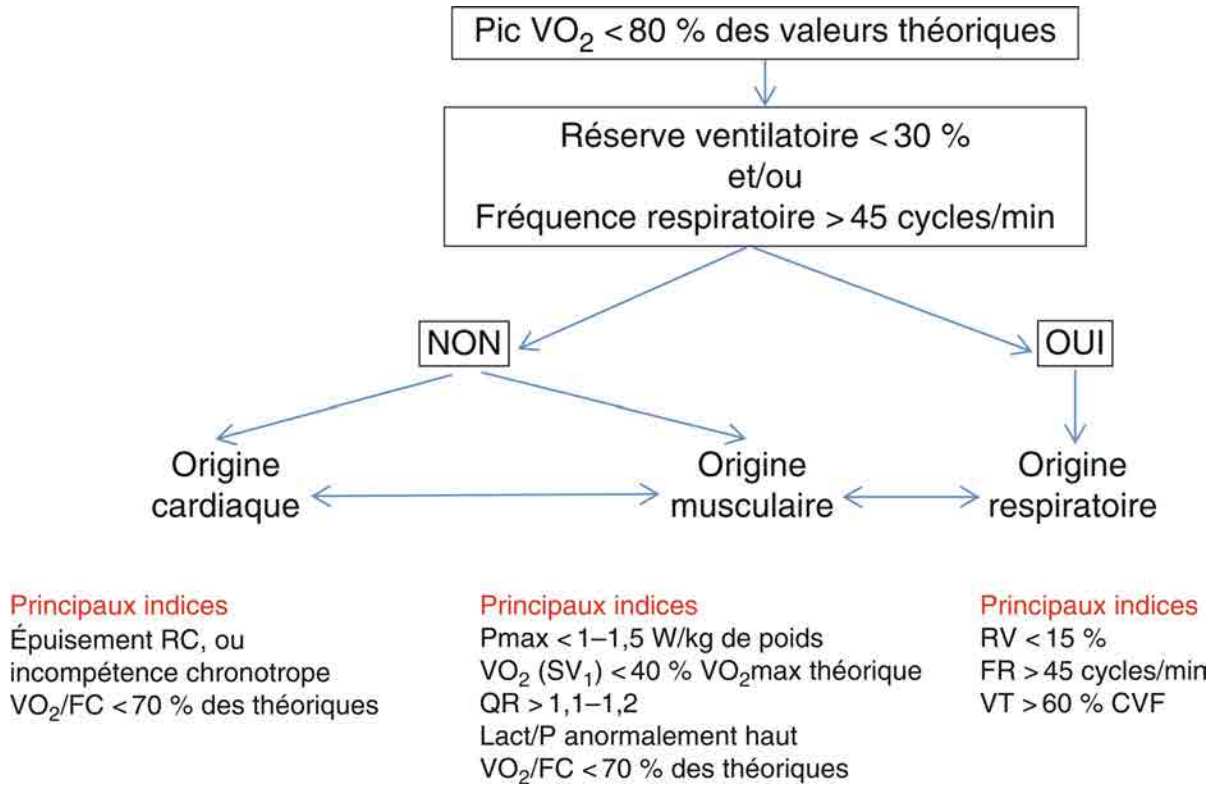


FIG. 2.7 Arbre diagnostique simplifié orientant sur l'origine d'une limitation fonctionnelle.
CVF : capacité vitale forcée ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; P : puissance ; QR : quotient respiratoire ; RC : réserve chronotrope ; RV : réserve ventilatoire ; SV1 : seuil ventilatoire 1 ; VO_2 : consommation d'oxygène ; VT : volume courant.

Principales indications

Initialement très utilisés en médecine du sport pour objectiver les capacités aérobies, guider et suivre les effets de l'entraînement des sportifs, ces tests cardiopulmonaires guident de plus en plus également les réentraînements à l'effort des cardiaques (après infarctus, revascularisation, ou dans l'insuffisance cardiaque) essentiellement par la détermination précise du premier seuil ventilatoire (c'est à ce niveau de fréquence cardiaque ou de charge que sont fixés les réentraînements continus classiques en réadaptation).

Le test cardiopulmonaire est utile dans de nombreux protocoles d'évaluation thérapeutique médicamenteuse ou prothétique ; en recherche clinique, il peut être utilisé également pour une détermination non invasive du débit cardiaque (technique de *rebreathing* ou d'utilisation de gaz neutres) ou le dépistage du mal aigu des montagnes (modifications ventilatoires et désaturation au repos et à l'effort sous-maximal lors d'une inhalation de FiO_2 à 11,5 %).

Cet examen aide surtout à préciser l'origine d'une limitation fonctionnelle et notamment de la dyspnée, qui peut être mixte (pulmonaire, cardiaque ou musculaire par déconditionnement ou myopathie, etc.).

C'est une mesure objective et reproductible permettant une analyse de la capacité d'effort, de ses facteurs limitants (central ou périphérique) et un suivi régulier dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires ; la détermination du pic de VO_2 et des équivalents ventilatoires sont des facteurs pronostiques majeurs dans l'insuffisance cardiaque, qu'elle soit primitive ou ischémique, participant ainsi notamment aux décisions de transplantation cardiaque.

Échocardiographie doppler

Pascal Nhan, Laurie Soulat-Dufour, Stéphane Ederhy, Ariel Cohen

L'échocardiographie doppler, quelle que soit sa modalité ou la fenêtre utilisée, transthoracique ou transœsophagienne, est devenue un outil indispensable dans la démarche diagnostique du médecin confronté à une interrogation concernant la présence d'une cardiopathie [7, 8]. Elle est le prolongement naturel de l'examen clinique en permettant à la fois le diagnostic, la stratification du risque, la prise en charge et le suivi du patient. Méthode peu invasive, disponible, répandue et accessible, son apport est constant quelle que soit la pathologie cardiaque envisagée, que celle-ci soit au premier plan ou recherchée de façon systématique lors de l'exploration d'un symptôme ou d'une affection générale (tableau 2.3) [9]. Plus récemment, l'échocardiographie transœsophagienne a pris une place essentielle dans les salles de cathétérisme pour guider les interventions structurales percutanées, notamment valvulaires [10, 11].

Tableau 2.3

Synthèse des principales modalités de l'échocardiographie : indications et contre-indications [12].

Technique	Indications	Contre-indications
Échocardiographie transthoracique	Caractérisation des structures cardiovasculaires, évaluation des fonctions systoliques et diastoliques ventriculaires	Aucune
Échocardiographie transœsophagienne	Pathologies valvulaires (dysfonction des prothèses valvulaires, endocardites infectieuses, autres valvulopathies), thrombus et tumeurs atriales pathologies de l'aorte thoracique, pathologies du septum interatrial, exploration d'une embolie artérielle périphérique ou d'un accident vasculaire cérébral, examen peropératoire (corrections chirurgicales, interventions structurales percutanées sur le septum interatrial, l'auricule ou les valves) ou en milieu de réanimation	***Absolues :*** dysphagie non explorée, pathologie œsophagienne avérée (chirurgie récente, néoplasie, sténose, diverticule, fistule, varice œsophagienne), irradiation médiastinale, refus de l'examen ***Relatives :*** instabilité hémodynamique ou respiratoire, pathologie cervicale sévère, non à jeun (sauf en cas de suspicion de dissection aortique)
Échocardiographie de contraste	Amélioration de la visualisation de l'endocarde, de l'évaluation des volumes et de la fonction du ventricule gauche. Meilleure caractérisation de certaines anomalies ventriculaires gauches : cardiomyopathie hypertrophique, non-compaction, thrombus apical, pseudo-anévrisme Amélioration de la visualisation de l'endocarde en échographie de stress	Allergie aux agents de contraste, pour le Sonovue® (hexafluorure de soufre) : contre-indication dans les 7 jours suivant un événement coronaire, insuffisance cardiaque aiguë, shunt droite-gauche, hypertension pulmonaire sévère, hypertension systémique non contrôlée
Échocardiographie de stress (échocardiographie d'effort, échocardiographie de stress pharmacologique)	Recherche d'une ischémie myocardique, recherche d'une viabilité (dobutamine), stratification du risque coronaire	***Communes :*** instabilité clinique (angor instable, insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle non contrôlée ≥ 220/120 mmHg, hypotension artérielle systolique < 100 mmHg), sténose significative du tronc commun ***Échocardiographie d'effort :*** conditions physiques limitant l'effort (artériopathie oblitérante des membres

Technique	Indications	Contre-indications
		inférieurs symptomatique, coxarthrose, gonarthrose, etc.) ***Échocardiographie sous dobutamine :*** troubles du rythme ventriculaire, rétrécissement aortique serré (fortes doses) ***Échocardiographie sous dipyridamole :*** asthme traité, troubles de la conduction atrioventriculaire de haut degré ***Atropine :*** glaucome, antécédents documentés d'atropinisme, adénome prostatique, sténose du pylore

Modalités de l'imagerie par échocardiographie

Les ultrasons sont des vibrations mécaniques émises par un cristal piézoélectrique ayant la propriété de transformer un signal électrique en signal acoustique, et inversement. Les fréquences utilisées en échocardiographie chez l'adulte sont de 2,5 à 5 MHz pour l'échocardiographie transthoracique et 5 à 7,5 MHz pour l'échocardiographie transœsophagienne (capteurs à larges bandes de fréquence). Les variations d'impédance acoustique sur la trajectoire des ondes ultrasonores permettent la traversée du milieu par une partie du faisceau d'ultrasons et la réflexion de l'autre partie qui est captée par le transducteur, aboutissant à la formation de l'image. L'absence de réflexion (par exemple en cas de présence d'air) empêche la formation de l'image.

L'imagerie monodimensionnelle est représentée par le mode TM (temps mouvement), qui permet de visualiser sur un déroulement du cycle cardiaque les structures rencontrées par les ultrasons sur une trajectoire rectiligne (tableau 2.4). L'image bidimensionnelle est obtenue par des capteurs électroniques qui juxtaposent des lignes construites les unes après les autres grâce à un balayage, permettant la reconstruction d'une image anatomique en mouvement. L'acquisition d'un plan d'ultrasons définit ainsi l'imagerie bidimensionnelle, et l'acquisition de plans orthogonaux (ainsi que tous les plans intermédiaires par simple rotation de la sonde) donne accès à une analyse dans les trois dimensions de l'espace. Plus récemment, des capteurs matriciels contenant jusqu'à 3 000 éléments piézoélectriques permettent l'acquisition d'un volume pyramidal d'ultrasons (et non plus d'un seul faisceau plan) en temps réel, avec la possibilité secondaire de reconstructions *offline* des différentes structures cardiaques.

Tableau 2.4

Synthèse des principales techniques accessibles en échocardiographie doppler : avantages, limites et applications [12, 13].

Technique	Avantages	Limites	Applications
Échocardiographie monodimensionnelle (mode TM : temps mouvement)	Bonne résolution spatiotemporelle	Absence de repérage par une image anatomique	Dimensions du ventricule gauche (épaisseurs des parois antéroseptale et inférolatérale, diamètre ventriculaire télédiastolique et télésystolique) Calcul de la masse ventriculaire gauche Variation respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure Évaluation de la fonction systolique ventriculaire droite (TAPSE)
Échocardiographie bidimensionnelle (2D)	Bonne résolution spatiale, image anatomique, possibilité de zoomer sur une structure d'intérêt	Résolution temporelle inférieure à celle du mode TM	Applications nombreuses Anatomie valvulaire et des cavités cardiaques Évaluation de la cinétique segmentaire du ventricule gauche, du ventricule droit Anatomie du péricarde Dimensions de l'aorte ascendante et visualisation de l'artère pulmonaire Recherche de masse intracardiaque Etc.

Technique	Avantages	Limites	Applications
Échocardiographie tridimensionnelle (3D)	– *Mode 3D temps réel :* acquisition d'un volume pyramidal de 30 × 60° – *Mode zoom 3D :* zoom sur une zone d'intérêt avec optimisation de l'analyse 3D de la structure étudiée – *Mode volume total :* acquisition large du secteur avec une résolution spatiale optimale et une haute résolution temporelle (> 30 Hz)	En cas d'enregistrement multibattement, artefacts possibles liés à la respiration et aux mouvements du patient, ou à une arythmie	Volumes et fractions d'éjection ventriculaires gauche et droite Évaluation des valvulopathies mitrales et aortiques Procédures cardiologiques percutanées
Doppler pulsé	Localisation précise du flux et mesures le long du faisceau d'onde (volume de mesure). Enregistrement des flux à faibles vélocités (< 1,5 m/s)	Flux à haute vélocité non évaluables en raison d'un phénomène d'ambiguïté de flux, appelé repliement spectral (ou *aliasing*)	Applications multiples Mesure des débits aortique et pulmonaire Analyse du flux transmitral (onde E, onde A), du flux des veines pulmonaires, des veines sus-hépatiques, au niveau de l'isthme aortique Etc.
Doppler continu	Mesure des flux à hautes vélocités, rapport signal du bruit optimal	Pas de discrimination en profondeur des flux sanguins	Évaluation des gradients transvalvulaires Estimation des pressions pulmonaires sur le flux d'insuffisance tricuspide Calcul de la surface d'orifice régurgitant et du volume

Technique	Avantages	Limites	Applications
			régurgitant des fuites valvulaires Etc.
Doppler couleur	Cartographie en deux dimensions des flux sanguins et de leur direction Couplage avec le mode bidimensionnel, mais également avec le mode TM	Faible résolution spatiale et temporelle Pour des vitesses élevées, erreurs d'estimation possibles des vitesses avec apparition du phénomène d'*aliasing*	Évaluation semi-quantitative des régurgitations valvulaires et des shunts intracardiaques Repérage des gros vaisseaux
Doppler tissulaire : vélocités et déplacement myocardiques	Excellente résolution temporelle (< 4 ms) avec une bonne résolution dans la détection des pics de vélocité	Analyses dépendantes de l'angle d'incidence des ultrasons, existence d'une limite maximale de vitesse détectable inversement proportionnelle à la profondeur du champ ultrasonore et à la fréquence centrale du transducteur, absence d'information sur la déformation myocardique régionale	Caractérisation tissulaire (hypertrophie, infiltration myocardique, etc.) Étude des pressions de remplissage ventriculaire gauche, de la fonction ventriculaire gauche, de la fonction diastolique ventriculaire droite Évaluation de l'asynchronisme cardiaque Etc.
2D *strain* ou *speckle tracking imaging* : vitesse de déformation et déformation myocardiques relatives	Méthode reproductible et indépendante de l'angle d'incidence des ultrasons	Valeurs normales de la déformation myocardique dépendantes de nombreux paramètres, dont le constructeur d'appareil d'échographie utilisé	Dépistage précoce d'une dysfonction myocardique infraclinique Autres applications en cours d'évaluation : valvulopathies, amylose cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique Etc.

Modalités des techniques doppler [12, 13]

Les hématies circulantes représentent une interface mobile pour le faisceau ultrasonore. La différence de fréquence entre le faisceau incident et le faisceau revenant au capteur après réflexion par les hématies est proportionnelle à la vitesse de ce flux. Cette variation de fréquence définit l'effet doppler, dont l'utilisation dans ses différentes modalités (continu, pulsé, couleur, tissulaire) a donné accès à l'exploration hémodynamique non invasive des flux intracardiaques et pariétaux.

- Le principe du **doppler continu** réside dans l'émission et la réception en continu d'ultrasons, le spectre recueilli résultant de la sommation des vitesses de tous les éléments stimulés sur le trajet du faisceau ultrasonore. Il permet la mesure de vitesses élevées au prix d'une absence de discrimination en profondeur.
- Le **doppler pulsé** repose sur l'alternance d'une phase d'émission d'impulsions de durée brève, et d'une phase de réception. Il permet d'enregistrer les flux à basses vitesses (< 1,5 m/s) et de mesurer des vitesses à des localisations précises, appelées volumes d'échantillonnage. Mais, du fait du caractère pulsé de l'émission, la mesure des vitesses élevées est impossible en raison d'un phénomène d'ambiguïté sur la mesure des hautes vitesses, appelé repliement spectral ou *aliasing*.
- Le **doppler couleur** permet de construire, en temps réel, une cartographie en deux dimensions des flux sanguins et de leur direction.
- Enfin, le **doppler tissulaire** donne accès à l'analyse des vitesses intramyocardiques et il est traité dans la dernière partie du chapitre 2.

Quel que soit le mode doppler utilisé, un alignement proche de 0° entre le faisceau ultrasonore et les différents flux est indispensable pour garantir une mesure précise des vitesses. Par convention, les flux qui se rapprochent du capteur sont de couleur rouge en doppler couleur et présentés en positif en modes pulsé et continu. Les flux qui s'éloignent du capteur sont de couleur bleue et présentés en négatif en modes pulsé et continu. Le caractère laminaire ou turbulent des flux peut être distingué par le doppler pulsé. Lorsqu'un flux est laminaire, les globules rouges traversant le volume de mesure ont sensiblement la même vitesse, le spectre doppler obtenu est donc « vide », constitué d'une bande de fréquence étroite. Un flux turbulent est caractérisé par une grande dispersion des vitesses, la bande de fréquence est donc large et le spectre enregistré est « plein ». En doppler couleur, un flux turbulent apparaît en mosaïque.

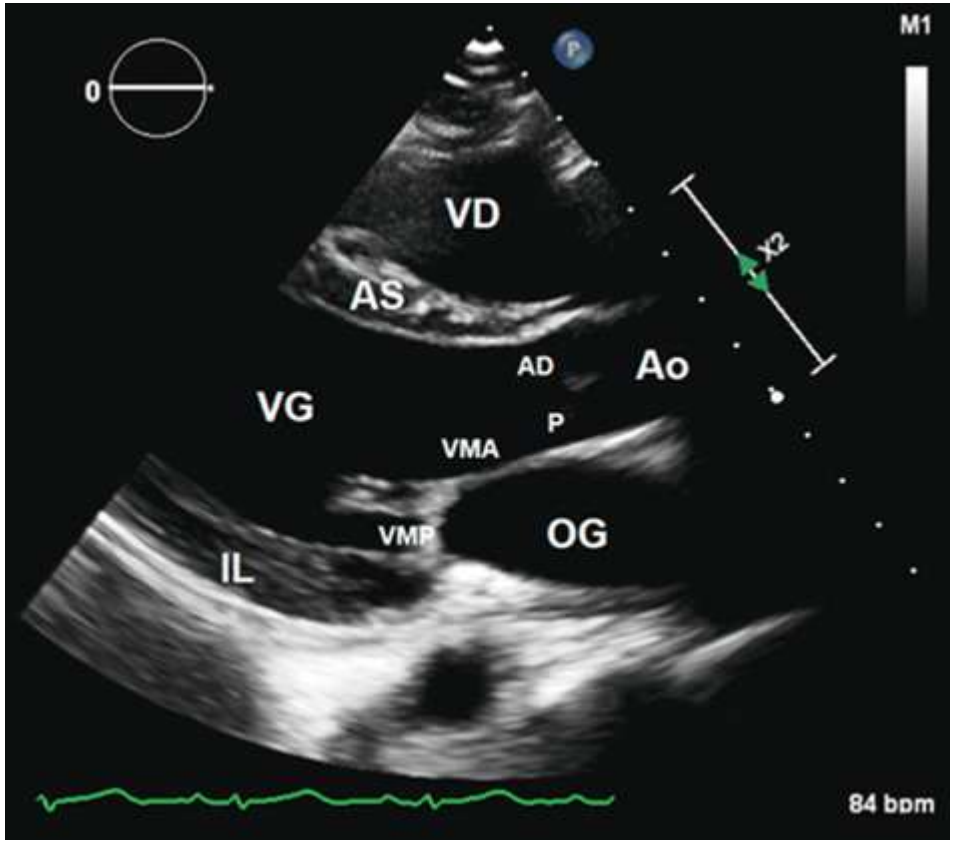
Fenêtre d'exploration et acquisition

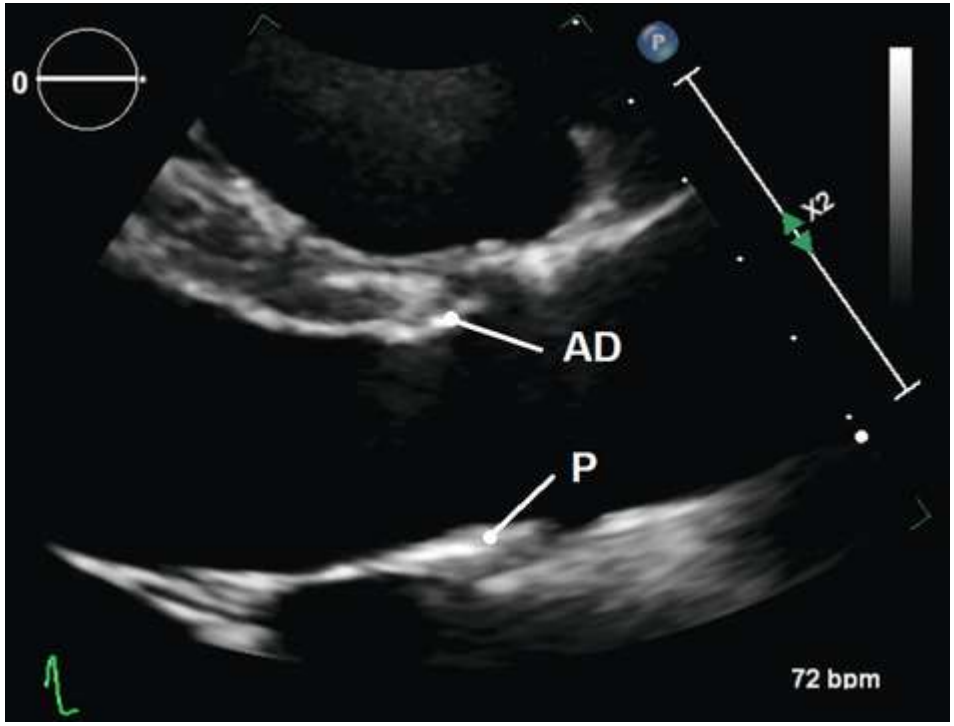
Échocardiographie transthoracique

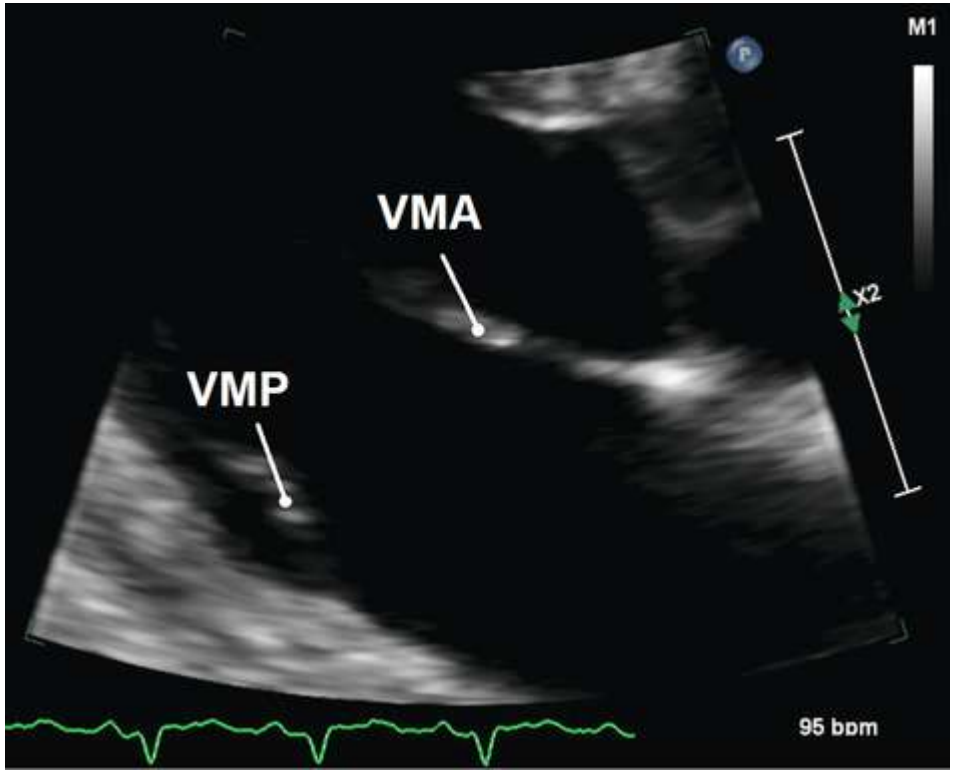
Lors d'une échocardiographie transthoracique, le patient est installé en décubitus latéral gauche, la sonde est appliquée sur le thorax en différentes fenêtres, donnant ainsi les incidences échographiques standardisées (tableau 2.5). Les limites de l'échocardiographie transthoracique tiennent à l'atténuation du faisceau d'ultrasons par les structures osseuses, graisseuses ou aériques, à la faible résolution (rendant difficile l'exploration des petites structures) et aux difficultés d'évaluation des structures éloignées du capteur (massifs atriaux, aorte thoracique).

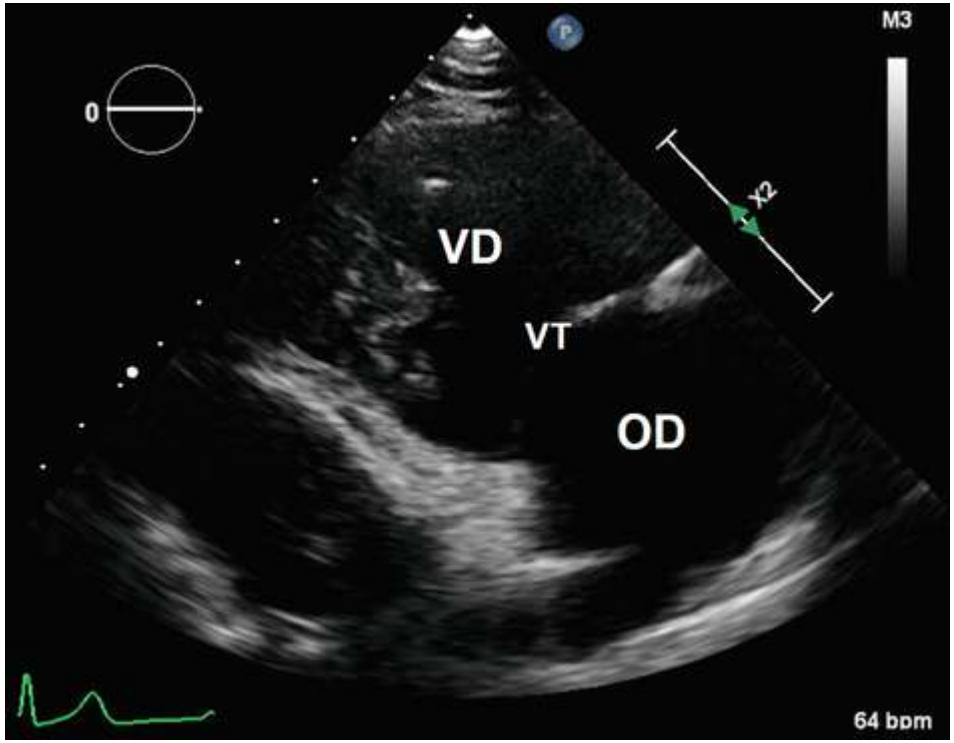
Tableau 2.5

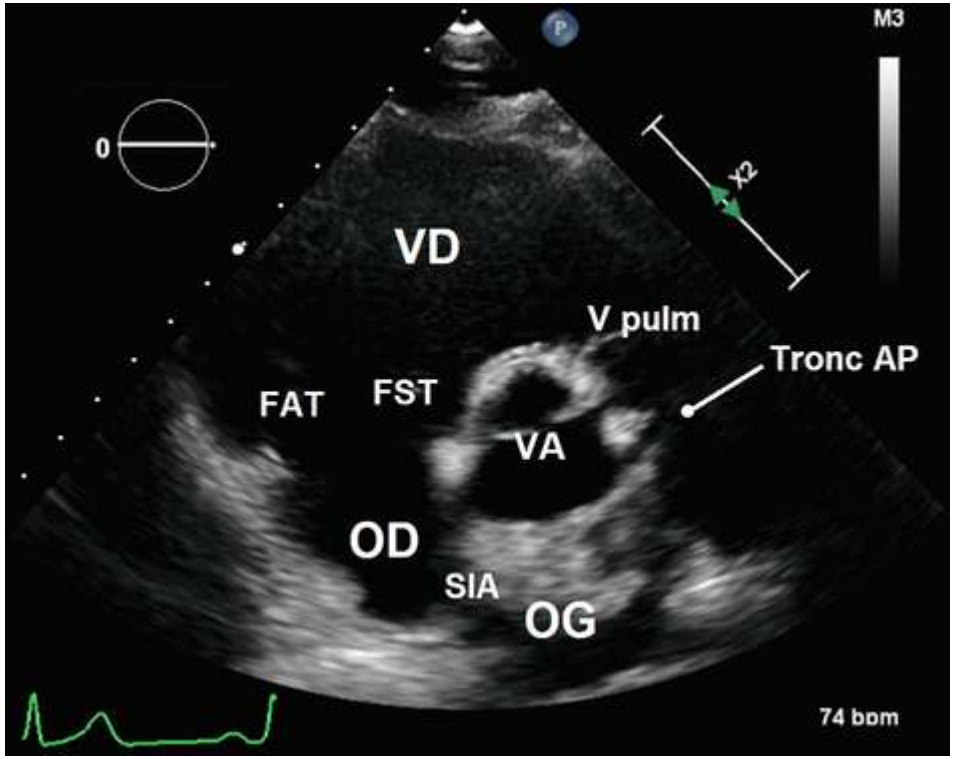
Images légendées d'échocardiographie doppler par voies transthoracique et transœsophagienne, et exemples d'applications cliniques.

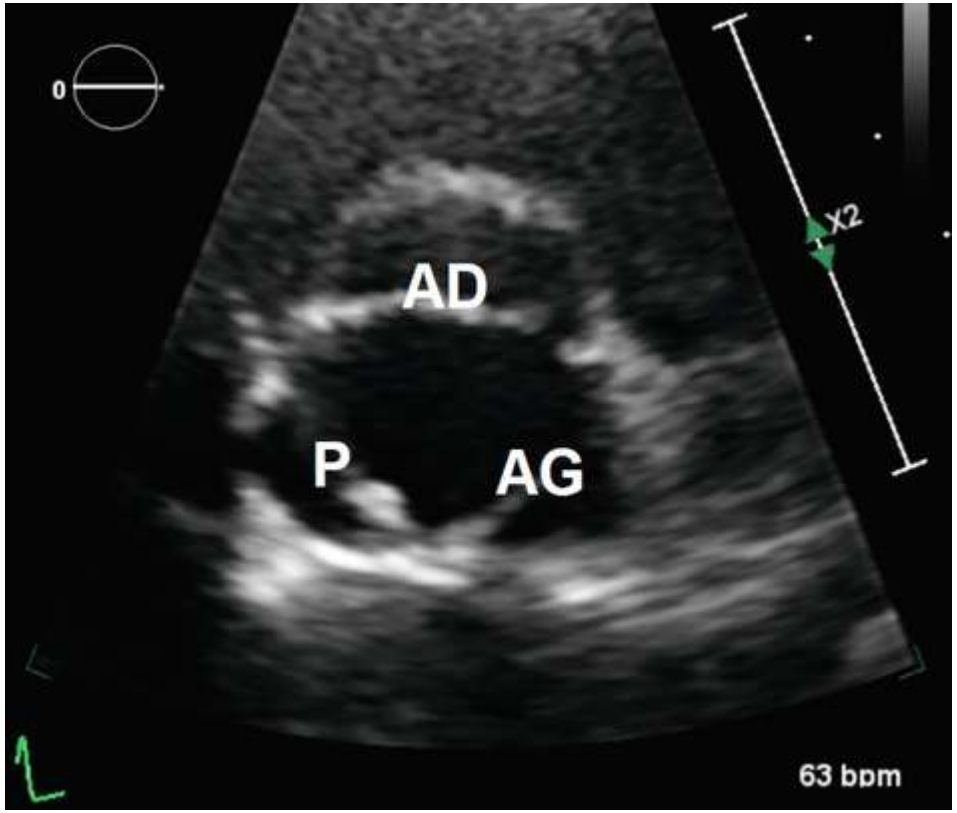
Image bidimensionnelle	Structures visualisés	Applications
Coupe parasternale gauche grand axe		
	**OG** **VG :** – paroi antéroseptale (AS) – paroi inférolatérale (IL) **Valve mitrale, feuillets :** – antérieur (VMA) – postérieur (VMP) **Valve aortique, cusps :** – antérodroite (AD) – postérieure (P) **Ao** **VD**	**VG :** – Épaisseur et cinétique des parois – h/R – Calcul de la masse VG – DTDVG, DTSVG **VD :** – diamètre chambre de chasse proximale – paroi antérieure : épaisseur, cinétique **Péricarde :** aspect, épanchement **Valve mitrale, valve aortique, aorte thoracique ascendante :** *cf.* ci-dessous
Coupe parasternale gauche grand axe avec zoom sur la valve aortique		

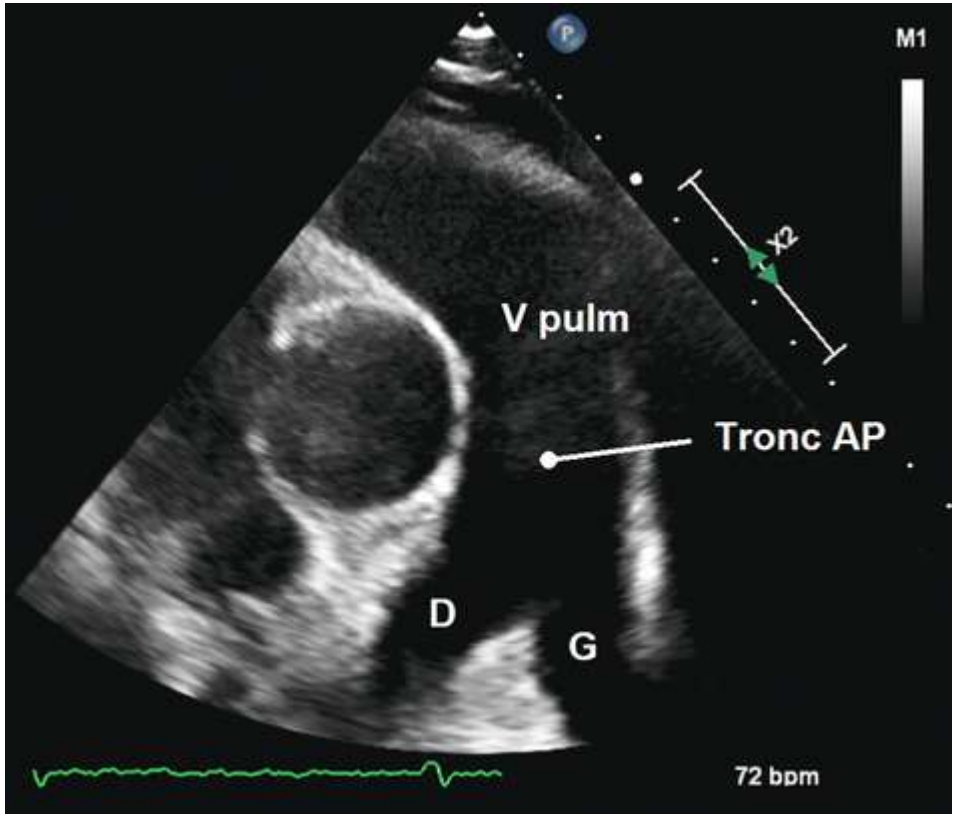
	**Chambre de chasse VG** **VA, cusps :** – antérodroite (AD) – postérieure (P) **Aorte thoracique ascendante**	**Chambre de chasse VG :** calcul du débit cardiaque, évaluation d'une sténose aortique (équation de continuité) **VA :** aspect des cusps, mobilité, calcifications, masses, fuite **Aorte thoracique ascendante :** diamètres, calcifications, athérome, dissection
Coupe parasternale gauche grand axe avec zoom sur la valve mitrale		

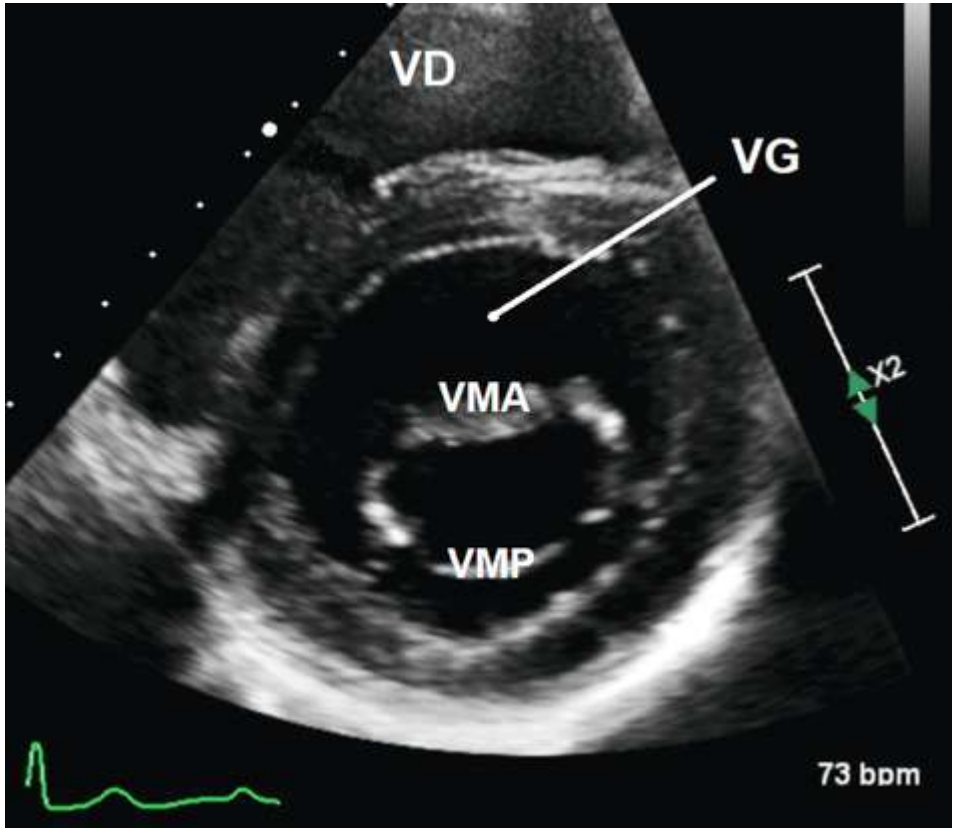
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VM, feuillets :
– antérieur (VMA)
– postérieur (VMP)
Appareil sous-valvulaire : cordages, piliers (non visualisés sur cette image)</td>
<td>VM : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
Anneau mitral : diamètre, calcification, abcès
Appareil sous-valvulaire : aspect et longueur des cordages, masses, etc.</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche grand axe centrée sur les cavités droites</td>
</tr>
</table>

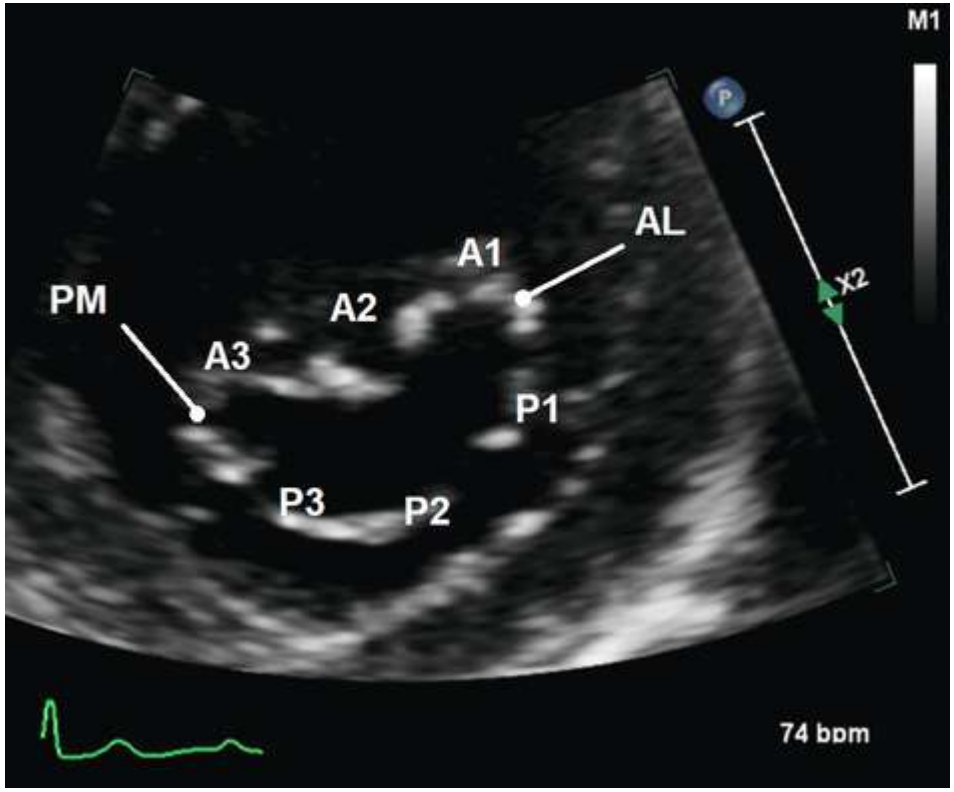
	**VD** **OD** **VT**	**VT :** aspect, mobilité, masses, fuite **OD :** masse, matériel intracardiaque (sondes de pacemaker, cathéter)
Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur la valve aortique		

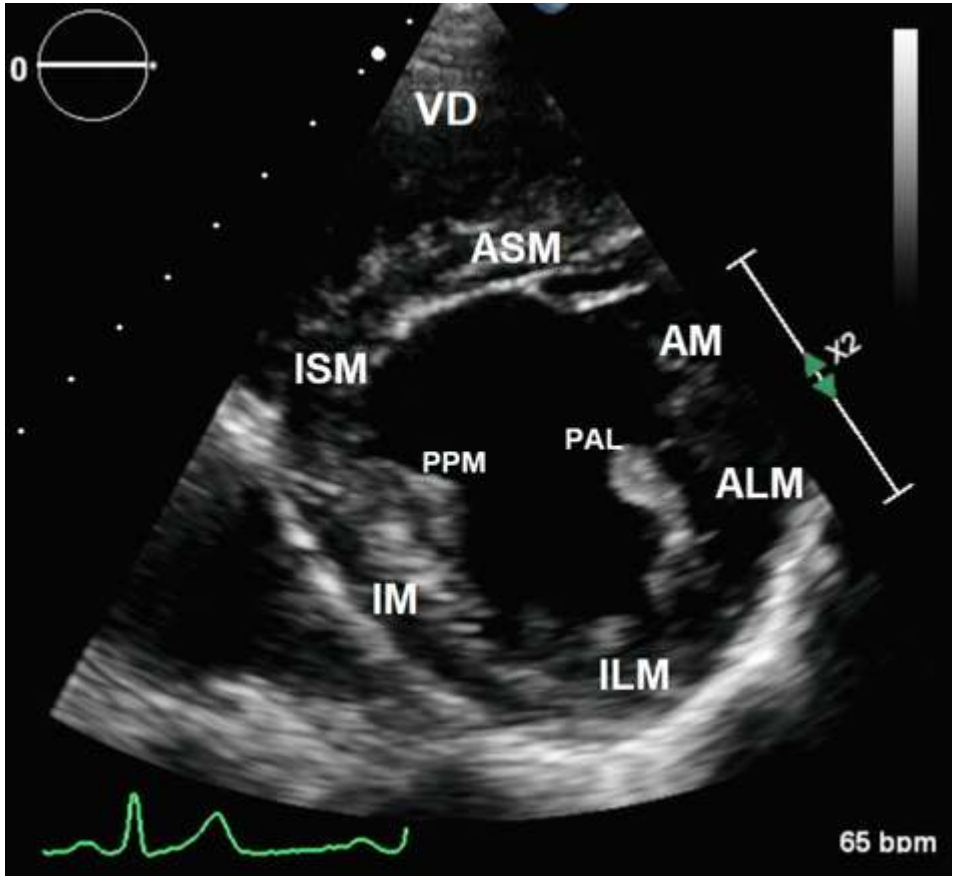
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
 SIA
 OD
 VT :
 – feuillet septal (FST)
 – feuillet antérieur (FAT)
 VD
 VA
 V pulm
 Tronc AP</td>
<td>SIA : shunt, ASIA
 OD : masse, matériels
 VT et V pulm : aspect, mobilité, masses, fuite
 VD : diamètres chambre de chasse proximale et distale (DVDA ?)
 VA : cf. ci-dessous</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche petit axe avec zoom sur la valve aortique</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VA, cusps :
– antérodroite (AD)
– antérogauche (AG)
– postérieure (P)</td>
<td>VA : aspect, mobilité, nombre de cusps, nombre de commissures, masses, calcifications, localisation de l’origine d’une fuite</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur le tronc artériel pulmonaire</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>V pulm
Tronc AP
Artères pulmonaires gauche (G) et droite (D)</td>
<td>Tronc AP : diamètre, thrombus
Artères pulmonaires : thrombus</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur la valve mitrale</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VG
 VM
 VM, feuillets :
 – antérieur (VMA)
 – postérieur (VMP)</td>
<td>SIV : septum paradoxal
 VG : cinétique segmentaire
 VM : cf. ci-dessous</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche petit axe avec zoom sur la valve mitrale</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VM, feuillets :
– feuillet antérieur : A1, A2, A3
– feuillet postérieur : P1, P2, P3
– commissure antérolatérale (AL)
– commissure postéromédiane (PM)</td>
<td>VM : aspect, mobilité, calcifications, masses
Fuite mitrale : localisation de l’origine du jet, mécanisme (prolapsus, perforation, etc.)
Sténose mitrale : mécanisme, calcifications, fusions commissurales (en faveur d’une origine rhumatismale), quantification par planimétrie</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur les segments moyens du ventricule gauche</td>
</tr>
</table>



VD

VG, segments :
- antéromédian (AM)
- antéro-latéro-médian (ALM)
- inféro-latéro-médian (ILM)
- inféromédian (IM)
- inféro-septo-médian (ISM)
- antéro-septo-médian (ASM)

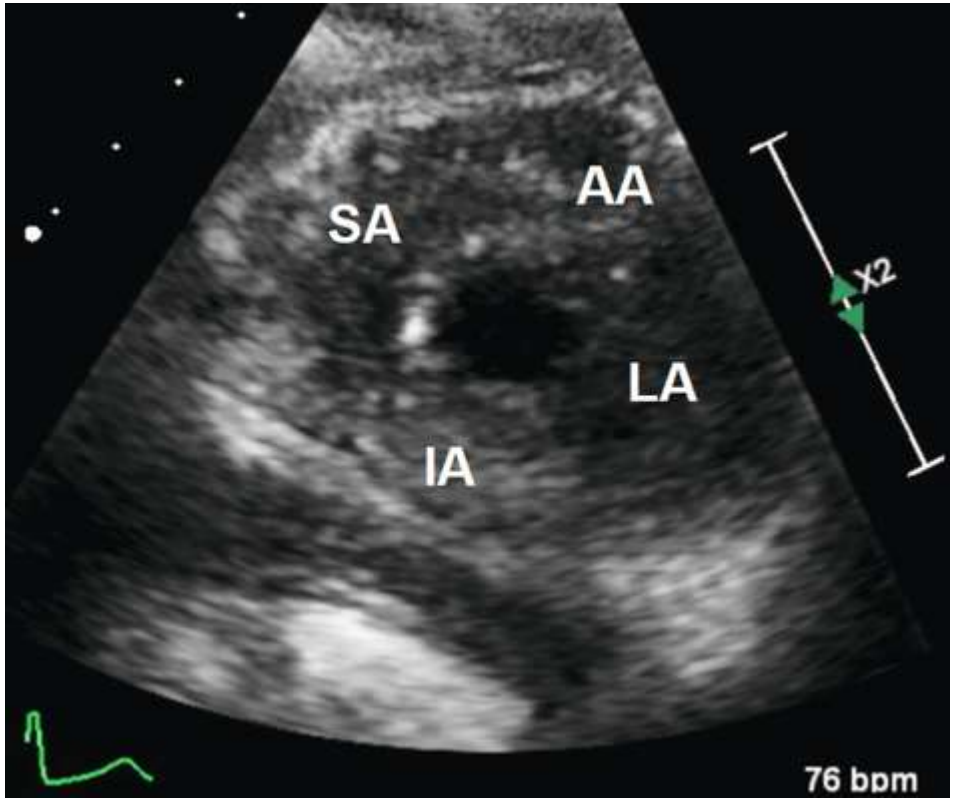
Piliers de la valve mitrale :
- antérolatéral (PAL)
- postéromédian (PPM)

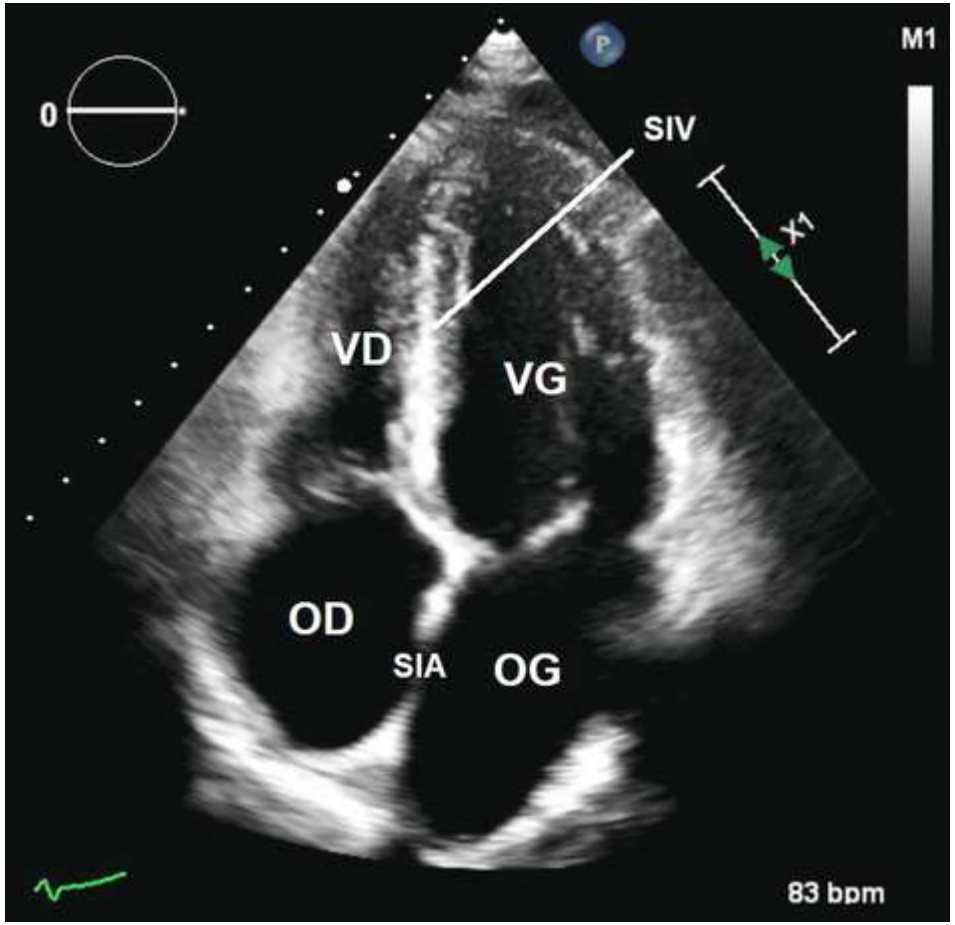
VG : cinétique segmentaire

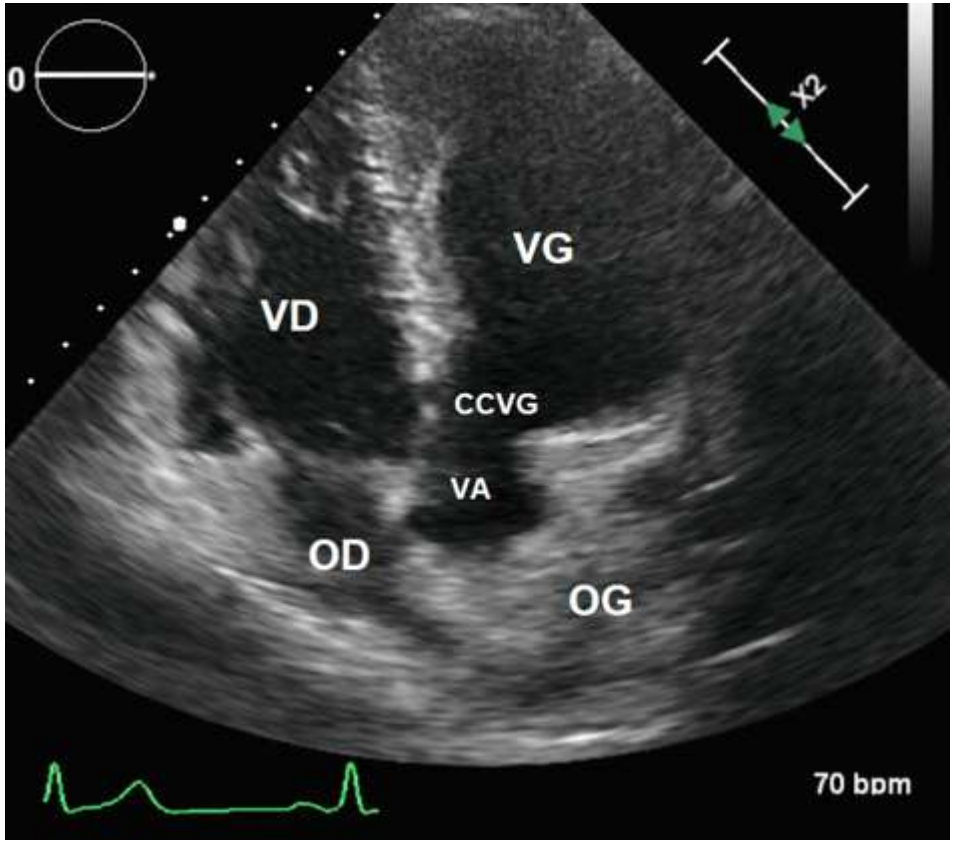
SIV : recherche d'un septum paradoxal

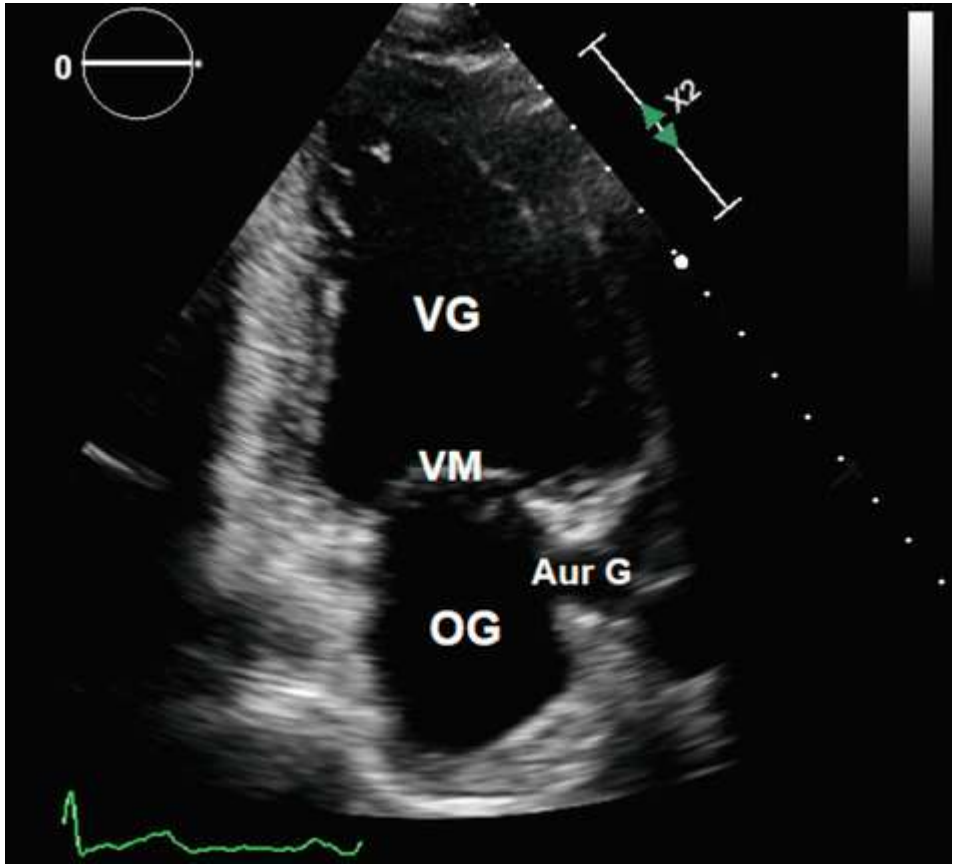
Péricarde : aspect, épanchement

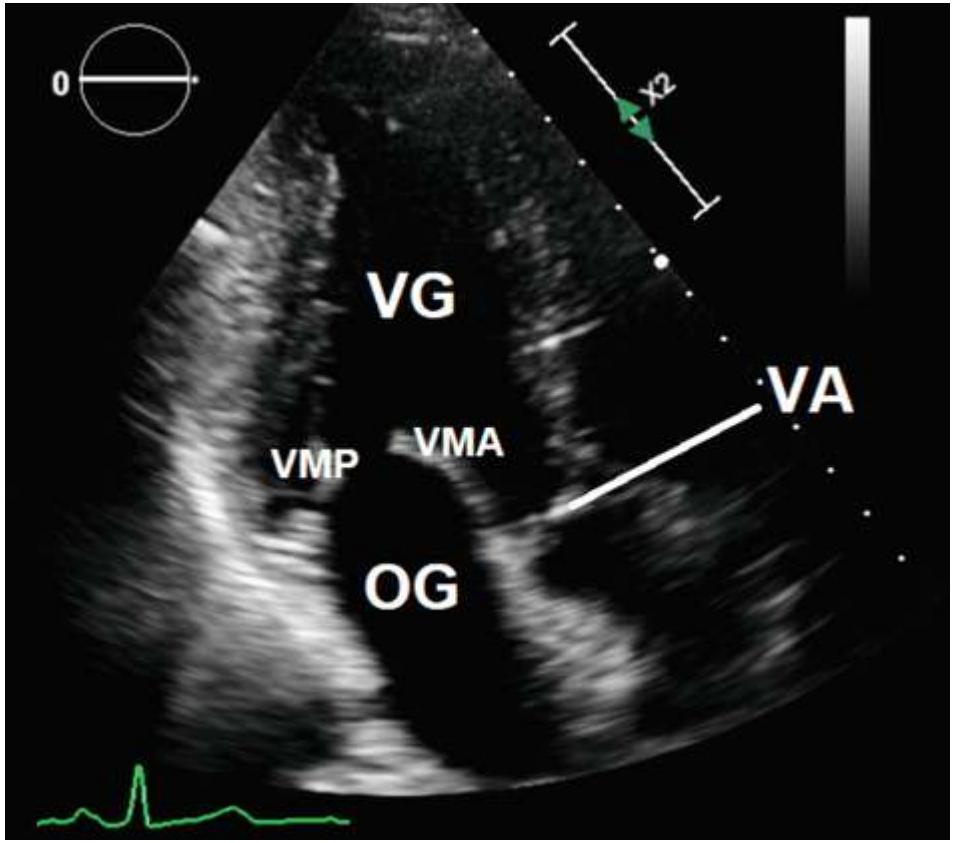
Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur l'apex du ventricule gauche

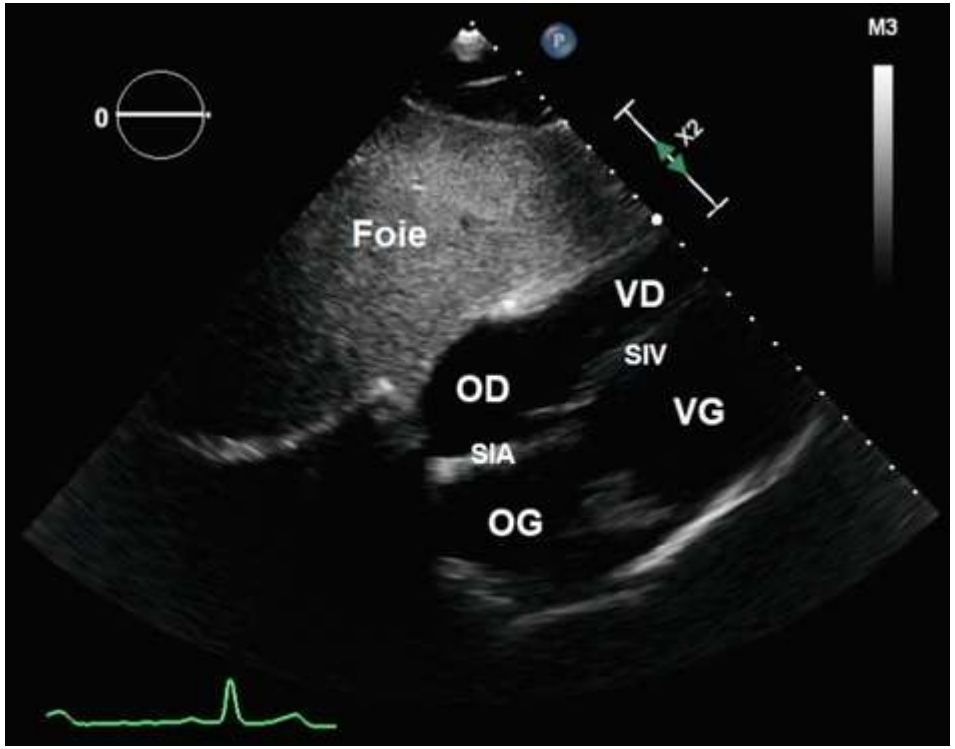
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VG, segments :
– antéro-apical (AA)
– septo-apical (SA)
– inféro-apical (IA)
– latéro-apical (LA)</td>
<td>VG : cinétique segmentaire, thrombus apical
Péricarde : aspect, épanchement</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe apicale 4 cavités</td>
</tr>
</table>

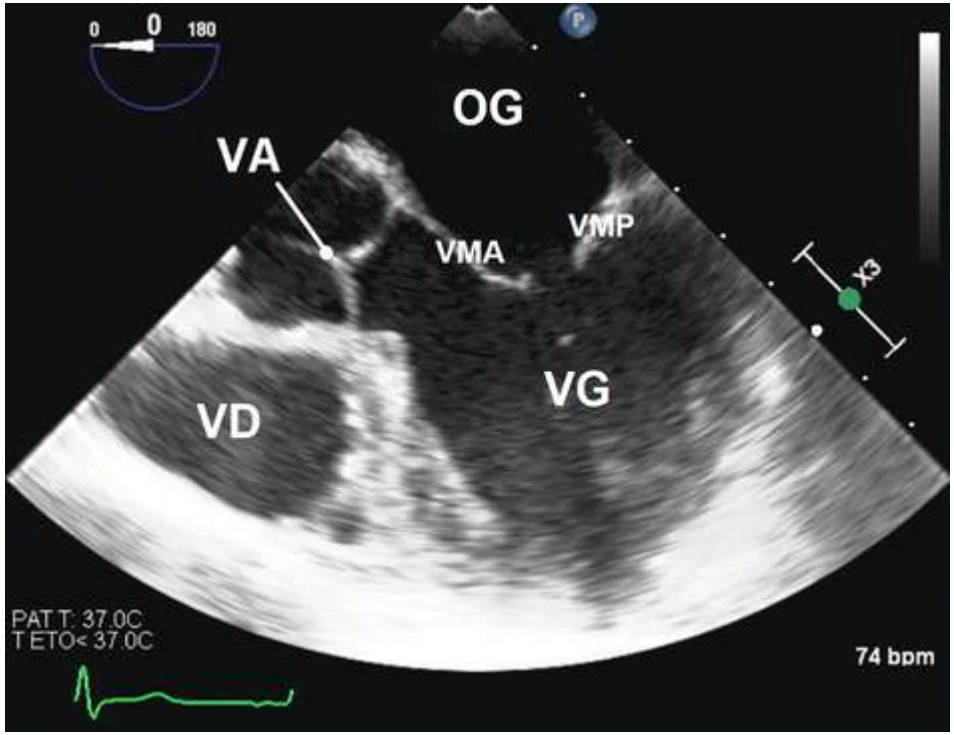
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
OD
SIA
VG
VD
SIV</td>
<td>VG : épaisseurs pariétales, dimensions (volume), fonction systolique (FEVG), cinétique segmentaire
VD : dimensions (diamètres, surfaces), fonction systolique (FR)
SIV : CIV, septum paradoxal
OG : surface, volume
OD : surface, volume
SIA : FOP, CIA, ASIA
Péricarde : aspect, épanchement</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe apicale 5 cavités</td>
</tr>
</table>

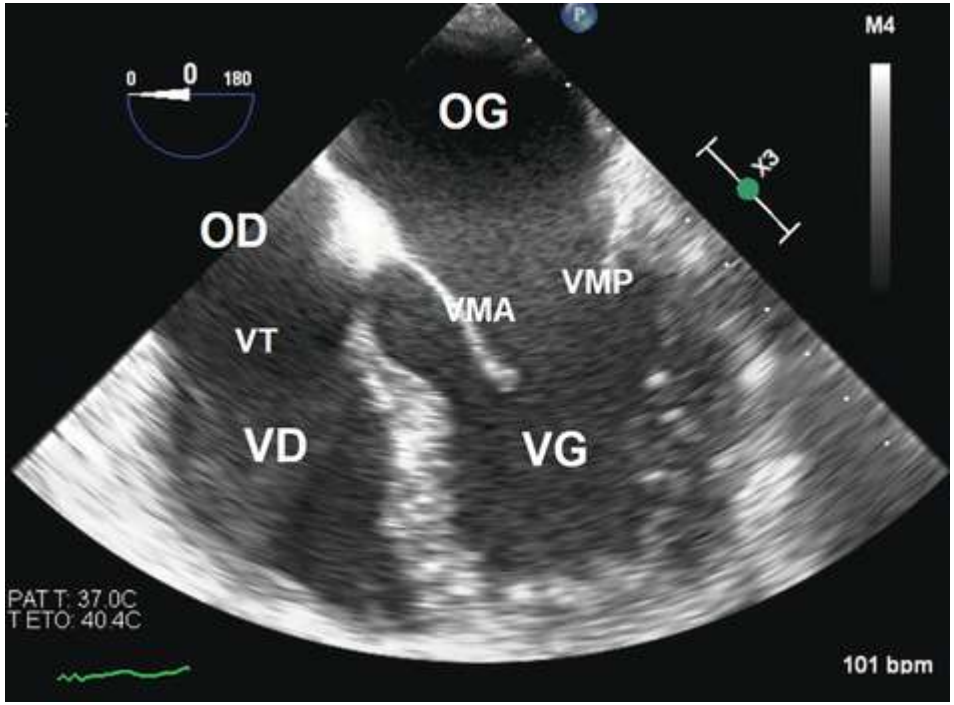
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
OD
VG
VD
SIV
Chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG)
VA</td>
<td>VA : aspect, mobilité, calcifications, masses</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe apicale 2 cavités</td>
</tr>
</table>

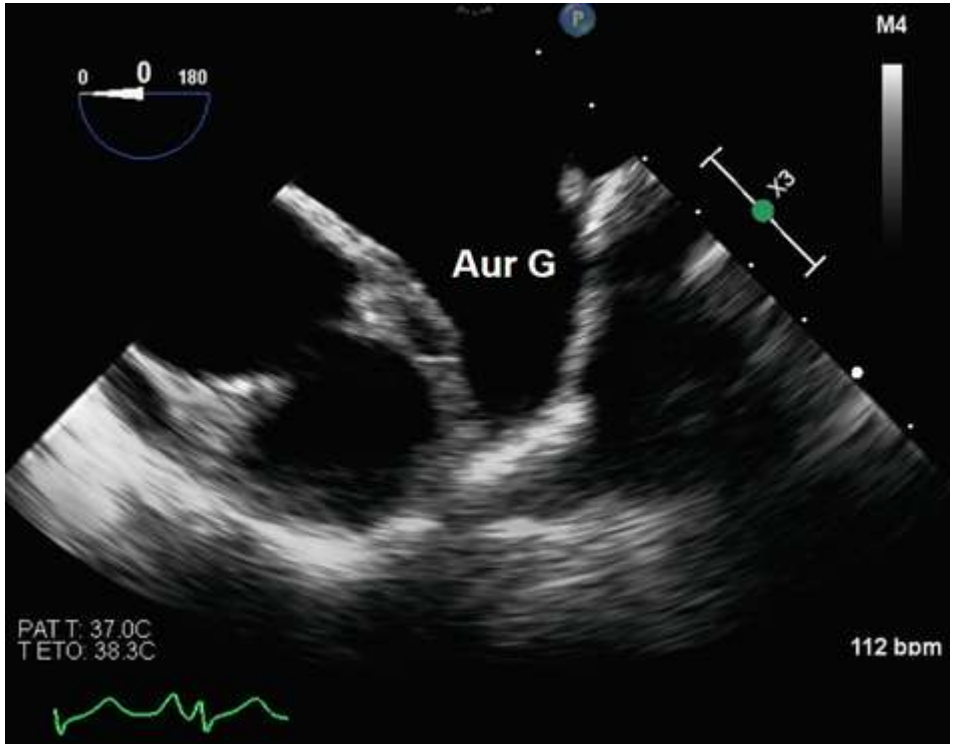
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
Auricule gauche (Aur G)
VM
VG</td>
<td>VG : cinétique segmentaire et globale, épaisseurs pariétales
VM : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
OG : volume (biplan)
Péricarde : aspect, épanchement</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe apicale 3 cavités</td>
</tr>
</table>

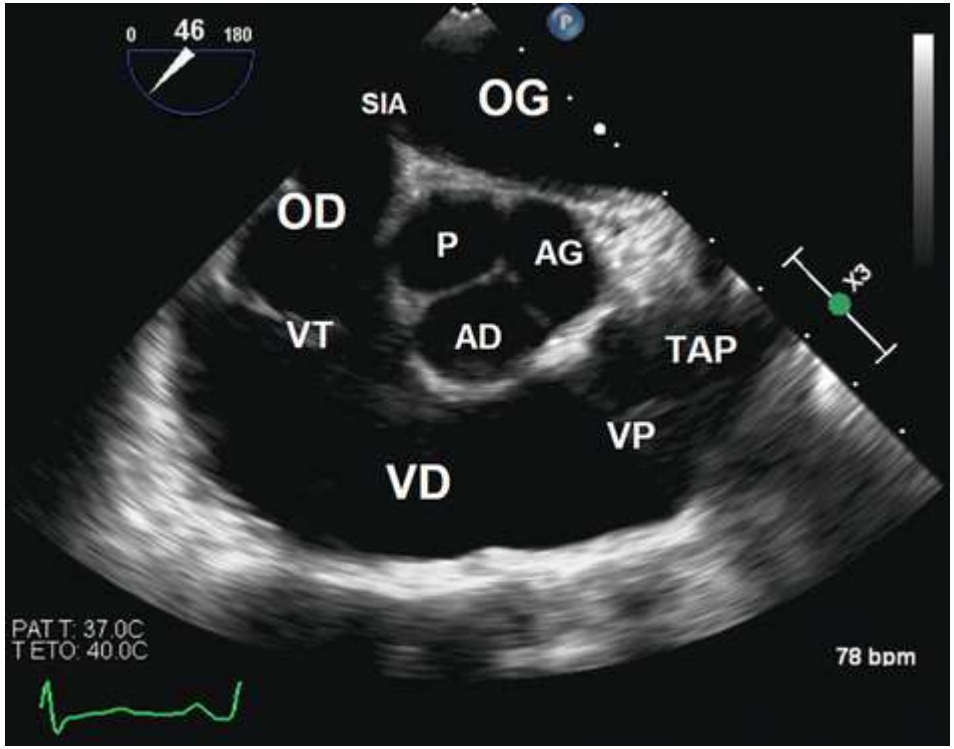
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
VM :
– feuillet antérieur (VMA)
– feuillet postérieur (VMP)
VG
VA</td>
<td>VG : cinétique segmentaire et globale, épaisseurs pariétales
VM : aspect, calcifications, masses, fuite
VA : aspect, calcifications, masses, fuite
Péricarde : aspect, épanchement</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe sous-costale 4 cavités</td>
</tr>
</table>

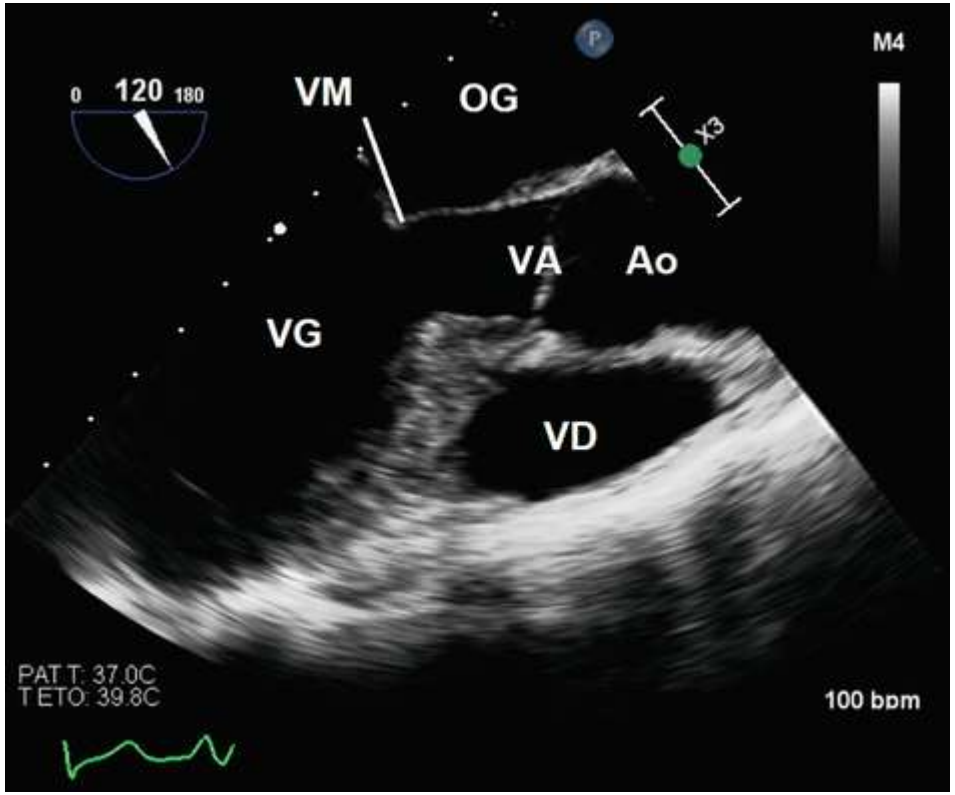
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
 OD
 SIA
 VG
 VD
 SIV
 Foie</td>
<td>VD : dimensions, épaisseur de la paroi latérale
Fuite tricuspide : évaluation des pressions pulmonaires
OD : masses, matériels (sondes de pacemaker, cathéter)
SIA : FOP, CIA, ASIA
Péricarde : aspect, épanchement</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Repère « valve aortique » à 0° (25-30 cm des arcades dentaires)</td>
</tr>
</table>

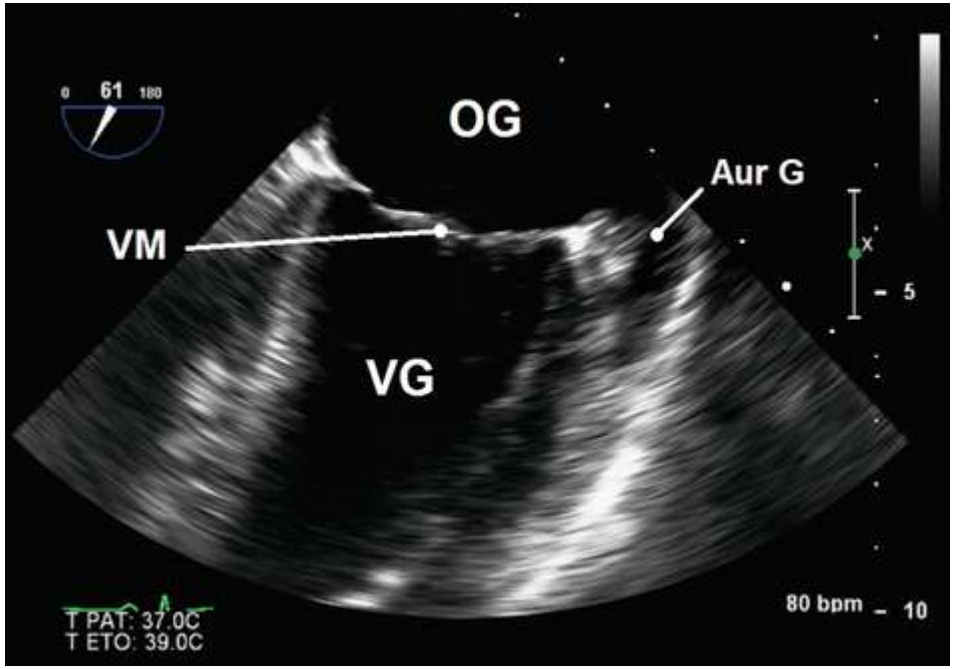
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VA, cusps
VM, feuillets :
– antérieur (VMA)
– postérieur (VMP)
OG
VG
VD</td>
<td>VM : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
VA : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Repère « 4 cavités » à 0° (30-35 cm des arcades dentaires)</td>
</tr>
</table>

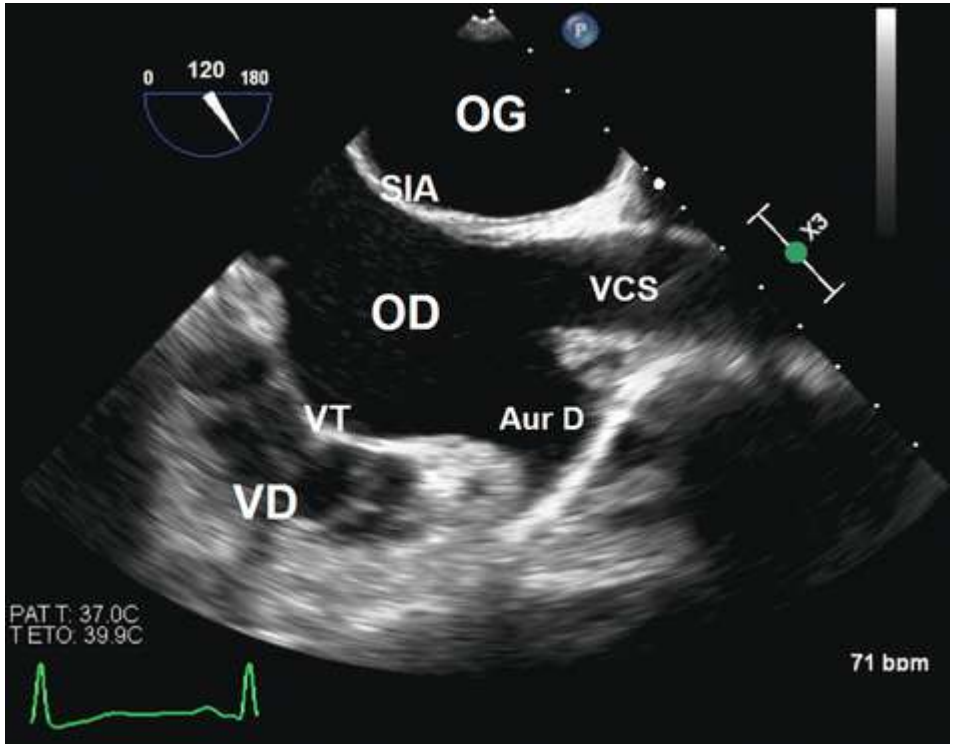
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
 OD
 SIA
 VG
 VD
 SIV</td>
<td>VM : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
 OG : masses
 Auricule gauche : anatomie, contraste spontané, thrombus, vitesses de vidange et de remplissage</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Incidence dégageant l’auricule gauche à 0°, par béquillage antérieur à partir du repère « valve aortique » à 0°</td>
</tr>
</table>

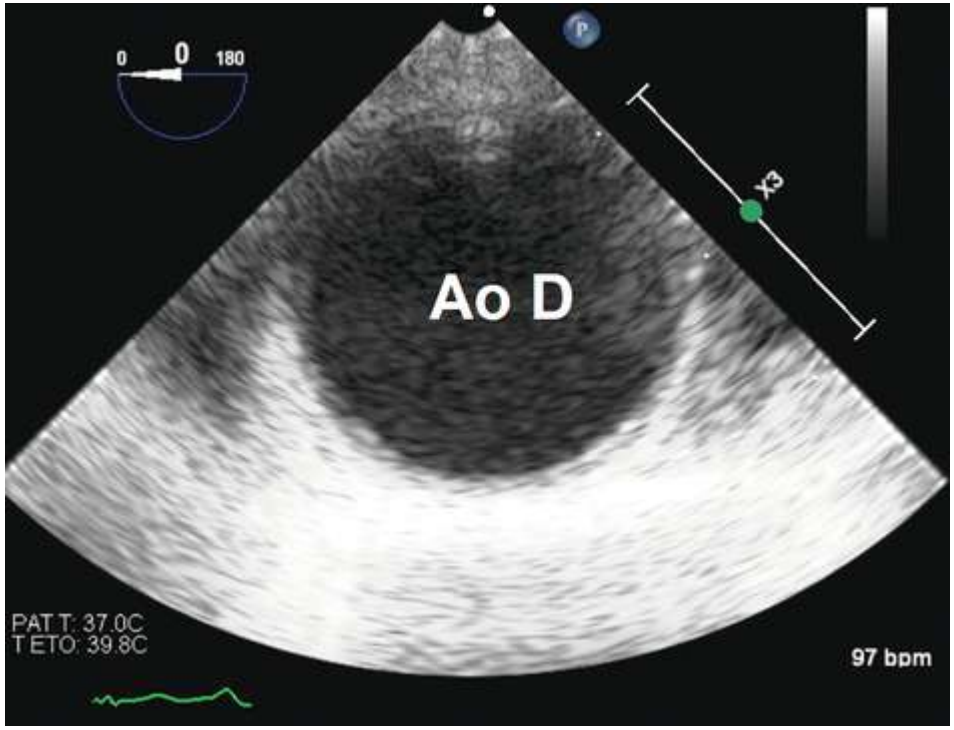
	**Auricule gauche (Aur G)**	**Auricule gauche :** – anatomie : forme, dimensions, nombre de lobes, muscles pectinés – contraste spontané – thrombus intra-atrial – vitesses de vidange et de remplissage intra-atriaux
Incidence obtenue à 45° centrée sur la valve aortique, à partir du repère « valve aortique » à 0°		

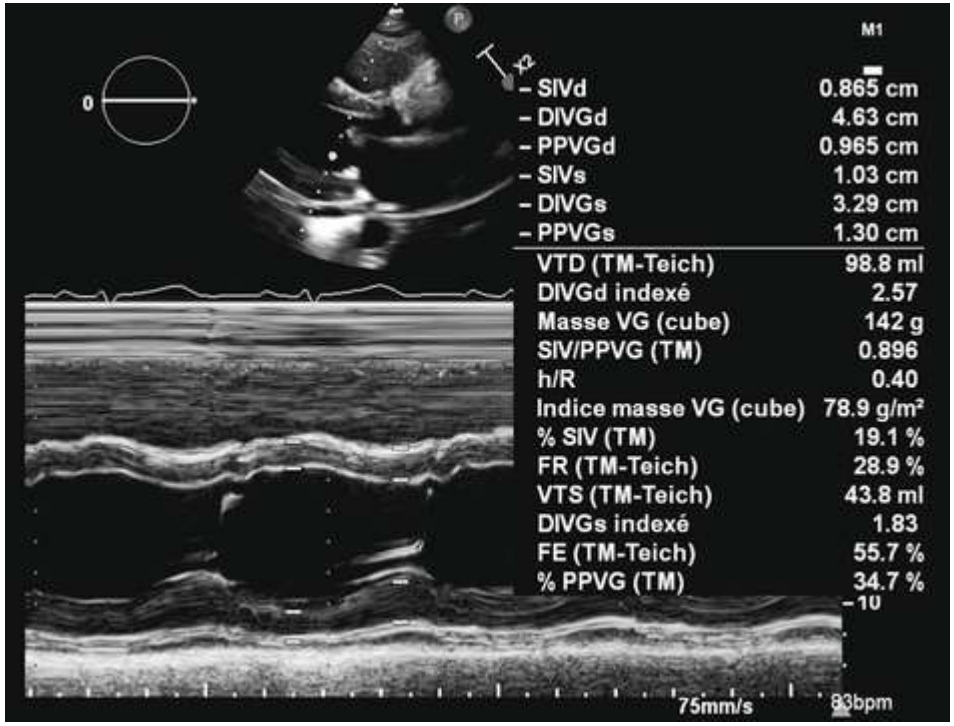
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VA, cusps :
– antérodroite (AD)
– antérogauche (AG)
– postérieure (P)
OG
SIA
OD
VT
VD
V pulm</td>
<td>VA : aspect, mobilité, nombre de cusps, nombre de commissures, masses, calcifications, localisation de l’origine d’une fuite
VT et V pulm : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
SIA : FOP, CIA, ASIA</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Incidence obtenue à 120° centrée sur la valve aortique, à partir du repère « valve aortique » à 0°</td>
</tr>
</table>

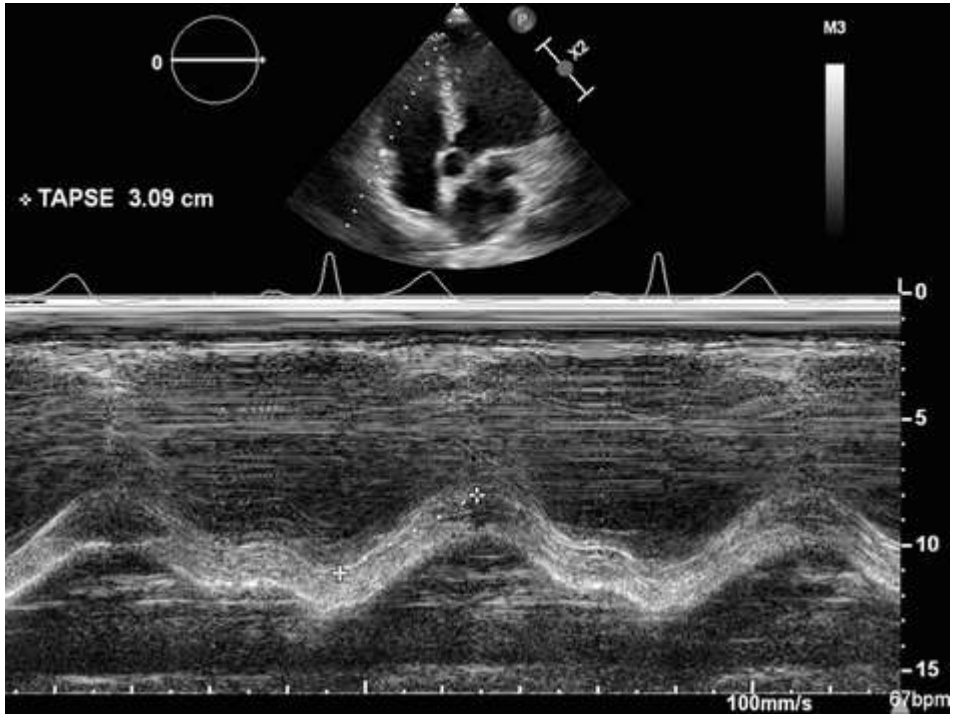
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
VG
VM
VA
Aorte thoracique ascendante (Ao)
VD</td>
<td>VM et VA : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite
Aorte thoracique ascendante : diamètres, athérosclérose, thrombus, exploration d’un syndrome aortique aigu</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Incidence obtenue à 60° centrée sur la valve mitrale, à partir du repère « 4 cavités » à 0°</td>
</tr>
</table>

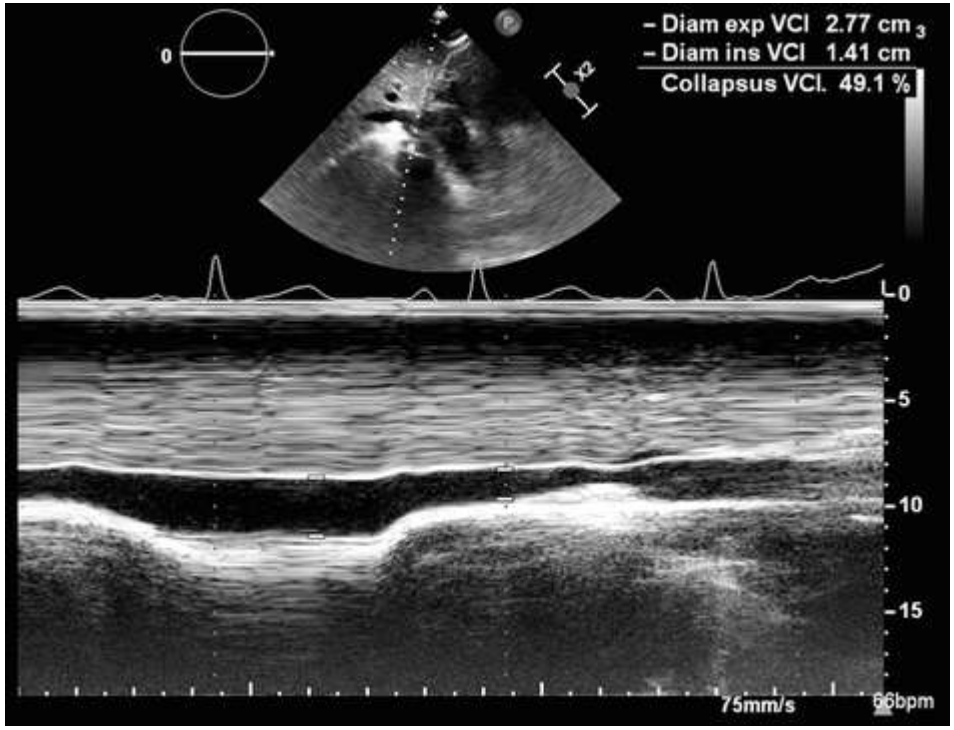
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
Auricule gauche (Aur G)
VM
VG</td>
<td>OG : contraste spontané, masses, thrombus
Aur G : anatomie, contraste, thrombus, vitesses de vidange et de remplissage
VM : aspect, mobilité, calcifications, masses, fuite</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Incidence obtenue à 120° centrée sur le septum interatrial, à partir du repère « 4 cavités » à 0°</td>
</tr>
</table>

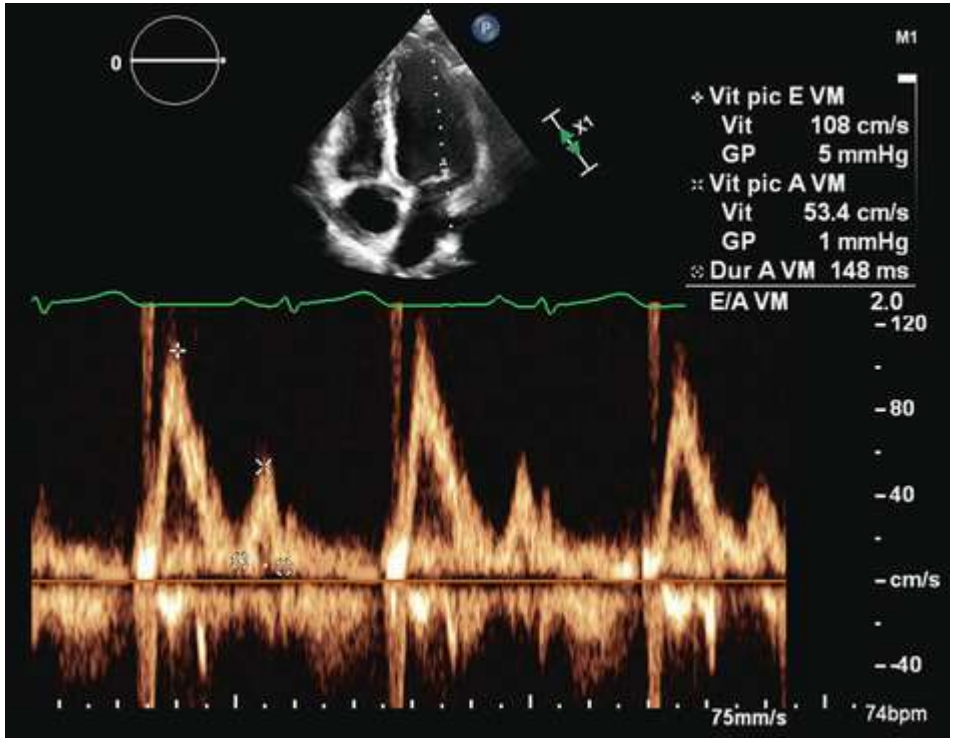
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>OG
 SIA
 OD
 Auricule droit (Aur D)
 VCS
 VT
 VD</td>
<td>SIA : FOP, CIA, ASIA
 Aur D : anatomie, contraste spontané, thrombus</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Aorte thoracique descendante à 0°</td>
</tr>
</table>

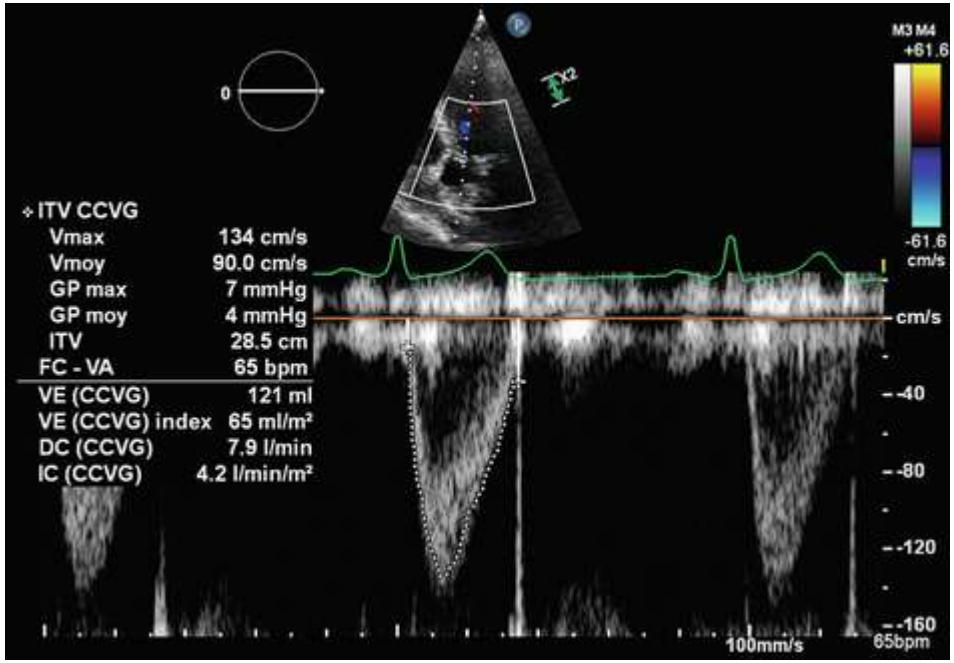
	**Aorte thoracique descendante**	**Aorte thoracique descendante :** athérosclérose, thrombus, exploration d'un syndrome aortique aigu
Image monodimensionnelle	**Structures visualisés**	**Applications**
Coupe TM sur le ventricule gauche en incidence parasternale grand axe		

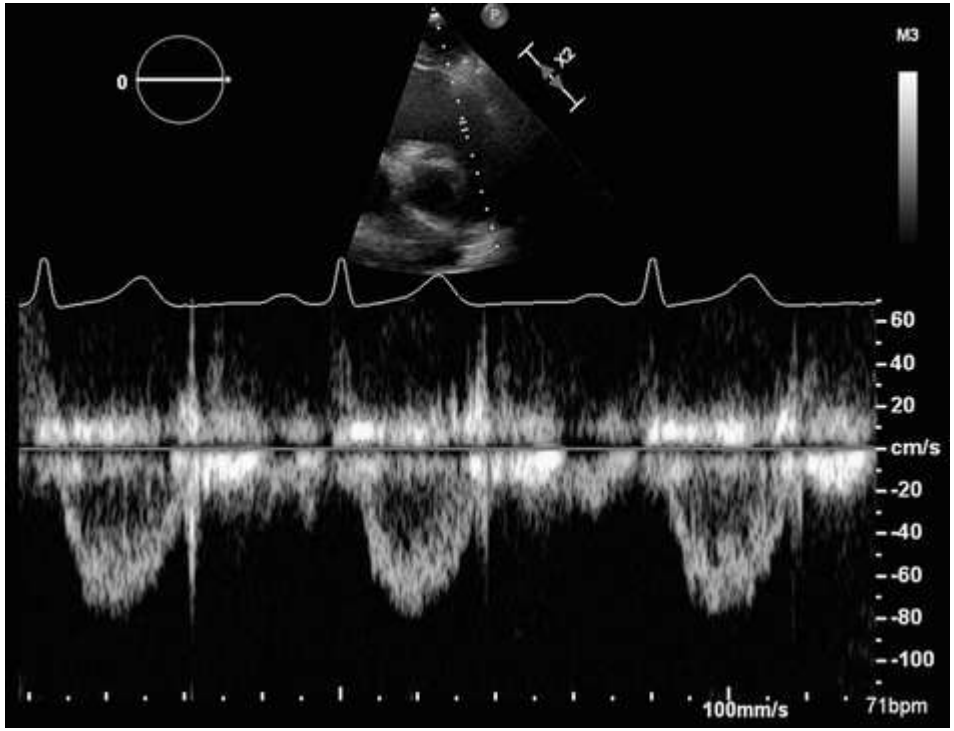
	**VG** **VG, parois :** – antéroseptale – inférolatérale **Péricarde**	Épaisseur des parois h/R Calcul de la masse du VG DTDVG et DTSVG Cinétique de la paroi antéroseptale (septum paradoxal ?) Asynchronisme intraventriculaire
Coupe TM sur le bord latéral de l'anneau tricuspide en incidence apicale 4 cavités		

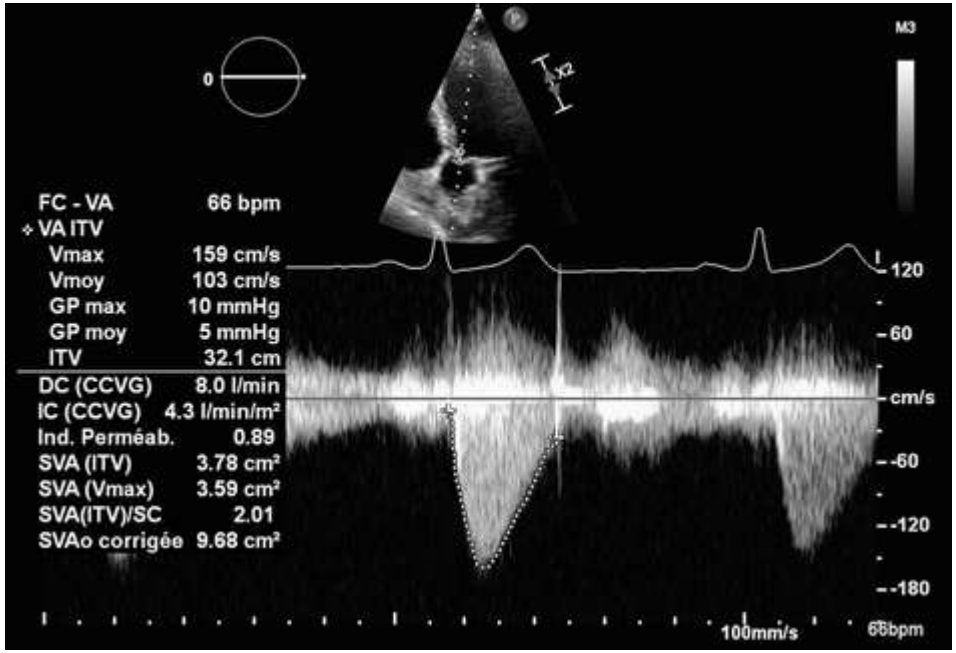
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VD
Bord latéral de l’anneau tricuspide</td>
<td>Fonction systolique longitudinale du VD : excursion systolique de l’anneau tricuspide (TAPSE)</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe TM sur la veine cave inférieure en incidence sous-costale</td>
</tr>
</table>

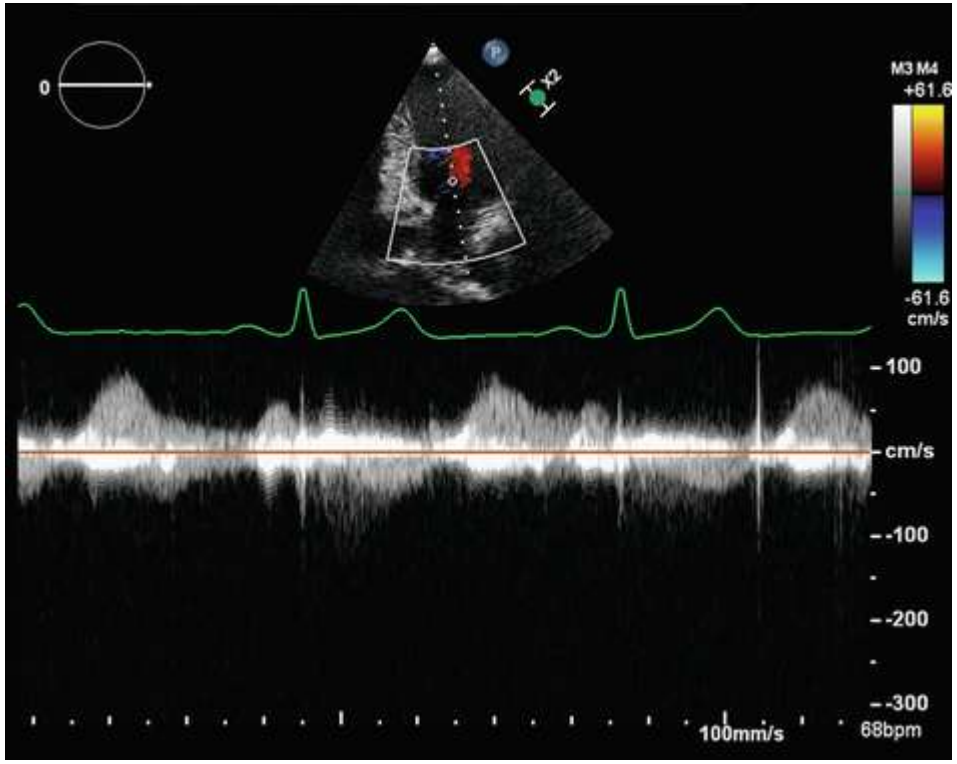
	**VCI au cours du cycle respiratoire**	**Variation respiratoire du calibre de la VCI :** volémie Évaluation des pressions dans l'OD
Image doppler	**Flux visualisés**	**Applications**
Doppler pulsé		

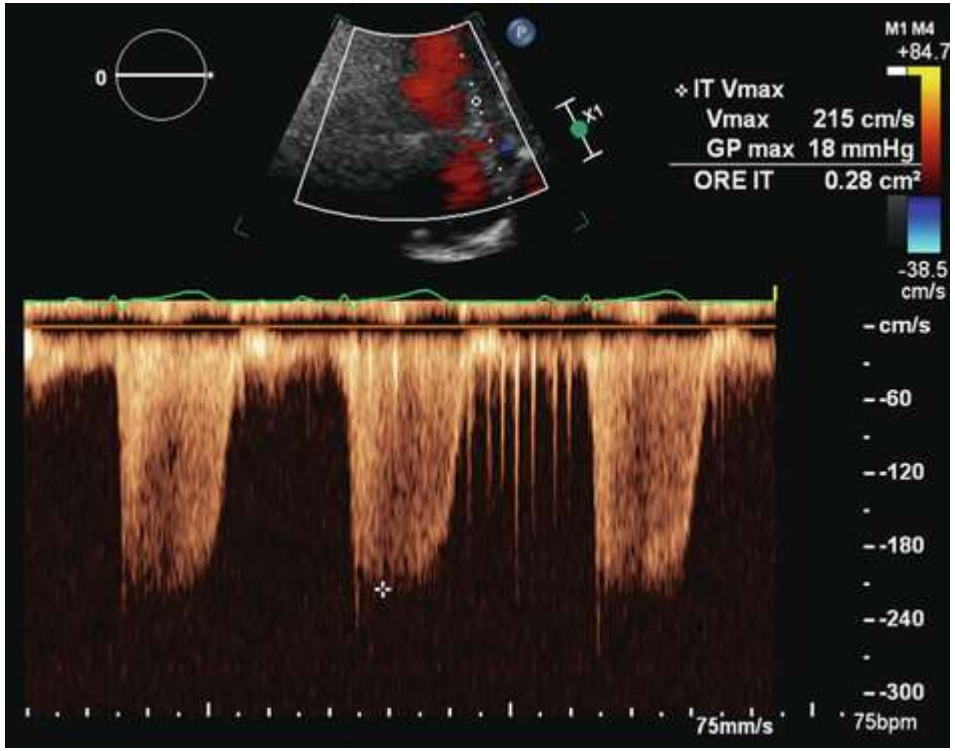
	**Flux mitral :** – onde E – onde A – temps de décélération onde E	Profil et pressions de remplissage du VG Débit mitral Flux d'insuffisance mitrale

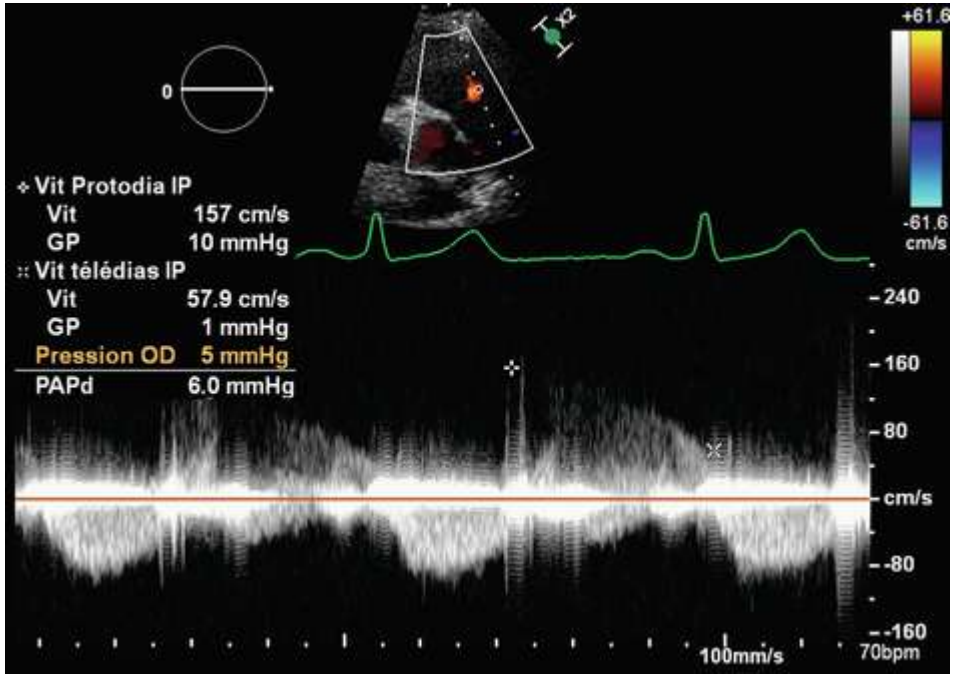
	**Flux aortique**	Calcul du débit aortique Localisation d'une obstruction sous-aortique Temps de pré-éjection gauche

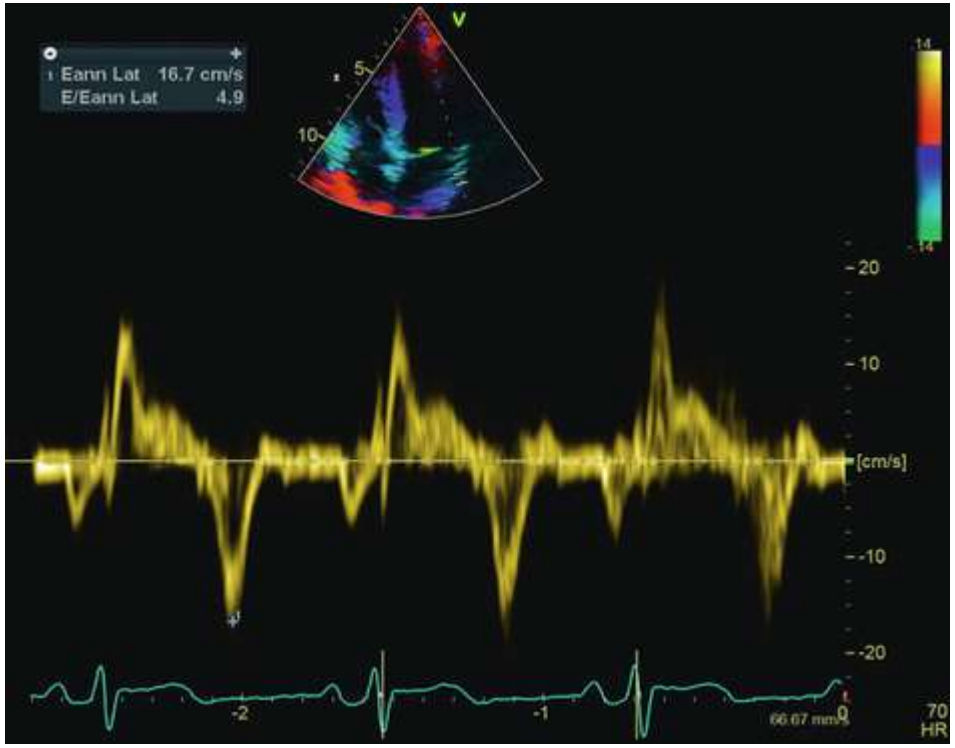
	**Flux pulmonaire**	Débit pulmonaire Temps d'accélération pulmonaire Temps de pré-éjection droit
Doppler continu		

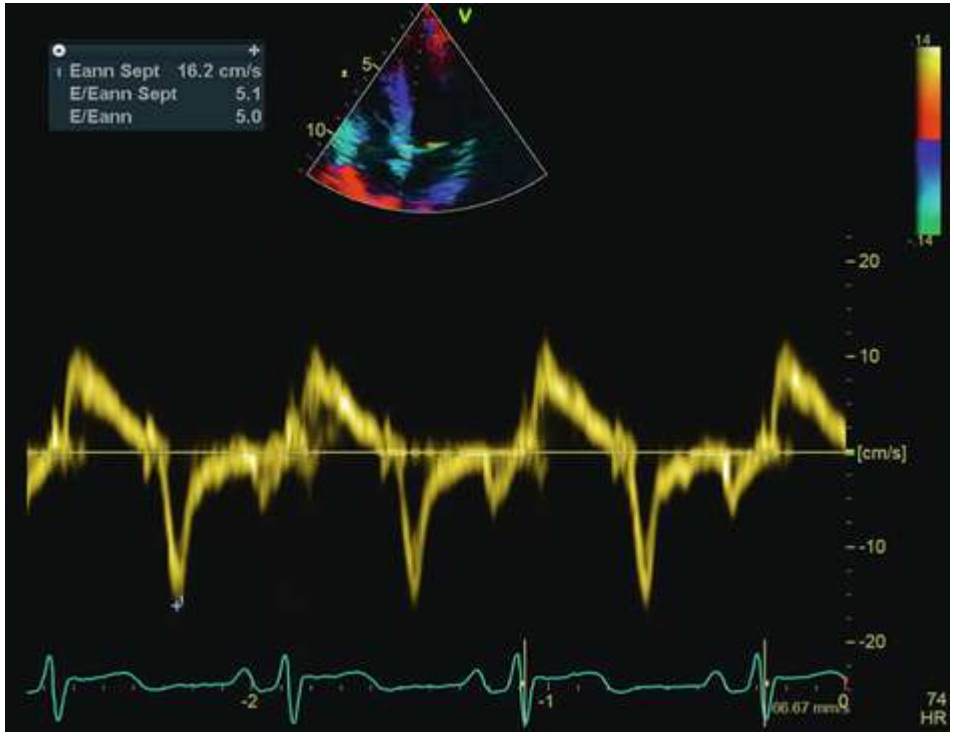
	**Flux aortique**	**Sténose aortique :** – gradients transvalvulaires – vitesse maximale – surface (équation de continuité) **Fuite aortique :** – calculs de la SOR (Vmax), du VR (Vmax, ITV) – temps de demi-pression

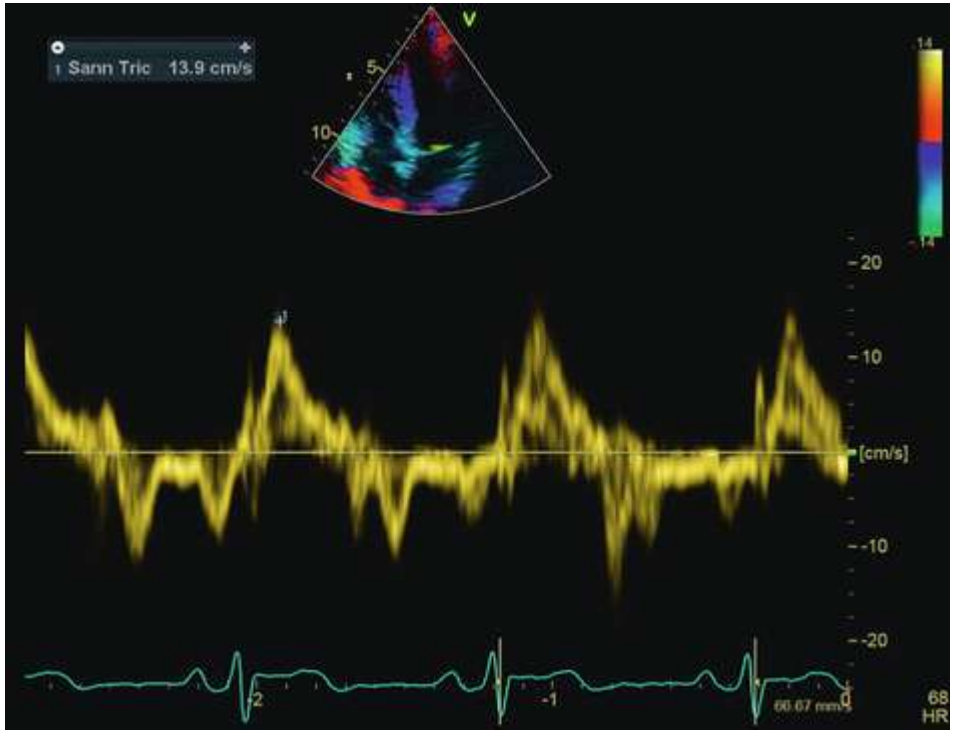
	**Flux mitral**	**Fuite mitrale :** – calcul de la SOR (Vmax) – calcul du VR (Vmax, ITV) **Sténose mitrale :** – gradient transvalvulaire – temps de demi-pression

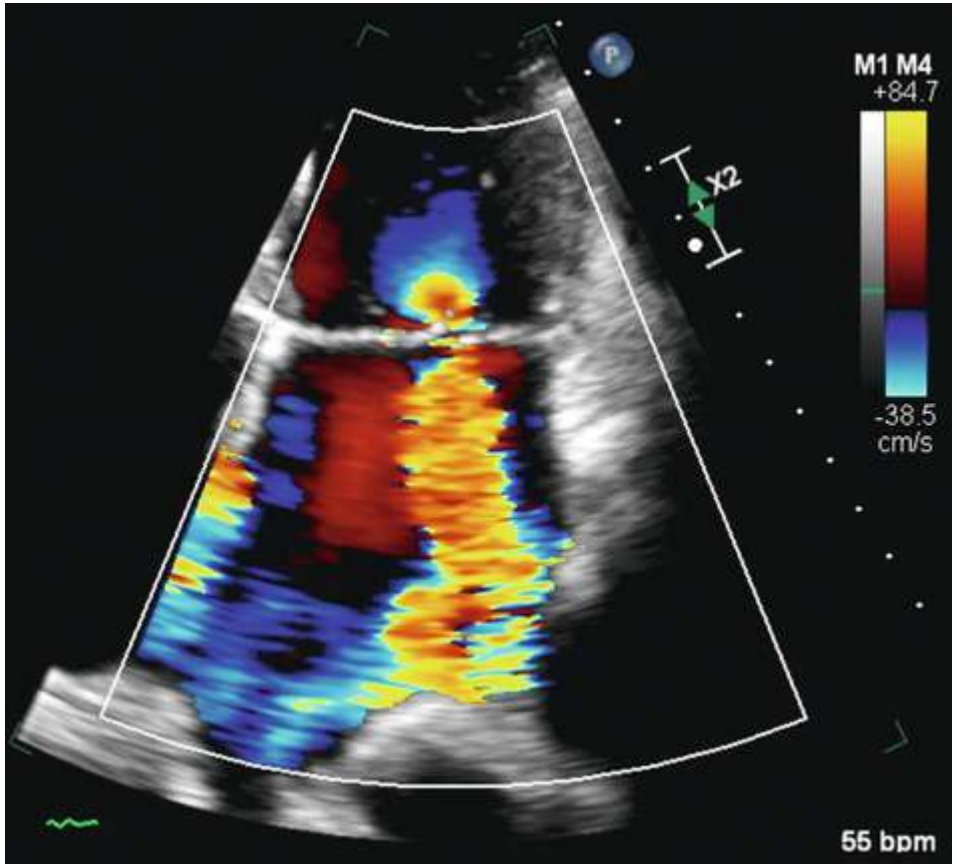
	**Flux tricuspide**	**Fuite tricuspide :** – calcul de la SOR (Vmax) – calcul du VR (Vmax, ITV) – évaluation des pressions pulmonaires **Sténose tricuspide :** gradient transvalvulaire

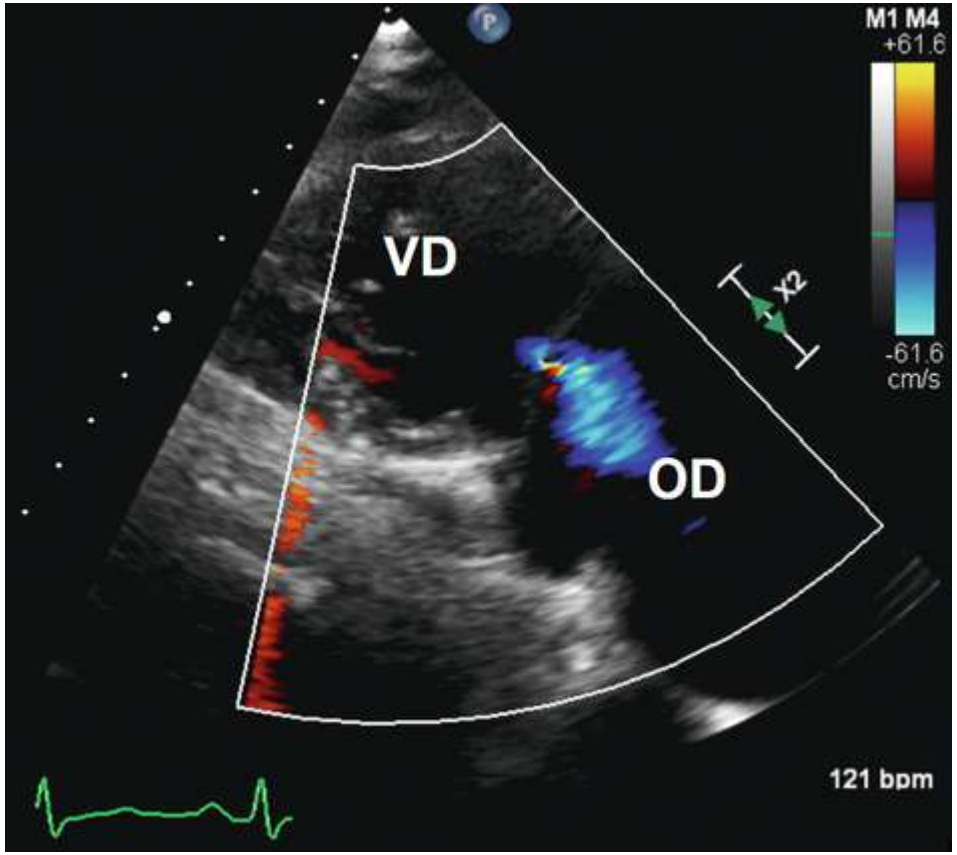
<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>Flux pulmonaire</td>
<td>Fuite pulmonaire : quantification
Évaluation des pressions pulmonaires
Pressions de remplissage du VD
Sténose pulmonaire : quantification</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Doppler tissulaire</td>
</tr>
</table>

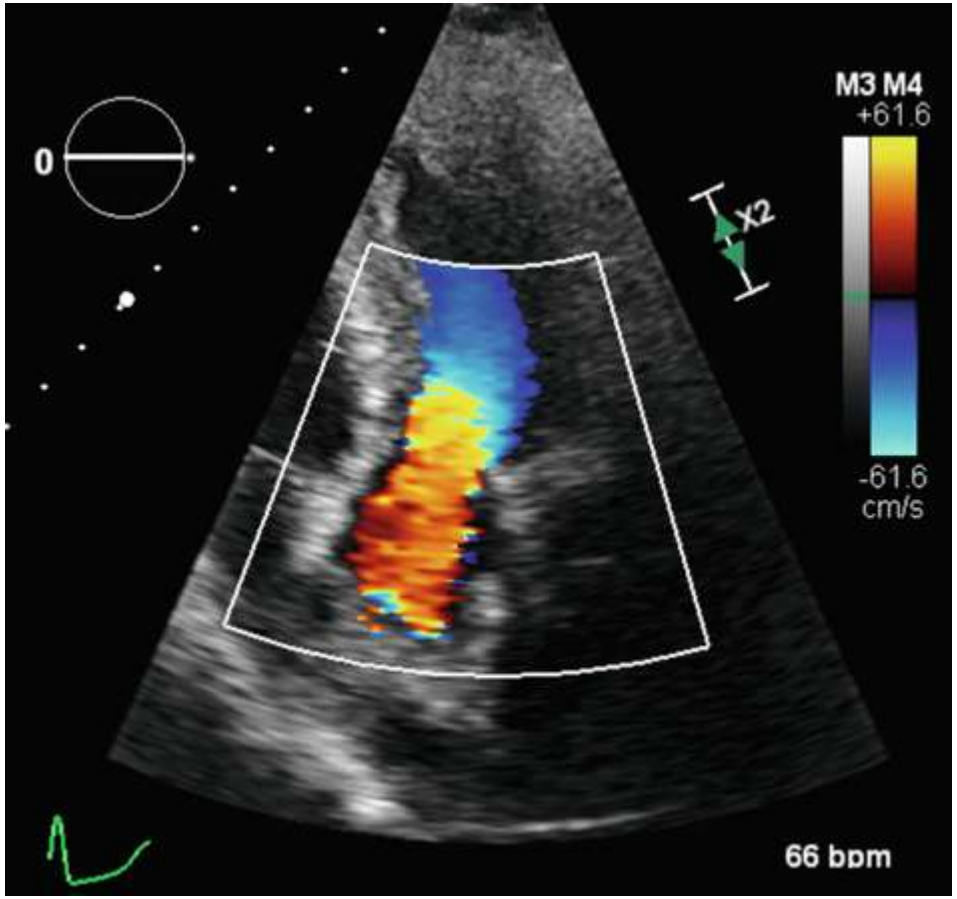
	**Doppler tissulaire sur le bord latéral de l'anneau mitral**	**Pressions de remplissage du ventricule gauche :** onde e' latérale, rapport E/e' latéral **Fonction systolique du VG :** onde S

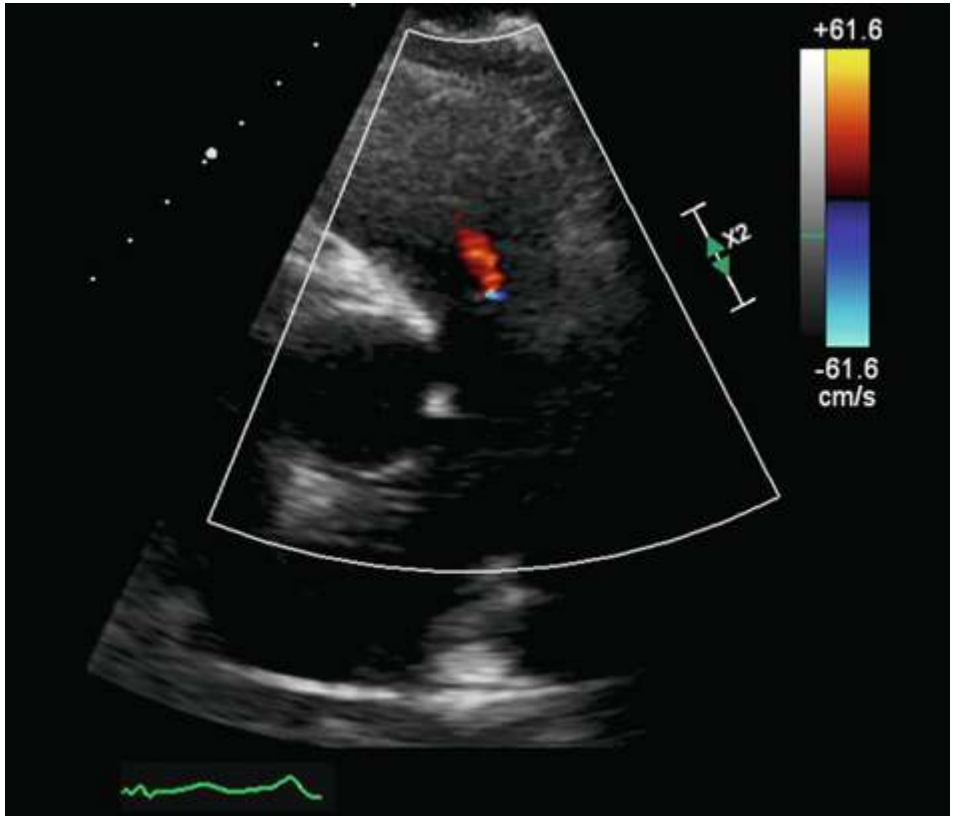
	**Doppler tissulaire sur le bord septal de l'anneau mitral**	**Pressions de remplissage du VG :** onde e' septale, rapport E/e' septal **Fonction systolique du VG :** onde S

	**Doppler tissulaire sur le bord latéral de l'anneau tricuspide**	**Fonction systolique longitudinale du VD :** onde Sa
Image bidimensionnelle et doppler couleur	**Structures visualisés**	**Applications**
Coupe apicale 4 cavités avec flux d'insuffisance mitrale		

	**Flux d'insuffisance mitrale**	**Insuffisance mitrale :** orientation, mécanisme, sévérité
Coupe parasternale grand axe centrée sur les cavités droites avec flux d'insuffisance tricuspide		

<table>
<tr>
<td> 
</td>
<td>VD
OD
VT</td>
<td>VT : aspect, mobilité, masses, fuite
Fuite tricuspide : évaluation des pressions pulmonaires
OD : masse, cathéter intracardiaque</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="3">Coupe apicale 5 cavités avec flux d’éjection ventriculaire gauche</td>
</tr>
</table>

	**Flux d'éjection ventriculaire gauche**	Recherche d'obstruction intraventriculaire gauche
Coupe parasternale gauche petit axe centrée sur le tronc artériel pulmonaire avec flux d'insuffisance pulmonaire		

	**Flux d'insuffisance pulmonaire**	**Insuffisance pulmonaire :** mécanisme, sévérité, évaluation des pressions pulmonaires

Ao : aorte ; ASIA : anévrisme du septum interatrial ; CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTSVG : diamètre télésystolique du ventricule gauche ; DVDA : dysplasie arythmogène du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FOP : foramen ovale perméable ; FR : fraction de raccourcissement ; h/R : épaisseur pariétale relative ; ITV : intégrale temps-vitesse ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; SIA : septum interatrial ; SIV : septum interventriculaire ; SOR : surface d'orifice régurgitant ; TAPSE : *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* ; TM : temps mouvement ; Tronc AP : tronc artériel pulmonaire ; VA : valve aortique ; VM : valve mitrale ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; Vmax : vitesse maximale du flux ; V pulm : valve pulmonaire ; VR : volume régurgitant ; VT : valve tricuspide.

D'après [14].

Échocardiographie transœsophagienne

L'échocardiographie transœsophagienne est constituée d'un fibroscope gastrique muni à son extrémité d'un capteur émettant et recevant les ultrasons. L'émission s'effectue latéralement par rapport à l'axe de l'endoscope et le plan de coupe de référence est horizontal (perpendiculaire à l'axe de l'endoscope). L'extrémité de la sonde est mobilisée grâce à deux molettes situées à la partie proximale de l'endoscope : le déplacement antéropostérieur est assuré par la grosse molette (environ 90° de chaque côté), la petite molette permettant un déplacement latérolatéral d'environ 70° de chaque côté. Le diamètre de l'extrémité mobile varie de 10 à 13 mm, le corps de la sonde mesurant 9 mm. La longueur totale de l'endoscope varie de 60 à 110 cm. Une échelle dessinée sur l'endoscope permet de repérer durant l'examen la position de l'extrémité du capteur par rapport aux arcades dentaires. La mobilisation de l'exploration multiplan est assurée de façon électronique et donne accès à une infinité de coupes entre 0 (plan transversal) et 180°, adaptées à la structure étudiée.

L'échocardiographie transœsophagienne contourne les difficultés de l'échocardiographie transthoracique puisque l'œsophage est en contact direct avec la partie postérieure de l'oreillette gauche, sans interposition d'autres structures gênant la progression des ultrasons. De plus, la proximité des structures à étudier autorise l'utilisation de capteurs de haute fréquence qui augmentent la résolution des images.

Exploration coronarographique

Thibault Lhermusier

L'exploration hémodynamique et angiographique du cœur et la coronarographie ont ouvert les voies de la cardiologie moderne. Après l'ère de l'observation et des corrélations anatomocliniques, les examens intracardiaques ont permis *in vivo* l'évaluation physiopathologique des anomalies congénitales ou acquises. Ils ont inspiré le développement du traitement chirurgical et interventionnel des cardiopathies et ont contribué à améliorer le pronostic des sujets cardiaques. De toute évidence, les explorations non invasives ont supplanté les examens intracardiaques dans l'évaluation des valves et de la fonction cardiaque et la coronarographie résume aujourd'hui l'ensemble des examens diagnostiques invasifs du cœur. La coronarographie est avant tout associée à la revascularisation coronaire : elle garde pour premier but d'objectiver des anomalies coronaires relevant d'une revascularisation dont l'efficacité est prouvée. Portée par l'essor de l'angioplastie coronaire, la coronarographie centre toujours la prise en charge de la maladie coronaire stable et instable. Elle est aussi devenue la porte ouverte sur l'imagerie de la plaque et des endoprothèses coronaires par échographie endocoronaire ou imagerie par cohérence optique. Elle s'est même enrichie de mesures fonctionnelles standardisées comme l'évaluation de la réserve coronaire par FFR (*Fractional Flow Reserve*).

La coronarographie moderne : cadre légal, données épidémiologiques

En raison de ses implications thérapeutiques, de ses risques et de son coût, la coronarographie doit obéir à des règles d'efficacité et de sécurité. Elle doit être pratiquée sur un plateau technique disposant d'un personnel spécialisé, comportant une imagerie moderne et l'ensemble des moyens de la réanimation. L'essor de l'angioplastie, la progression des coronaropathies liées au vieillissement de la population et à la prévalence croissante des facteurs de risque cardiovasculaire chez les jeunes ont élargi la pratique de l'examen. Aujourd'hui en France, il existe environ 200 centres de cardiologie interventionnelle et un peu plus de 1 000 cardiologues interventionnels. Entre 1991 et 2000, le nombre de coronarographies a progressé de 79 % (passant de 131 636 à 236 111), puis s'est stabilisé autour de 270 000 par an, soit un taux actuel d'environ 4 000 par million d'habitants. Le nombre annuel minimal d'actes conformes à la législation française, par site et par an, est de 350 actes d'angioplastie coronarienne sans précision du nombre de coronarographies. Sous réserve d'une sélection adéquate des patients et des indications, la coronarographie est un examen pouvant être pratiqué en ambulatoire.

Accidents de l'examen

Ils sont rares. Certains sont potentiellement graves et soulignent la nécessité de la juste sélection des indications et des patients, informés des contraintes et du risque de l'examen, et de leur préparation adéquate quand les conditions cliniques l'autorisent. Les accidents sont en relation avec le produit de contraste iodé, l'abord artériel, le statut du patient et l'expérience de l'opérateur.

Tolérance du produit de contraste iodé

Hypersensibilité aux produits de contraste iodés

La notion d'allergie à l'iode est un abus de langage. Les patients ne sont en effet pas sensibilisés à l'iode mais aux produits de contraste iodés eux-mêmes. Si tous les produits de contraste iodés peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité, l'utilisation de monomères non ioniques, représentant le type de produit de contraste iodé le plus utilisé à l'heure actuelle, en a considérablement réduit l'incidence. Le seul facteur de risque bien établi pour les réactions d'hypersensibilité immédiate et non immédiate est un antécédent de réaction d'hypersensibilité à un produit de contraste iodé. Il faut également rappeler ici que les allergies aux produits de contraste iodés n'ont aucun lien avec les allergies aux crustacés ou les allergies cutanées aux désinfectants iodés.

Les réactions allergiques concernent environ 1 à 3 % des examens et sont fort heureusement bénignes dans la grande majorité des cas. La plupart des patients présentent un prurit et une réaction urticarienne, avec parfois le développement d'un angio-œdème. Les réactions d'hypersensibilité plus sévères ou anaphylaxies (stades 3 à 4 selon la classification de Müller) impliquent les systèmes respiratoire et cardiovasculaire et se présentent avec une dyspnée, un bronchospasme et/ou un choc anaphylactique.

Les mesures préventives visent à minimiser le risque de nouvelle réaction en cas de réexposition aux produits de contraste iodés. La première étape de ces mesures consiste à éviter l'agent auquel le patient a réagi. Si des tests cutanés ont été effectués, il est alors recommandé d'utiliser un produit de contraste iodé pour lequel les tests sont négatifs. Ces mesures ne garantissent toutefois pas l'absence de développement d'une réaction d'hypersensibilité. En cas d'antécédent de réaction de type immédiat aux produits de contraste iodés, l'utilisation d'une prémédication chez des patients à risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate est recommandée. Les corticostéroïdes ainsi que les antihistaminiques sont les médicaments les plus fréquemment utilisés. Néanmoins, la probabilité de survenue de réactions allergiques malgré une prémédication adéquate n'est pas nulle.

Néphropathie aux produits de contraste iodés

La néphropathie aux produits de contraste iodés est une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë liée à des modifications hémodynamiques intrarénales et à une toxicité tubulaire directe de l'iode sur le rein. Les facteurs de risque de survenue d'une néphropathie aux produits de contraste iodés sont bien identifiés : l'âge supérieur à 65 ans, le diabète, la présence d'une insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension, l'anémie, la déshydratation, le volume de produit de contraste iodé injecté et la prise concomitante de substances néphrotoxiques.

La prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés consiste avant tout en une expansion volémique par du chlorure de sodium 0,9 % ou du bicarbonate de sodium 1,4 % intraveineux avant la procédure [15]. L'administration de N-acétylcystéine n'apporte aucun bénéfice lorsqu'elle est ajoutée à l'expansion volémique. Le rôle des statines en prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés est discuté.

Maladie des embolies de cristaux de cholestérol

Elle correspond à la migration de cristaux de cholestérol qui, mobilisés depuis une plaque athéromateuse ulcérée siégeant sur l'aorte ou l'une de ses branches de division, occluent les artères de petit calibre en déterminant une thrombose et une réaction inflammatoire. Selon la diffusion de la migration et la nature des organes atteints, l'embolie de cristaux de cholestérol est polymorphe : depuis la simple anomalie du fond d'œil jusqu'au tableau de vascularite systémique avec défaillance polyviscérale. Classiquement, le diagnostic est posé sur l'observation d'au moins deux des anomalies suivantes : insuffisance rénale d'aggravation progressive, hypertension artérielle maligne, décompensation cardiaque, ischémie mésentérique, encéphalopathie avec confusion et/ou une ischémie cutanée marquée par un livédo et des plaques de nécrose cutanées notamment au niveau de la pulpe des orteils (orteils pourpres). Cet accident, dont l'expression clinique peut être différée de quelques jours, est à redouter plus particulièrement chez les hommes âgés de plus de 70 ans, cumulant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et présentant

des antécédents d'antécédent vasculaire cérébral et/ou une athérosclérose clinique de plusieurs territoires, notamment une artériopathie des membres inférieurs ou un anévrisme de l'aorte abdominale. Le risque d'embolie de cristaux de cholestérol serait exagéré par les anticoagulants et les thrombolytiques. Le traitement repose sur l'arrêt des anticoagulants. L'efficacité des corticoïdes, des statines, de la colchicine et de la prostacycline n'est pas démontrée.

L'abord artériel et son risque

Le site de ponction d'une coronarographie peut être radial, ulnaire, huméral ou fémoral. Les voies axillaires, poplitées, carotidiennes ou subclavières ne sont pas utilisées en pratique courante. Les complications vasculaires potentielles sont les hématomes, les faux anévrismes, les fistules artérioveineuses, les occlusions vasculaires, les infections, les thromboses veineuses. Le risque de complications artérielles est minimisé par la miniaturisation du matériel autorisant la pratique de la coronarographie diagnostique avec du matériel de 4 Fr.

La voie fémorale est la voie historique, probablement la plus simple. Elle nécessite une compression manuelle puis un pansement compressif de plusieurs heures, avec immobilisation du patient. L'utilisation de dispositifs de fermeture est une alternative à la compression manuelle qui ne diminue vraisemblablement pas le risque local mais permet une déambulation plus précoce. La voie radiale est actuellement majoritairement utilisée en France. Son utilisation est fortement recommandée par les sociétés savantes, particulièrement dans le contexte de syndrome coronarien aigu [16]. Elle est en effet associée à une diminution des complications hémorragiques et de la mortalité par rapport à une approche fémorale [17].

Patient et opérateur

Le niveau de formation et le volume d'activité de l'opérateur pèsent sur le taux de complications [18]. Les facteurs étiologiques, cliniques et anatomiques propices à la survenue d'une complication sont bien identifiés. Il appartient à l'opérateur de les apprécier et de mesurer au cas par cas le rapport bénéfice/risque. Il est de sa responsabilité de poser l'indication pertinente, de réaliser sans accident un examen analysable, d'interpréter le résultat à la lumière des circonstances qui ont motivé l'exploration, de retenir une option thérapeutique validée et de programmer le suivi afin de dépister et de prévenir une complication de survenue différée.

Indications

La coronarographie n'a pas pour objet d'affirmer une ischémie ou une nécrose myocardique dont les diagnostics reposent sur l'examen clinique, l'ECG, les dosages biologiques ou les tests fonctionnels. Cet examen a pour but premier d'objectiver des sténoses/occlusions coronaires susceptibles de bénéficier d'un geste de revascularisation. Il est donc indiqué dans les situations cliniques où l'efficacité d'une revascularisation myocardique est prouvée. On peut rappeler que la coronarographie est déconseillée chez les patients refusant une prise en charge invasive, refusant une revascularisation myocardique ou dont la revascularisation ne va pas améliorer la qualité ou la durée de vie. Ses indications sont donc à rapprocher des indications cliniques de la revascularisation.

Angor stable

Il faut préciser que l'angor stable disparaît peu à peu avec les progrès du traitement anti-ischémique médicamenteux, interventionnel et chirurgical. Ce tableau relève avant tout d'un test fonctionnel évaluant la probabilité de la présence d'une ischémie myocardique avec une acuité variable et évaluant sa sévérité [19]. À l'issue du test fonctionnel, le diagnostic de maladie coronaire peut être le plus souvent affirmé ou infirmé et une stratification du risque d'événement cardiovasculaire peut être définie. Dans le cas particulier des patients présentant un angor très invalidant (classe 3-4) et une probabilité élevée de maladie coronaire, la coronarographie est conseillée avant tout test fonctionnel. En dehors de ce cas spécifique, elle est proposée dans la prise en charge des patients présentant un risque d'événement cardiovasculaire élevé à l'issue des examens diagnostiques initiaux avec les anomalies suivantes :

- épreuve d'effort témoignant d'une mortalité à 1 an supérieure à 3 % par an (positivité précoce et/ou chute tensionnelle et/ou trouble du rythme ventriculaire à l'effort) ;

- ischémie myocardique étendue : > 10 % du myocarde en scintigraphie, sur au moins 2 segments en IRM de stress (imagerie de perfusion) ou sur au moins 3 segments en échocardiographie d'effort ou de stress induit à la dobutamine ;
- lésions à haut risque sur le coroscanner (lésions significatives sur les 3 vaisseaux, lésion significative du tronc commun gauche ou de l'artère interventriculaire antérieure proximale).

Elle est également logiquement proposée aux patients dont l'angor est réfractaire à une prise en charge médicamenteuse optimale.

Syndromes coronariens aigus

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

Il est désormais admis qu'une attitude invasive est recommandée dans la prise en charge des patients se présentant avec un tableau de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (*cf.* chapitre 5) [19]. Seules les formes à faible risque, sans élévation de la troponine (sur deux dosages effectués à 3 heures d'intervalle), ne requièrent pas une coronarographie en 1re intention mais un test non invasif.

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

Le pronostic de l'infarctus du myocarde aigu est clairement influencé par une revascularisation myocardique précoce. La disponibilité des plateaux techniques commande la stratégie de revascularisation. Schématiquement, pour les patients dont le début des symptômes évolue depuis moins de 12 heures et lorsque l'accessibilité à un plateau technique est rapide, la coronarographie immédiate est indiquée en vue d'une angioplastie primaire. Chez les patients dont la présentation est plus tardive (entre 12 et 48 heures après le début des symptômes), la coronarographie peut être pratiquée mais le bénéfice de la revascularisation demeure incertain. Après une fibrinolyse et en cas de suspicion d'échec de la fibrinolyse (résolution du segment ST < 50 % à 60 minutes, instabilité rythmique ou hémodynamique), la coronarographie est recommandée en urgence pour assurer une angioplastie de sauvetage. En cas de succès de lyse, la coronarographie doit être pratiquée dans les 24 heures qui suivent la thrombolyse.

Infarctus du myocarde non revascularisé

Dans les suites d'un infarctus du myocarde non revascularisé, l'indication de la coronarographie est formelle en présence d'une complication, d'une ischémie résiduelle révélée par les tests fonctionnels ou d'une récurrence angineuse d'effort et reste discutée quand l'évolution est simple.

Autres indications

L'indication de la coronarographie dite diagnostique ou libératoire chez des patients sans ischémie myocardique préalablement documentée ou dont le test fonctionnel est douteux doit être exceptionnelle.

Insuffisance cardiaque

La coronarographie est conseillée dans le bilan d'une insuffisance cardiaque. Ses indications dans l'insuffisance cardiaque stable sont concordantes avec celles de la maladie coronaire stable, c'est-à-dire qu'elle s'adresse avant tout aux patients présentant une ischémie documentée [20]. Elle est néanmoins recommandée en 1re intention en cas d'arythmie ventriculaire ou après arrêt cardiaque réanimé avec succès.

Bilan de valvulopathie

Dans le bilan d'une valvulopathie relevant d'une indication chirurgicale après 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme, la coronarographie est également recommandée dans les circonstances suivantes : dysfonction systolique du ventricule gauche, ischémie myocardique suspectée, antécédent de cardiopathie ischémique, présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire [21].

Résultats et limites de l'examen

La qualité de l'acquisition et de la numérisation des images garantit actuellement une évaluation qualitative et quantitative très fidèle de la lumière artérielle. Les lésions athéromateuses se présentent selon un éventail allant de la simple irrégularité pariétale non sténosante jusqu'aux sténoses ou occlusions proximales. Cet examen doit s'attacher à préciser, au-delà de la sévérité, du siège et de la longueur des sténoses, la diffusion

de l'athérome, son caractère calcifié, l'aspect morphologique des plaques (rupture de plaque, thrombus). À côté de la plaque, cet examen doit s'attacher à préciser la qualité des lits d'aval, la qualité du flux coronaire, la présence de collatérale en cas d'occlusion vasculaire.

En présence d'une ou plusieurs sténoses, l'examen présente une indiscutable valeur pronostique. La description des lésions et leur intégration à des scores angiographiques, comme le score SYNTAX utilisé chez les malades tritronculaires ou avec atteinte du tronc commun gauche, présente un intérêt pronostique et permet par ailleurs de guider le choix de la technique de revascularisation [22]. Cependant, ce luminogramme n'apporte que peu d'informations sur la nature et le volume des anomalies de la lumière comme sur celles de la paroi surtout. Cette discordance illustre les limites qualitatives et quantitatives d'un examen qui opacifie la lumière de l'artère sans en explorer la paroi. Une importante charge athéromateuse, développée sur le mode centrifuge par le mécanisme du remodelage pariétal, peut épargner la lumière artérielle (fig. 2.8). De même, les lésions vulnérables, exposées au risque d'instabilité par rupture ou érosion de la chape fibreuse et de formation de thrombus, sont le plus souvent non sténosantes et multiples et peuvent échapper à la visualisation. Si la coronarographie peut, *a posteriori*, reconnaître les lésions responsables d'un syndrome coronarien aigu, elle ne saurait *a priori* dépister les lésions instables susceptibles de se rompre.

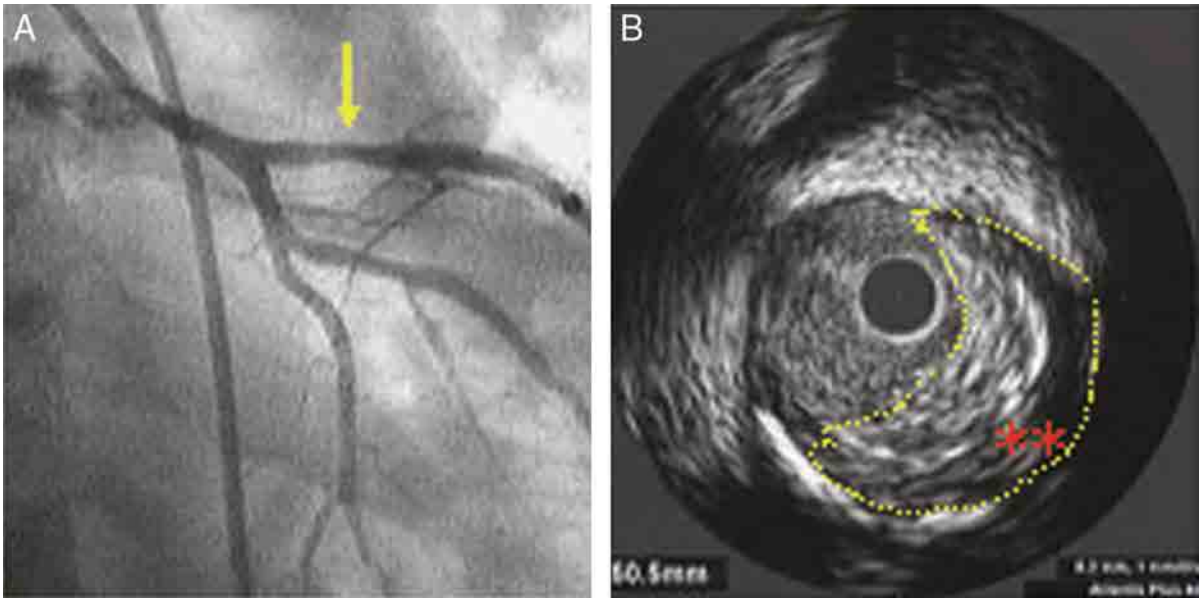


FIG. 2.8 Discordance anatomique et coronarographique quantitative.
Lésion coronarographique (flèche) peu serrée, inférieure à 50 % (A) correspondant à l'échographie endoluminale (B) à une volumineuse plaque athéromateuse (étoile) de développement centrifuge par phénomène de remodelage positif.

En outre, le calibre de la lumière est dépendant de la vasomotricité de la paroi artérielle. Dans certaines situations cliniques évocatrices de spasme artériel, l'opérateur peut recourir à un test pharmacodynamique soit vasodilatateur par la trinitrine, soit prudemment provocateur par un dérivé de l'ergot de seigle (fig. 2.9). L'image coronarographique, parce qu'elle est déterminante dans l'orientation thérapeutique du patient, doit être analysée en toute connaissance des limites de la méthode et interprétée à la lumière d'une part du contexte étiologique et du tableau clinique ayant suscité l'exploration d'autre part.

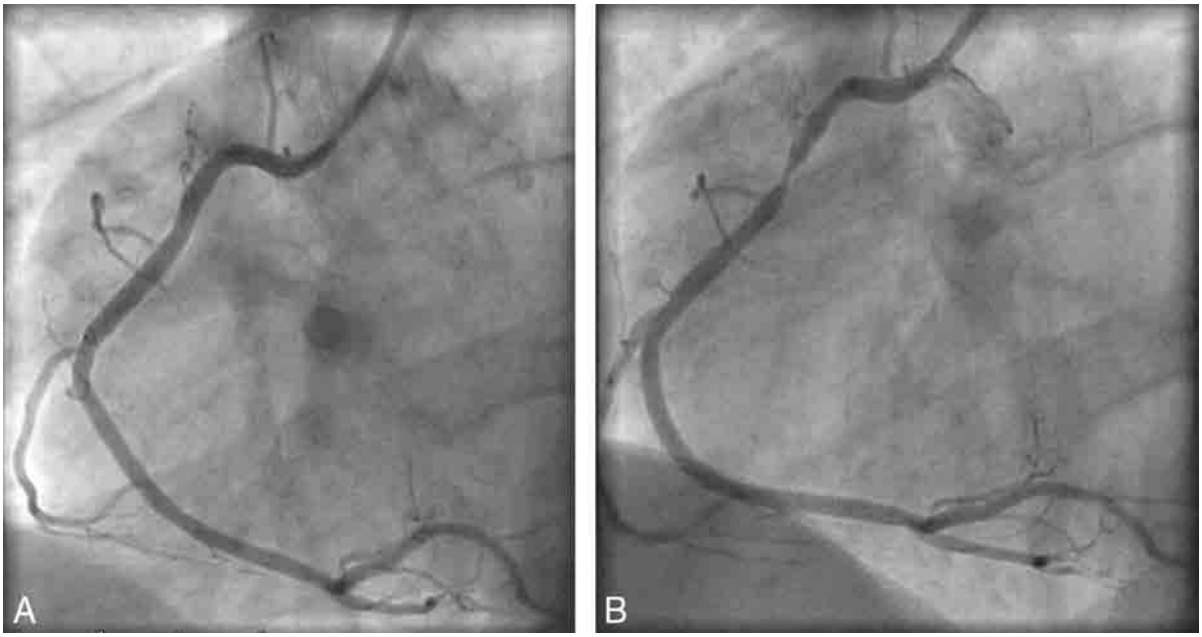


FIG. 2.9 Discordance anatomique et coronarographique quantitative.
Artère coronaire angiographiquement normale (A) et lésion angiographique au segment moyen de la coronaire droite induite par l'injection intracoronaire de Methergin® (méthylergométrine maléate) (B).

Perspectives et conclusions

La coronarographie demeure un examen central dans la prise en charge de la maladie coronaire depuis près de 30 ans. La connaissance plus approfondie du risque cardiovasculaire et du développement du processus athéromateux doit conduire à dépasser la seule approche coronarographique des patients.

Aujourd'hui et plus encore demain, la coronarographie n'est pas l'examen unique et incontournable dans la prise en charge de la maladie coronaire stable mais s'inscrit dans une démarche de diagnostic, d'évaluation du risque à côté d'examens non invasifs. Au fil des ans, cet examen a su s'enrichir d'une imagerie de la paroi coronaire (IVUS, OCT) et de la recherche concomitante de l'ischémie myocardique (FFR). L'imagerie non invasive de coupe vient aujourd'hui élargir les moyens de l'exploration morphologique coronaire et aurait pu annoncer la mort de la coronarographie. Or, la « coronarographie non invasive » n'a pas encore supplanté l'angiographie invasive et trouve désormais une place complémentaire et non substitutive dans la prise en charge de la maladie coronaire. Malgré les progrès technologiques évidents que connaîtront coroscanner et imagerie par résonance magnétique dans l'avenir, la coronarographie a encore de beaux jours devant elle. Elle durera tant que l'angioplastie coronaire bénéficiera à nos patients.

Cardiologie nucléaire : diagnostic de l'insuffisance coronaire

Maurice Levy

La scintigraphie myocardique est une technique évoluant depuis une quarantaine d'années parallèlement avec les progrès de la cardiologie. Elle a eu une place essentielle dans la détection, la surveillance et la détermination du pronostic de la maladie coronaire. Pour le cardiologue, elle a apporté avant tout un élément qui lui faisait défaut : visualiser la souffrance ischémique d'une zone myocardique et faire la preuve qu'une sténose coronaire est effectivement responsable d'une ischémie. Elle a permis de bien resituer le problème du traitement de l'insuffisance coronaire : traiter une maladie – l'ischémie myocardique – et non une simple image angiographique – la sténose coronaire.

Depuis une dizaine d'années, d'autres techniques prennent une place importante dans l'évaluation de la maladie coronaire. L'échographie dobutamine, l'échographie de stress, l'IRM de stress et de repos, le scanner coronaire sont de plus en plus utilisés mais surtout la FFR (*Fractional Flow Reserve*) devient la technique de référence pour la détection de l'ischémie.

Notre objectif est de préciser la méthode diagnostique de la cardiologie nucléaire et son positionnement essentiellement par rapport au scanner coronaire et à la FFR.

Scintigraphie myocardique

Méthodes

Le principe est d'injecter un produit radioactif qui, en se fixant sur la paroi myocardique, permet à une gammacaméra de visualiser le myocarde en coupe petit axe, 2 cavités et 4 cavités. De plus, l'acquisition étant couplée à l'ECG, on peut reconstruire le volume cardiaque au cours du cycle et donc déterminer les volumes et la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Quand on recherche une ischémie, l'injection du produit radioactif se fait immédiatement après une épreuve d'effort ou immédiatement après la perfusion d'un vasodilatateur coronarien type (dipyridamole ou adénosine). Quand on évalue uniquement la viabilité, l'injection de produit radioactif se fait au repos.

Marqueurs

Thallium

Isotope anciennement le plus utilisé, le thallium a une demi-vie physique de 73 heures. Il nécessite le passage immédiat du patient sous la caméra après l'épreuve d'effort, ce qui peut être considéré comme contraignant. Il est le plus souvent utilisé dans la recherche de viabilité qui est faite au repos. Sa durée de vie assez élevée entraîne une irradiation relativement importante.

Produits technétiés

Ce sont des complexes marqués au technétium qui a une durée de vie très brève (6 heures). Les produits les plus utilisés sont le Myoview® et le MIBI. Le patient n'est pas obligé de passer immédiatement sous la caméra, ce qui facilite l'organisation des examens. Les images sont de meilleure qualité que celles obtenues avec le thallium et, surtout, l'irradiation peut être considérée comme faible.

Examens

Scintigraphie au thallium d'effort ou au Myoview® d'effort (MIBI)

C'est l'examen le plus utilisé en cardiologie nucléaire car il associe une épreuve d'effort, dont on sait la qualité des informations qu'elle donne au cardiologue, et une scintigraphie, qui permet de localiser les régions lesquelles, éventuellement, sont hypoperfusées. On peut en déduire s'il y a une nécrose (hypoperfusion fixe entre effort et repos) ou une ischémie (amélioration de l'hypoperfusion entre effort et repos).

D'autre part, l'apparition de la tomographie couplée à l'ECG permet d'évaluer conjointement de façon fiable la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, volumes télédiastolique et télésystolique, troubles de la cinétique globale et segmentaire). La recherche de viabilité myocardique se fait essentiellement avec du thallium au repos.

L'acquisition des images se fait sur une gammacaméra type CZT à acquisition très rapide. En 4 minutes, nous avons l'acquisition des images et leur traitement informatique ; l'impression des documents se fait en moins de 2 minutes. Au total, l'ensemble épreuve d'effort plus acquisition des images ne dure pas plus de 45 minutes.

Scintigraphie au dipyridamole ou à l'adénosine ou au Rapitard®

Cet examen est le plus souvent pratiqué chez des patients ne pouvant faire une épreuve d'effort valide (artérite des membres inférieurs, problèmes rhumatologiques, traitement par bêtabloquants, problèmes respiratoires, etc.).

Il y a classiquement contre-indication en cas d'antécédents d'asthme sévère ou d'autres bronchopathies spastiques évoluées.

Les effets secondaires du dipyridamole sont, dans l'immense majorité des cas, bénins : une étude multicentrique portant sur 3 911 examens retrouve : douleur thoracique (20 %), céphalées (12 %), malaise

général (12 %), modification de ST (7,5 %), extrasystoles (5 %), nausées (4,6 %), chute tensionnelle (4,6 %) [23]. Dans cette série, il y a eu 4 infarctus dont 2 suivis de décès. Sur ces 4 patients, 3 présentaient un angor instable.

Lors d'un test au dipyridamole, il n'est pas rare d'avoir un sous-décalage de ST et/ou une douleur thoracique. L'existence d'une douleur thoracique et d'une modification de ST est spécifique d'une maladie coronaire [24]. L'existence ou l'absence d'une douleur thoracique n'est pas corrélée à une maladie coronaire, ni au nombre de lésions coronaires, ni à la sévérité de la maladie coronaire [25].

Lorsque l'épreuve d'effort est de niveau insuffisant, on peut l'associer à l'injection de dipyridamole pendant ou après l'épreuve d'effort [26, 27].

Test à l'adénosine

L'adénosine est un vasodilatateur des artérioles coronaires, de durée de vie très brève, nécessitant d'être administrée en perfusion continue. Ses indications et contre-indications semblent être les mêmes que celles du dipyridamole auxquelles il faut rajouter les patients présentant une maladie du sinus ou un bloc atrioventriculaire du 2e ou du 3e degré [28].

Éléments probabilistes de la maladie coronaire

- Quand la probabilité prétest de maladie coronaire est très faible, un test non invasif ne fait que confirmer cette très faible probabilité et même si le test est positif, ce fait n'augmente pas de façon significative la probabilité de maladie coronaire.
- Si la probabilité prétest est très élevée, un test positif ne fait que confirmer la maladie coronaire et un test positif n'augmente pas la probabilité de maladie coronaire de façon significative.

Il est donc préférable de pratiquer des tests non invasifs chez des patients ayant une probabilité prétest intermédiaire.

Analyse des résultats posant le diagnostic de maladie coronaire

Après épreuve d'effort

Une méta-analyse de 147 études portant sur 24 074 patients ayant coronarographie et épreuve d'effort retrouve une grande variabilité de la sensibilité et de la spécificité [29]. La sensibilité moyenne est de 68 % et la spécificité de 77 %. Si l'on ne prend en compte que les résultats des 58 études excluant les patients ayant fait un infarctus, la sensibilité est de 67 % est la spécificité de 72 %.

Il faut de plus tenir compte que la sensibilité peut être affectée par le type de patient. Par exemple, elle est plus élevée chez les tritronculaires que chez les sujets monotronculaires. La spécificité peut être diminuée chez les valvulaires, les patients porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou ceux traités par digoxine.

Le traitement par bêtabloquants est susceptible de diminuer la sensibilité.

Chez la femme, la sensibilité et la spécificité sont plus faibles que chez l'homme [30].

Les recommandations sur l'angor chronique ESC 2013 préconisent, dans la mesure où il y a la disponibilité, de pratiquer un test d'imagerie associé à l'épreuve d'effort chez les patients à prévalence moyenne à titre diagnostique. De même, il est préférable de faire un test d'imagerie en post-angioplastie ou pontage [30].

Après scintigraphie

La scintigraphie est faite après épreuve d'effort ou test pharmacologique. On considère qu'il n'y a pas de différence pour les valeurs de sensibilité et de spécificité pour ces deux méthodes de stress. Cependant, la préférence dans la pratique quotidienne va à l'épreuve d'effort car elle donne des indications importantes sur la capacité d'effort du patient. Le test pharmacologique doit donc être pratiqué chez les patients dans l'incapacité de faire une épreuve d'effort de niveau correct. Mais il est fréquent que l'on associe effort et dipyridamole dans le même examen quand cela est possible, pour avoir également une notion sur la capacité d'effort et pour obtenir une meilleure qualité de l'imagerie.

De nombreux facteurs jouent sur la valeur de la sensibilité et de la spécificité de la scintigraphie, mesurées en prenant comme référence la coronarographie. En moyenne, touts patients confondus, la détection de l'insuffisance coronaire par scintigraphie a une sensibilité supérieure à 80 % et une spécificité de l'ordre de 70 %.

Par ailleurs, de nombreuses études ont cherché à préciser les différents paramètres permettant de poser le diagnostic d'insuffisance coronaire [31-41].

Détecter un patient coronarien, c'est trouver au moins un défect après stress mais détecter un seul défect ne signifie pas qu'il n'y a qu'une seule sténose coronaire. La probabilité de détecter un patient coronarien ayant au moins une sténose coronaire est d'autant plus grande que celui-ci est pluritronculaire : la sensibilité pour détecter les patients avec au moins une sténose coronaire supérieure à 50 % est de l'ordre de 80 % chez le monotronculaire, de l'ordre de 90 % chez le bitronculaire et supérieure à 90 % chez le tritronculaire.

La sensibilité pour détecter une sténose est d'autant plus élevée que la sténose est serrée : pour détecter une sténose supérieure à 50 % mais inférieure à 70 %, la sensibilité est de l'ordre 50 %, et pour une sténose supérieure à 70 %, elle est de l'ordre de 85 %.

Dans quelle mesure peut-on détecter tous les territoires qui peuvent être potentiellement ischémiques ? Quatre-vingt-trois pour cent des artères sténosées sont retrouvées chez le monotronculaire, 75 % chez le bitronculaire et de l'ordre de 60 % chez le tritronculaire.

On voit donc qu'il est plus facile de porter le diagnostic d'insuffisance coronaire, un seul défect étant suffisant, mais qu'il est plus difficile de mettre en évidence des défects dans tous les territoires vascularisés par les artères sténosées.

Enfin, la sensibilité et la spécificité dépendent également de l'artère coronaire considérée. Ainsi, en tomographie, la sensibilité pour l'interventriculaire antérieure est de 80 % et la spécificité de 83 % ; pour la circonflexe, les chiffres sont de 71 et 83 % et, pour la coronaire droite, ils sont de l'ordre de 80 %.

En ce qui concerne le tronc commun, il n'y a pas de critère scintigraphique permettant de faire le diagnostic. Cependant, il faut toujours être prudent chez les patients présentant des facteurs de risque associés à une épreuve d'effort précocement positive, surtout si la douleur thoracique est suspecte. Dans ce cas, une scintigraphie normale ne doit pas faire éliminer une insuffisance coronaire car il n'est pas rare de tomber sur une sténose du tronc commun parfois associée à une sténose de la coronaire droite.

Tout cela incite donc à prendre en compte des éléments complémentaires pour suspecter une atteinte tritronculaire : fraction d'éjection, volume télédiastolique avant et après effort, étendue du défect.

Au total, la scintigraphie est un bon examen pour détecter le patient coronarien pluritronculaire avec une ou plusieurs sténoses supérieures à 70 %.

Comment interpréter la sensibilité et la spécificité de la scintigraphie myocardique

Les éléments ci-dessus montrent la complexité de la notion de sensibilité et de spécificité pour la scintigraphie.

La référence est la coronarographie qui apprécie visuellement une sténose qu'elle considère comme significative quand elle est supérieure à 50 %.

La scintigraphie évalue un défect de fixation myocardique. Le défect scintigraphique s'exprime lorsque la quantité de produit radioactif arrivant dans un segment alimenté par une artère sténosée est inférieure aux segments adjacents. On ne mesure pas une valeur absolue de fixation mais une valeur par rapport aux autres segments. À la limite, si toutes les artères ont chacune une sténose diminuant le débit coronarien de façon équivalente, la scintigraphie est considérée comme normale (l'exemple suggestif est la sténose du tronc commun associée à une sténose de la coronaire droite).

La FFR est aujourd'hui la référence pour la détection de l'ischémie.

En revanche, la coronarographie ne détecte pas une ischémie mais une réduction de calibre. L'étude faisant suite à FAME de Tonino a comparé les FFR chez 509 patients avec 1 329 lésions coronaires [42]. Dans la catégorie des sténoses comprises entre 50 et 70 %, seules 35 % étaient ischémiantes (FFR < 0,80). Dans la catégorie 71-90 %, seules 80 % étaient ischémiantes et dans la catégorie supérieure à 90 %, 96 % étaient ischémiantes. Au total, l'auteur conclut que la coronarographie n'est pas un examen qui permet de déterminer avec suffisamment de précision la signification fonctionnelle d'une sténose coronaire dans la zone 50-90 %.

On comprend donc que la sensibilité de la scintigraphie ne peut pas être référencée par la coronarographie puisque de très nombreuses sténoses non ischémiantes en FFR sont considérées comme significatives en coronarographie et ne peuvent par conséquent pas mettre en évidence d'ischémie en scintigraphie. Mais la coronarographie considère que la scintigraphie est prise en défaut.

En 1996, Pijls a pratiqué sur 45 patients avec sténose peu serrée (50 %) et douleur thoracique suspecte, une FFR et deux tests non invasifs (SPECT et échographie de stress) [43]. Sur les 21 patients ayant une FFR inférieure à 0,75, au moins un des deux tests non invasifs était positif et se normalisait après

revascularisation. L'ischémie au test non invasif disparaît donc après revascularisation et, ainsi, normalisation de la FFR. Remarquons que le test d'ischémie de référence en ce temps était une technique non invasive.

Le problème des patients pluritronculaires avec sténoses considérées comme serrées est plus complexe. On retrouve le fait que le nombre de territoires ischémiques en SPECT est inférieur au nombre d'artères avec sténoses significatives (FFR < 0,75). Ragosa a montré que pour 8 patients, un défect est associé avec la sténose la plus serrée et que les autres territoires sont correctement perfusés alors qu'ils sont dépendants de coronaires avec sténose ayant une FFR diminuée [44]. En termes scintigraphiques, cela veut dire que ces territoires ne sont pas suffisamment hypoperfusés par rapport au territoire le plus hypoperfusé pour être visualisés en scintigraphie.

Enfin, un exemple d'hypoperfusion équilibrée de tous les territoires est donné par Aarmoudse qui a décrit un cas de scintigraphie normale avec sténose sur l'artère interventriculaire antérieure, de la circonflexe et de la coronaire droite entraînant respectivement des FFR à 0,54, 0,56 et 0,66 [45]. Tout ceci explique que la sensibilité de la scintigraphie est médiocre pour détecter chez un patient toutes les sténoses significatives.

Mais il ne faut pas prendre comme référence la coronarographie dont voit qu'elle ne détecte pas de façon suffisamment satisfaisante les sténoses inférieures à 90 % et en déduire que la scintigraphie est un examen non suffisamment performant. Il est nécessaire de comparer scintigraphie et FFR pour apprécier ce que peut nous apporter la scintigraphie.

Ainsi, elle est un examen ayant certes des limites pour détecter tous les territoires ischémiés chez un patient mais elle oriente de façon très solide et très pratique le diagnostic de maladie coronaire puisqu'elle détecte facilement au moins un territoire ischémié et, si elle est normale, elle est de bon pronostic. De plus, elle est en mesure de quantifier l'ischémie myocardique en termes d'étendue de territoire, ce qu'aucune technique actuellement disponible n'est en mesure de faire en routine.

Cette possibilité de quantification est importante et elle a donné lieu à de très nombreux travaux permettant de préciser le pronostic du patient en fonction du pourcentage de territoire ischémié. Ainsi, Hachamovitch en 2003 a montré qu'au-delà de 10 % d'ischémie, la revascularisation est plus bénéfique que le traitement médical et inversement si l'ischémie est inférieure à 10 % [46].

Dans une sous-étude de Courage où étaient pratiquées des scintigraphies itératives, la revascularisation a entraîné une diminution de la taille de l'ischémie plus marquée que le traitement médical seul [47]. Cependant, le taux d'infarctus et de décès était le même qu'il y ait ou non réduction d'ischémie.

Nous voyons donc que pour poser une indication thérapeutique, de nombreuses possibilités s'ouvrent au cardiologue et il est complexe de faire la synthèse de toutes ces informations : sténose serrée, FFR, quantification de l'ischémie en imagerie, épreuve d'effort, pronostic du patient, scanner coronaire, etc.

Ainsi, dans le but de préciser les indications thérapeutiques, une très importante étude internationale ISCHEMIA est en cours : elle a pour but, en tenant compte de toutes les techniques existantes, de tester l'hypothèse selon laquelle les patients ayant une ischémie modérée à sévère post-stress ont un meilleur pronostic s'ils ont une revascularisation plutôt qu'un traitement médical [48].

Comment améliorer le diagnostic en cas d'atténuation ?

La spécificité a été considérée comme sous-optimale en scintigraphie au thallium du fait essentiellement de l'existence d'artefact. Les faux positifs sont essentiellement constatés dans le territoire inférieur et notamment inféro-apical et chez les femmes en raison de l'atténuation mammaire.

Concernant le territoire inférieur, on a pu améliorer la spécificité en plaçant le patient en décubitus ventral lors de l'acquisition pour diminuer l'effet d'atténuation et il existe des logiciels de correction d'atténuation pour le décubitus dorsal mais il faut associer la gammacaméra à un scanner.

L'utilisation de produits technétiés est tout à fait adaptée à ce genre de procédure étant donné qu'il n'y a pas de phénomène de redistribution – c'est-à-dire que si l'on a un doute sur un défect inférieur en décubitus dorsal, on peut reprendre immédiatement ou à faible distance le patient en décubitus ventral puisqu'il n'y a pas de modification de la fixation du radio-isotope sur le myocarde au cours du temps (contrairement au thallium avec lequel il y a un échange permanent entre la circulation sanguine et la cellule myocardique).

Concernant l'atténuation mammaire, là aussi, la scintigraphie avec produit technétié couplée à l'électrocardiogramme est d'un apport intéressant. En effet, si nous avons un défect apical par exemple qui ne s'améliore pas au repos, théoriquement, il faudrait conclure à l'existence d'une nécrose mais si l'analyse de la cinétique possible grâce au fait que l'on a une acquisition couplée à l'ECG permet de constater que cette zone avec défect fixe se contracte normalement, on peut penser qu'il s'agit d'un artefact.

En effet, une étude prospective de Taillefer a montré chez des femmes ayant une scintigraphie au technétium et au thallium que pour des sténoses supérieures à 70 %, la spécificité n'était que de 67 % au

thallium alors qu'elle montait à 84 % que si l'on n'analysait que la perfusion et à 92 % si l'on prenait en compte la cinétique là où il y avait un défect douteux [41].

Ainsi, la scintigraphie couplée à l'ECG permet de réduire de façon très significative le taux de faux positifs quand on passe du thallium au technétium.

Faut-il arrêter le traitement antiangineux avant une scintigraphie ?

Avant une scintigraphie myocardique précédée d'un test pharmacologique

Les données concernant la détection de la maladie coronaire chez des patients subissant un stress pharmacologique sous traitement ou sans traitement sont contradictoires.

Un travail utilisant la gammacaméra à positrons a étudié le retentissement du traitement sur la perfusion myocardique en utilisant l'ammoniac marqué [49]. Sur 49 patients coronariens mono ou bitronculaires avec angor, on a mesuré la perfusion myocardique après arrêt du traitement (au moins 5 demi-vies). Cette mesure a été faite avant et après perfusion de 0,56 mg/kg/min de dipyridamole suivie d'un spray de 400 µg de trinitrine. Les résultats sont les suivants :

- après trinitrine au repos, on a observé une augmentation de 10 % de la perfusion dans les artères sténosées et non sténosées ;
- la perfusion a été réduite par le métoprolol dans les artères sténosées et non sténosées et cette réduction était encore plus nette après dipyridamole ;
- il n'y a eu aucun changement pour le patient sous amlodipine.

Dans un autre travail portant essentiellement sur le métoprolol, Taillefer a montré sur 25 patients chez qui l'on dosait les bêtabloquants que la sensibilité pour la détection de la maladie coronaire était de 86 % avec placebo contre 71 % avec le métoprolol [50]. De plus, l'étendue du défect était significativement moindre sous traitement.

Enfin, l'étude de Sharir va également dans le sens d'une perte de sensibilité si l'on teste avec des vasodilatateurs des patients sous traitement [51]. Sur 26 patients, on a pratiqué une scintigraphie au dipyridamole suivie d'une épreuve d'effort sous-maximale avant et après arrêt du traitement :

- les bêtabloquants étaient arrêtés 48 heures avant les dérivés nitrés 24 heures avant ;
- 18 patients sur 26 ont eu une coronarographie.

La sensibilité globale pour la détection de la maladie coronaire est passée de 92 à 62 %. La sensibilité par artère coronaire, artère interventriculaire antérieure, circonflexe, coronaire droite était respectivement de 93, 79 et 100 % sans traitement, et elle tombait à 64, 50 et 70 % avec traitement.

Tous ces travaux incitent donc, si l'on souhaite faire le diagnostic d'insuffisance coronaire, à arrêter le traitement antiangineux avant de pratiquer le test pharmacologique et en particulier les bêtabloquants.

Avant une scintigraphie d'effort dans le cadre du diagnostic

Hockings [52], Steele [53] et Narahara [54] ont montré que chez des patients prenant du propranolol *versus* placebo, on observait une diminution de la taille du défect et une baisse de la sensibilité. Mahmarian a retrouvé que des patchs de trinitrine entraînaient, *versus* placebo, une diminution de la taille du défect [55]. Il n'y a pas d'étude spécifique concernant les inhibiteurs calciques.

Pohost a montré cependant que la sensibilité et la spécificité étaient identiques chez les patients prenant ou ne prenant pas du propranolol si l'épreuve d'effort était électriquement positive [56].

De façon générale, il est donc recommandé d'arrêter les bêtabloquants 48 heures et les inhibiteurs calciques 24 heures avant l'examen. Mais on peut maintenir le traitement si l'objectif est de s'assurer qu'après effort, le patient ne présente pas d'ischémie sous traitement.

Le niveau de l'épreuve d'effort influe-t-il sur le résultat de la scintigraphie ?

Iskandrian a montré sur une série de 272 patients l'importance d'atteindre le taux de 85 % de la fréquence maximale théorique pour interpréter correctement une scintigraphie après effort [40]. La sensibilité de l'examen est alors de 88 % pour celui qui atteint ce niveau ou dont l'épreuve d'effort est électriquement positive, contre 73 % pour celui dont l'épreuve d'effort n'atteint pas 85 % de la fréquence maximale théorique

ou dont l'épreuve d'effort est électriquement négative. Cependant, le résultat de la scintigraphie avec effort n'atteignant pas 85 % de la fréquence maximale théorique est plus informatif que celui d'une épreuve d'effort seule [57, 58].

Pacemaker et scintigraphie

Il est très fréquent que nous soyons amenés à rechercher une insuffisance coronaire chez des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque. Nous savons qu'un bloc de branche gauche entraîne souvent des faux positifs dans le territoire antéroseptal et il est légitime de se demander si le pacemaker n'entraîne pas également des anomalies de perfusion.

Sur un travail récent, on retrouve une spécificité après épreuve d'effort de 36 %, c'est-à-dire très basse avec des défauts de perfusion le plus souvent localisés dans les territoires inférieur (78 % des cas), inféroseptal (67 % des cas) et apical (55 % des cas) [59]. Ces défects peuvent être fixes ou partiellement réversibles. Après dipyramidole dans la même étude, la spécificité était de 50 % et les défects étaient essentiellement localisés dans les territoires inférieur (100 % des cas) et apical (57 % des cas).

Un travail de Lakkis portant sur 105 patients avec coronarographie et scintigraphie a retrouvé 78 % de coronarographie normale avec scintigraphie anormale [60]. La grande majorité des défects se trouvait dans les territoires inféropostérieur (71 %), apical (50 %) et inféroseptal (28 %).

Enfin, un autre travail a retrouvé 16 patients sur 28 ayant une scintigraphie anormale alors que seulement 3 d'entre eux présentaient une coronarographie anormale [61].

Il faut donc retenir qu'une scintigraphie n'apporte rien sauf si elle est normale dans la détection de la maladie coronaire chez le patient porteur d'un pacemaker. Il est peut-être donc intéressant chez ce type de patient de poser des indications de scanner coronaire, bien que l'on puisse être gêné du fait des artefacts dus à la sonde d'entraînement, de façon à éviter les coronarographies abusives.

Scintigraphie et bloc de branche gauche, pont musculaire, maladies pulmonaires, cardiopathie hypertrophique et cardiomyopathie dilatée

Bloc de branche gauche

Le bloc de branche gauche entraîne souvent des défects de la paroi antéroseptale pouvant être ou non réversibles au repos sans qu'il y ait de sténose de l'artère coronaire [62]. Il semblerait que l'épreuve d'effort entraîne plus souvent que le test au dipyramidole ce type d'anomalie et c'est pourquoi il est préférable de pratiquer un test pharmacologique chez les patients présentant un bloc de branche gauche [63].

La raison de ce faux positif n'est pas évidente mais il ne s'agit pas d'un artefact comme on peut le voir dans les atténuations. En effet, on a pu mesurer une diminution du débit coronarien dans l'interventriculaire antérieure et il est possible que le défect corresponde à une anomalie de la cinétique du septum modifiant la perfusion de l'interventriculaire antérieure.

Ponts musculaires

Les ponts musculaires peuvent également entraîner des défects ; par exemple l'étude faite par Raizner a retrouvé des défects en thallium à la suite d'une épreuve d'effort chez 7 patients [64]. Après intervention chirurgicale supprimant le pont musculaire chez 3 d'entre eux, la scintigraphie s'est normalisée.

Maladies pulmonaires

Dans les maladies chroniques pulmonaires obstructives, la présence d'une hypertrophie septale en cas d'hypertension artérielle pulmonaire importante peut artificiellement réduire la perfusion dans les zones non septales pouvant faire croire qu'il y a des anomalies au niveau de la paroi latérale par exemple.

Cardiomyopathies hypertrophiques

De très nombreuses études montrent que là aussi, les défauts de perfusion sont fréquents sans qu'il y ait nécessairement de sténose coronaire sur les gros troncs épicardiques. On a pu montrer que l'ischémie myocardique dans ce cas peut être due à une densité de capillaires non adaptée à la masse myocardique, à la compression systolique des artères coronaires, à une demande excessive d'oxygène du fait de l'augmentation de la tension myocardique ou du fait de troubles de la relaxation ou de maladie des tout petits vaisseaux caractérisés par un épaississement de ces derniers avec une diminution de la lumière contribuant donc à la diminution du débit coronarien. Il peut y avoir également des aspects de fibrose confirmés par l'autopsie.

Il nous semble également que dans ces cas-là, le scanner coronaire est actuellement une bonne alternative.

Cardiomyopathies dilatées

De nombreuses études ont montré que la scintigraphie au thallium pouvait être une bonne approche pour éliminer une insuffisance coronaire [65-67]. Cependant, on trouve relativement souvent des défects segmentaires, notamment au niveau de la paroi inférieure [68]. Il semble plus judicieux dans ce type de pathologie de pratiquer un scanner coronaire car devant une cardiomyopathie dilatée, il faut éliminer des lésions tritronculaires et l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche ne nous permet pas de prendre le risque de nous tromper.

Scintigraphie et resténose

Chaque année, un nombre de plus en plus important de revascularisations par angioplastie coronaire est réalisé, grevé d'un taux de resténose qui est actuellement de l'ordre de 10 %. Cette resténose pose le problème de son diagnostic, plus ou moins difficile selon qu'il s'agit d'une angioplastie unique chez un patient monotronculaire ou d'une ou plusieurs angioplasties chez un pluritronculaire, et selon qu'il y a eu (ou non) un infarctus préalable.

Cette détection de la resténose nécessite des moyens non invasifs fiables afin d'éviter le recours systématique à une coronarographie diagnostique inutile.

La suspicion de resténose se pose habituellement devant la réapparition de douleur thoracique, la positivité d'un test d'effort systématique ou d'une imagerie de stress. Il faut cependant également noter que la resténose est souvent asymptomatique. Par exemple, dans un travail de l'équipe de Serruys, plus de 50 % des resténoses étaient asymptomatiques à 6 mois post-angioplastie [69].

La douleur thoracique a une valeur prédictive faible en termes de resténose puisqu'elle varie de 25 à 55 % suivant différents auteurs. Elle n'est donc pas un élément fiable du diagnostic.

L'épreuve d'effort après angioplastie ne semble pas non plus être déterminante dans le diagnostic de la resténose ; sa sensibilité varie de 40 à 55 %, ce qui est bien plus faible qu'avec la scintigraphie après effort [70].

L'association de douleurs thoraciques réapparaissant après angioplastie et test positif semble cependant être plus souvent prédictive d'une resténose.

Ainsi, en pratique quotidienne, le premier problème posé chez un patient ayant bénéficié d'une angioplastie est celui de la détection d'une ischémie véritable, sachant la faible valeur diagnostique de la symptomatologie douloureuse et du test d'effort. Une fois affirmé le diagnostic d'ischémie myocardique, il nous faut encore déterminer si cette ischémie est liée à une resténose ou à une évolution d'autres lésions coronaires.

La réponse à ces questions semble pouvoir être apportée par la scintigraphie myocardique d'effort, d'autant que nous sommes dans une zone de prévalence de 20 à 30 % où, d'après le théorème de Bayes, cet examen est le plus performant.

Pour Hecht, la sensibilité et la spécificité de la SPECT pour détecter les resténoses asymptomatiques sont de 90 et 89 %, et de 84 % et 77 % chez les symptomatiques (différences non significatives). Par ailleurs, il n'y a pas de différence d'étendue de l'ischémie entre symptomatiques et asymptomatiques [70].

Il est aujourd'hui établi que la scintigraphie doit être réalisée à distance – au moins 6 semaines – de l'angioplastie, pour éviter un certain nombre de faux positifs précoces qui se normaliseront secondairement. Néanmoins, une scintigraphie négative après angioplastie possède une forte valeur prédictive négative même si elle est réalisée précocement.

La scintigraphie apporte de plus un élément de quantification ischémique qui joue un rôle diagnostique et pronostique important. Elle précise quel est le territoire qui souffre, ce qui permet chez le patient pluritronculaire de différencier une resténose d'une évolution d'une autre sténose coronaire et, partant, de guider une nouvelle angioplastie. Cela souligne l'intérêt de la réalisation si possible d'une scintigraphie avant tout geste interventionnel, permettant de disposer d'une référence initiale au suivi du patient et d'évaluer une sténose limite avant angioplastie.

Parfois, on est amené à évaluer une sténose résiduelle après angioplastie. Enfin, chez le patient ayant eu une angioplastie au décours d'un infarctus et qui nous est adressé pour évaluation, on peut vérifier l'existence d'une viabilité s'interrogeant ainsi sur la nécessité d'un nouveau contrôle coronarographique.

Scintigraphie après pontage

Après pontage, il y a souvent des anomalies de la repolarisation sur l'ECG de repos et il semble qu'une imagerie soit préférable pour identifier un territoire ischémique.

Les patients ayant eu un pontage sont beaucoup moins souvent adressés en évaluation en scintigraphie. Cela est probablement en relation avec le fait que les pontages mammaires présentent des sténoses

secondaires beaucoup plus rarement que post-angioplastie et que d'autre part, les revascularisations chirurgicales sont plus complètes.

Scintigraphie et scanner coronaire

Le scanner coronaire connaît un important développement ces dernières années et occupe une place importante dans le diagnostic et le pronostic de la maladie coronaire.

Il donne des informations majeures :

- le score calcique (examen fait sans injection d'iode) correspond à l'importance des calcifications coronaires et qui a une très grande valeur pronostique ;
- après injection d'iode en intraveineux, la visualisation des artères coronaires permet d'apprécier l'existence de sténoses coronaires. Mais le scanner coronaire ne précise pas s'il y a une ischémie. De plus, cette technique surévalue les sténoses coronaires et elle est d'interprétation difficile en cas de calcifications volumineuses. Un score calcique au-delà de 400 rend l'interprétation du scanner difficile.

Le scanner coronaire a une très forte valeur prédictive négative de sténose coronaire et son utilisation peut être intéressante dans des cas où la scintigraphie est souvent prise en défaut, à savoir :

- l'exemple le plus classique du bloc de branche gauche qui donne souvent des faux positifs scintigraphiques en antéroseptal ;
- dans les cardiopathies dilatées avec dysfonction ventriculaire gauche, où l'on a fréquemment des anomalies scintigraphiques en inférieur. Il est en tout cas nécessaire d'éliminer une maladie tritronculaire et le scanner coronaire est une excellente indication car un score calcique nul redresse le diagnostic. Cependant, il est préférable parfois de faire le scanner coronaire avec injection pour formellement éliminer une sténose coronaire surtout chez le sujet jeune, symptomatique et fumeur.

Le scanner coronaire proprement dit est utilisé dans le diagnostic et le pronostic et concurrence très fortement toutes les autres techniques de cardiologie non invasive.

Une étude très récente publiée dans le *New England Journal of Medicine* montre que l'utilisation du scanner coronaire pour préciser le diagnostic de maladie coronaire chez les patients avec angor stable entraîne une diminution significative à 5 ans des évènements coronariens *versus* une prise en charge classique [71].

Cette technique évolue très rapidement et notamment elle est en mesure d'évaluer la FFR à partir d'un logiciel modélisant la physiologie du cœur. Elle est notée FFR_{CT}.

La FFR_{CT} ne peut pas pour le moment remplacer la FFR angiographique et elle n'est pas référencée dans les recommandations. Mais déjà quand elle est utilisée, elle permet de diminuer les surdiagnostics de sténose serrée et si elle n'a pas encore une valeur prédictive positive suffisante, de très nombreux travaux sont en cours. Elle commence à être opposée à la scintigraphie cardiaque pour détecter l'ischémie.

L'importance de cette nouvelle technique est majeure puisqu'elle permettra en un seul examen de visualiser la sténose et son retentissement ischémique. Les autres activités de cardiologie nucléaire non invasives risquent donc d'être très fortement concurrencées.

Fraction d'éjection du ventricule gauche

Tomoscintigraphie couplée à l'ECG

En cardiologie nucléaire, sont habituellement pratiqués deux types d'examens :

- la scintigraphie de perfusion myocardique ;
- la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les techniques de perfusion myocardique visualisant les parois myocardiques utilisent deux types d'isotope qui sont :

- le thallium ;

- les produits de type MIBI ou Myoview® marqués au technétium.

La fraction d'éjection a longtemps été réalisée en mode planaire en utilisant un marqueur de la cavité ventriculaire (technétium libre qui se fixe sur les globules rouges), avec une présentation en oblique antérieur gauche.

Il fallait deux isotopes différents et deux examens différents pour obtenir l'information concernant la perfusion et la fonction ventriculaire gauche.

Pour apprécier au mieux la maladie coronaire, il faudrait donc réaliser trois examens chez un même patient (scintigraphie d'effort, scintigraphie de repos et fraction d'éjection).

Les progrès de l'informatique ont révolutionné cette approche relativement statique de la cardiologie nucléaire et l'on peut aujourd'hui de façon automatique évaluer en un seul examen : perfusion, cinétique régionale, volumes et fraction d'éjection.

L'isotope permettant de réaliser cet examen est un isotope de type MIBI ou Myoview® marqué au technétium, du fait de l'excellente qualité d'imagerie qu'il permet et de la statistique de comptage suffisante pour faire des traitements mathématiques adéquats.

Sur le plan pratique, le patient est installé sous la gammacaméra et l'examen est réalisé en couplant les images à l'électrocardiogramme.

L'espace RR de l'électrocardiogramme est divisé en 16 intervalles de temps égaux et dans chacun de ces intervalles, on acquiert une tomographie (*tomogated*). Ainsi, on peut voir 16 tomographies du ventricule gauche dans le cycle RR. Si l'on fait jouer ces images en boucle fermée, on peut alors analyser la cinétique du ventricule gauche. Le logiciel consiste à détecter de façon automatique l'endocarde et l'épicarde sur les coupes petit axe et à reconstruire en trois dimensions le ventricule gauche.

Cette technique informatique permet également de visualiser le ventricule gauche sous différents angles permettant d'apprécier au mieux la cinétique régionale. De plus, il est possible de calculer le volume dans chacun des instants du cycle et donc, bien entendu, d'évaluer la fraction d'éjection globale du ventricule gauche.

Le premier logiciel, créé par l'équipe de Cedars Sinaï, permet de calculer la fraction d'éjection globale, les volumes du ventricule gauche, l'épaississement des parois myocardiques et la cinétique régionale [72] et. D'autre part, par le même examen, on apprécie la perfusion myocardique. La durée de l'examen est brève, inférieure à 5 minutes et bien sûr, le traitement est tout à fait compatible avec l'utilisation en routine puisqu'en moins de 1 minute 30, toutes les images sont traitées et envoyées en impression de façon à obtenir le document final.

Résultats concernant la fonction ventriculaire

De très nombreux travaux ont validé les différents paramètres obtenus par cette technique.

La fraction d'éjection globale du ventricule gauche a été corrélée par différentes équipes aux mesures de fraction d'éjection globale du ventricule gauche par la méthode du premier passage, par l'angiographie de contraste, par l'échographie, par la méthode isotopique en oblique antérieur gauche qui était la méthode de référence. Germano a montré qu'elle est valide également en utilisant du thallium [73] et Iskandrian a validé les volumes [74].

En ce qui concerne l'analyse de la cinétique régionale, plusieurs études valident la méthode [75] qui retrouve une concordance des anomalies de la cinétique avec l'échographie cardiaque dans 91 % des cas. Cependant, en cas de défect sévère de perfusion, cette concordance tombe à 77 % des cas. La détection automatique de l'endocarde et de l'épicarde permet d'analyser l'épaississement de la paroi myocardique.

Nous souhaitons cependant comparer la fraction d'éjection ventriculaire gauche isotopique à l'IRM qui est actuellement considérée comme la méthode de référence. Une méta-analyse publiée en 2002 portant sur 164 sujets provenant de 9 études retrouve une bonne corrélation pour le volume télédiastolique (r = 0,89), le volume télésystolique (r = 0,92) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (r = 0,87) [76]. Cependant, il peut y avoir des variabilités individuelles importantes entre les deux techniques : la moitié des fractions d'éjection ventriculaire gauche peut être différente de 5 % ou plus et 25 % peuvent être différentes de 10 % ou plus. Trente-six pour cent des patients ont plus de 30 mL de différence pour le volume télédiastolique et 36 % ont plus de 20 mL de différence pour le volume télésystolique. Un patient sur 9 peut être classé de façon erronée quand la fraction d'éjection ventriculaire gauche doit être supérieure ou inférieure à 40 %. Ainsi, les auteurs considèrent que lorsqu'il est nécessaire d'avoir une excellente fiabilité comme chez les patients suspects de cardiomyopathie dilatée ou dans le bilan des chimiothérapies ou en prétransplantation, il est préférable de pratiquer des IRM.

Conclusion

La scintigraphie cardiaque est un examen fonctionnel évaluant avec une seule acquisition la perfusion myocardique et la fonction ventriculaire gauche. Elle permet de poser le diagnostic d'insuffisance coronaire en détectant et quantifiant une ischémie après effort ou test pharmacologique. C'est un examen robuste, reproductible, facile d'accès, très peu irradiant grâce à l'utilisation de marqueurs technétiés. Il a une bonne sensibilité et une spécificité moyenne quand celles-ci sont corrélées à la coronarographie. Il permet de détecter facilement le patient coronarien puisqu'il suffit d'avoir un seul territoire hypoperfusé pour poser le diagnostic. Cette constatation peut conduire à compléter les investigations pour détecter les cas pluritronculaires. La scintigraphie doit être évaluée par rapport à la mesure de la FFR qui est la référence pour la détection de l'ischémie car la sténose détectée par la coronarographie n'est ischémiante de façon certaine que si elle supérieure à 90 %.

La scintigraphie est très fortement concurrencée par le scanner coronaire qui permet de visualiser après injection d'iode les artères coronaires et qui a une très bonne valeur prédictive négative. Mais le scanner surestime les sténoses et il perd en performance quand les calcifications coronaires sont trop importantes. Surtout, il ne peut actuellement évaluer l'ischémie mais des études nombreuses sont très avancées sur la modélisation physiologique du cœur permettant de calculer la FFR.

La scintigraphie cardiaque a une très bonne valeur pronostique mais le scanner coronaire également.

Nous sommes actuellement dans un moment où les techniques classiques de cardiologie non invasives sont dans l'attente du développement du scanner coronaire qui, s'il confirme sa capacité à calculer la FFR_{CT}, pourra prendre une place majeure dans le diagnostic de cette pathologie.

Scanner cardiaque

Romain Didier, Jacques Boschat, Martine Gilard

Le scanner cardiaque est la méthode d'imagerie en coupes qui connaît le plus fort développement depuis l'année 2000 grâce à la technologie des multidétecteurs et aux progrès des logiciels de post-traitement. De nombreux travaux ont validé cette technique en cardiologie en utilisant des scanners à 16 barrettes, puis 64 barrettes et actuellement 320 barrettes. L'avantage de ces derniers est qu'ils effectuent une acquisition de 16 cm au cours d'une rotation complète en 0,275 seconde. Grâce à cette avancée technologique, une analyse cardiaque peut être réalisée sur uniquement un battement cardiaque sans bouger la table d'examen. Cet apport est certes déterminant pour l'examen des artères coronaires, mais aussi pour les autres structures cardiaques et les gros vaisseaux.

Principes et techniques

Acquisition

Les artefacts de mouvement sont provoqués en majorité par les battements cardiaques. Pour les minimiser, les scanners multidétecteurs de nouvelle génération acquièrent ou reconstruisent les données au moment où les mouvements cardiaques sont les moins importants, c'est-à-dire au moment de la diastole ou de la relaxation isovolumique. Afin de synchroniser les différentes phases du cycle cardiaque à l'acquisition par le scanner, un enregistrement électrocardiographique est réalisé. Cet enregistrement permet ainsi une acquisition directe des images par une synchronisation dite prospective ou par une reconstruction secondaire des images par une synchronisation dite rétrospective.

Synchronisation prospective

Les données acquises durant une synchronisation prospective se font uniquement sur une portion de la rotation du tube (environ deux tiers de la rotation) constituant ainsi le minimum de données requises pour une reconstruction de l'image. C'est la technique où l'on a le meilleur rapport entre la dose et le rayonnement utilisé. Elle est utilisée actuellement dans l'acquisition du score calcique, mais elle peut également l'être pour la détection d'une maladie coronaire chez un patient sans surcharge pondérale à fréquence cardiaque basse (< 65 bpm). L'irradiation du scanner cardiaque en mode prospectif varie de 4 à 5 mSv selon les études, soit inférieure en moyenne à celle délivrée par une coronarographie diagnostique (6 à 10 mSv) ou par

une scintigraphie au technétium (8 mSv) ou au thallium (30 mSv). Il faut souligner qu'en mode prospectif, l'irradiation du patient diminue avec l'augmentation du nombre de barrettes.

Synchronisation rétrospective

L'acquisition rétrospective synchronisée sur l'électrocardiogramme nécessite une acquisition simultanée hélicoïdale et continue des données tomodensitométriques du patient. Les données sont secondairement extraites de façon dite rétrospective pour reconstruire des images à des phases précises du cycle cardiaque. Toutes les phases du cycle cardiaque peuvent être reconstruites, la première est centrée sur le zéro, correspondant à l'onde électrocardiographique R signant la protosystole. D'autres reconstructions peuvent être réalisées entre deux ondes R et sont exprimées en pourcentage de l'espace RR, par exemple une reconstruction peut être centrée sur 10 % de l'espace RR, puis 20 %, jusqu'à 100 % du RR. L'opérateur a la possibilité de sélectionner *a posteriori* la meilleure phase du cycle cardiaque en fonction de la ou des structures mobiles étudiées. À noter que les mouvements cardiaques sont moins importants durant la diastole et les phases de reconstruction les plus intéressantes pour visualiser les artères coronaires sont donc les phases tardives (aux alentours de 70 %). Il se peut cependant que des phases différentes puissent être nécessaires pour l'étude des coronaires droite ou gauche. Pour diminuer l'irradiation d'une acquisition rétrospective, il peut être utile de faire une modulation de doses sur une partie du cycle cardiaque.

Paramètres

Résolution temporelle

L'algorithme de reconstruction cardiaque utilisé donne une résolution temporelle correspondant à la moitié du temps de rotation du tube : 210 ms pour une rotation de 420 ms, 175 ms pour une rotation de 350 ms. La résolution temporelle peut être améliorée en utilisant les données obtenues sur plus d'un cycle cardiaque.

Résolution spatiale

C'est la distance au-dessous de laquelle le scanner multidétecteur ne peut plus séparer deux points. La résolution spatiale est définie par la taille du voxel. En mode haute résolution « standard », la taille du voxel est de 0,625 × 0,625 mm dans le plan axial, la 3^{e} dimension du voxel étant déterminée par l'épaisseur de la coupe reconstruite. La résolution spatiale s'améliore avec l'augmentation du nombre de barrettes (tableau 2.6).

Tableau 2.6

Caractéristique d'acquisition des scanners multidétecteurs en fonction du nombre de coupes.

Nombre de coupes	Apnée (s)	Vitesse de rotation (ms)	Résolution temporelle (ms)	Résolution spatiale (μm)	FCmax (bpm)	Irradiation (mSv)	Référence
16	20	470	235	750	60	6,4	Hausleiter et al. [77]
64	10	380	165	350	65	11	Hausleiter et al. [77]
2 × 64	6	270	80	350	75	4,5	Gu J et al. [78]
320	0,25	270	27	290	90	3,9	De Graff et al. [79]

Traitement de l'image

Échelle de gris ou échelle de Hounsfield (UH)

Le calcul est effectué suivant la loi d'atténuation. Chaque gris traduit les densités des organes traversés. Une densité faible atténue peu le faisceau de rayons X et donne un pixel noir (hypodensité). Une densité forte atténue beaucoup le faisceau de rayons X et donne un pixel blanc (hyperdensité). Cette échelle va de + 1 000 UH (fortes densités comme l'os en blanc) à -1 000 UH (faibles densités comme l'air en noir) en passant par 0 UH correspondant à l'eau.

Filtres de reconstruction

Il s'agit d'un calcul informatique de l'image native se faisant après l'acquisition des données afin d'augmenter ou diminuer le contraste d'une image : durcir l'image signifie diminuer le contraste et lisser l'image signifie augmenter le contraste. Les filtres vont de S : mou à E : dur. Donc, pour un filtre mou, on a un bon contraste, un filtre standard un contraste correct, et un filtre dur un mauvais contraste. Ces derniers peuvent être utilisés pour l'analyse de coronaires très calcifiées ou avec un stent.

Mode de traitement de l'image

MIP (*Maximal Intensity Projection*)

Des algorithmes de reconstructions sélectionnent tous les pixels d'intensité maximale (bonne visibilité des vaisseaux injectés, des parois des bronches et des os). Il existe aussi le *minimum Intensité Projection* (***minIP***) qui sélectionne tous les pixels d'intensité minimum (bonne visibilité de l'air dans les bronches).

MPR (*Multiplanar Reconstruction*)

Cette reconstruction multiplanaire 2D permet de réaliser à travers le volume d'acquisition des coupes bidirectionnelles frontales, sagittales, obliques ou curvilignes.

On obtient ainsi une visualisation dans le grand axe du vaisseau mais aussi axiale par analyse vasculaire semi-automatique. Avec le mode curviligne, on reconstruit dans un seul plan une structure sinueuse, comme si elle était étalée à plat. En extrayant le centre du vaisseau, ce mode donne systématiquement les vues orthogonales (axiales) permettant une analyse automatique de la partie proximale à la partie distale du vaisseau.

3D volumique

Le rendu volumique est basé sur la projection de l'ensemble des données du volume sur un plan, en affectant des coefficients de transparence et des couleurs variables aux voxels en fonction de leur densité en unités Hounsfield.

Artefacts

Plusieurs types d'artefacts peuvent être générés. Nous en décrirons deux :

- artefacts de mouvements : flou cinétique, généré par la respiration ou les battements cardiaques notamment, responsable d'un dédoublement des bords de la structure qui bouge ;
- artefacts de volume partiel : quand deux tissus de densité très différente se trouvent dans le même voxel, le processeur vectoriel calcule la moyenne des densités de deux structures, les limites deviennent floues et la densitométrie est fausse. Il faut alors baisser l'épaisseur de coupe et la taille des pixels.

Sélection des patients et modalités d'examen

L'acquisition d'un scanner cardiaque et coronaire nécessite que le patient soit en rythme sinusal ou en fibrillation atriale ralentie sans contre-indication à l'injection de produits iodés ou à la réalisation d'un examen par rayons X. La fréquence cardiaque joue un rôle majeur dans la qualité de l'image obtenue. Une fréquence élevée génère plus souvent un flou cinétique et limite l'interprétation des petites structures, telles que les artères coronaires. Pour ralentir la fréquence cardiaque avant l'examen, les bêtabloquants peuvent être utilisés. Les produits de contraste choisis sont variables selon les équipes, avec une concentration de 300

à 350 mg/mL ou hyperosmolaire à 400 mg/mL. La quantité du bolus de contraste varie de 80 à 140 mL à une vitesse allant de 3 à 5 mL/s. Ce bolus est, en général, suivi par une injection de 30 à 50 mL/s de sérum salé grâce à un injecteur à double corps afin d'assurer un niveau de contraste optimal dans les artères coronaires à l'arrivée du bolus, puis à laver sa portion finale au niveau de la veine cave supérieure et du ventricule droit, source d'artefacts pour l'interprétation de l'artère coronaire droite.

Scanner normal

Les rappels embryologiques, anatomiques et physiologiques étant considérés comme connus ou faisant l'objet du chapitre 1 de cet ouvrage, les plans de références du cœur normal et de son pédicule vasculaire peuvent se décrire selon deux modalités de plans de coupes :

- la première utilise les plans de coupes des axes X-Y-Z de l'espace, incluant donc les incidences axiales, transversale, frontale, coronale et sagittale ;
- la seconde utilise les plans de la symétrie du cœur, comprenant ainsi les incidences construites en rapport avec le grand axe du cœur matérialisé par les cloisons interventriculaire et interatriale orienté en oblique en bas, en avant et à gauche.

Pathologies acquises

Cardiopathie ischémique

Coronaropathie stable

Score calcique

L'identification des patients asymptomatiques à risque d'événements cardiovasculaires futurs est fondamentale pour la mise en œuvre de stratégies préventives. Bien que le score de risque de Framingham reste la référence pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, l'utilisation du score calcique des artères coronaires par la tomodensitométrie a largement démontré son intérêt [80, 81]. La détermination du score calcique est effectuée de manière prospective par coupe de 3 mm en diastole et sans produit de contraste. Les calcifications sont identifiées comme une zone d'hyperdensité (> 130 unités Hounsfield : UH) d'au moins 1 mm^2 de surface (ou ≥ 3 pixels adjacents). Le principal système de quantification du score calcique est la méthode d'Agatston utilisant la somme des zones avec une densité supérieure à 130 UH pondérée par un facteur prenant en compte l'importance de la densité [82]. Le score calcique est un facteur de risque indépendant d'évènement cardiaque et de mortalité [81]. Dans la population spécifique de patients diabétiques, plusieurs recommandations internationales d'experts suggèrent que la recherche d'une ischémie silencieuse n'est pas justifiée lorsque le score calcique est inférieur à 100, mais peut être souhaitable lorsqu'il est supérieur à 400 [83]. Enfin, la spécificité d'analyse des potentielles lésions au coroscanner diminue avec l'augmentation du score calcique et la prévalence des sténoses coronaires augmente chez les sujets symptomatiques présentant un score d'Agatston supérieur à 400. Ainsi, lorsque le score calcique est supérieur à 400, la réalisation d'une angiographie coronaire conventionnelle doit être préférée avec une interruption de l'examen, afin de ne pas exposer le patient à une irradiation inutile [84].

Études et recommandations

Les recommandations européennes sur la prise en charge de la pathologie coronaire stable donnent une classe II, niveau A pour l'utilisation du scanner dans l'évaluation du risque cardiovasculaire global chez un sujet asymptomatique à risque intermédiaire [84]. Le coroscanner peut donc être considéré comme une alternative aux tests fonctionnels pour éliminer une coronaropathie significative chez des patients ayant une probabilité prétest intermédiaire de maladie coronaire ou après la réalisation de tests fonctionnels non concluants (classe II, niveau A) [84]. Chez des patients suspectés de maladie coronaire, les études multicentriques utilisant un scanner 64 barrettes ont montré une sensitivité de 95-99 % et une spécificité de 64-83 % ainsi qu'une bonne valeur prédictive négative de 97-99 % chez des patients présentant au moins une sténose coronaire à la coronarographie [85]. Par ailleurs, on observe un pronostic favorable à moyen terme chez les patients cette même population de patients ayant un coroscanner normal [85].

Très récemment, l'intérêt de l'angioscanner chez des patients présentant un angor stable a été publié [86]. Il s'agit d'une étude randomisée incluant 4 146 patients souffrant d'angor stable au cours de laquelle a été comparée une prise en charge standard couplée ou non avec la réalisation d'un coroscanner. Le critère combiné primaire d'évaluation était le taux de décès par maladie coronaire ou la survenue d'un infarctus

du myocarde non fatal, à 5 ans de suivi. Les résultats retrouvent un taux significativement plus faible de décès par maladie coronaire et d'infarctus du myocarde non fatal dans le groupe avec coroscanner (2,3 *versus* 3,9 %, HR = 0,59, IC 95 % : 0,41-0,84 ; p = 0,004) sans augmentation à long terme de la fréquence des angiographies coronaires invasives et des revascularisations coronaires.

Enfin, il n'y a aucune place pour le scanner pour le dépistage de coronaropathie chez des sujets asymptomatiques (classe III, niveau C) [84].

Analyse des pontages et des stents

Les pontages sont analysables dans 78 à 100 % des cas avec une sensibilité de 97,6 %, une spécificité de 96,7 %, une valeur prédictive positive de 92,7 % et une valeur prédictive négative de 98,9 % [87]. Néanmoins, l'analyse des anastomoses distales et du réseau natif souvent calcifié limite l'analyse. Par ailleurs, l'utilisation de champ large rend la technique dans cette indication irradiante. Le coroscanner peut être utilisé pour dépister la présence d'une resténose intrastent et est possible dans près de 90 % des cas [88]. Cependant, l'analyse est limitée lorsque le diamètre du stent est inférieur à 3 mm.

Étude de la perfusion myocardique

Malgré la haute spécificité diagnostique et valeur prédictive positive du scanner coronaire pour le dépistage anatomique de lésions coronaires, aucune information fonctionnelle n'est fournie. Cette limitation est particulièrement importante devant la mise en évidence de lésions dites intermédiaires, où la démonstration d'un retentissement hémodynamique est indiquée avant de réaliser une revascularisation.

L'analyse du rehaussement myocardique par diffusion de l'agent de contraste dans le myocarde dans une seconde acquisition sous stress pharmacologique permet d'obtenir des informations hémodynamiques. Les scanners large couverture ou double tube sont particulièrement adaptés à ce type d'étude. D'après une méta-analyse, l'analyse de la perfusion myocardique a une haute concordance avec la scintigraphie myocardique et l'IRM de stress pour la détection de l'ischémie myocardique et que l'utilisation du coroscanner couplé à l'analyse de la perfusion myocardique améliore sa valeur prédictive positive [89]. Cependant, cette technique d'analyse combinée des informations hémodynamiques et anatomiques du scanner n'est pas encore utilisée en pratique clinique courante, du fait essentiellement du manque de données scientifiques et d'une exposition du patient plus élevée aux rayonnements ionisants.

Mesure de la réserve de flux coronaire en scanner (*Fractional Flow Reserve Computed Tomography* : FFR_{CT})

La FFR_{CT} est calculée à partir de la modélisation tridimensionnelle du flux coronaire permettant ainsi une représentation directe de la géométrie de la circulation. En d'autres termes, une simulation par ordinateur de la dynamique des fluides et d'une hyperhémie maximale coronaire est réalisée. Ainsi, une mesure de la FFR peut être obtenue à partir des images scannographiques sans injection d'agent hyperhémiant. De façon pratique, les images scannographiques sont transmises à un centre de traitement externe, qui rend une valeur de FFR_{CT} pour chaque lésion étudiée. La FFR_{CT} a été validée en comparaison avec la mesure invasive de la FFR par guide de pression angiographique [90-92]. De plus, l'étude randomisée PLATEFORM retrouve que dans une population de patients présentant une suspicion de coronaropathie, l'utilisation de la FFR_{CT} a permis de réduire le nombre de coronographies diagnostiques sans lésions coronaires significatives [93].

Syndrome coronaire aigu

Phase aiguë

Contrairement à l'IRM qui permet d'établir une relation entre l'extension transmurale de l'infarctus et le pronostic fonctionnel, il n'existe pas de validation actuellement du scanner multicoupe dans cette indication. De ce fait, la place du coroscanner à la phase aiguë des syndromes coronariens est extrêmement limitée et peut être proposée uniquement pour contrôler le résultat d'une angioplastie ou contrôler l'évolution d'un thrombus intracoronaire sous traitement anticoagulant et/ou antiagrégant à distance de l'épisode aigu.

Évaluation des séquelles myocardiques

Le myocarde infarci se caractérise au scanner par un défaut de rehaussement du contraste par rapport aux zones adjacentes (fig. 2.10). Ces zones hypodenses peuvent s'étendre de l'endocarde (infarctus incomplet) à l'épicarde (infarctus complet). En regard de ces zones hypodenses, on note, lorsque l'on reconstruit plusieurs phases, un trouble de la cinétique et une diminution, voire une absence d'épaississement myocardique systolique. Lors de l'acquisition prospective tardive à 5 min réalisée avec une épaisseur de coupe de 1,5 mm, une hyperdensité de ces zones nécrosées peut être retrouvée, correspondant à une distribution de l'iode au

niveau des espaces interstitiels. Cette hyperdensité est de topographie superposable à l'hypersignal retrouvé en IRM avec l'utilisation du gadolinium [94]. De plus, le scanner permet une bonne identification des complications anévrismales (vrai ou faux anévrismes). Enfin, la présence le thrombus apparaît sous forme d'une zone hypodense dans la cavité ventriculaire au temps précoce et ne se rehaussant pas au temps tardif (fig. 2.11).

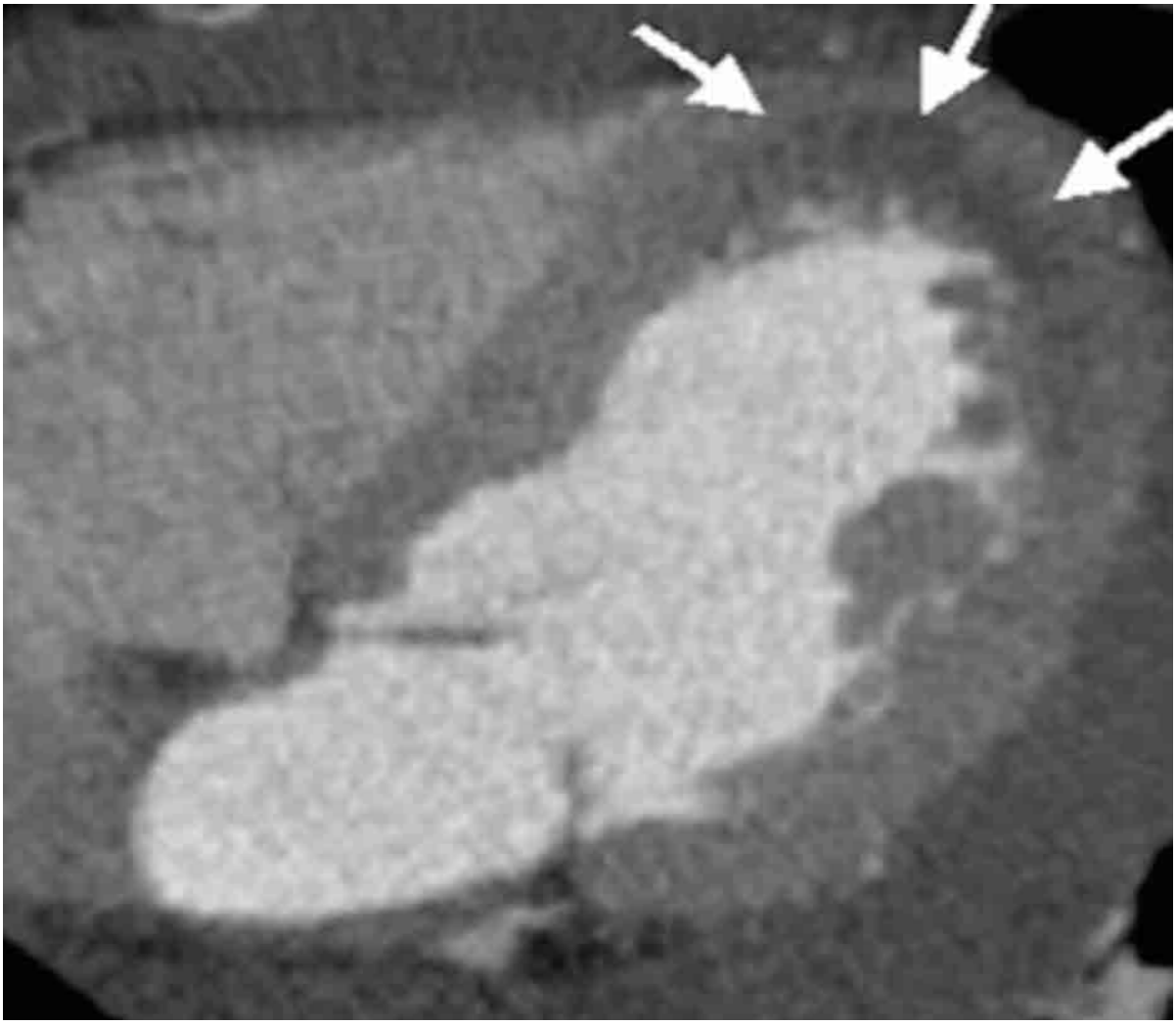


FIG. 2.10 **Hypodensités sous-endocardiques du myocarde infarci.**

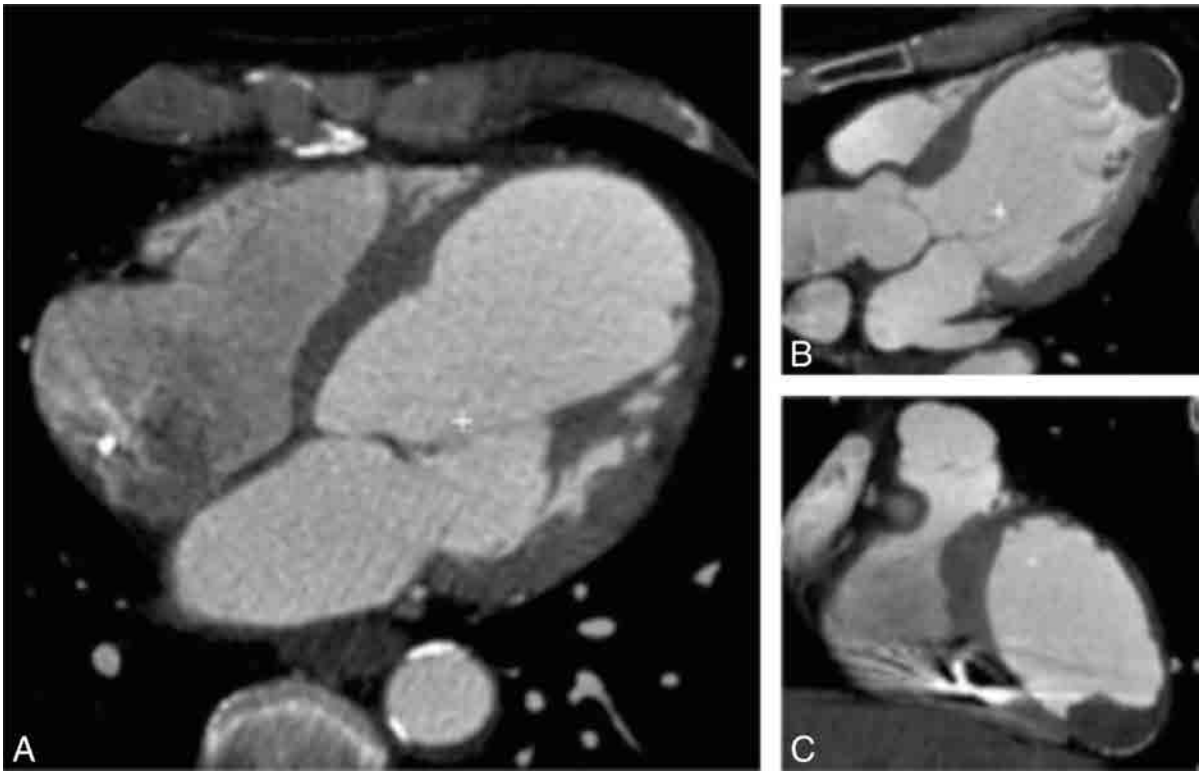


FIG. 2.11 **Thrombus apical : zone hypodense ne se rehaussant pas au temps tardif.**

Cardiomyopathie dilatée

L'intérêt du scanner dans cette indication est surtout d'éliminer une origine ischémique. La reconstruction de plusieurs phases permet d'étudier la cinétique des parois ventriculaires et la fraction d'éjection globale en prenant comme télédiastole la phase 0. Lorsque l'on compare le scanner à l'IRM qui est l'examen de référence pour l'analyse de la fonction ventriculaire gauche, des volumes et de la cinétique ventriculaire, on constate une bonne corrélation malgré une résolution temporelle inférieure [95]. Un bilan anatomique du réseau veineux peut être également réalisé si une stimulation multisite est envisagée, pour déterminer le nombre de veines latérales, leurs diamètres et l'angulation à leurs terminaisons dans la grande veine utile (fig. 2.12).

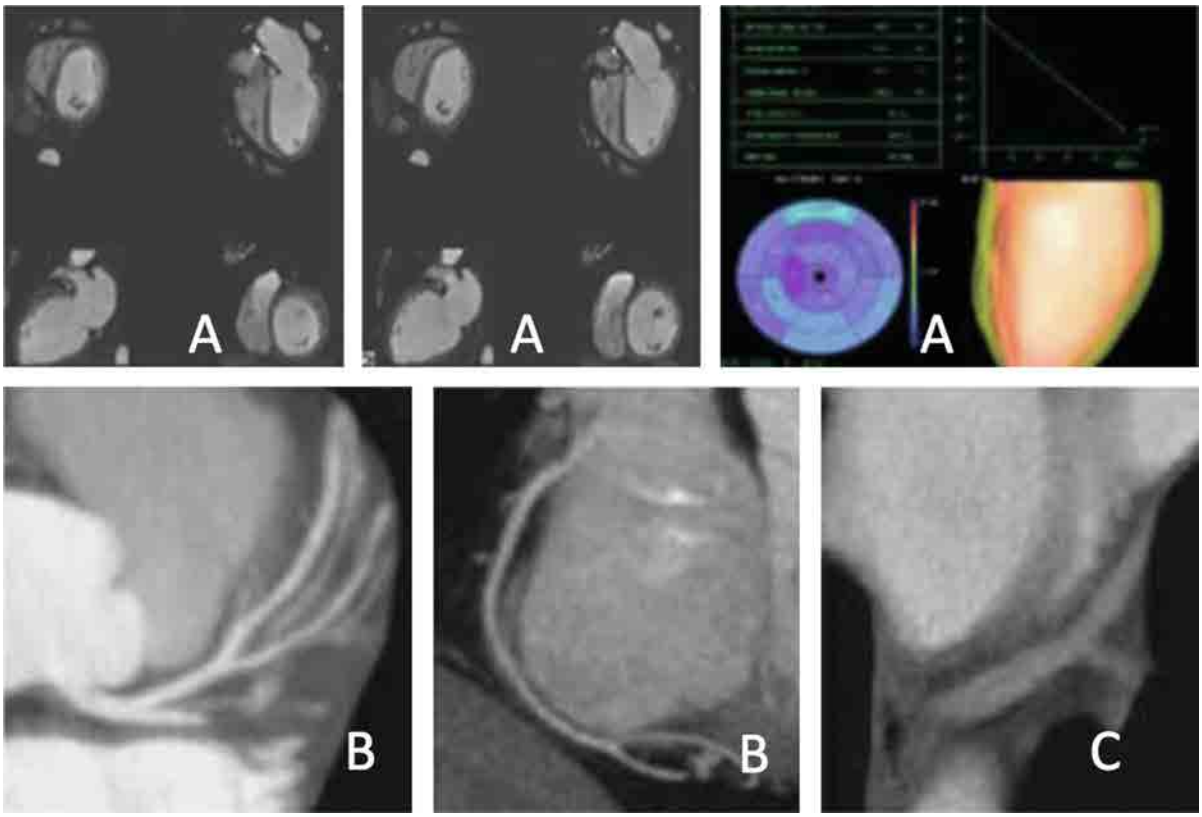


FIG. 2.12 **Repérage du réseau veineux avant stimulation multisite.**

Autres cardiomyopathies

L'IRM, grâce à sa résolution temporelle, reste l'examen de référence par rapport au scanner. Le scanner cardiaque peut mettre en évidence une cardiomyopathie hypertrophique et préciser si elle est localisée ou diffuse. L'apport du scanner dans les cardiopathies restrictives ainsi que dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit est également reconnu.

Cardiopathie valvulaire

Valvulopathie aortique

Le scanner permet, par la réalisation de reconstructions multiphases, une analyse anatomique de la valve aortique ainsi que l'évaluation du retentissement de la dysfonction valvulaire par l'analyse de la fonction et des volumes cardiaques [96]. Ceci est particulièrement utile dans le rétrécissement valvulaire aortique pour déterminer le nombre des valves, l'importance des calcifications et leur distribution (fig. 2.13C). Dans le même temps, cet examen permet d'analyser l'aorte ascendante et les artères coronaires, évitant ainsi, pour près de la moitié des patients sélectionnés, une coronarographie cardiaque préopératoire [96]. Les patients récusés pour un remplacement valvulaire aortique chirurgical et orientés vers l'implantation transaortique d'une valve prothétique (TAVI) constituent une des indications les plus fréquentes de scanner. Ce dernier est pratiqué pour l'analyse et la planification des potentiels abords vasculaires, avec la visualisation de l'ensemble de l'anatomie aortique, des axes aorto-iliaques, carotidiens et subclavier. Les reconstructions volumétriques permettent ainsi d'apprécier la charge calcique et sa localisation, les tortuosités, les angulations associées à la mesure des diamètres (fig. 2.14). L'analyse de la crosse aortique est aussi déterminante permettant, en cas d'athérome bourgeonnant, de proposer une possible protection des axes cérébraux lors de la mie en place de la prothèse, ou encore de l'utilisation d'une voie d'abord alternative. Le scanner de l'aorte thoracique et du cœur est un élément clé pour la pose de la bioprothèse, car il permet une analyse précise des diamètres, de la planimétrie de l'anneau aortique en systole (fig. 2.13A, 2.13B et 2.13.D), de préciser les distances séparant l'anneau des ostia coronaires (fig. 2.15A), de faire une analyse du culot aortique pour pré-orienter le tube en salle d'intervention (fig. 2.15B). Il permet aussi d'apprécier la charge calcique valvulaire, sa répartition, l'extension calcique à la racine aortique et/ou à la grande valve mitrale et

l'épaisseur diastolique du bourrelet septal sous-aortique [97, 98]. Il permet enfin de mettre en évidence une bicuspidie, nécessitant d'adapter la mesure de l'anneau en évitant de surcoter la taille de la valve choisie.

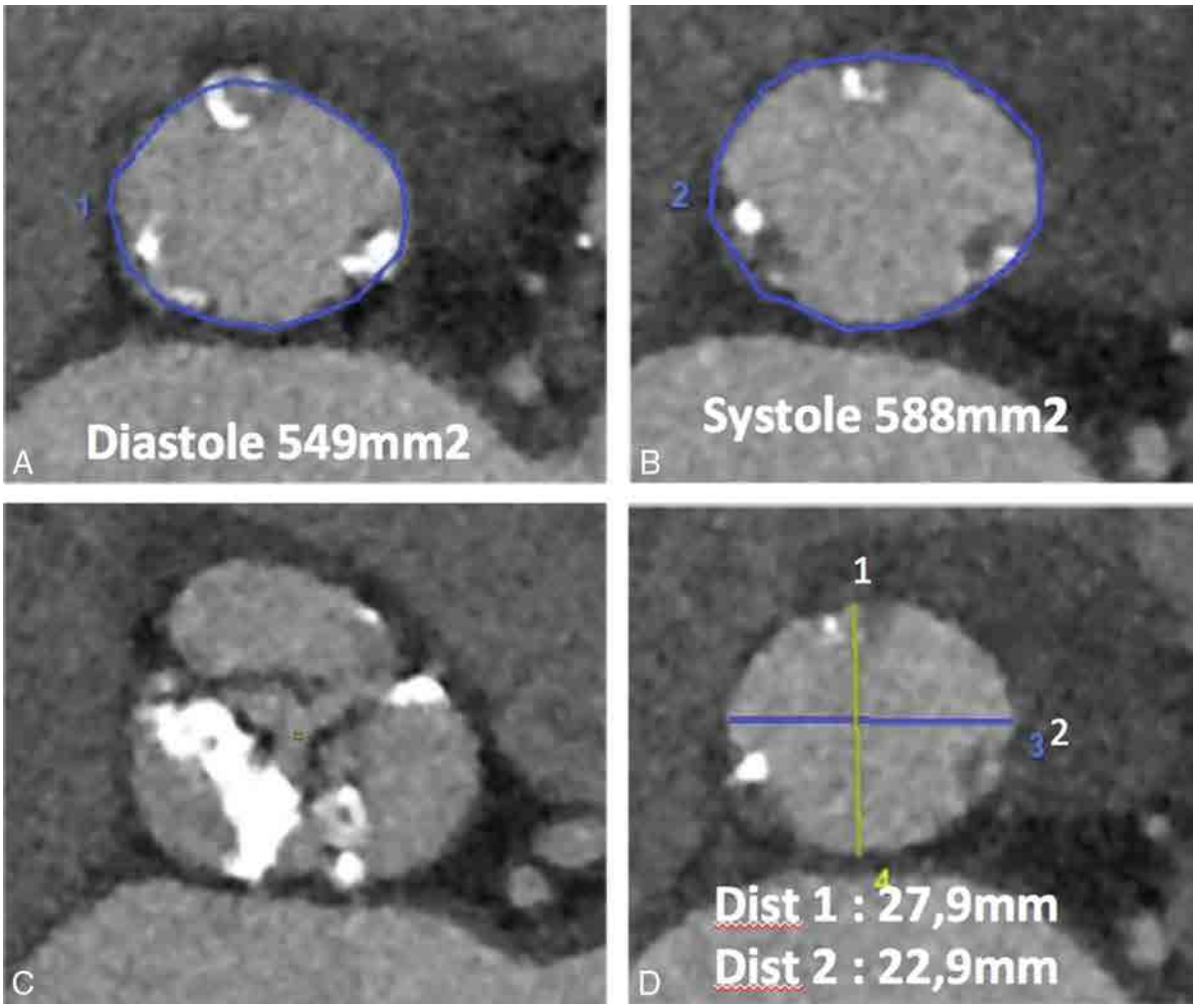


FIG. 2.13 Analyse des valves aortiques (nombreuses calcifications) et de l'orifice aortique (planimétrie avant TAVI).
A. Surface de l'anneau aortique en diastole. B. Surface de l'anneau aortique en systole. C. Répartition des calcifications de la valve aortique. D. Mesure des diamètres de l'anneau aortique.



FIG. 2.14 **Analyse de l’axe artériel des membres inférieurs et de l’aorte.**

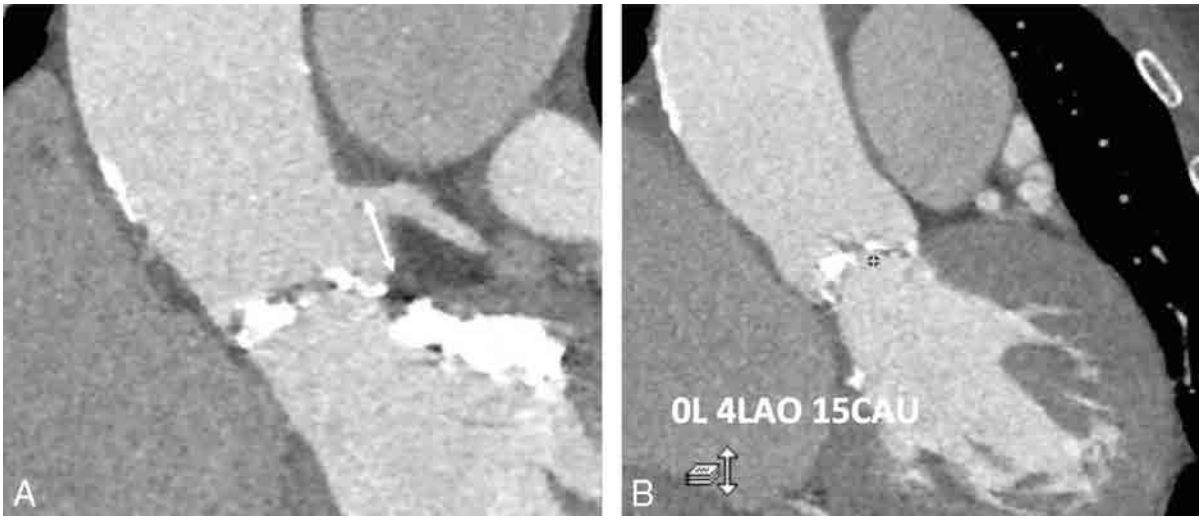


FIG. 2.15 **Analyse des rapports avec les ostia coronaires et du culot aortique.**
A. Distance entre le plan de l'anneau et l'ostium du tronc commun. B. Repérage du plan de l'anneau.

Endocardites aiguës

Les végétations valvulaires peuvent être détectées au scanner et en particulier les abcès paravalvulaires ; cependant, l'échographie transœsophagienne demeure l'imagerie de référence. En présence d'une endocardite, si celle-ci est aortique avec des végétations, il existe une contre-indication relative au cathétérisme cardiaque et à la coronarographie, le scanner peut ainsi constituer une alternative intéressante pour évaluer les artères coronaires si une chirurgie valvulaire est envisagée.

Contrôle postopératoire valvulaire

Les hématomes périaortiques, les fuites paravalvulaires, les faux anévrismes représentent des lésions parfaitement analysables sur le scanner multidétecteur après la réalisation d'un remplacement valvulaire (fig. 2.16). Ces anomalies sont peu fréquentes mais leur recherche peut être orientée par la clinique. La précision anatomique rendue par l'imagerie tridimensionnelle est particulièrement utile pour le chirurgien lorsqu'une décision de réintervention est planifiée. La réalisation d'un scanner valvulaire peut être proposée devant l'augmentation de gradient transvalvulaire échographique post-implantation de prothèse valvulaire mécanique ou biologique (percutanée ou chirurgicale), notamment lorsque l'on suspecte une endocardite ou un thrombus [99].



FIG. 2.16 **Hématome périaortique.**

Pathologie du péricarde

Pour explorer la pathologie péricardique, le scanner est rarement utilisé seul ou en 1re intention. Cependant, les évolutions récentes de la technique multibarrette pour les artères coronaires et de ses indications dans les douleurs thoraciques litigieuses devraient amener à découvrir des lésions péricardiques constituant un des diagnostics différentiels de la maladie coronaire. L'échographie transthoracique résout, en général, la plupart des problèmes d'épanchement péricardique aigu. En revanche, cet examen se révèle insuffisant pour évaluer les péricardites subaiguës et chroniques avec ou sans constriction péricardique où le scanner et l'IRM vont venir compléter utilement les investigations avec l'objectif de préciser les lésions (calcifications, épaississements, adhérences) dans une optique chirurgicale [100]. Quant aux masses et tumeurs péricardiques, elles sont rares. Parmi elles, les tumeurs secondaires les plus fréquentes sont, en général, de découverte fortuite au scanner réalisé dans le cadre du bilan d'extension locorégionale d'une tumeur primitive du poumon, du médiastin, du sein ou d'une affection hématologique.

Épanchement péricardique libre, non cloisonné

Le péricarde normal est clairement identité au scanner en avant du ventricule droit en incidence axiale. Il donne un liseré dense qui se dissocie nettement des hypodensités données, en dehors par la graisse médiastinale et en dedans par la graisse épicardique. Son épaisseur est inférieure à 2 mm. Aussi, le diagnostic d'épanchement péricardique libre est aisément réalisé alors qu'il donne une opacité dont la densité peut donner une orientation quant à la nature du liquide (< 20 UH : nature strictement liquidienne

vers une orientation bénigne) et l'épaisseur peut en préciser l'abondance (> 20 mm en faveur d'un épanchement important) [101].

Péricardites subaiguës et chroniques

La succession d'épisodes subaigus ou la chronicisation dans le temps de l'inflammation du péricarde produit au scanner un ensemble de signes plus ou moins marqués selon le stade évolutif et l'étiologie sous-jacente. Ainsi, un épaississement péricardique peut être observé. Il est affirmé lorsqu'il fait au moins 4 mm. Cette augmentation de volume du péricarde est inconstante dans les péricardites subaiguës et il est parfois difficile de faire la différence avec un épanchement péricardique inflammatoire de faible importance associé. Dans les péricardites chroniques [102], il est plus constant à l'exception de certaines formes survenant après chirurgie cardiaque. Comme cet épaississement est irrégulier, sa localisation doit être précisée par rapport aux cavités cardiaques. D'autres lésions comme la présence de calcifications péricardiques peuvent être retrouvées. Elles s'associent à l'épaississement péricardique. Bien que l'IRM soit décrite dans la littérature comme l'examen de référence d'imagerie en coupe pour les péricardites chroniques [102], seul le scanner permet identifier les calcifications. Leur aspect linéaire, ou en coquille d'œuf, entourant le massif ventriculaire est classique dans la péricardite tuberculeuse. Cependant, ces calcifications peuvent prendre d'autres formes, en amas avec un caractère superficiel ou parfois comporter des spicules susceptibles de s'enchâsser dans le myocarde et rendre particulièrement délicate une éventuelle décortication péricardique. Aussi, il est fondamental d'apporter ces précisions anatomiques déterminantes *via* les reconstructions tridimensionnelles dans le cadre de la planification chirurgicale [103].

Les étiologies des péricardites subaiguës et chroniques sont nombreuses : infectieuses, post-chirurgie cardiaque, post-radiothérapie, maladies de système, métaboliques, néoplasiques. Cependant la forme la plus fréquente est post-chirurgicale cardiaque, de diagnostic difficile car le péricarde est peu épais avec la présence parfois de cloisonnement du liquide. La forme post-radique implique de façon quasi constante une atteinte myocardique associée qui ne peut être reconnue sans le secours de séquences dynamiques. Enfin, l'étiologie tuberculeuse est certes la plus complète sémiologiquement mais est devenue très rare de nos jours.

Masses et tumeurs péricardiques

Compte tenu de leur diversité (hématomes, kystes, tumeurs primitives ou secondaires, bénignes ou malignes), ce sont des lésions rares (fig. 2.17) dont le diagnostic étiologique est difficile. Le contexte clinique peut orienter le diagnostic et le scanner ne vient, en général, qu'à titre complémentaire d'une échographie ou d'une IRM qui présente l'avantage d'utiliser les différents types de séquences T1 ou T2 pour caractériser les lésions.

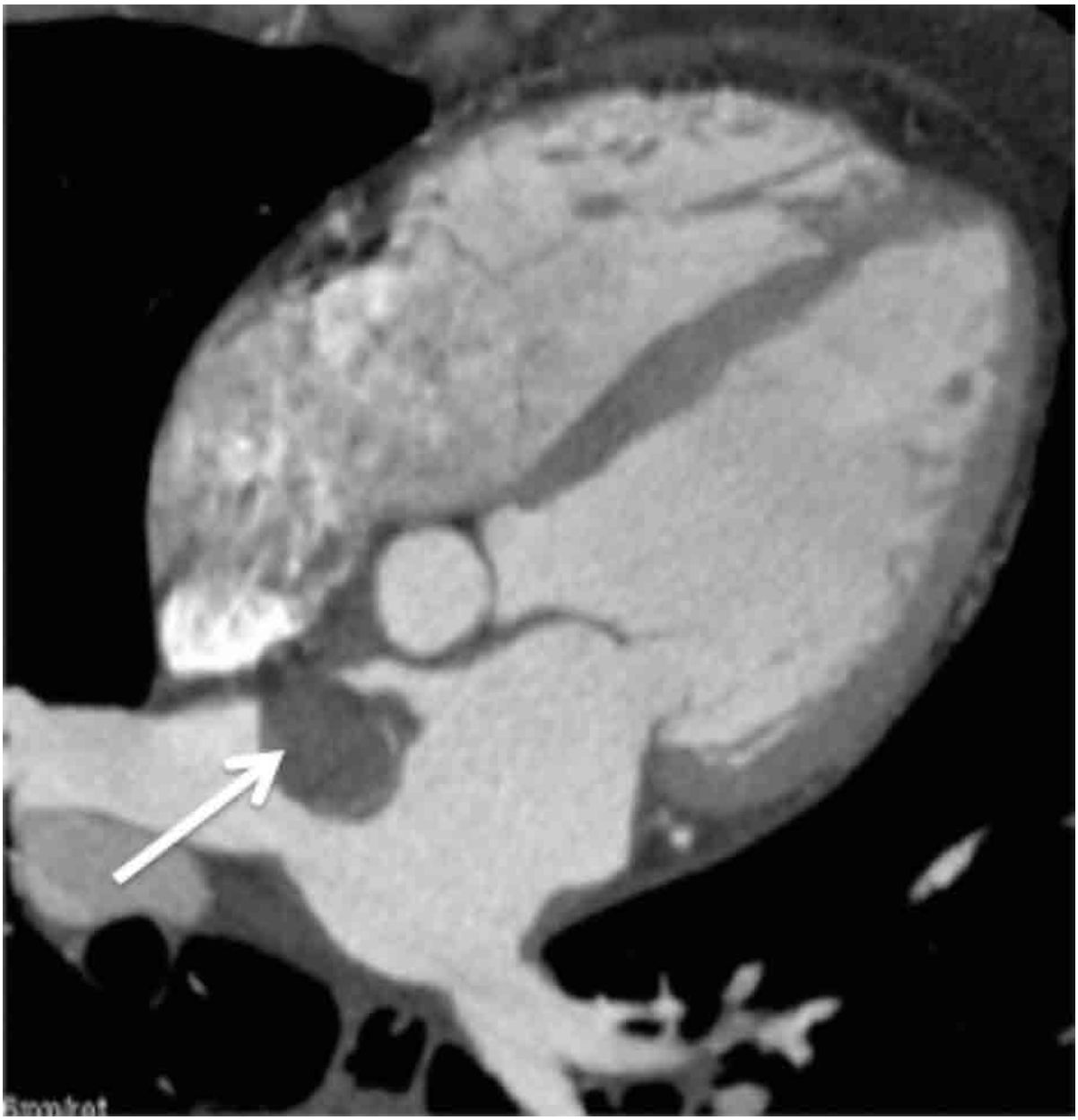


FIG. 2.17 **Tumeur de l'oreillette gauche.**

Les kystes péricardiques sont retrouvés en majorité dans l'angle cardiophrénique droit et présentent une densité strictement liquidienne (< 20 UH) [104]. Ils ne prennent pas le contraste. Les diverticules ont la même nature, mais leur volume peut varier au changement de position car ils communiquent avec la cavité péricardique.

Parmi les tumeurs malignes, seules les formes secondaires, par leur fréquence relative [105], par leur découverte fortuite au scanner lors d'un bilan d'extension locorégionale, méritent d'être décrites, comportant un épanchement péricardique à l'aspect hétérogène. Le diagnostic peut être évoqué si le feuillet pariétal du péricarde n'est pas identité ou s'il apparaît interrompu au contact de la tumeur primitive avoisinante. D'autres mécanismes de dissémination sont aussi possibles par voie sanguine ou lymphatique, mais sans imagerie scannographique spécifique.

Fermeture d'auricule gauche

Le bilan préfermeture de l'auricule gauche avec les mesures nécessaires au collage de la prothèse et le contrôle de la vacuité de l'auricule gauche est une bonne indication du scanner cardiaque [106]. L'intérêt

du scanner en postopératoire en complément de l'échographie transœsophagienne est actuellement en évaluation.

Cardiopathies congénitales

Les meilleures indications du scanner se situent dans l'exploration des malformations vasculaires [107], des cardiopathies complexes [108] ainsi que dans l'évaluation des cardiopathies opérées [109], en tenant compte de la part prise par l'échographie et l'IRM. Le paramètre considéré pour choisir le scanner plutôt que l'IRM est la meilleure résolution des images obtenues, permettant l'application de logiciels de reconstruction 3D de haute performance.

Malformations vasculaires

La coarctation aortique est la plus fréquente des malformations vasculaires et peut être parfaitement analysée morphologiquement au scanner en mode MIP ou VRT (*Volume Rendering Technique*), bien que sa sévérité soit jugée sur les données cliniques et échographiques. La présence de collatéralités artérielles et le diamètre minimum de l'aorte au siège de la coarctation sont des témoins indirects de sa sévérité. Les anomalies des arcs aortiques, symptomatiques ou non, sont facilement reconnues et leur type répertorié selon la classification de Corone. Le recours au scanner pour l'exploration des *truncus arteriosus* est plus inhabituel, de même que pour les transpositions des gros vaisseaux où l'échographie en période néonatale reste l'examen clé. Les anomalies des artères et des veines pulmonaires sont explorées en scanner lorsqu'une exploration plus globale du thorax incluant le parenchyme pulmonaire s'avère nécessaire comme pour les malformations artérioveineuses pulmonaires ou le syndrome de Cimeterre associant malformations bronchiques, artérielles et veineuses pulmonaires. Les anomalies du retour veineux périphériques sont souvent de découverte fortuite comme l'interruption cave inférieure avec retour veineux azygos isolé dans la veine cave supérieure ou la veine cave supérieure gauche (fig. 2.18). Leur dépistage peut être utile avant certaines interventions comme les dérivations cavopulmonaires ou lorsqu'une transplantation cardiaque est envisagée.



FIG. 2.18 **Retour veineux anormal.**

Cardiopathies complexes

Dans ces cardiopathies complexes où les plans de symétrie classiques du cœur ont disparu, les possibilités de l'imagerie tridimensionnelle et des reconstructions multiplanaires font du scanner cardiaque un outil plus performant que l'IRM au prix, certes, d'une irradiation [77]. De plus, l'étude du thorax dans son ensemble, dont l'acquisition est faite en même temps que celle du cœur et des gros vaisseaux, donne les informations requises si une transplantation cœur – poumons est envisagée. Dans la pratique clinique actuelle, il s'agit de patients adultes porteurs de cardiopathies congénitales évoluées ayant déjà fait l'objet d'interventions palliatives de dérivation et pour lesquels l'aggravation de la cyanose, de la dyspnée ou

des manifestations d'insuffisance cardiaque incite à discuter une nouvelle intervention voire une transplantation. La complexité de la cardiopathie associant anomalies du *situs*, malformations à l'étage veineux, atrial, ventriculaire ou artériel doit être analysée le plus complètement possible. Pour atteindre cet objectif, le scanner ou l'IRM complètent l'échographie dans une approche qui donne aujourd'hui un bilan en général complet. À titre d'exemple, la visualisation de la voie d'éjection droite, de l'artère pulmonaire et de ses branches au scanner dans l'atrésie pulmonaire à septum ouvert permet une analyse des différentes branches systémiques destinées à la vascularisation pulmonaire permettant l'analyse de l'anatomie après chirurgie de dérivation cavopulmonaire, ainsi que l'identification de la voie pulmonaire native hypoplasique ou dit en « mouette pulmonaire » (fig. 2.19).

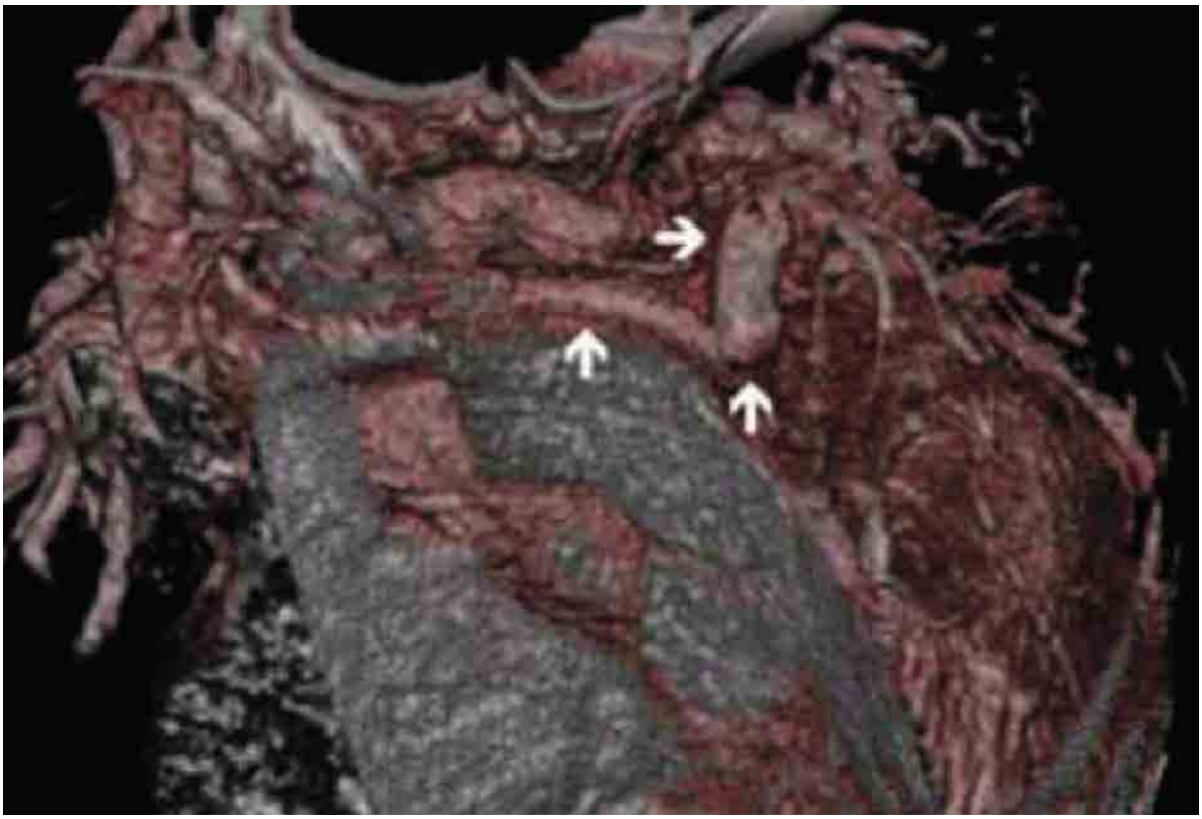


FIG. 2.19 **Visualisation de la voie pulmonaire native en « mouette ».**

Cardiopathies opérées

Après correction complète de transposition des gros vaisseaux par *switch* artériel en période néonatale, le scanner permet chez l'enfant une excellente analyse morphologique des résultats de cette intervention par l'évaluation des réimplantations coronaires, de l'aorte ascendante, de l'artère pulmonaire et de ses branches. En complément de l'échographie dont on connaît les limites, c'est, dans notre expérience actuelle, l'imagerie la plus utile en postopératoire [110]. En outre, le scanner peut être répété au cours de l'adolescence si la croissance engendre la constitution de nouvelles anomalies. Plus rarement après correction de tétralogie de Fallot, l'étude de la voie pulmonaire est nécessaire pour identifier des sténoses des branches pulmonaires suspectées en échodoppler, secondaires à l'intervention ou un Blalock ancien, ou des lésions artérielles pulmonaires périphériques résiduelles entrant dans le cadre des formes les plus sévères.

Conclusion

Le scanner cardiaque a actuellement une place importante dans la prise charge diagnostique, de planification de procédures interventionnelle percutanée ou chirurgicale, et de suivi des patients porteurs de pathologies coronaires, valvulaires, péricardiques, ou de cardiomyopathies congénitales.

Les améliorations des nouvelles générations de scanner vont notamment augmenter la rapidité d'acquisition et améliorer le développement du post-traitement des données réalisant une évaluation fonctionnelle (FFR_{CT} et perfusion myocardique) couplée aux données anatomiques. Ces innovations permettront d'apporter de nouvelles solutions non invasives dans la pratique clinique quotidienne en cardiologie.

IRM cardiaque

Loïc Bière, Jérôme Garot, Alain Furber

L'IRM est une technique particulièrement adaptée à l'imagerie du cœur et des gros vaisseaux pour trois raisons essentielles :

- la qualité de l'image, le contraste, la bonne résolution spatiale et temporelle ;
- la possibilité de caractériser les tissus, permettant de différencier certains d'entre eux en fonction de leurs propriétés de relaxation magnétique ;
- des acquisitions simplifiées et standardisées permettant une approche volumique tridimensionnelle.

La réalisation d'une IRM cardiaque dépend d'un certain nombre de choix techniques et repose sur l'acquisition de diverses séquences d'imagerie. Nous abordons sans entrer dans les détails les spécificités de l'IRM cardiaque, ses contraintes et ses contre-indications.

L'IRM cardiaque constitue la méthode de référence pour l'imagerie des cardiopathies congénitales, des tumeurs cardiaques, des gros vaisseaux et du péricarde. La détermination par ciné-IRM des volumes ventriculaires, de la fraction d'éjection, de la masse myocardique, de la cinétique segmentaire est standardisée, précise et reproductible. L'IRM de contraste après injection de gadolinium représente un apport diagnostique considérable pour de nombreuses pathologies, qu'elles soient inflammatoires ou ischémiques, ou pour préciser l'étiologie d'une cardiomyopathie ou la nature d'une tumeur. Nous abordons les indications de l'IRM cardiovasculaire en nous limitant à l'étude du cœur et des gros vaisseaux (aorte, artère pulmonaire), et en nous référant au guide de bonnes pratiques et recommandations en imagerie cardiaque en coupes publié conjointement par les Sociétés françaises de cardiologie et de radiologie [111]. L'exploration de l'insuffisance coronaire est détaillée dans le chapitre 5.

Choix techniques spécifiques à l'IRM cardiaque

Le champ magnétique employé en IRM est intense. Sur la dernière décennie, les aimants de 3 T ont supplanté ceux de 1,5 T, permettant une augmentation du rapport signal sur bruit, une amélioration de la résolution spatiale et une diminution du temps d'acquisition. Néanmoins, l'adaptation des séquences à un champ magnétique aussi élevé n'est pas sans poser de problèmes, notamment de gestion des artefacts de mouvement qui sont amplifiés.

Le choix des antennes utilisées pour la transmission et la réception des impulsions de radiofréquences est très important. Pour le cœur, les antennes utilisées sont le plus souvent dédiées et nécessitent un investissement spécifique. Elles sont dites en réseau phasé, formées de plusieurs éléments disposés en corset à l'aide de sangles autour du thorax. Les gradients de champ magnétique permettent la localisation spatiale du signal.

Dans tous les cas, il est nécessaire d'utiliser une synchronisation des acquisitions à l'ECG pour limiter l'influence des mouvements cardiaques. L'obtention d'une synchronisation ECG correcte n'est pas toujours simple en raison de problèmes de contact cutané des électrodes, des mouvements du patient, des mouvements respiratoires, d'éventuelles contractions musculaires ou d'artefacts induits par les fils des électrodes. Le principal problème est l'augmentation de l'amplitude du segment ST et de l'onde T dans l'aimant conduisant à une fausse synchronisation sur le pic de l'onde T. Deux approches permettent de limiter les artefacts dus aux mouvements respiratoires : des acquisitions faites en apnée et des acquisitions faites en respiration libre synchronisées à la respiration (mouvement du diaphragme) par la technique de l'écho-navigateur. Ces deux techniques ne sont possibles qu'en utilisant des séquences d'acquisition rapide dite segmentées, au prix d'une dégradation de la qualité de l'image.

L'examen doit être réalisé dans des conditions satisfaisantes de sécurité. La salle d'IRM doit être équipée de fluides médicaux et d'un système de monitorage permettant de surveiller en permanence l'ECG (1 à 3 dérivations), la pression artérielle et la saturation en oxygène. Un moniteur de rappel est placé à l'extérieur de l'aimant. Le chariot d'urgence et un défibrillateur sont positionnés à proximité immédiate de la salle d'IRM. En cas d'urgence vitale pendant l'examen, le patient doit être extrait de la salle d'IRM avant de pouvoir débuter les manœuvres de réanimation. Par ailleurs, un injecteur amagnétique automatique à double corps est indispensable tant pour l'injection des produits de contraste que pour la réalisation des épreuves de stress pharmacologique.

Enfin, le traitement des images est essentiel et nécessite un logiciel spécifique performant.

Principe de l'IRM et séquences d'acquisition

Principe de l'IRM

L'imagerie par résonance magnétique est obtenue grâce aux propriétés magnétiques de la matière, et notamment des protons, élément le plus abondant du vivant. Chacun de ces éléments génère naturellement son propre moment magnétique. Tout d'abord, les moments magnétiques de l'ensemble des protons sont alignés lorsque ceux-ci sont soumis à un puissant champ magnétique constant. C'est le champ magnétique principal généré par l'aimant (mesuré en unités tesla ; 3 T correspondent à 60 000 fois le champ magnétique terrestre). L'aimantation globale du tissu concerné est alignée au champ principal. On dit que les protons sont alors à l'état d'équilibre. En appliquant un champ magnétique supplémentaire, on excite un certain nombre de ces protons. L'aimantation bascule. À l'arrêt du champ d'excitation, les protons observent un retour à l'état d'équilibre, phénomène appelé relaxation. On distingue la relaxation longitudinale (T1) et la relaxation transversale (T2). La rapidité de cette relaxation – et donc le retour du vecteur d'aimantation dans le sens du champ principal – diffère selon le tissu dans lequel se trouve le proton excité. Ce sont ces propriétés de relaxation qui permettent de réaliser l'image en IRM et son contraste selon les caractéristiques tissulaires. À noter que lorsqu'ils sont utilisés, les produits de contraste gadoliniés influencent eux-mêmes ces propriétés de relaxation (principalement longitudinale).

Séquences de pondération T1 et T2

Les séquences spin écho pondérées en T1 (relaxation longitudinale) sont obtenues avec des temps d'écho (TE) courts (20 ms) et un temps de répétition (TR) lié à l'intervalle RR. Grâce à leur bonne résolution spatiale, elles permettent une étude morphologique précise du cœur et des gros vaisseaux, mais leur résolution temporelle ne permet pas d'analyse fonctionnelle. L'acquisition est multicoupe, monophase, chaque coupe étant acquise à une phase différente du cycle cardiaque. La saturation du sang intracavitaire peut être renforcée grâce à l'acquisition de séquences d'inversion récupération dites sang noir qui annulent le signal du sang arrivant dans le plan de coupe.

Les séquences spin écho permettent une certaine caractérisation tissulaire. La pondération T1 est utile pour caractériser la graisse qui apparaît en hypersignal, une saturation de la graisse par inversion-récupération venant secondairement confirmer que l'hypersignal T1 est d'origine lipidique. Une pondération T2 (relaxation transversale) peut être obtenue avec un TE supérieur ou égal à 60 ms. La pondération T2 est utile pour distinguer le myocarde à forte teneur en eau (œdème, inflammation).

Plus récemment, les séquences de cartographie (*mapping*) exploitent des trains d'échos pour évaluer différents moments de la relaxation et tracer des ébauches de pente de relaxation selon le temps. Comme ces pentes de relaxation répondent à des équations bien connues, elles permettent de mesurer avec précision les temps de relaxation longitudinale et transversale.

Ciné-IRM et acquisitions segmentées en écho de gradient

Les séquences fonctionnelles en écho de gradient sont parfaitement adaptées à l'étude de la fonction ventriculaire globale et régionale. Le sang intracavitaire apparaît en blanc. L'acquisition est monocoupe, multiphase. Plus le nombre de phases acquises au cours du cycle cardiaque est important, meilleure est la résolution temporelle, permettant une détermination précise de la télédiastole et de la télésystole. Un bon compromis entre résolution temporelle et durée d'acquisition consiste à acquérir environ 30 phases au cours d'une apnée de 10 à 15 secondes.

Les séquences d'acquisition rapide de type précession à l'équilibre, appelées *True-FISP*, *balanced FFE* ou *FIESTA* selon les constructeurs, ont apporté une nette augmentation du contraste entre le myocarde et le sang circulant, tout en améliorant la résolution temporelle. Elles ont remplacé les acquisitions segmentées

type Turboflash, Fastcard ou FFE qui restent cependant utiles pour mettre en évidence des anomalies de flux (insuffisance valvulaire, communication intra-atriale, communication interventriculaire, etc.).

La technique de marquage myocardique (*tagging*) permet une analyse plus fine de la fonction ventriculaire gauche segmentaire, en donnant accès à des paramètres quantitatifs de déformation myocardique.

Séquences de perfusion au premier passage

L'IRM de perfusion au premier passage repose sur l'analyse du rehaussement du signal myocardique sur une séquence pondérée en T1 au cours du premier passage d'un bolus de produit de contraste paramagnétique extravasculaire, un chélate de gadolinium. Les séquences d'acquisition rapide, écho de gradient rapide, écho de gradient rapide avec lecture *echo planar* et séquences SSFP, permettent en pratique l'acquisition de 6 à 8 coupes petit axe en respiration libre après injection intraveineuse d'un bolus de 0,05 à 0,1 mmol/kg de gadolinium. Il est possible d'acquérir de façon simultanée des coupes petit axe et grand axe au cours du même bolus de gadolinium.

C'est cette séquence qui est utilisée pour l'évaluation des coronaropathies ; elle est alors réalisée au repos et pendant une perfusion d'adénosine ou de dipyridamole.

Séquences de rehaussement tardif

Fondées sur le raccourcissement du temps de relaxation T1 après injection de gadolinium, les images de rehaussement tardif sont acquises après un délai Ti (temps d'inversion, environ 250 ms) optimisé de telle sorte que le signal du myocarde normal devienne nul, tandis que la zone infarcie ayant accumulé le gadolinium apparaît en hypersignal. Les séquences de rehaussement tardif pondérées en T1, réalisées 10 à 12 minutes après l'injection de gadolinium (0,1 à 0,2 mmol/kg), ont permis d'obtenir une nette amélioration du rapport signal sur bruit, permettant de rehausser de 500 à 1 000 % l'intensité du myocarde infarci.

Angio-IRM et séquences de flux

Les techniques d'angiographie IRM 3D sont réalisées en apnée ou en respiration libre, les acquisitions étant alors synchronisées à la respiration par la technique de l'écho-navigateur. Seules les séquences d'imagerie 3D en écho de gradient ultrarapide qui réduisent considérablement le temps d'acquisition des images, permettent, grâce à l'acquisition d'un volume au cours d'une seule apnée et à l'utilisation de logiciels de reconstruction performants, d'obtenir des images des artères coronaires de qualité avec un rapport signal sur bruit élevé.

La vitesse du flux dans un vaisseau peut être mesurée en IRM par la technique de contraste de phase. Cette méthode encore appelée cartographie de phase (*velocity mapping*) repose sur le principe qu'un spin se déplaçant dans un gradient de champ magnétique, induit un déphasage proportionnel à sa vitesse. L'IRM de contraste de phase 4D est une séquence d'IRM volumique donnant des informations sur le flux sanguin dans les trois plans de l'espace, au cours du cycle cardiaque. Si ses applications sont encore en cours de validation dans la quantification des valvulopathies et le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire, les séquences de flux 4D permettent, dans les cardiopathies congénitales complexes, une meilleure quantification des shunts mais aussi une meilleure détection des shunts et des fuites.

Contre-indications

Les patients porteurs de pacemakers représentaient une contre-indication absolue à un examen par IRM. Les risques sont multiples : sondes torsadées ou déplacées, possibilité d'induction de courant au niveau de la sonde provoquant des brûlures au contact, déprogrammation. Aujourd'hui, les industriels fournissent nombre de dispositifs (pacemakers jusqu'à 3 T et défibrillateurs implantables jusqu'à 1,5 T) IRM compatibles associant un blindage du boîtier à des sondes spécifiques. Pour les mêmes raisons, la présence d'une sonde d'entraînement électrosystolique provisoire, d'électrodes épicardiques postopératoires ou de sondes de thermodilution de Swan Ganz contre-indique l'examen. Les valves cardiaques artificielles sont sources d'artefacts localisés, mais seules les valves de Starr-Edwards™ (modèle Pre 100 et 6000) sont des contre-indications. L'interrogatoire doit rechercher d'autres complications formelles telles que la présence de corps étrangers métalliques intraoculaires, de clips d'anévrismes cérébraux ferromagnétiques, d'implants cochléaires ou d'une pompe à insuline. Les fils de sternotomie, les clips après pontage aortocoronaire ou les endoprothèses coronaires ne sont pas des contre-indications. Pour tout autre matériel métallique, y compris les filtres caves, le lecteur peut se référer au site MRIsafety (http://www.MRIsafety.com).

Par ailleurs, l'utilisation de produit de contraste gadolinié est quasiment systématique. Ses contre-indications sont l'allergie, l'insuffisance rénale terminale (risque de fibrose néphrogénique systémique avec le gadodiamide [Omniscan®] et l'acide gadopentétique [Magnevist®], qui ne sont en fait plus utilisés aujourd'hui), et la grossesse (par principe de précaution).

Indications en pathologie cardiovasculaire

Fonction ventriculaire

L'IRM permet l'étude de l'anatomie cardiaque, des volumes, de la masse et de la fonction ventriculaire gauche et droite. Les séquences utilisées permettent l'imagerie cardiaque dynamique en mode *ciné* avec une bonne résolution spatiale et temporelle, tout en offrant un excellent contraste entre le sang circulant (hypersignal) et le myocarde (hyposignal). Pour chaque niveau de coupe, 30-35 images sont obtenues au cours d'un cycle cardiaque reconstruit, au prix d'une apnée de seulement quelques secondes. Les logiciels permettent une mesure quantitative précise des paramètres de fonction ventriculaire gauche, de manière interactive semi-automatisée [112]. La méthode est précise car l'approche est tridimensionnelle, anatomique, et ne requiert aucune hypothèse géométrique sur la forme des ventricules (fig. 2.20). L'IRM est validée *ex vivo*. *In vivo*, cette approche tridimensionnelle a permis de vérifier l'équivalence des volumes d'éjection ventriculaire gauche et droit chez le sujet sain [113]. La précision de mesure de la masse ventriculaire est établie par comparaison à des spécimens d'autopsie chez l'animal [114], et à d'autres modalités d'imagerie chez l'homme [115]. L'IRM est plus précise que l'échocardiographie ou la scintigraphie pour la mesure des paramètres de fonction ventriculaire [116]. La reproductibilité des mesures, d'un examen à l'autre, d'un opérateur à l'autre, est excellente pour les paramètres de fonction ventriculaire gauche [117] et droite [118], et est supérieure à celle de l'échocardiographie [115]. L'IRM permet également la détermination précise de la fonction contractile régionale ventriculaire par la mesure de l'épaississement myocardique segmentaire, aussi bien au niveau du ventricule gauche [119], que droit [120], ainsi qu'une approche physiopathologique en accédant à la mesure de la contrainte pariétale régionale [121].

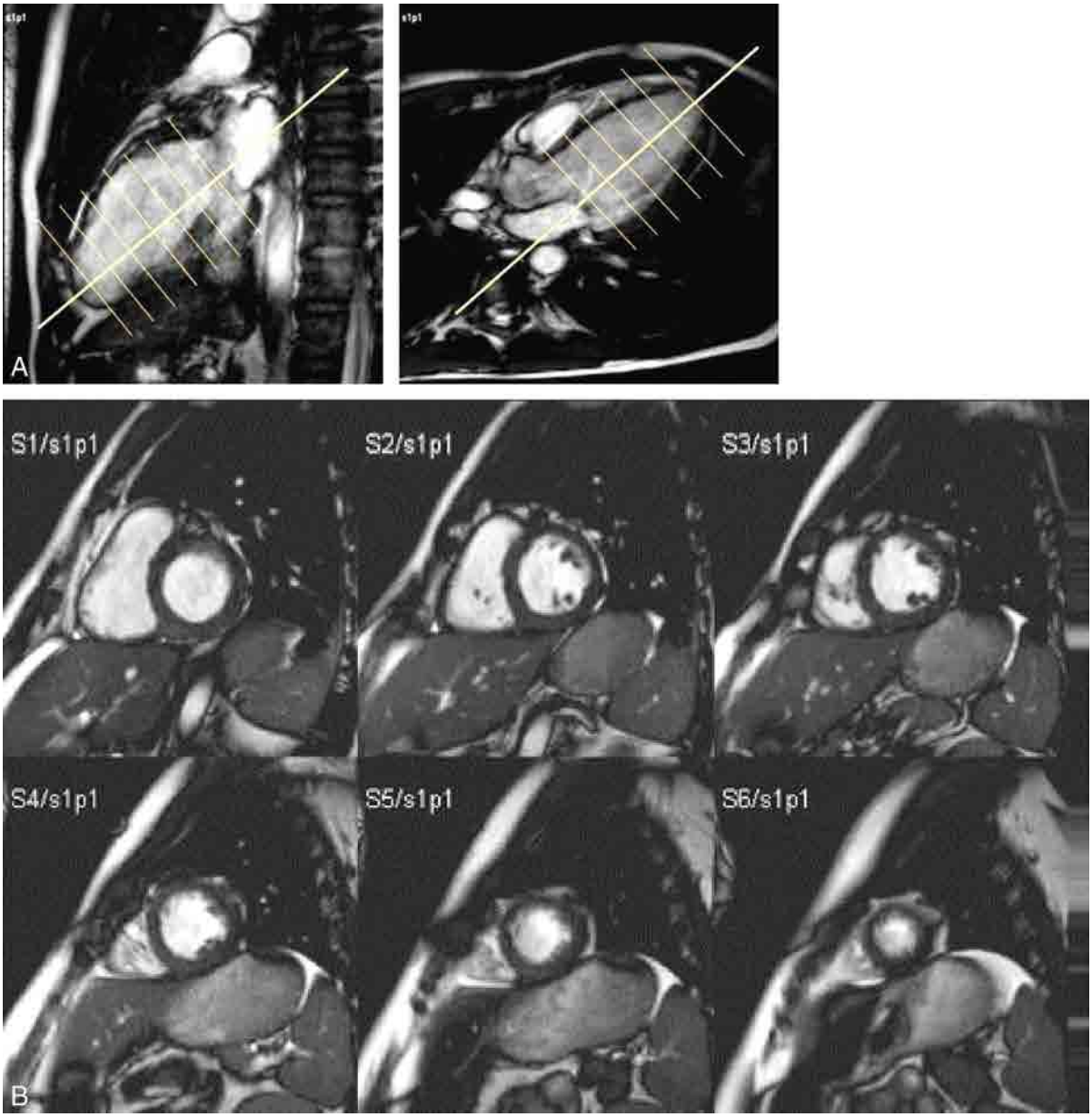


FIG. 2.20 **Images extraites de séquences ciné IRM en 2 cavités et 3 cavités (A) sur lesquelles sont représentés les différents niveaux de coupes petit axe, permettant une couverture anatomique tridimensionnelle du ventricule gauche pour l'étude de la fonction ventriculaire gauche (B).**

La technique de marquage myocardique (*tagging*) permet une analyse encore plus fine de la fonction ventriculaire segmentaire, en donnant accès à des paramètres quantitatifs fins de déformation myocardique [122]. Des méthodes automatisées de traitement des images autorisent la mesure des paramètres de déformation myocardique en pratique clinique [123]. L'étude de la fonction diastolique est possible par la mesure des vélocités du flux diastolique transmitral [124]. Cependant, cette technique est limitée par rapport à l'échocardiographie par sa moins bonne résolution temporelle. Ainsi, le guide de bonnes pratiques fait de l'IRM un examen de classe I pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche et droite globale, et la mesure de la masse ventriculaire [111]. L'IRM est actuellement de classe II pour l'étude de la fonction ventriculaire gauche régionale. En pratique clinique, et bien qu'il s'agisse d'une indication de classe I pour l'évaluation de la fonction ventriculaire, les indications raisonnables de l'IRM vue la disponibilité des appareils, sont les suivantes :

- étude de la fonction ventriculaire gauche chez les patients peu échogènes, en cas de discordance des mesures de fraction d'éjection entre échocardiographie et ventriculographie

isotopique ou radiologique, dans la discussion de l'indication d'un défibrillateur pour certains patients, lorsque l'IRM est réalisée pour l'étude de la viabilité myocardique ;
- étude de la fonction ventriculaire droite ;
- dans les différents protocoles de recherche clinique.

Cardiopathies congénitales

L'IRM est la technique de choix en complément de l'échocardiographie pour l'étude des cardiopathies congénitales [125, 126]. Elle permet une étude anatomique et fonctionnelle unique par son approche tridimensionnelle et ne délivre aucun rayonnement ionisant, ce qui constitue un avantage majeur lorsque l'on doit répéter les examens chez des enfants ou des jeunes adultes. L'IRM permet également l'analyse des flux, et des shunts en les quantifiant (rapport de shunts). Les techniques angiographiques tridimensionnelles sont adaptées pour mettre en évidence les anomalies vasculaires, de retour veineux notamment.

Gros vaisseaux, péricarde

L'IRM permet non seulement l'imagerie angiographique non invasive tridimensionnelle, mais aussi l'étude de la paroi artérielle par d'autres séquences de caractérisation tissulaire (pondération T1, T2, densité de protons). Ces séquences permettent l'imagerie d'un hématome pariétal, de thrombus, de processus inflammatoires ou de la plaque d'athérome. La limite principale de l'IRM de l'aorte est son incapacité à détecter la présence de calcifications. Les techniques angiographiques utilisent le gadolinium comme agent de contraste très peu néphrotoxique ou allergisant. L'IRM est parfaitement adaptée à l'étude des gros vaisseaux thoraciques (fig. 2.21) et doit être privilégiée dans la surveillance des anévrismes de l'aorte ascendante et le suivi des aortes opérées.

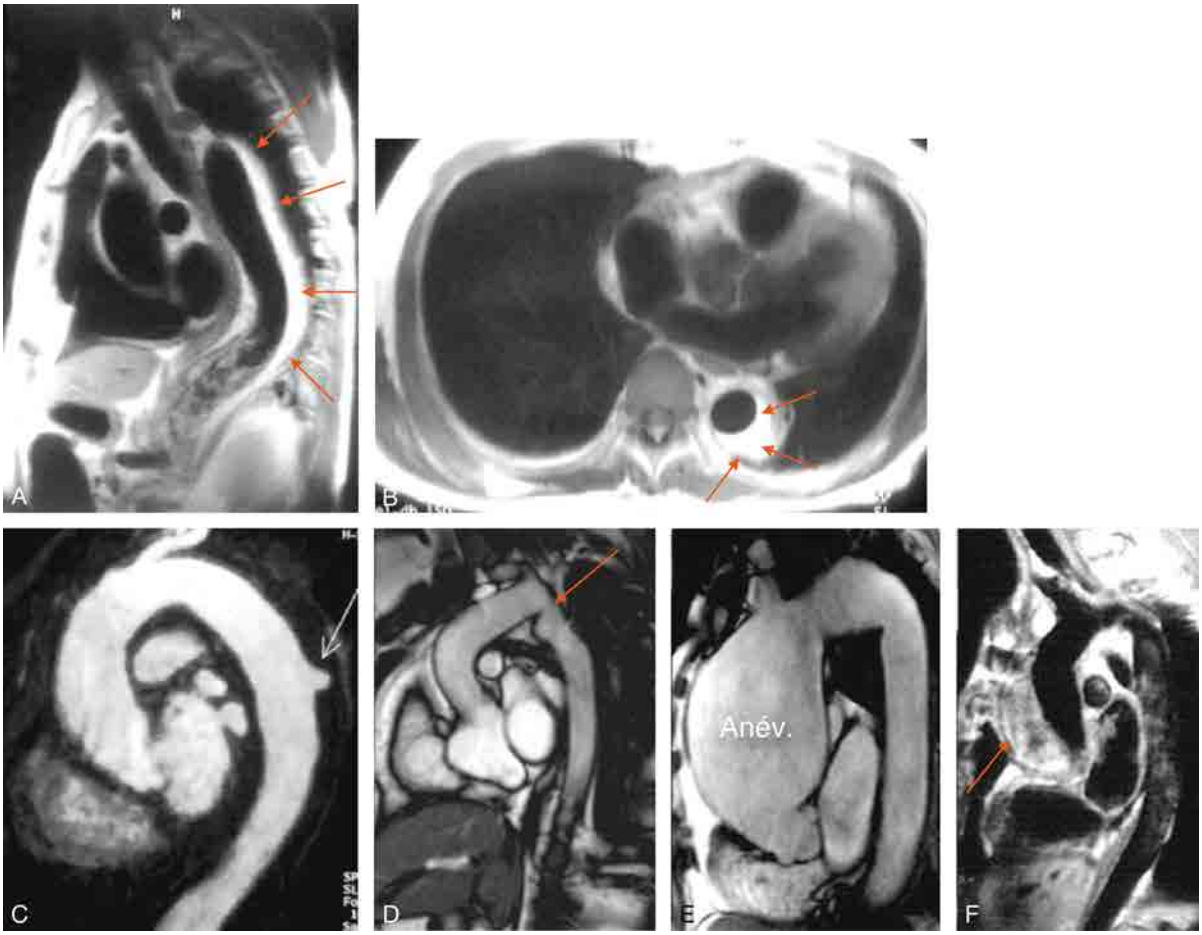


FIG. 2.21 **Pathologie aortique.**
A, B. Hématome pariétal de l'aorte descendante en hypersignal pondéré T1 (flèches). C. Ulcère athéromateux pénétrant de l'aorte thoracique descendante (flèche) sur une image extraite d'une séquence d'angiographie aortique tridimensionnelle (gadolinium). D. Coarctation aortique (flèche). E. Anévrisme volumineux de l'aorte thoracique ascendante naissant au-dessus de la jonction sinotubulaire. F. Dissection de l'aorte ascendante avec faux chenal antérieur thrombosé (flèche) et chenal circulant postérieur (sang noir).

Le péricarde apparaît sur les séquences spin écho rapide pondérées T1 comme une séreuse fine (< 2 mm) en hyposignal, entourée de graisse épicardique et péricardique (hypersignal). Une épaisseur de plus de 4 mm (fig. 2.22) est anormale et suggestive de péricardite chronique constrictive [127]. Le retentissement de la pathologie péricardique peut être évalué sur les images de ciné-IRM par l'analyse de la cinétique du septum, ou la mesure du débit aortique. En cas d'épanchement péricardique, si l'échocardiographie reste l'examen de 1re intention, l'IRM permet d'étudier les anomalies éventuelles associées, et parfois de mettre en évidence son étiologie. Elle permet aussi l'imagerie fine des anomalies congénitales du péricarde (kyste péricardique) et des tumeurs péricardiques.

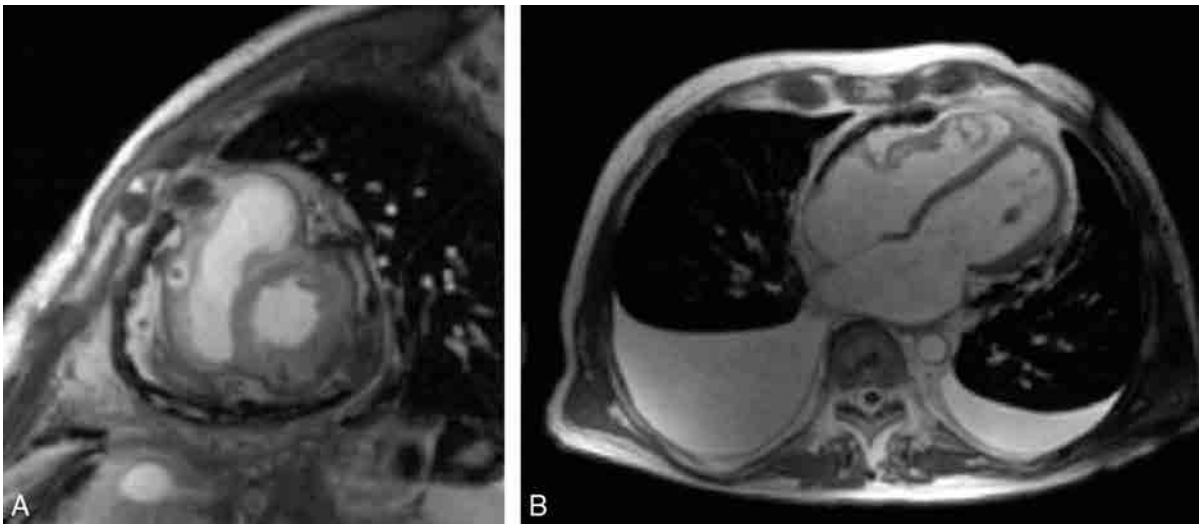


FIG. 2.22 Péricardite chronique calcifiée.
A. Ciné-IRM (2D FIESTA) coupe petit axe mettant en évidence un épaississement péricardique circonférentiel. B. Ciné-IRM (2D FIESTA) coupe 4 cavités montrant l'épaississement péricardique, la déformation du ventricule droit de forme tubulaire et un épanchement pleural bilatéral.

Masses cardiaques et paracardiaques

Le ciné-IRM est la technique de choix pour l'imagerie morphologique, précisant les rapports anatomiques et étudiant la mobilité de la lésion. Les techniques de caractérisation tissulaire permettent, en fonction des différents signaux en pondération T1 et T2, sans puis avec saturation de graisse, et en rehaussement tardif d'orienter le diagnostic vers un lipome, un angiome, un myxome (fig. 2.23) sans toutefois permettre un diagnostic histologique préopératoire. La cinétique de distribution du gadolinium au sein de la tumeur oriente vers une pathologie bénigne ou maligne. La combinaison de ces informations peut orienter vers un liposarcome, un angiosarcome, etc. [128] L'intérêt majeur de l'IRM, par rapport à l'échocardiographie, est de permettre l'exploration des structures cardiaques, péricardiques et extra-péricardiques, notamment en présence d'une tumeur cardiaque primitive ou d'une métastase. La sensibilité de détection des thrombus intracavitaires, principal diagnostic différentiel des tumeurs cardiaques (fig. 2.23), est très bonne [129] et supérieure à celle de l'échocardiographie. En revanche, pour les tumeurs de petites tailles localisées sur les valves, notamment les fibroélastomes ou les végétations, l'IRM manque de sensibilité.

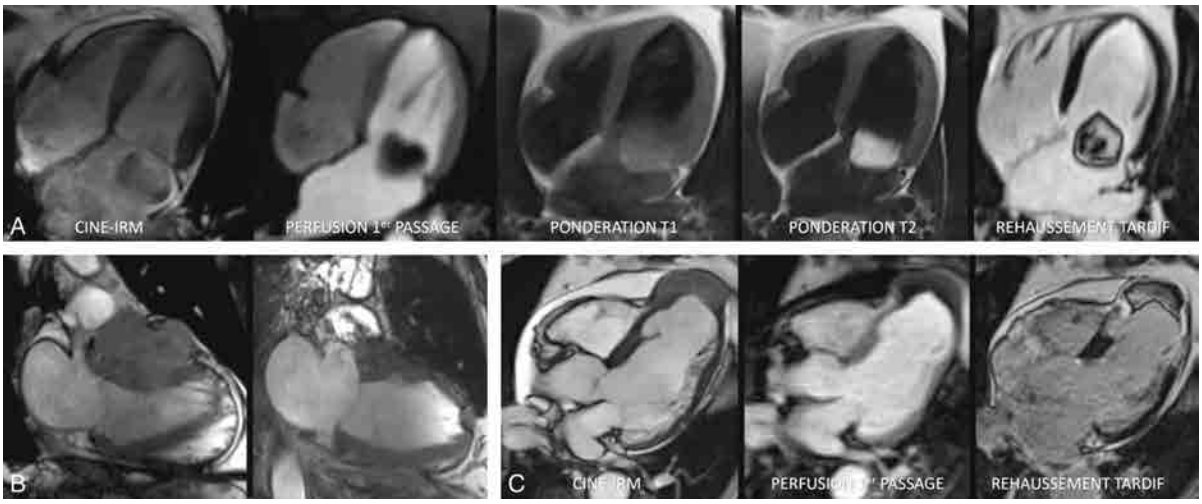


FIG. 2.23 **Masses intracardiaques.**

A. Myxome de l'oreillette gauche en ciné-IRM, hyposignal en perfusion 1er passage, isosignal T1, hypersignal T2 et hypersignal en rehaussement tardif. B. Lymphome envahissant la paroi antéro-basale du ventricule gauche, entourant l'artère interventriculaire antérieure, avant (B1) et après (B2) chimiothérapie. C. Thrombus intracardiaque, en hyposignal sur les séquences de perfusion premier passage et de rehaussement tardif, en regard d'un apex dyskinétique sur séquelle d'un infarctus visible en hypersignal sur la séquence de rehaussement tardif.

Cardiomyopathies non ischémiques

L'IRM est utile à l'évaluation précise de la morphologie et de la fonction ventriculaire gauche et droite. Elle offre une valeur ajoutée pour le diagnostic et le suivi de certaines de ces pathologies. Au cours des cardiomyopathies, l'IRM de contraste révèle des aspects particuliers qui, bien que non spécifiques, permettent parfois d'orienter vers une étiologie.

Les cardiomyopathies dilatées primitives sont caractérisées, outre les paramètres morphologiques et de fonction ventriculaire, par la présence dans près de 50 % des cas [130] de rehaussement tardif sous la forme de prises de contraste nodulaire et les différenciant des cardiomyopathies dilatées d'origine ischémique (fig. 2.24) [131, 132]. Ce rehaussement tardif, et notamment sa localisation médioventriculaire, marque le pronostic des patients [130]. La fibrose interstitielle mesurée par cartographie T1 apporte encore une information pronostique supplémentaire [133].

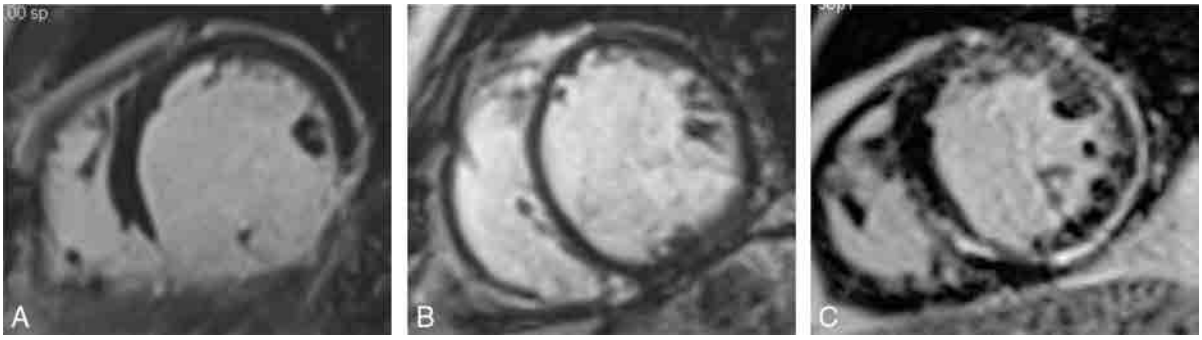


FIG. 2.24 **Cardiopathie dilatée, séquences de rehaussement tardif petit axe.**

A. Origine coronaire ; séquelle d'infarctus transmural inférieur (en cas d'étiologie coronaire, on retrouve systématiquement un hypersignal sous-endocardique ou transmural). B. Origine familiale ; absence d'hypersignal. C. Origine familiale : hypersignal étendu, intense, notamment au sein du septum interventriculaire.

La mise en évidence d'œdème myocardique sur les séquences T2 est le signe d'une cardiomyopathie inflammatoire. Il s'agit principalement de myocardites, de sarcoïdoses et de maladies de Chagas. L'apport

de l'IRM au diagnostic et au pronostic des myocardites aiguës ou subaiguës est majeur (fig. 2.25). L'IRM met en évidence des zones focales d'hypersignal T2 et surtout des foyers de rehaussement tardif (critères de Lake Louise) [134]. Ces aspects sont évocateurs, de type plutôt nodulaire, prédominant vers les couches sous-épicardiques et au niveau de la paroi latérale du ventricule gauche [134, 135]. L'impact pronostique du rehaussement tardif a été récemment démontré [136]. Les séquences de cartographie T1 et T2 ont un avenir certain dans cette indication.

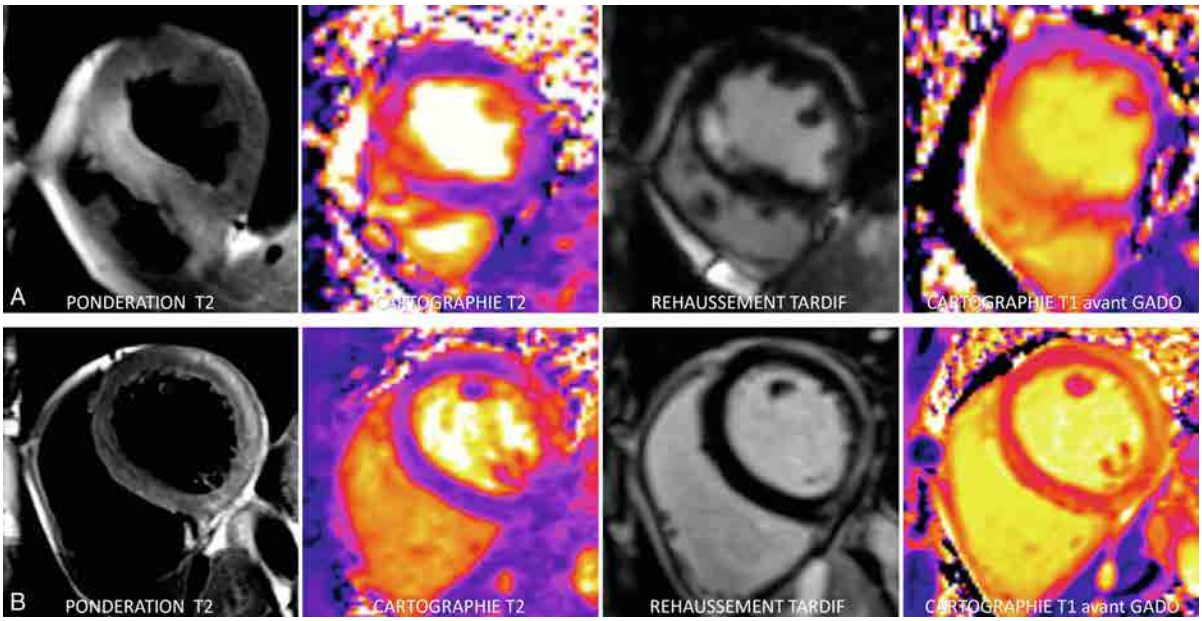


FIG. 2.25 Syndromes coronaires aigus à coronaires saines.
A. D'origine ischémique, avec un hypersignal T2 dans le territoire d'une artère septale, caractérisant la présence d'œdème, et un hypersignal sous-endocardique dans ce même territoire en rehaussement tardif. B. Myocardite, la paroi latérale présente un hypersignal médioventriculaire et sous-épicardique en pondération T2 et en rehaussement tardif. Les séquences de cartographie T1 et T2 améliorent la certitude diagnostique.

Au cours des cardiomyopathies hypertrophiques, l'IRM permet une imagerie morphologique détaillée, la mesure de la masse ventriculaire, la mise en évidence d'une hypertrophie régionale (apicale), de l'obstruction sous-aortique, du mouvement systolique antérieur de la valve mitrale, les déformations myocardiques et l'importance de l'infiltration fibreuse qui revêt une valeur pronostique [137], voire étiologique particulière (fig. 2.26) [138, 139].

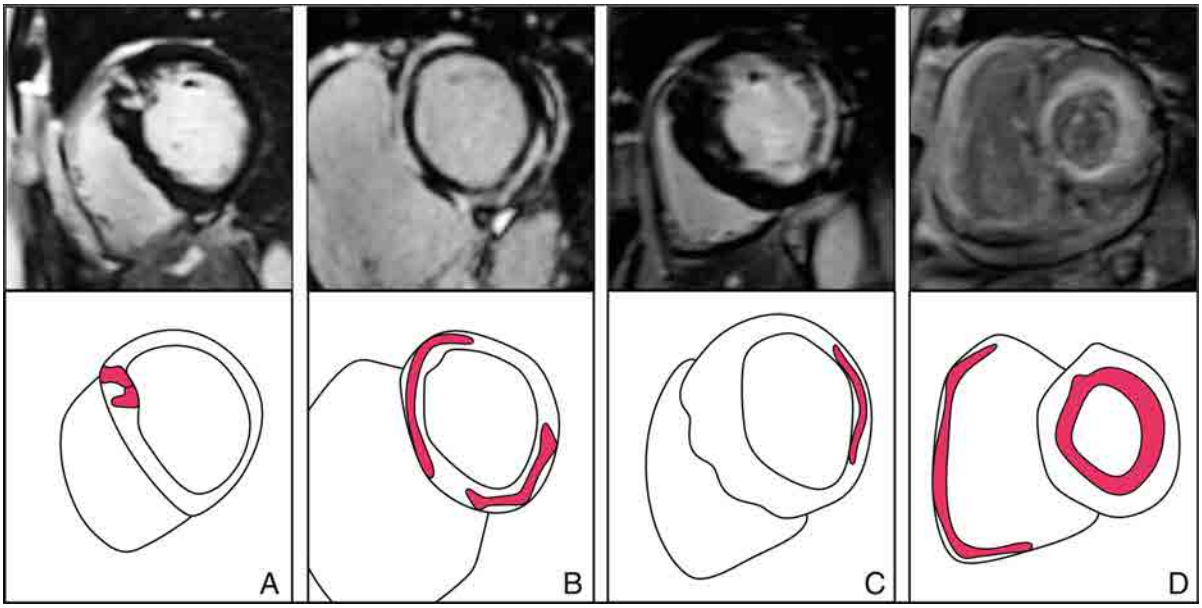


FIG. 2.26 Cardiopathie hypertrophique, séquences de rehaussement tardif petit axe.
A. D'origine familiale, sarcomérique ; on note un hypersignal nodulaire à la jonction des ventricules droit et gauche. B. Sarcoïdose : hypersignaux intenses multiples, en bandes médioventriculaires ou sous-épicardiques. C. Maladie de Fabry : hypersignal médioventriculaire au sein de la paroi latérale du ventricule gauche. D : Amylose cardiaque : rehaussement tardif diffus, typiquement en cocarde, associé à une atteinte du ventricule droit. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Du fait d'une performance sans égale pour l'analyse fonctionnelle du ventricule droit, l'IRM représente une technique de choix pour l'exploration d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit. En effet, l'apport diagnostique de l'imagerie passe exclusivement par l'appréciation de troubles de cinétique focaux associés à une dilatation cavitaire ventriculaire droite avec altération de la fraction d'éjection [140]. Accessoirement, l'IRM révèle les infiltrations graisseuses au niveau du myocarde ventriculaire droit sur les images pondérées T1 (fig. 2.27), ainsi que la fibrose sur les images tardives après injection de gadolinium [141].

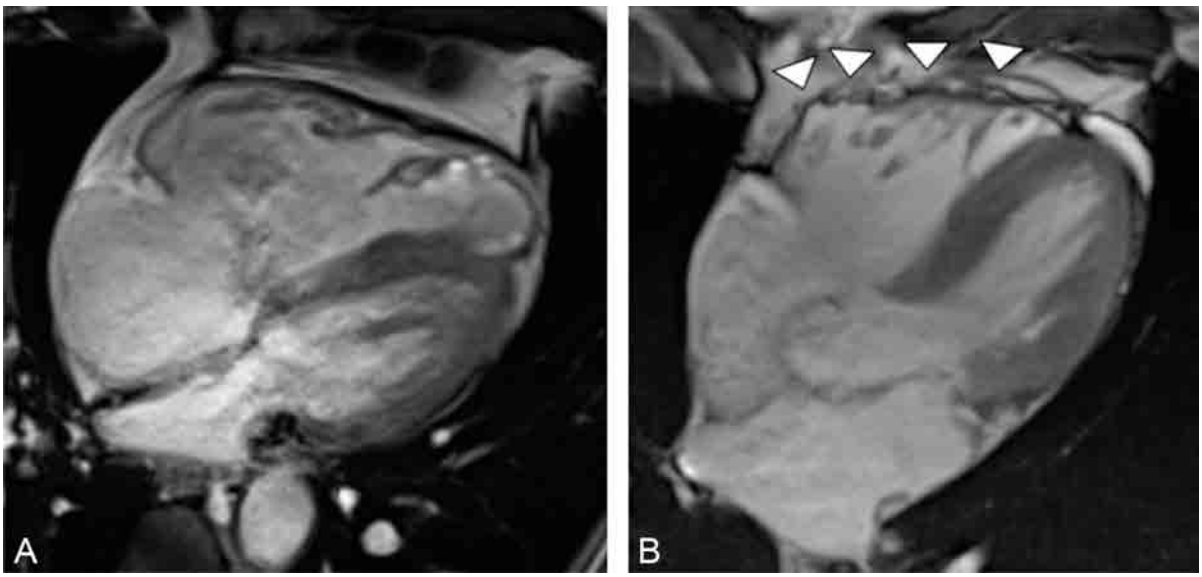


FIG. 2.27 Dysplasie arythmogène du ventricule droit.
A. Dysfonction ventriculaire droite majeure. B. Présence de multiples atteintes focales de la cinétique ventriculaire droite (flèches).

Dans les cardiomyopathies restrictives, l'infiltration du myocarde par de la fibrose ou d'autres tissus peut se traduire par une fonction systolique et une cavité ventriculaire gauche de taille normale, une dysfonction diastolique sévère, et une dilatation biatriale. L'IRM permet la caractérisation tissulaire au cours de ces processus pathologiques en mettant en évidence des granulomes sarcoïdosiques [142] (hypersignal T2, hypersignal tardif après injection de gadolinium), un hyposignal T1 et T2 dans l'hémochromatose [143], associé à un hyposignal hépatique marqué, ou une fibrose endomyocardique. L'IRM revêt une place particulière dans la démarche diagnostique d'amylose cardiaque, révélant le plus souvent un hypersignal diffus, en cocarde sur les séquences de rehaussement tardif [144], sinon un allongement du temps précontraste T1 en cartographie [145], signifiant l'infiltration diffuse de dépôts amyloïdes.

Cardiopathies valvulaires

L'échocardiographie doppler est la technique de référence. L'IRM permet :

- de mesurer la surface aortique par planimétrie dans les sténoses aortiques [146] et de mesurer la vitesse maximale du jet par contraste de phase ;
- de mesurer avec précision les volumes ventriculaires et atriaux, nécessaires à l'évaluation des valvulopathies régurgitantes ;
- l'appréciation semi-quantitative du volume d'une fuite mitrale ou aortique, en précisant son mécanisme. Il s'agit ici d'un examen de choix pour l'évaluation des fuites excentrées, ou paraprothétiques, notamment après procédures TAVI.

La maturité de l'IRM cardiaque en fait une technique de référence pour l'étude des paramètres de fonction ventriculaire gauche et droite. À côté de ses indications classiques (cardiopathies congénitales, tumeurs, péricarde, gros vaisseaux), et outre son rôle affirmé dans la pathologie ischémique, l'IRM émerge comme une technique d'avenir pour le diagnostic et le suivi de nombreuses cardiomyopathies.

Explorations vasculaires non invasives : échodoppler

Serge Kownator, Marc Ferrini

En 1re intention, aujourd'hui, et sauf circonstance pathologique particulière, les explorations vasculaires sont non invasives. L'échodoppler, très souvent en 1re ligne, l'angioscanner ainsi que les méthodes de résonance magnétique sont considérés au même grade par bon nombre de recommandations internationales. Dans un certain nombre de circonstances, la décision thérapeutique repose, toujours selon ces recommandations, sur l'association de deux méthodes non invasives, ultrasons et scanner ou IRM. Le recours à l'artériographie est à l'heure actuelle, encore une fois sauf exception, limité à la phase thérapeutique des affections vasculaires. Le caractère non invasif de ces méthodes a permis d'étendre leurs indications notamment au dépistage de formes asymptomatiques, à l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Ultrasons

Doppler continu

Le doppler continu a constitué la base de l'examen ultrasonore des vaisseaux et une première étape vers l'étude complète des axes vasculaires ; cet examen n'est pratiquement plus utilisé de manière isolée même si, entre des mains entraînées, cette exploration avait montré d'excellents résultats. Il reste une indication pour laquelle le doppler continu garde toute sa place ; il s'agit de la mesure de l'index de pression systolique (fig. 2.28) [147].

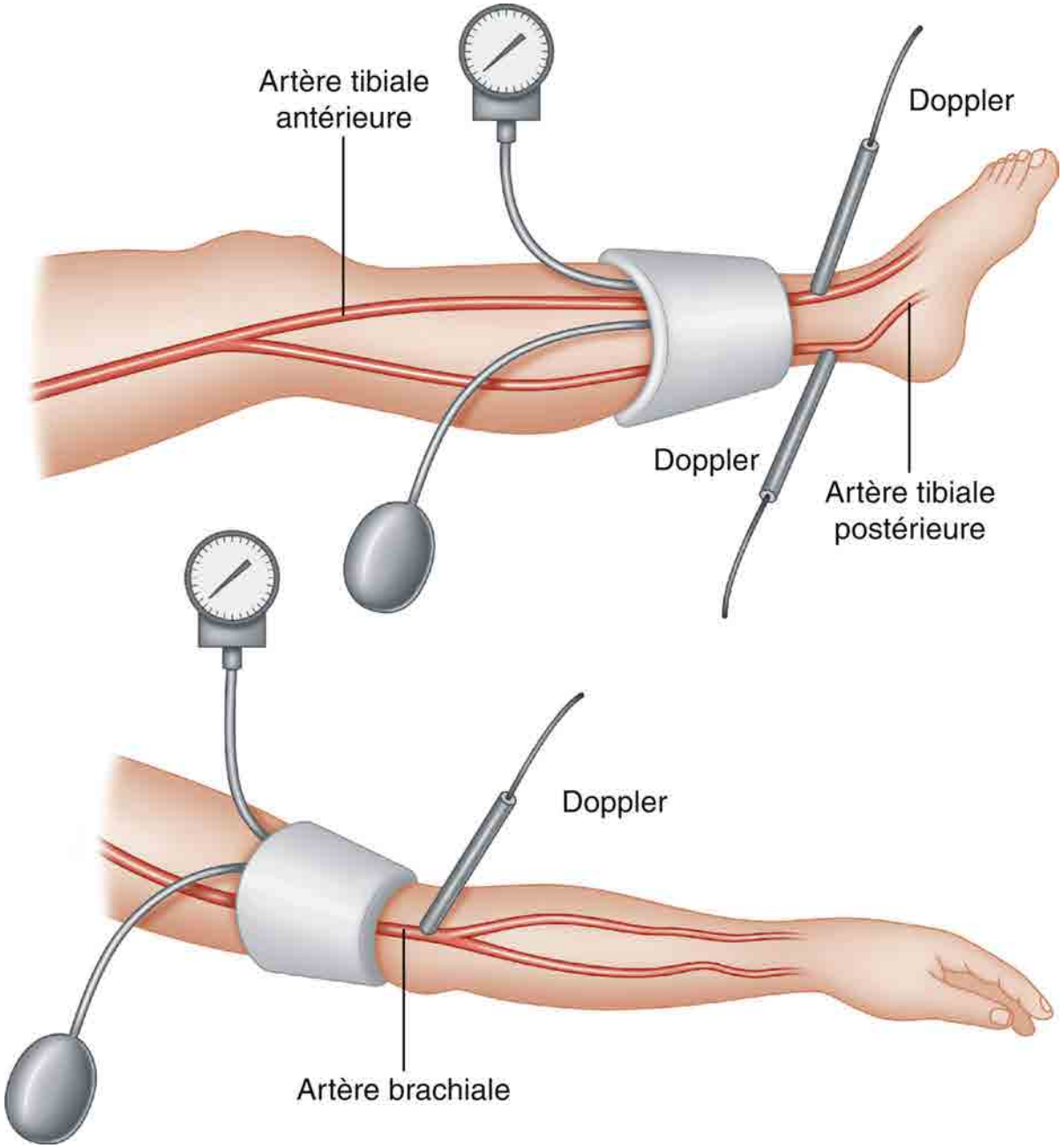


FIG. 2.28 **Comment mesurer l'index de pression systolique ?**
En décubitus dorsal, avec le brassard placé juste au-dessus de la cheville, en évitant les zones blessées. Après 5-10 minutes de repos, la pression systolique est mesurée par une épreuve doppler (5-10 MHz) sur l'artère tibiale postérieure et antérieure (ou la pédieuse) de chaque pied et sur l'artère brachiale de chaque bras. La plupart des brassards automatiques ne sont pas validés pour la mesure à la cheville et peuvent fournir des résultats surestimés en cas de pression à la cheville basse. L'IPS de chaque jambe est calculé en divisant la pression systolique la plus élevée à la cheville par la pression systolique la plus élevée au bras. D'après [148]. Dessin : Eléonore Lamoglia.

Échodoppler (fig. 2.29) [148]

Sous ce terme sont réunies plusieurs modalités indispensables à une exploration complète.

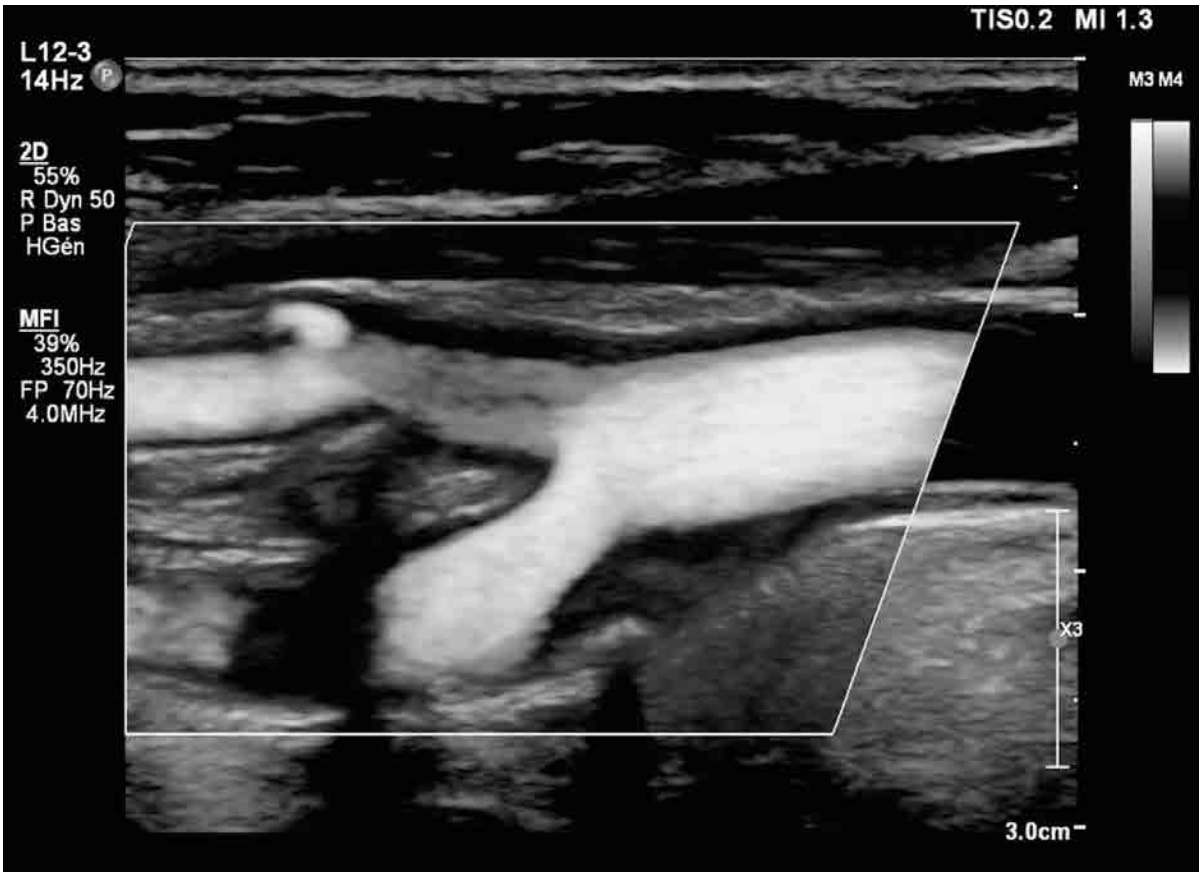


FIG. 2.29 **Bifurcation carotidienne en mode MFI (Philips Healthcare™).**
Plaque hypoéchogène à l'origine de la carotide interne. Plaque calcifiée avec un cône d'ombre au niveau de la paroi distale de carotide externe

Échographie mode B

L'échographie permet d'étudier les structures pariétales, de mesurer le calibre des vaisseaux. Les progrès réalisés en termes de résolution d'image, grâce notamment aux sondes de dernière génération, permettent une analyse de plus en plus précise des lésions, en particulier des plaques d'athérome.

Le dépistage et l'évaluation des lésions anévrismales, en particulier au niveau de l'aorte abdominale, reposent très largement sur l'imagerie échographique.

Doppler pulsé

Couplé à l'échographie, il permet une étude ciblée des flux et la quantification de sténoses en ultrasonographie. La mesure de la vitesse maximale systolique, obtenue avec un angle d'insonifcation adapté, et la mesure du rapport comparant les vitesses en zone de sténose et celle enregistrée en zone d'amont non rétrécie, sont aujourd'hui bien validées quels que soient les territoires explorés. Comparé au doppler continu, le doppler pulsé peut être limité par la profondeur d'un vaisseau ou par des vitesses trop importantes créant des phénomènes de repliement spectral.

Doppler couleur

Il s'agit d'une modalité issue du doppler pulsé : plusieurs faisceaux ultrasonores sont émis simultanément (système multilignes/multiportes) et le codage de l'information en couleur permet la matérialisation des flux à l'intérieur des vaisseaux avec une information directionnelle. S'agissant d'une méthode de doppler pulsé, elle est soumise aux mêmes contraintes (angulation) et aux mêmes limites, le repliement spectral s'exprimant ici sous forme d'un aspect mosaïque ou *aliasing*. Cette modalité permet, avec des réglages adaptés, d'obtenir un moulage des structures pariétales.

Doppler puissance

Il s'agit d'une modalité particulière issue de l'effet doppler. L'information dépend, non pas comme dans les autres modalités doppler, de la vitesse de déplacement mais de la densité des réflecteurs, ici les éléments figurés du sang. Cette technique ne donne pas d'information directionnelle, elle a l'avantage d'être indépendante de l'angle d'insonification. Elle permet, là aussi, avec des réglages appropriés, d'obtenir un luminogramme particulièrement précis de la zone explorée.

Ces différentes modalités couplées entre elles constituent la base indispensable de l'exploration des vaisseaux par les ultrasons, elles sont indissociables en pratique. La sommation des informations obtenues grâce à chacune d'entre elles fait de l'échodoppler, entre des mains expérimentées, la seule technique permettant en un seul temps, de manière simple, d'obtenir des informations anatomiques et hémodynamiques précises.

De nouvelles modalités (*B Flow*, *e FLOW*, MFI, etc.) contribuent, en fonction des différents constructeurs, à améliorer la qualité des informations obtenues.

L'utilisation de produits de contraste ultrasonores permet de reculer les limites de l'ultrasonographie, elle reste cependant limitée à ces centres experts. L'échographie tridimensionnelle en temps réel, disponible et largement utilisée en cardiologie, devrait devenir une réalité prochainement en ultrasonographie vasculaire.

Indications

L'échodoppler est, du fait de sa disponibilité et, également, de son faible coût, l'examen d'imagerie recommandé en 1re intention en pathologie vasculaire. Il requiert, pour être performant, l'acquisition d'une bonne expérience technique. Celle acquise en échocardiographie n'est en aucun cas suffisante, une formation complémentaire s'impose. On estime qu'une centaine d'examens supervisés, dans chacun des territoires explorés, est nécessaire [148].

Contribution à la stratification du risque

L'atteinte des organes cibles fait aujourd'hui partie de l'évaluation du risque cardiovasculaire. La maladie artérielle infraclinique est ainsi directement concernée par cette évaluation. Les ultrasons sont en 1re ligne avec la mesure de l'épaisseur intima – média (EIM) et la détection de plaques d'athérome. L'EIM correspond à l'image en double ligne visualisée en échographie au niveau du mur proximal et/ou distal des artères. Son augmentation est bien corrélée aux différents facteurs de risque. Il s'agit également d'un marqueur puissant de la survenue d'événements cardiovasculaires. Si cette mesure est bien intégrée à la recherche épidémiologique, son application en pratique fait débat. On s'accorde volontiers à penser que la présence de plaques athéromateuses, notamment au niveau des carotides mais également au niveau d'autres territoires (aorte, artères des membres inférieurs), constitue un marqueur de risque puissant. En échographie, la différenciation entre paroi épaissie et plaque est aujourd'hui bien codifiée, la plaque correspond soit à un épaississement dépassant 1,5 mm en valeur absolue, soit à un épaississement relatif de plus de 50 % par rapport à la paroi adjacente [149]. Les recommandations européennes intègrent, parmi d'autres critères, la présence de lésions artérielles infracliniques, en particulier les plaques carotidiennes, dans la définition du haut et du très haut risque cardiovasculaire [150].

Dépistage des formes asymptomatiques

Certaines atteintes artérielles peuvent être longtemps asymptomatiques. L'intérêt d'un dépistage précoce est d'apporter soit un bénéfice pour la prise en charge du risque cardiovasculaire global, soit un bénéfice pour la prise en charge du risque spécifique lié aux lésions observées. L'étude VIVA a montré dans une population d'hommes, au Danemark, le bénéfice apporté par le dépistage de l'hypertension artérielle, des artériopathies des membres inférieurs et des anévrismes de l'aorte abdominale [151].

Artériopathie des membres inférieurs

Il est admis à travers plusieurs études épidémiologiques que pour un patient présentant une artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatique, il en existe au moins un autre présentant une forme asymptomatique avec un niveau de risque identique en termes de survenue d'évènements cardiovasculaires. Des valeurs d'index de pression systolique inférieures ou égales à 0,90 sont associées à une mortalité globale et cardiovasculaire multipliée par 2 à 3. Quand l'index de pression systolique est supérieur à 1,40, traduisant une médiacalcose, le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité est également majoré de manière significative.

La mesure de l'index de pression systolique est recommandée chez les sujets suspects de présenter une artériopathie des membres inférieurs, chez ceux ayant d'autres atteintes artérielles et, de manière plus générale, chez les sujets à risque, hommes et femmes de plus de 65 ans ou moins âgés avec un niveau de risque élevé ou encore à partir de 50 ans dans un contexte familial d'artériopathie.

Anévrismes de l'aorte abdominale (AAA)

L'étude MAAS a montré le bénéfice d'un dépistage chez les sujets à risque [152]. Les conditions du dépistage ont fait l'objet de plusieurs recommandations. L'échographie est sans conteste la méthode de choix. On peut proposer la recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale chez les sujets de plus de 50 ans ayant des antécédents familiaux d'anévrisme de l'aorte abdominale, chez tous les sujets de 60 à 75 ans surtout s'ils sont tabagiques, voire hypertendus, chez tous les hommes de plus de 75 ans ayant une espérance de vie normale sans comorbidité lourde et pour les femmes si elles sont tabagiques. L'étude E2T3A a montré, quant à elle, la faisabilité et l'intérêt d'une mesure systématique de l'aorte abdominale au décours d'une échocardiographie chez les hommes de 65 ans et plus ainsi que chez les femmes à partir de 75 ans [153].

Sténoses carotidiennes

Leur dépistage chez des sujets asymptomatiques reste actuellement controversé. Il apparaît pour autant licite de l'envisager dans certaines circonstances bien déterminées : chez les sujets présentant une artérite oblitérante des membres inférieurs ou un anévrisme de l'aorte abdominale. Il en va de même chez les personnes devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire, coronaire ou valvulaire, en particulier pour un rétrécissement aortique calcifié, même si cette attitude, courante en pratique, reste discutée.

Conclusion

L'imagerie non invasive constitue aujourd'hui le gold standard pour l'évaluation des maladies artérielles, chacune des techniques à notre disposition bénéficiant des progrès techniques et améliorant ainsi ses performances. Pour autant, la facilité de mise en œuvre de ces techniques ne doit pas nous faire perdre la pertinence du sens clinique car l'utilisation non discriminante, à une large échelle, de ces méthodes conduirait de manière inéluctable à des conséquences médicoéconomiques insupportables. Ainsi l'indication d'un angioscanner ou d'une ARM corps entier de dépistage, même si elle paraît techniquement faisable et performante, ne constitue pas aujourd'hui une option raisonnable. Elle pourrait même s'avérer délétère pour la prise en charge de nos patients.

Enregistrement ECG Holter

Jean-Jacques Monsuez, Christophe Leclercq

L'enregistrement de longue durée de l'électrocardiogramme a été développé et mis au point par Norman Jefferis Holter après la Seconde Guerre mondiale. Le premier enregistrement transmis par radio a lieu au cours d'une randonnée : l'appareillage surmonté de son antenne pèse 42 kg et se porte en sac à dos. L'expérience, publiée en 1949, est suivie du premier enregistrement radio-électrocardiographique chez un malade en 1954. L'apparition des transistors permet ensuite le développement d'appareillages moins encombrants, puis suivent l'enregistrement sur bande magnétique, l'enregistrement numérique direct et sa miniaturisation dans les enregistreurs externes, mais aussi dans les dispositifs « implantés » et ceux « embarqués » des stimulateurs et défibrillateurs cardiaques et, enfin, les enregistreurs de longue durée implantés.

Principes de l'enregistrement

Les évolutions technologiques actuelles sont marquées par les méthodes d'enregistrement numérique sur une carte de lecture, qui présente l'avantage, par rapport aux anciens lecteurs à bande magnétique, de limiter les artefacts et de garantir les intervalles de temps. Les performances des enregistreurs, des cartes de mémoire solide et celles des lecteurs augmentent régulièrement, tandis que leur miniaturisation n'a cessé de croître.

La plupart des examens sont réalisés sur 24 heures, en enregistrement ambulatoire continu. D'autres systèmes permettent de n'enregistrer le tracé qu'après déclenchement par le patient, lorsqu'il ressent le symptôme suspect, avec éventuellement conservation en mémoire (5 à 3 000 s) du tracé précédant sa survenue (*loop recorder*). Ces derniers systèmes, mis en place pour des durées plus importantes (plusieurs semaines) sont moins utilisés que l'enregistrement continu, et le plus souvent en 2e intention, avec des indications précises.

Les dérivations électrocardiographiques habituelles, bipolaires, combinent le plus souvent une dérivation CMV5 (électrode positive en V5, négative au manubrium sternal) couplée à une dérivation orientée dans l'axe transversal du cœur (V6R, xiphoïde).

La qualité du tracé obtenu dépend de quelques règles de base : préparation cutanée (rasage, dermabrasion superficielle en remplacement de l'éther) avant mise en place des électrodes (déjà raccordées à leur câble de connexion au lecteur), fixation cutanée méticuleuse des câbles. Il est aussi prudent de récuser l'examen chez les patients indisciplinés ou aux fonctions supérieures altérées, exposant le matériel à un risque de dégradation (douche, section de connectique, etc.). Néanmoins, il reste parfois difficile d'éviter les parasites et les artefacts d'enregistrement chez certains patients, en particulier âgés. La performance de la lecture dépend aussi des informations qui auront été données lors de la pose de l'enregistreur, en particulier la présence d'un stimulateur cardiaque, dont le mode de fonctionnement précis doit être indiqué lors de l'initialisation.

Un enregistrement de 24 heures comporte 100 000 complexes ou plus. Sa lecture ne se limite pas à une impression du tracé condensé – de type une ligne par minute, 60 lignes par page – ni à la seule validation de son analyse par les fonctions de plus en plus sophistiquées et fiables du lecteur. La lecture soigneuse, attentive, critique du tracé reste du domaine clinique, ce que les recommandations nord-américaines traduisent de façon synthétique par *overreading is essential* [154]. Les différents éléments déterminant les bonnes pratiques de lecture du Holter ECG ont été spécifiés de longue date dans une perspective de contrôle de qualité et n'ont pas changé [155] :

- précision du type d'enregistrement Holter (continu, *loop recorder*, implantable) ;
- durée de l'enregistrement (24 ou 48 heures) ;
- qualité du tracé ;
- utilisation de la feuille d'activités par le patient ;
- corrélation entre symptômes et rythme ;
- fréquence des extrasystoles, en particulier ventriculaires, par heure ou par 24 heures ;
- ESV monomorphes ou polymorphes ;
- fréquence moyenne, minimale et maximale, en particulier en cas de fibrillation atriale ;
- nombre de pauses supérieures à 2,4 secondes ;
- spécification des arythmies documentées.

Les compétences requises pour l'interprétation des Holter ECG ont également été définies depuis de nombreuses années par un *competence statement* de l'ACC/AHA [156] :

- connaître les indications du Holter ;
- connaître les arythmies cardiaques, leur diagnostic et leur signification chez le sujet normal et les patients ayant une cardiopathie ;
- appréhender la grande variabilité des arythmies au cours du cycle nycthéméral, l'influence vagale et sympathique ;
- reconnaître les modifications liées à l'exercice, l'hyperventilation, le repas, la température, les modifications hydroélectrolytiques, les manœuvres de Valsalva ;
- connaître l'action des médicaments sur la conduction et la repolarisation, ainsi que les effets proarythmiques des médicaments ;
- connaître la sensibilité, la spécificité et la valeur diagnostique du Holter ECG dans les différentes populations (théorème de Bayes), en particulier âgées ;
- reconnaître les modifications induites par l'ischémie, en particulier les modifications du segment ST ;
- reconnaître les anomalies de fonctionnement des stimulateurs et défibrillateurs cardiaques : défauts de capture, d'écoute, de stimulation ;
- reconnaître les séquences appropriées et inappropriées de stimulation antitachycardique ou de défibrillation par les défibrillateurs implantés ;

- comprendre le mode de fonctionnement des différents systèmes Holter (et leur maniement pratique), leurs indications et leurs limites, pouvant conduire à faux positifs et faux négatifs ;
- connaître les méthodes de préparation/correction du compte rendu délivré par le lecteur.

En pratique, la qualification proposée aux États-Unis suppose d'abord de maîtriser l'interprétation de l'ECG 12 dérivations (programme ECGSAP I à III de l'*American College of Cardiology*, *ECG self-assessment program*), puis de suivre une formation à l'interprétation des Holter par lecture supervisée d'au moins 150 examens [155, 156]. Les recommandations européennes sur les arythmies en revanche ne précisent pas ces prérequis de formation et de compétence.

Indications et résultats

Rythme cardiaque

L'analyse du rythme cardiaque constitue le premier temps de la lecture de l'examen. Le rythme sinusal normal, plus lent la nuit (cycle nycthéméral), la fréquence des extrasystoles supraventriculaires éventuelles et leur organisation (doublets, triplets, salves), la présence de fibrillation atriale, leurs circonstances de survenue, sont interprétés en fonction du contexte clinique. Chez le sujet âgé, la variabilité du rythme est réduite. Les extrasystoles supraventriculaires sont plus nombreuses. On les observe ainsi sur les ECG au repos de 6 % des sujets sains de plus de 60 ans (39 % à l'exercice), mais chez 88 % d'entre eux lorsqu'un Holter est réalisé. Des salves de moins de 5 extrasystoles sont notées chez 13 à 40 % des sujets de plus de 65 ans [157]. Les extrasystoles ventriculaires sont également plus fréquentes : au repos, chez 8,6 % chez les sujets de plus de 60 ans (0,5 % avant 40 ans) et à l'effort, chez 57 % après 80 ans (11 % avant 40 ans) [158].

L'étude de la variabilité sinusale est également évaluée par les enregistreurs actuels, ainsi que l'instabilité éventuelle du rythme, et le monitorage du segment ST.

Exploration de patients avec symptômes d'arythmies

Les indications de l'enregistrement Holter ECG chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'arythmie dépendent de leur type : palpitations, syncope, plus rarement dyspnée ou douleur thoracique. Les dernières recommandations sur la pratique et les applications du Holter sont déjà anciennes [154-156] et si leur cadre général reste utile, elles sont aujourd'hui dépassées en ce qui concerne la quasi-totalité des indications précises ou spécifiques. Les principales indications qu'elles reconnaissaient étaient les syncopes ou malaises de cause inexpliquée, les palpitations récidivantes inexpliquées, les symptômes neurologiques avec suspicion de fibrillation ou flutter atrial paroxystique [156].

Ce schéma a cependant beaucoup évolué avec le développement des nouvelles méthodes d'enregistrement de longue durée, *loop recorder* et Holter implantable (Reveal™ et Reveal Linq™) et l'application des différents types d'enregistrement ECG de longue durée a été spécifié dans les recommandations récentes de l'ESC sur les syncopes [159], la fibrillation atriale [157] et les arythmies ventriculaires [160].

Syncopes

La rentabilité de l'enregistrement Holter ECG dans le diagnostic d'une syncope en fait l'un des examens déterminants du bilan. L'anamnèse, la clinique, l'interrogatoire et la recherche d'une hypotension orthostatique permettent l'identification de sa cause dans 26 à 50 % des cas, l'échographie cardiaque dans 3 % des cas, l'enregistrement Holter continu ambulatoire dans 5 à 19 % des cas, le *loop recorder* mis en place 1 à 2 mois dans 35 % des cas (mais avec 32 % d'erreurs cependant) et le Holter implantable (Reveal™, Reveal Linq™) dans 94 % des cas [159].

L'indication de chacun des modes d'enregistrement, spécifiée dans les recommandations 2018 de l'ESC, dépend du contexte clinique, qui doit être pris en compte avant la programmation du bilan [159]. L'enregistrement Holter conventionnel de 24 heures y est indiqué (recommandations de classe IIa) en présence de symptômes fréquents, syncopes ou présyncope (≥ 1 épisode hebdomadaire). Lorsque les épisodes sont plus espacés (≤ 4 semaines), l'enregistreur externe de longue durée (*loop recorder*) doit être préféré (recommandation de classe IIa). En cas de syncopes récidivantes dont l'étiologie est incertaine et dont la probabilité de récidive est élevée sur la période de longévité de la batterie du dispositif, c'est le Holter implantable qui est indiqué [159].

Fibrillation atriale

La détection de la fibrillation atriale dans le bilan des accidents vasculaires cérébraux ischémiques a des implications majeures dans leur prévention secondaire. L'enregistrement Holter ECG est le premier temps de cette recherche, lorsque la fibrillation atriale n'est pas permanente. Il est souvent nécessaire de le répéter chez des malades en rythme sinusal, ce qui n'est cependant pas toujours réalisé de façon optimale. Une étude canadienne récente a en effet recensé 17 398 malades pris en charge pour un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire en rythme sinusal et sans antécédent de fibrillation atriale connu [161]. À peine 30,6 % d'entre eux ont eu un Holter ECG dans le mois qui suivait l'accident initial, et moins de 1 % a bénéficié d'un enregistrement prolongé de 48 heures ou plus.

Un autre travail a montré que cette recherche par le seul Holter de 24 heures a aussi ses limites [162]. Parmi 572 malades ayant présenté un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire inexpliqué et indemnes de fibrillation atriale identifiée après un bilan standard (incluant un Holter ECG de 24 heures), l'étude a comparé le nombre de détections de fibrillation atriale que permettent deux approches différentes, l'une avec un Holter ECG supplémentaire de 24 heures, l'autre avec un détecteur d'arythmie externe, déclenché par les événements rythmiques. Le nombre de patients chez lesquels une fibrillation atriale paroxystique de plus de 30 secondes est détectée était beaucoup plus élevé (16,1 *vs* 3,2 %) en utilisant le détecteur d'arythmie, qui explore une période beaucoup plus longue (90 jours qui suivent).

L'importance de cette fibrillation atriale infraclinique associée aux accidents vasculaires cérébraux est aussi mieux reconnue depuis la disponibilité des enregistreurs Holter de longue durée (*loop recorder* et Holter implantable) et les possibilités d'interroger les mémoires Holter embarquées des stimulateurs cardiaques. Si l'on combine ainsi les résultats de 11 études ayant recherché une fibrillation atriale *de novo* chez des malades atteints d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire en rythme sinusal, 134 fibrillations atriales inconnues sont détectées sur un total de 2 507 malades explorés en Holter conventionnel de 24 heures (soit 5,3 % de fibrillation atriale *de novo*) [163]. En revanche, la combinaison des résultats de 8 études portant sur 532 accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires en rythme sinusal retrouve 58 fibrillations atriales infracliniques (10,9 %) en utilisant le Holter longue durée de surface ou implantable [163].

La sous-estimation de la fibrillation atriale par des examens Holter de 24 heures chez les malades à risque de fibrillation atriale ou ayant présenté un accident vasculaire cérébral a aussi été soulignée par le recours aux enregistreurs rythmiques implantés. Dans l'étude REVEAL-AF, la détection d'une fibrillation atriale chez 394 malades présentant ces caractéristiques par un enregistreur Reveal™ (31 %) ou sa forme miniaturisée Reveal Linq™ (69 %) a détecté au cours des 18 mois de suivi 29,3 % d'épisodes de fibrillation atriale de plus de 6 minutes, tandis que le Holter standard n'en avait compté que 6,3 % [164]. L'impact thérapeutique éventuel de ces épisodes très brefs de fibrillation atriale est en cours d'évaluation.

Les recommandations ESC de 2016 ont hiérarchisé les modalités de la détection de la fibrillation atriale infraclinique en fonction de la situation du malade [159]. La prise du pouls et l'auscultation cardiaque et l'ECG sont de mise chez les patients de plus de 65 ans, l'ECG suivi d'un Holter conventionnel le sont chez les malades ayant eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire, recommandations de classe I, niveau A toutes deux, tandis que la recherche complémentaire par *loop recorder* ou Holter implantable, lorsque le Holter conventionnel est négatif, est en classe II, niveau A.

Évaluation du risque en l'absence de symptôme rythmique

Le risque de survenue d'un accident rythmique grave peut être anticipé par le Holter ECG dans le post-infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies hypertrophiques.

Une arythmie ventriculaire potentiellement grave survient chez environ 5 % des patients dans l'année qui suit un infarctus du myocarde. La présence d'extrasystoles ventriculaires fréquentes (> 10/h), polymorphes ou répétitives lors de l'enregistrement pratiqué au décours de l'infarctus du myocarde en constitue un facteur prédictif (valeur prédictive positive : 5 à 15 %), en particulier lorsqu'une dysfonction ventriculaire gauche est associée (valeur prédictive positive : 15 à 34 %) [156]. Les recommandations ESC sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST ne précisent pas la place du Holter dans le bilan du post-infarctus, mais déclinent l'indication du stimulateur implantable en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [165].

Le risque de mort subite est également plus élevé en présence de troubles rythmiques ventriculaires chez l'insuffisant cardiaque et chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée [166, 167]. Dans les deux cas, la stratification du risque inclut la prise en compte de critères cliniques et échocardiographiques. Chez l'insuffisant cardiaque, la conjonction d'une fraction d'éjection inférieure à 30 % et de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue multiplie le risque de mort subite par 8,2 [167]. Les recommandations ESC 2016 sur l'insuffisance cardiaque ne précisent pas la place du Holter ECG dans le

suivi des patients [168]. Les troubles rythmiques ventriculaires sont également fréquents chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique. Des extrasystoles ventriculaires sont observées chez 90 % des adultes, souvent complexes, nombreuses (> 200 chez 20 % des patients), avec doublets (40 % des patients) ou salves de tachycardie ventriculaire non soutenue (20 à 30 %). La stratification du risque prend ainsi en compte, parallèlement aux autres critères, la présence de salves de plus de 3 complexes ventriculaires, de fréquence supérieure à 120/min, sur un enregistrement Holter ECG [169].

Le risque rythmique au cours de la cardiopathie hypertensive est corrélé à la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche marquée et d'une extrasystolie ventriculaire sévère, de grade 3 de la classification de Lown lors d'un enregistrement Holter [170].

Les indications du Holter ECG retenues dans ce cadre de stratification pronostique ont également été précisées par les recommandations nord-américaines qui, quoiqu'anciennes, gardent leur valeur d'orientation : post-infarctus avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique [156].

Les recommandations 2015 de l'ESC sur les arythmies ventriculaires précisent la place systématique de l'enregistrement Holter de 24 heures dans la détection et le diagnostic d'une suspicion de trouble rythmique ventriculaire (recommandation de classe I, niveau A). Les enregistrements de longue durée sont recommandés lorsque les symptômes sont sporadiques, pour les relier à une cause arythmique (recommandation de classe I, niveau B). Les enregistreurs implantables sont recommandés lorsque les symptômes sont peu fréquents et que la suspicion d'arythmie ventriculaire n'a pas pu être établie autrement (recommandation d classe I, niveau B) [170].

Contrôle du traitement antiarythmique

Le contrôle de l'efficacité d'un traitement antiarythmique est une des indications courantes du Holter ECG. La variabilité de survenue du trouble rythmique traité, l'absence fréquente d'examen de référence avant traitement et l'inconstance des liens de causalité entre le contrôle rythmique sous traitement et le pronostic ultérieur en compliquent souvent l'interprétation. La surveillance d'effets proarythmiques potentiels complète enfin les résultats de l'examen. Les indications de classe I sont, en conséquence, plus nombreuses : évaluation de la réponse au traitement antiarythmique chez un patient dont la fréquence de survenue a été documentée par un enregistrement préalable permettant une comparaison (ce qui implique aussi une fréquence de survenue initiale suffisante pour permettre la comparaison), détection des effets proarythmiques chez des patients à risque élevé, évaluation du contrôle de fréquence dans la fibrillation atriale, détection des récidives asymptomatiques intermittentes [156].

Surveillance des stimulateurs cardiaques et défibrillateurs implantables

Ces aspects, développés dans le chapitre 11, mettent en œuvre le Holter externe mais aussi l'interrogation des mémoires embarquées dans les prothèses implantables [171]. Les indications du Holter externe comprennent : exploration de symptômes (syncopes, palpitations) à la recherche de dysfonction du stimulateur (si l'analyse des électrogrammes embarqués ne suffit pas), inhibition par myopotentiels, tachycardie par réentrée électronique, bilan de programmation (asservissement en fréquence, commutation automatique), surveillance de l'efficacité et/ou des effets secondaires des antiarythmiques (troubles rythmiques supraventriculaires, complément thérapeutique pour éviter les défibrillations itératives).

L'intérêt du Holter externe chez les porteurs de défibrillateurs et de stimulateurs à mémoire embarquée tend à se restreindre parallèlement à la performance et à la fiabilité des fonctions Holter de ces systèmes et à la place croissante de la surveillance par télétransmission.

Les compteurs d'événements des prothèses électriques renseignent à la fois sur les caractéristiques de stimulation (fréquence, délais atrioventriculaires, commutation de mode), mais aussi sur la survenue d'extrasystoles, leur nature et leur nombre, de troubles rythmiques supraventriculaires et ventriculaires, limitant ainsi le recours à l'enregistrement externe à la suspicion de sous- ou de surdétection. Cette situation encore fréquente, atteignant 30 % des cas [171], devrait profiter des progrès rapides des systèmes de mémoire associés aux prothèses implantables actuelles. Les mémoires implantées ont aussi l'avantage de leur double site d'enregistrement, atrial et ventriculaire, permettant d'authentifier le caractère approprié ou non des défibrillations qui ont eu lieu et leur éventuelle reprogrammation.

Enfin, la place du Holter de 24 heures conventionnel se réduit aussi aujourd'hui dans cette indication de surveillance des prothèses électriques, avec la place croissante que prend la télésurveillance des malades implantés.

Techniques échographiques avancées

Hélène Thibault, Geneviève Derumeaux

Imagerie de déformation myocardique

Intérêt

L'évaluation précise de la fonction myocardique régionale est un objectif important dans une perspective à la fois diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Du fait de l'agencement des fibres myocardiques au sein du ventricule gauche, la fonction myocardique est complexe, comprenant au cours de la systole un épaississement radial, mais également un raccourcissement circonférentiel, un raccourcissement longitudinal (rapprochement base – apex) et un mouvement de rotation inverse entre la base (rotation horaire) et l'apex (rotation antihoraire) aboutissant à une torsion du ventricule gauche en systole [172].

L'approche échographique de la fonction myocardique par les techniques conventionnelles privilégie l'étude de la fonction myocardique radiale (analyse de l'épaississement du myocarde) sur les autres fonctions. Or, il a été montré que dans un grand nombre de pathologies, la première fonction à s'altérer est la fonction longitudinale.

Afin d'analyser plus finement la fonction myocardique, plusieurs techniques ultrasonores ont été développées avec l'objectif d'évaluer de façon quantitative la fonction globale et régionale du myocarde. Parmi ces méthodes, figurent le doppler tissulaire myocardique et le *strain* bidimensionnel (2D) ou *speckle tracking imaging* [173].

Le doppler tissulaire myocardique utilise la technologie doppler avec l'avantage d'une résolution temporelle élevée mais en revanche il sous-estime le mouvement qui n'est pas parallèle au faisceau ultrasonore (technique angle-dépendante). Le *strain* 2D repose sur le suivi dans le temps des « points brillants » constituant l'imagerie échographique 2D. Il a donc l'avantage d'être indépendant de l'alignement avec le mouvement mais à une moindre résolution temporelle. Enfin, le *strain* 3D se développe et repose sur le suivi des « points brillants » dans l'acquisition volumique, permettant ainsi de suivre la déformation myocardique dans le volume et non plus uniquement dans un plan. Cet outil est prometteur mais souffre d'une fréquence de répétition des images basses et a jusqu'ici été moins étudié que le *strain* 2D.

Les paramètres explorés par ces techniques sont issus d'algorithmes différents mais sont finalement les mêmes (fig. 2.30) [172] :

- paramètres de mouvement (vélocité et déplacement myocardiques) ;
- paramètres de déformation (vitesse de déformation ou *strain rate* et déformation ou *strain* myocardique).

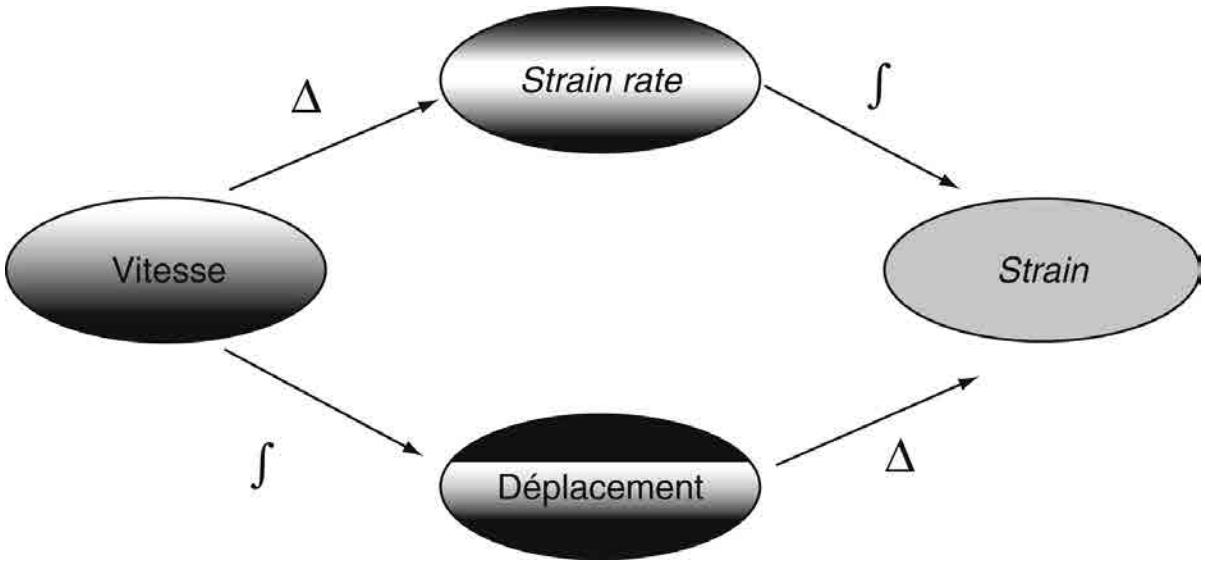


FIG. 2.30 Schématisation des relations entre les paramètres de déplacement (vitesse et déplacement) et les paramètres de déformation (*strain rate* ou vitesse de déformation et *strain* ou pourcentage de déformation).
Le déplacement est obtenu par l'intégrale temps-vitesse du profil des vélocités myocardiques. Le *strain rate* est obtenu par le gradient des courbes de vitesses dans un échantillon donné de segment myocardique. Le *strain* est obtenu par l'intégrale temps-vitesse du profil des vitesses de déformation ou *strain rate*.

Les paramètres d'étude de la fonction longitudinale, notamment vélocité et *strain*, ont été les plus étudiés. Ils sont les plus reproductibles, peuvent être obtenus directement sur les échographes et sont actuellement les seuls éventuellement recommandés dans la pratique clinique. Nous nous focalisons donc sur ceux-ci dans ce chapitre.

Vélocité et *strain* longitudinal normaux

Profil de vélocité myocardique

Le profil de vélocité myocardique peut être obtenu en mode doppler tissulaire pulsé ou à partir du 2D *strain*, à partir d'une coupe apicale pour explorer la fonction régionale myocardique longitudinale. Notons cependant :

- qu'il faut privilégier le doppler tissulaire pulsé du fait de sa haute résolution temporelle ;
- que quelle que soit l'incidence utilisée, les différentes phases du cycle cardiaque peuvent être identifiées sur les profils de vélocités (fig. 2.31) :
  - contraction isovolumique de durée brève avec des ondes de vélocité positives ou biphasiques,
  - systole avec une onde positive (S) et un pic de vélocité survenant en proto ou mésosystole,
  - relaxation isovolumique (RIV) caractérisée par des ondes de vélocité négatives ou biphasiques,
  - protodiastole ou remplissage initial avec une onde négative (E'),
  - diastasis avec des vélocités régionales proches de zéro,
  - télédiastole ou remplissage terminal avec une onde négative (A') correspondant à la systole atriale.

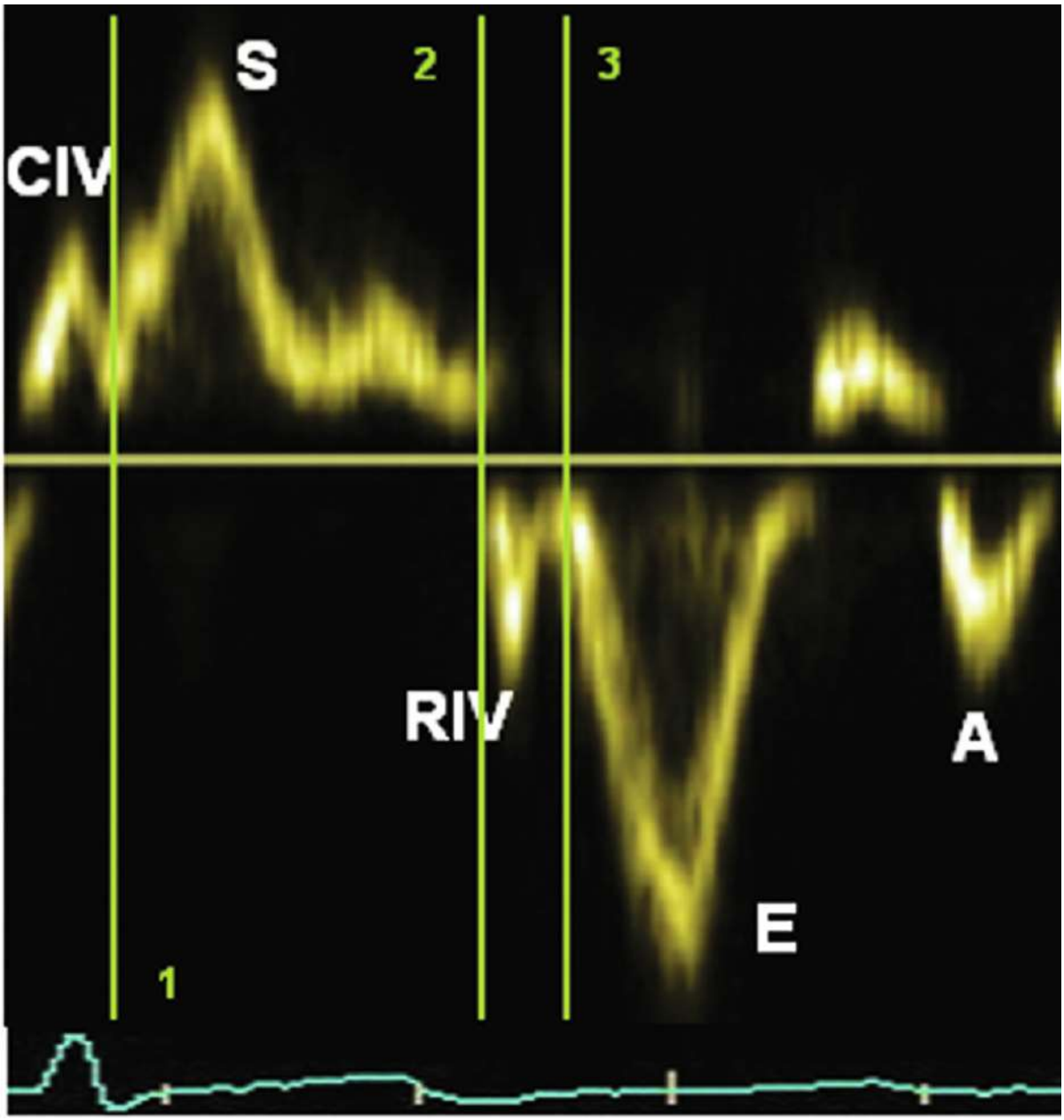


FIG. 2.31 **Événements mécaniques indiqués sur ce profil de vitesse.**
1 : ouverture de la valve aortique ; 2 : fermeture de la valve aortique ; 3 : ouverture de la valve mitrale.

Il existe une hétérogénéité importante des vélocités myocardiques longitudinales entre la base et l'apex avec une diminution des vélocités myocardiques systoliques et diastoliques de la base vers l'apex et des valeurs différentes entre parois latérale et septale [174]. Les vélocités myocardiques diastoliques sont influencées par l'âge : les vélocités protodiastoliques diminuent alors que les vélocités télédiastoliques augmentent. Les vélocités systoliques sont proportionnellement moins influencées par le vieillissement [175]. En doppler pulsé, des valeurs de vélocité à l'anneau inférieures à 8 cm/s en systole et 10 cm/s en diastole doivent faire rechercher une dysfonction myocardique.

Le ventricule droit peut également être étudié en mode doppler tissulaire, essentiellement en incidence apicale pour la quantification des vélocités longitudinales et en pratique courante au niveau de l'anneau tricuspide. Une dysfonction est retenue lorsque la vitesse systolique à l'anneau tricuspide (en doppler tissulaire myocardique) est inférieure à 9,5 cm/s [176]. En ce qui concerne les intervalles de temps, le temps de relaxation isovolumique est virtuel (< 70 ms) au niveau du ventricule droit, en raison de l'absence de période isovolumique dans le ventricule droit (fig. 2.32).

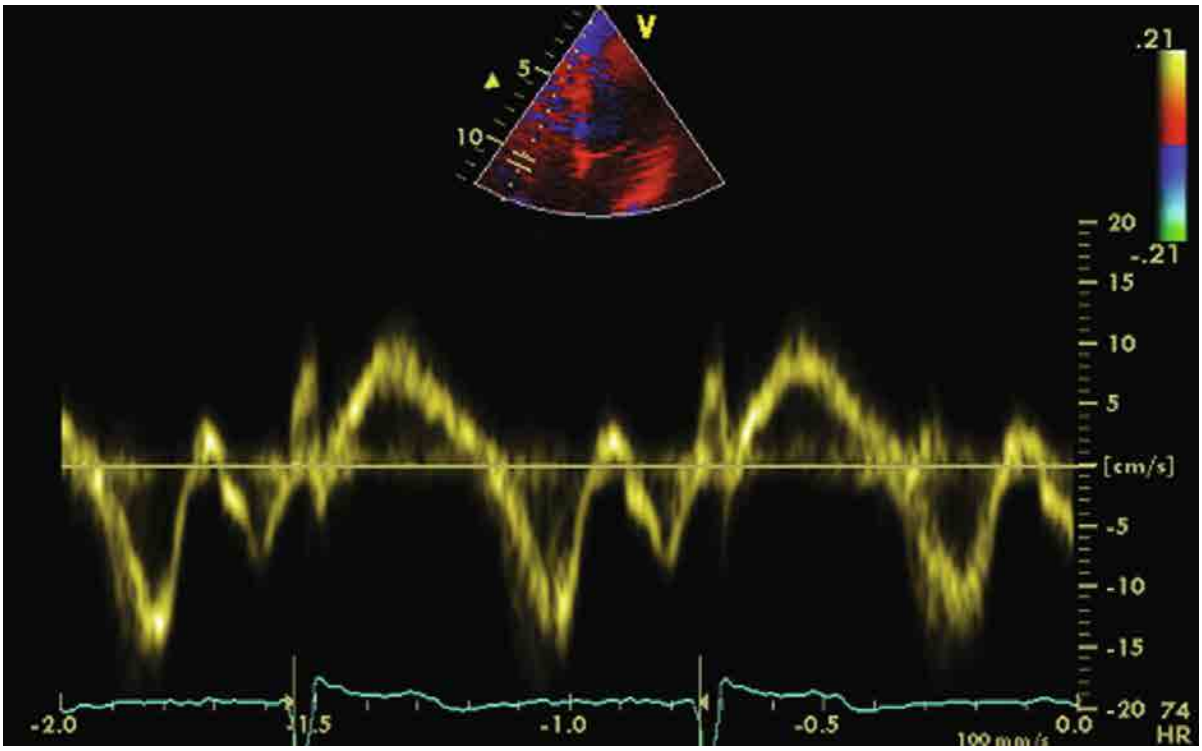


FIG. 2.32 Exemple de profil de vitesse enregistré dans le segment basal de la paroi libre du ventricule droit.
À noter l'absence de phase de relaxation isovolumique chez ce sujet normal.

Paramètres de déformation myocardique : *strain* longitudinal normal

Le *strain* correspond à une déformation normalisée à la taille initiale de l'objet et s'exprime en pourcentage. Le *strain* myocardique systolique longitudinal normal est négatif car il correspond à un raccourcissement des fibres longitudinales durant la systole. Le maximum de raccourcissement se situe en systole avant la fermeture de la valve aortique (fig. 2.33). En termes de déformation régionale, on note une augmentation des valeurs de la base à l'apex du ventricule gauche comme du ventricule droit.

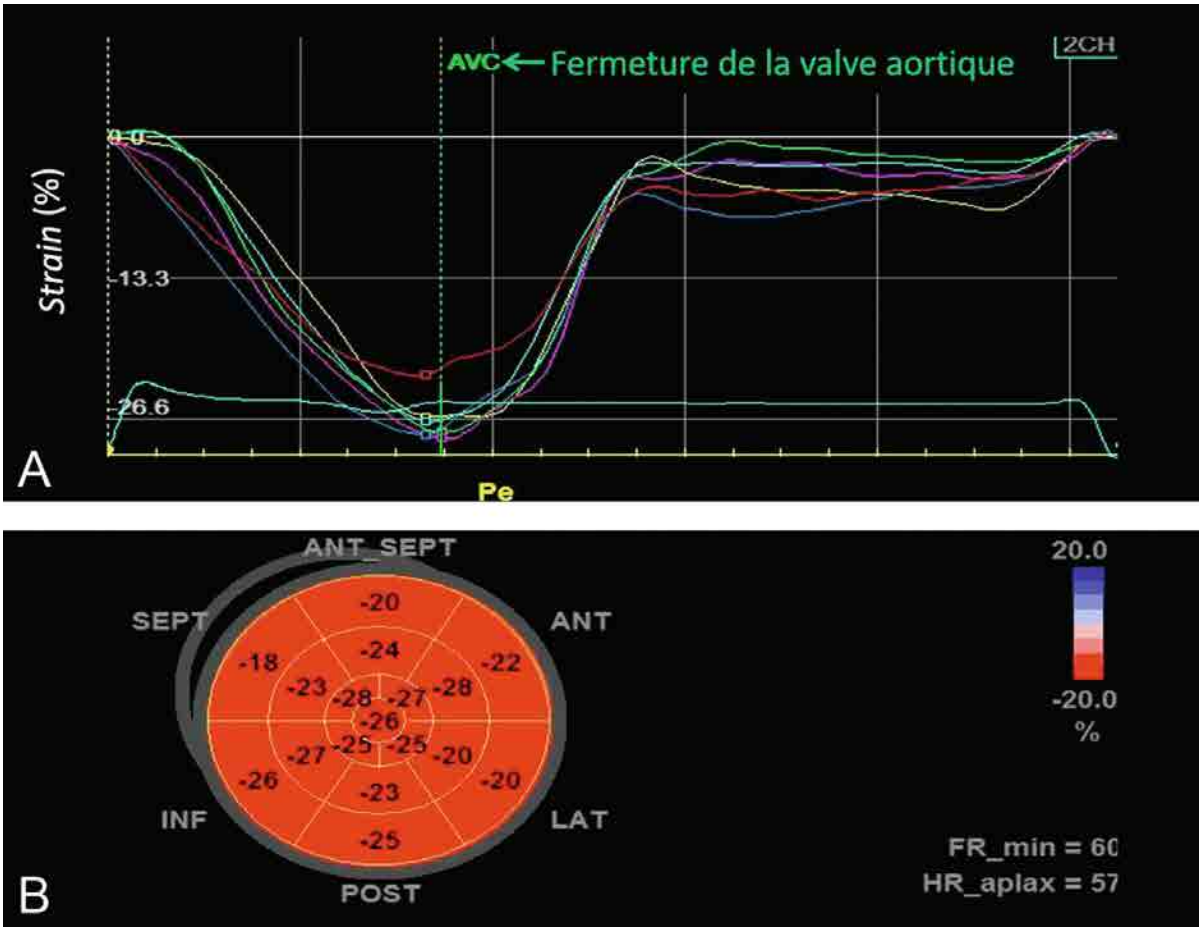


FIG. 2.33 Exemple de courbes de *strain* longitudinal obtenus en 2D *strain* sur le ventricule gauche (VG) d'un volontaire sain.
A. Courbes obtenues en coupe apicale 2 cavités sur le VG. Noter que le pic systolique de *strain* se situe normalement avant ou au moment de la fermeture de la valve aortique. B. Représentation en œil-de-bœuf affichant les valeurs segmentaires de pic systolique de *strain* longitudinal. Noter des valeurs de *strain* un peu plus élevées à l'apex qu'à la base.

Le *strain* global longitudinal ventriculaire gauche correspond à la moyenne des différents segments du myocarde ventriculaire gauche. Sa valeur normale est influencée par le sexe (plus élevée chez la femme que chez l'homme) et par l'âge (diminution des valeurs avec le vieillissement). La valeur normale de *strain* global longitudinal est de l'ordre de -18 % [177, 178] mais, il est important de garder à l'esprit qu'actuellement, cette valeur normale est dépendante des constructeurs/des marques d'échographes [179].

Au niveau du ventricule droit, les valeurs de *strain* longitudinal sont plus élevées qu'au niveau du ventricule gauche avec également une augmentation de la déformation de la base vers l'apex. Les valeurs notamment obtenues au niveau de la paroi libre du ventricule droit semblent reproductibles et amener des informations pronostiques dans un certain nombre de pathologies telles que l'insuffisance cardiaque [180], l'hypertension artérielle pulmonaire [181], l'infarctus du myocarde, etc. La valeur seuil anormale considérée actuellement est supérieure à -20 % pour la moyenne des valeurs des parois libres [176]. Cependant, tout comme pour le ventricule gauche, les valeurs normales sont actuellement influencées par les constructeurs.

Enfin, qu'il s'agisse du *strain* longitudinal ventriculaire gauche, ventriculaire droit ou même de l'oreillette gauche, il est important de garder à l'esprit que ce paramètre est dépendant des conditions de charges [182] et il est indispensable d'intégrer celles-ci dans la réflexion.

Enfin, dans le cadre de la pathologie, d'autres paramètres peuvent être étudiés à partir des courbes de *strain* comme le pourcentage de déformation post-systolique (pourcentage de raccourcissement survenant après la fermeture de la valve aortique, exemple de déformation post-systolique) ou des indices reflétant l'hétérogénéité de contraction ventriculaire comme l'indice de dispersion (déviation standard des temps du pied du QRS au pic de *strain* des différents segments myocardiques droit ou gauche).

Intérêt dans la pratique clinique

Un premier avantage des paramètres d'exploration de la fonction longitudinale est leur excellente reproductibilité y compris chez les novices [183]. L'utilisation de ces paramètres permet de diminuer la variabilité d'analyse échographique de la fonction globale (grâce à l'utilisation du *strain* global longitudinal) et segmentaire entre échographistes.

Les altérations des vitesses ou des paramètres de déformations myocardiques sont précoces en comparaison de l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ont donc un intérêt dans le diagnostic d'atteinte myocardique infraclinique. Cependant, ces anomalies sont rarement spécifiques. Ces indices ne doivent donc pas être considérés isolément mais intégrés à la démarche diagnostique ou pronostique de façon plus globale.

Place centrale du doppler tissulaire à l'anneau mitral dans l'exploration de la fonction diastolique

Par l'analyse des mouvements de l'anneau mitral, le doppler tissulaire myocardique s'avère un outil précieux dans l'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche et des pressions de remplissage ventriculaire gauche. En effet, l'amplitude de l'onde de vitesse protodiastolique mesurée à l'anneau (E') est associée à la relaxation et à la pression de remplissage ventriculaire gauche [184]. Le rapport E mitrale/E' est corrélé à la pression artérielle pulmonaire d'occlusion [185]. Un rapport E mitrale/E' supérieur à 14 est en faveur d'une élévation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche. Néanmoins, il est clair que l'étude isolée de l'onde E' et/ou du rapport E mitrale/E' ne suffit pas et ces paramètres sont à intégrer dans une approche clinique et échographique multiparamétrique [184].

Le doppler tissulaire myocardique permet également l'analyse des vélocités de l'anneau tricuspide dont le recueil contribue à l'évaluation des pressions de remplissage du ventricule droit et de la pression dans l'oreillette droite [186].

Analyse de la fonction contractile segmentaire et cardiopathie ischémique

Le doppler tissulaire ou les paramètres de déformations myocardiques permettent de quantifier la fonction myocardique régionale. Des études expérimentales ont permis de valider ces indices en les confrontant aux données de la sonomicrométrie, méthode de référence dans l'évaluation de la fonction myocardique régionale [187]. Lorsqu'une paroi est hypo, voire akinétique, le pic de *strain* systolique diminue progressivement [188]. L'analyse du *strain* régional pourrait donc ainsi permettre d'améliorer la reproductibilité de l'analyse de la fonction segmentaire entre novice et expert. Néanmoins, lorsque l'anomalie/la séquelle ne touche qu'un segment isolé, le *strain* longitudinal peut être pris en défaut et s'avérer faussement normal [189].

Au cours d'une ischémie aiguë, les vélocités myocardiques et les paramètres de déformation longitudinale sont brutalement diminués, voire abolis et il existe un retard au pic systolique associé à la survenue d'un pic en période post-systolique [190]. Il peut également exister un allongement myocardique protosystolique paradoxal. Ces anomalies peuvent apparaître soit chez les patients avec une ischémie myocardique aiguë, soit lors de l'induction d'une ischémie myocardique lors d'une échographie de stress ou d'effort (fig. 2.34).

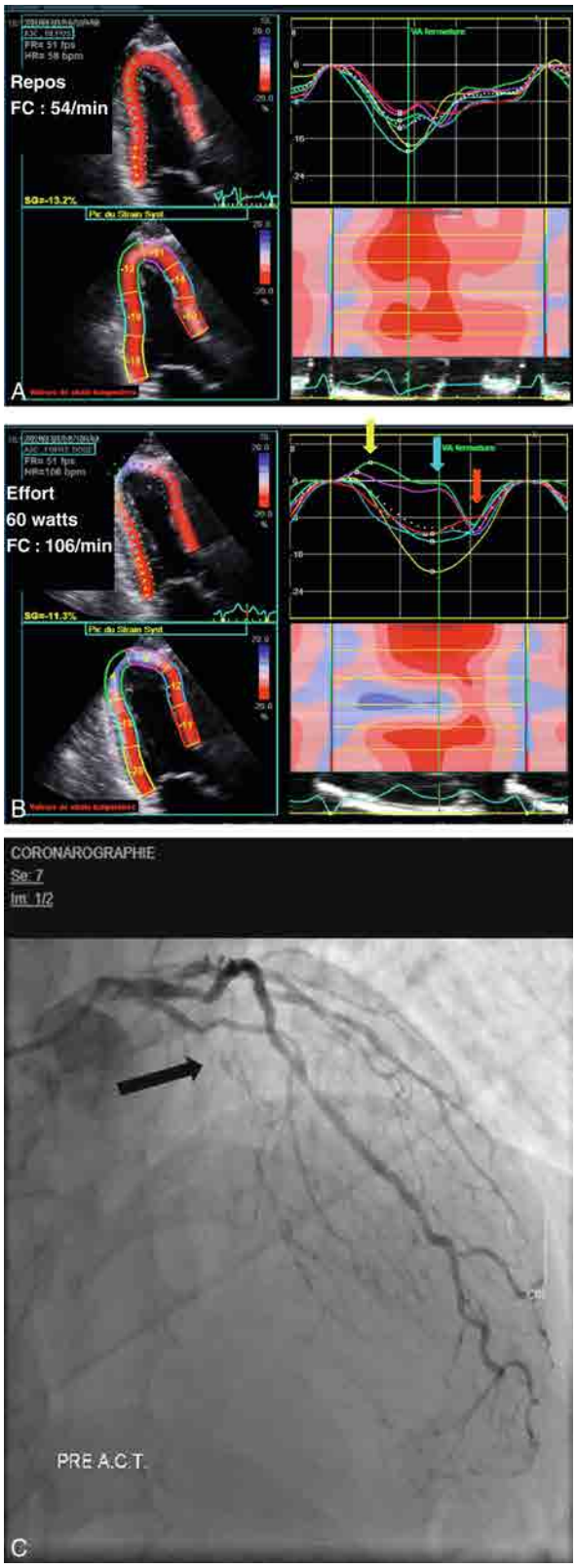


FIG. 2.34 **Exemple de courbes de *strain* représentatives d'ischémie myocardique.**
A. Au repos, les pics systoliques de *strain* sont déjà modérément diminués aux niveaux antéroseptal et apical (alors qu'il n'existait pas d'anomalie visuelle de fonction contractile). B. Après un faible effort, noter, au niveau des segments apicaux, l'allongement paradoxal protosystolique (flèche jaune), l'effondrement du pic systolique (flèche bleue) et le pic post-systolique (raccourcissement anormal survenant après la

fermeture de la valve aortique : VA fermeture ; flèche rouge). C. Ce patient présentait une occlusion de l'interventriculaire antérieure proximale (flèche noire) reprise par la coronaire droite, elle-même sténosée.

Après un infarctus du myocarde, il a été montré que l'altération de la déformation locorégionale est associée à l'extension transmurale de l'infarctus et au potentiel de récupération de la paroi infarcie [191]. Le *strain* global longitudinal, reflet de l'extension ventriculaire de l'atteinte, est associé au pronostic clinique à plus long terme [192].

Intérêt de l'analyse de la déformation myocardique dans les cardiomyopathies

Diagnostic précoce ou infraclinique

Les paramètres de déformation myocardique longitudinale quantifient de façon fine et précoce des troubles de fonction systolique ou diastolique qui peuvent précéder les altérations échographiques habituelles. L'étude des paramètres de déformation permet ainsi le diagnostic infraclinique de différents types d'affections cardiaques comme :

- **la cardiopathie diabétique** [193] ;
- **certaines cardiomyopathies familiales**, telles les cardiomyopathies hypertrophiques [194] ou arythmogènes [195] ;
- **l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée** [196] ;
- **la cardiotoxicité des chimiothérapies**.

À la suite de plusieurs études cliniques, l'analyse du *strain* global longitudinal du ventricule gauche a été intégrée dans la pratique clinique au suivi des patients sous chimiothérapie cardiotoxique et fait partie des recommandations actuelles [197].

Orientation diagnostique étiologique

Le doppler tissulaire et/ou l'analyse du *strain* longitudinal aide également au diagnostic étiologique des cardiomyopathies. Il permettrait de différencier avec une bonne sensibilité :

- **cardiopathies restrictives et péricardites constrictives** par la mise en évidence d'anomalies de relaxation en cas de restriction, alors qu'en cas de constriction péricardique, ces paramètres ne sont pas modifiés (fig. 2.35) [198, 199] ;

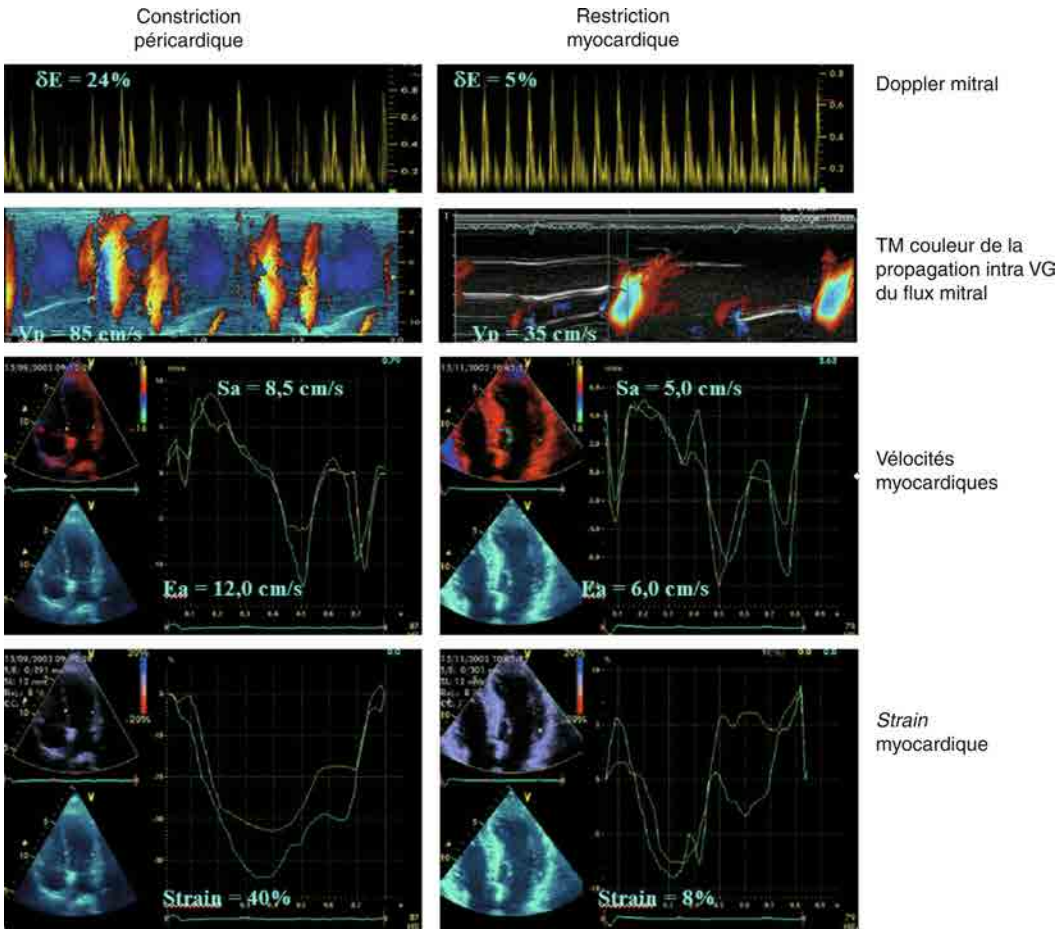


FIG. 2.35 Comparaison du profil du flux doppler transmitral, du TM couleur du flux mitral, des courbes de vitesses myocardiques et de *strain* myocardique chez un patient porteur de constriction péricardique (à gauche) et chez un patient porteur d'une restriction myocardique (à droite).
Noter l'absence des variations respiratoires du flux mitral, l'allongement de la vitesse de propagation du flux mitral dans la cavité ventriculaire gauche, la diminution importante des valeurs de vélocité myocardique et de *strain* systolique dans le cadre de la restriction myocardique. À l'inverse, dans les constrictions péricardiques, les indices de fonction myocardique régionale (vélocités et *strain*) sont normaux.

- **hypertrophies physiologiques et pathologiques** sur l'analyse du gradient de vitesse en protodiastole de la paroi postérieure [200] et du *strain* longitudinal global mais aussi régional du ventricule gauche [201] ;
- **amylose** et autre cause d'hypertrophie ventriculaire gauche. En effet, dans les cas de surcharge amyloïde, la cartographie ventriculaire gauche du *strain* longitudinal est tout à fait caractéristique avec un effondrement du *strain* longitudinal au niveau basal ± moyen contrastant avec une préservation de la fonction longitudinale des segments apicaux [201]. La représentation en œil-de-bœuf prend ainsi un aspect de type en cocarde (fig. 2.36). De façon intéressante, cette altération nette du *strain* longitudinal précède l'altération de la fonction radiale et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

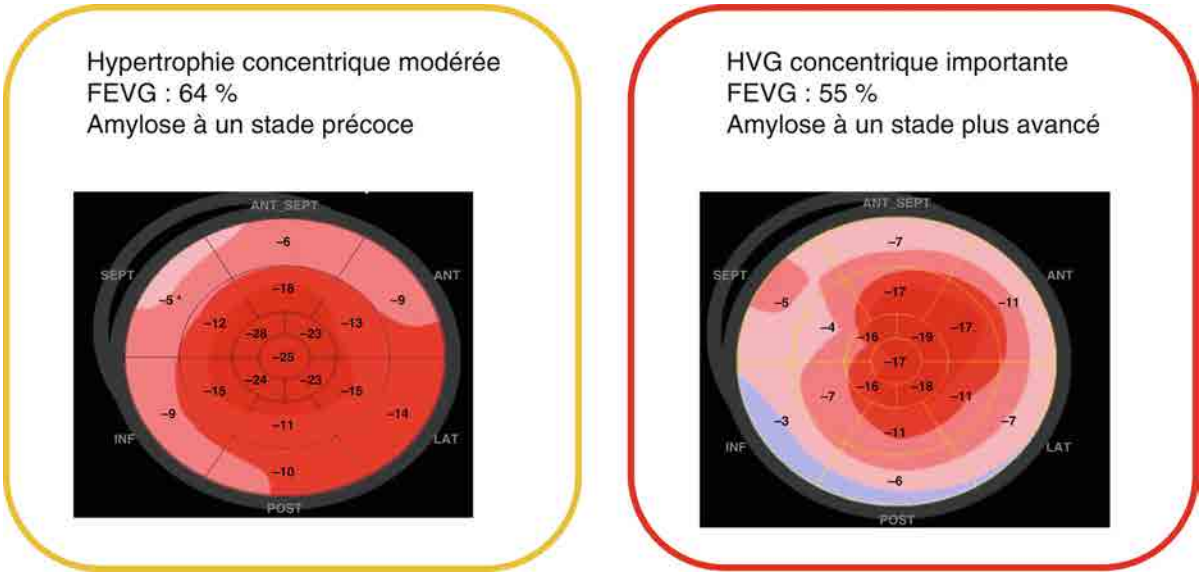


FIG. 2.36 Exemples de cartographie ventriculaire gauche du *strain* longitudinal dans l'amylose. Dans l'amylose, le *strain* longitudinal est effondré au niveau basal et longtemps préservé au niveau des segments apicaux. Ici, deux exemples : un premier précoce alors que l'hypertrophie est modérée (à gauche) et un second avec un stade plus avancé avec l'aspect caractéristique en cocarde (à droite) alors même que la FEVG est encore conservée.

Valeur pronostique

Le *strain* global longitudinal a montré qu'il était un excellent indice pronostique dans différentes affections cardiaques [202] telles que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée [203], l'amylose, la cardiomyopathie hypertrophique [204], etc.

De même, l'indice de dispersion s'allonge en présence de désordre architectural ou de fibrose et constitue également un indice pronostique dans la cardiopathie hypertrophique et la cardiopathie arythmogène [205, 206].

Il faut cependant garder à l'esprit qu'il s'agit d'informations supplémentaires qui ne peuvent pas être prises en compte isolément et qui, pour plus de pertinence, doivent être associées aux paramètres cliniques et aux autres indices échographiques.

Conclusion

Le doppler tissulaire myocardique s'est imposé dans les explorations ultrasonores comme un outil indispensable de quantification de la fonction myocardique et de l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche en utilisant des paramètres très simples comme l'étude des vitesses en doppler à l'anneau mitral.

Parmi les outils d'analyse de la déformation myocardique, le 2D *strain* longitudinal a été le plus étudié ; c'est le paramètre le plus reproductible et il peut actuellement être appréhendé directement sur de plus en plus d'échographes. Il faut garder à l'esprit ses limites : dépendance à la qualité des images, variation en fonction des conditions de charge et des constructeurs. De plus, il est important de rester critique et d'associer ces informations de déformation myocardique aux autres paramètres échographiques et aux informations cliniques. Néanmoins, le *strain* longitudinal gagne progressivement la pratique courante et est actuellement indiqué ou mentionné dans un nombre grandissant de recommandations scientifiques [194, 195, 197, 207].

Imagerie de contraste ultrasonore

Malgré l'amélioration constante de la qualité des images depuis l'imagerie de seconde harmonique, l'analyse de l'endocarde reste difficile chez 10 % des patients environ, en raison d'obésité, d'affections pulmonaires ou d'interpositions costales [208]. Ces limites peuvent être dépassées grâce à l'utilisation de contraste ultrasonore. L'injection d'un agent de contraste ultrasonore constitué de microbulles gazeuses crée une interface gaz – liquide qui augmente la rétrodiffusion des ultrasons. Au niveau cardiaque, il existe ainsi

deux cibles : les cavités cardiaques et les capillaires myocardiques (représentant 90 % du volume sanguin myocardique). L'échocardiographie de contraste permet donc, en théorie, l'analyse simultanée des structures, de la contraction et de la perfusion myocardique.

Agents de contraste ultrasonores

Il faut distinguer deux types d'agents de contraste :

- les microbulles gazeuses produites par simple agitation de macromolécules en présence d'air ou constituées de molécules d'air piégées au sein de structures chimiques diverses qui restent cloisonnées dans les cavités droites ;
- les agents de contraste, plus récents qui, injectés par voie veineuse périphérique, traversent le lit capillaire pulmonaire et viennent opacifier les cavités gauches. Ces microbulles gazeuses ont une taille de l'ordre de 1,1-4,5 μm (< 10 μm pour 95 % d'entre elles) [209]. Elles sont constituées de gaz de haut poids moléculaire (perfluorocarbone, hexafluorure de soufre) et entourées d'une enveloppe flexible à base d'albumine ou de phospholipide.

Le comportement des agents de contraste soumis à une onde de pression ultrasonore dépend de multiples paramètres tels que la fréquence et la puissance ultrasonore émise et la nature de l'agent de contraste. Les interactions microbulles – ultrasons sont d'autant plus complexes que les microbulles peuvent être détruites lors de l'insonification, en particulier à puissance élevée (> 0,5 index mécanique). Les agents de contraste peuvent être utilisés en mode seconde harmonique mais de plus en plus, de nouvelles modalités d'imagerie se développent. En effet, à très faible puissance, les microbulles oscillent de façon asymétrique et génèrent un signal non linéaire. Celui-ci permet de différencier le signal issu des bulles de celui du tissu environnant. Il est actuellement recommandé, afin d'optimiser l'imagerie et de limiter les risques, d'utiliser des modes d'imageries spécifiques associant de très bas index mécaniques et des techniques d'impulsions multiples (*multipulse imaging*) [209].

Indications cliniques actuelles des agents de contraste

Les indications actuelles de l'utilisation d'agents de contraste sont :

- **le rehaussement du signal doppler**. L'utilisation de faible dose de produit de contraste permet de rehausser le signal doppler. Celui-ci peut être intéressant, par exemple, pour améliorer la visualisation de l'enveloppe doppler d'une insuffisance tricuspide ou d'un rétrécissement aortique ;
- **l'opacification du ventricule droit et recherche de shunt droit-gauche**. L'injection intraveineuse d'un agent de contraste ne passant pas la barrière pulmonaire (en pratique clinique, du sérum salé isotonique agité entre deux seringues branchées sur un robinet à trois voies avec une bulle d'air) permet de rechercher des shunts droits-gauches intra ou extracardiaques en échographie transthoracique ou transœsophagienne ;
- **l'opacification des cavités cardiaques gauches après l'injection intraveineuse de microbulles passant le filtre pulmonaire**. L'opacification du ventricule gauche par un agent de contraste rend plus fiable et reproductible l'estimation des volumes et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [210].

Grâce au rehaussement des contours ventriculaires gauches, le contraste ultrasonore peut également permettre :

- le diagnostic d'anomalies structurales, tels une hypertrophie localisée, un anévrisme ou une non-compaction ventriculaire gauche ;
- la détection de masse intracavitaire (tumeur, thrombus) (fig. 2.37) [209].

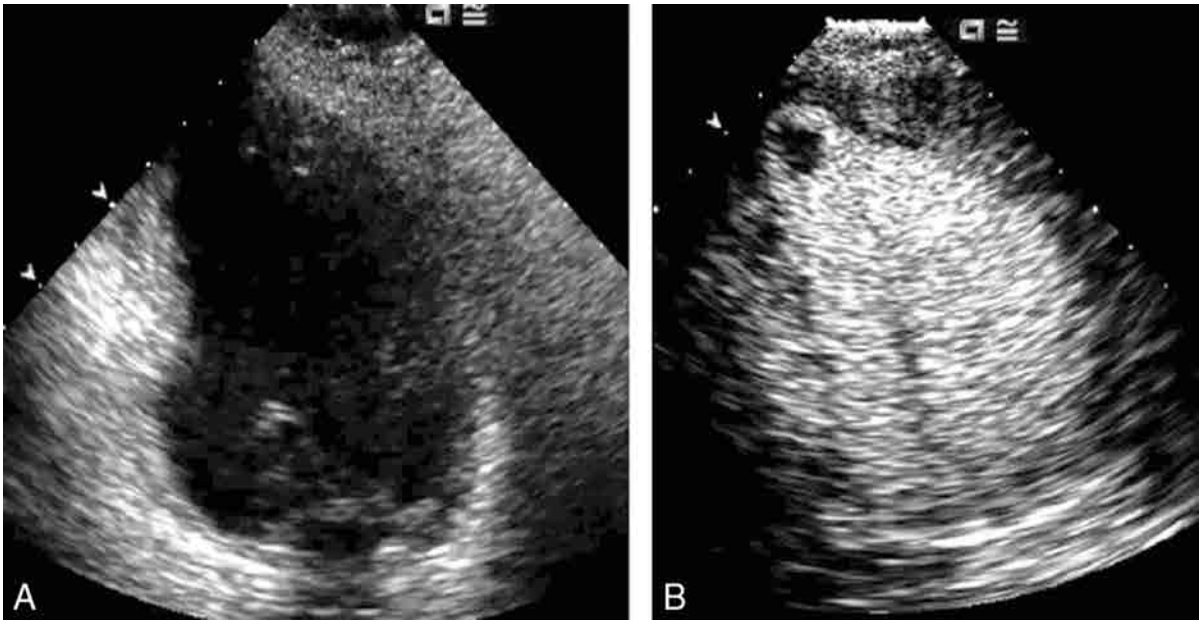


FIG. 2.37 **Mise en évidence d'un thrombus apical, non vue en échographie conventionnelle (A) grâce à l'utilisation de contraste ultrasonore (B).**

De façon associée, l'appréciation de la perfusion de la masse (*cf. infra*) peut aider dans le diagnostic étiologique.

Enfin, du fait de l'amélioration de la visualisation de l'endocarde, l'utilisation du contraste améliore l'analyse de la fonction systolique segmentaire [211]. Au repos, il permet le dépistage d'une cardiopathie chez des patients présentant une fenêtre ultrasonore insuffisante. Lors d'échographie de stress, il améliore la reproductibilité et la performance des examens en optimisant la qualité des images notamment au pic du stress lorsque le patient est polyénique et que les acquisitions doivent être brèves. En pratique, l'utilisation d'agent de contraste est recommandée dès que deux segments myocardiques contigus sont non analysables.

Échographie de contraste myocardique

Analyse de la perfusion myocardique

L'échocardiographie de contraste est potentiellement une technique non invasive d'analyse de la perfusion myocardique. Elle n'est cependant pas recommandée actuellement dans la pratique clinique.

L'utilisation de contraste associé à une épreuve de stress pharmacologique permet, par analyse visuelle du contraste intramyocardique, le dépistage de l'ischémique myocardique définie par l'apparition d'un défaut de perfusion locorégionale (fig. 2.38) avec une bonne concordance diagnostique en comparaison à la scintigraphie myocardique [212] et un clair bénéfice en termes médicoéconomiques [209].

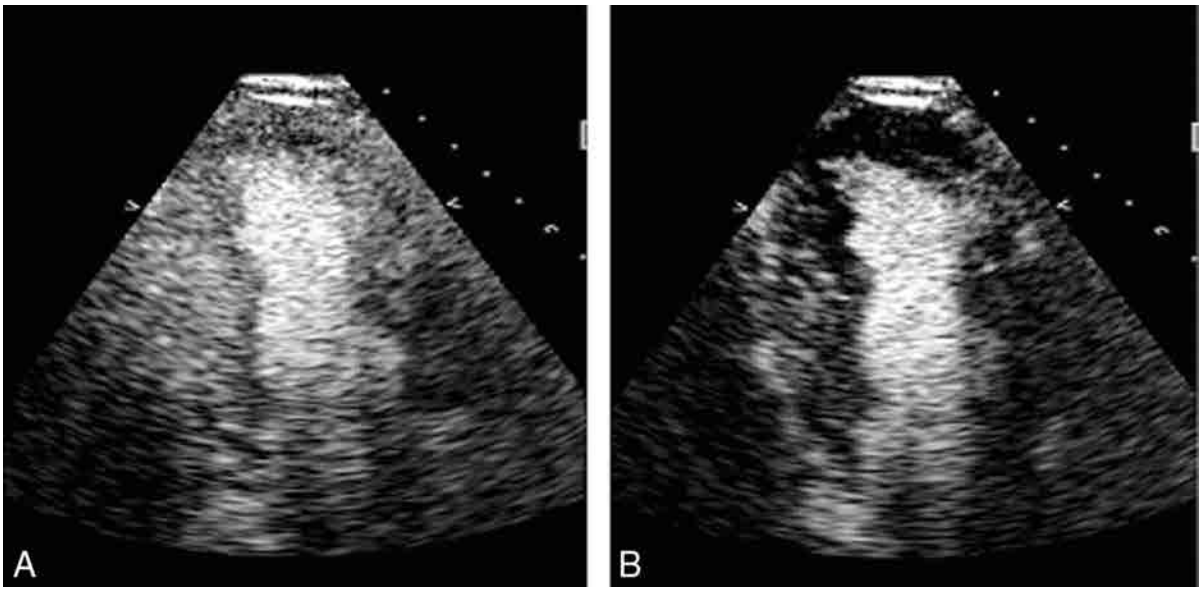


FIG. 2.38 Mise en évidence d'une ischémie myocardique à l'échographie de contraste.
A. L'analyse visuelle de la perfusion myocardique de repos met en évidence un contraste myocardique relativement homogène. B. Au pic du stress, apparaît un important défect de perfusion apicale.

De plus, plusieurs études portant sur l'utilisation des agents de contraste lors d'épreuve de stress pharmacologique ont montré que l'apparition d'un défaut de perfusion myocardique était un important facteur pronostique [213, 214].

Une approche quantitative de la perfusion myocardique est également possible. En effet, l'utilisation d'un flash (impulsion à plus haute énergie détruisant les microbulles au sein du myocarde) permet secondairement l'étude de la réascension du signal myocardique. Cette réascension suit une courbe de type exponentiel : $y = A\ (1 - e^{-bt}) + c$; où A, le plateau de la courbe, permet une approche du volume sanguin myocardique, b (la pente) et le produit A × b permettent une approche du débit sanguin locorégional [215]. L'approche quantitative de la perfusion myocardique, notamment au cours d'un stress vasodilatateur, permet une amélioration de la sensibilité diagnostique de l'examen par rapport à une analyse visuelle et une quantification de la réserve de perfusion myocardique locorégionale. Ces techniques de quantification ne sont actuellement pas recommandées dans la pratique clinique [209].

Échographie de contraste lors de la procédure d'alcoolisation septale

En pratique clinique, la seule indication actuelle, nécessitant obligatoirement une opacification myocardique par un produit de contraste ultrasonore, est la procédure d'alcoolisation septale pour le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques obstructives. L'injection de produit de contraste ultrasonore est réalisée par voie endocoronaire, de façon sélective afin de repérer, avant son alcoolisation, l'artère septale vascularisant la portion du septum à l'origine de l'obstruction (fig. 2.39).

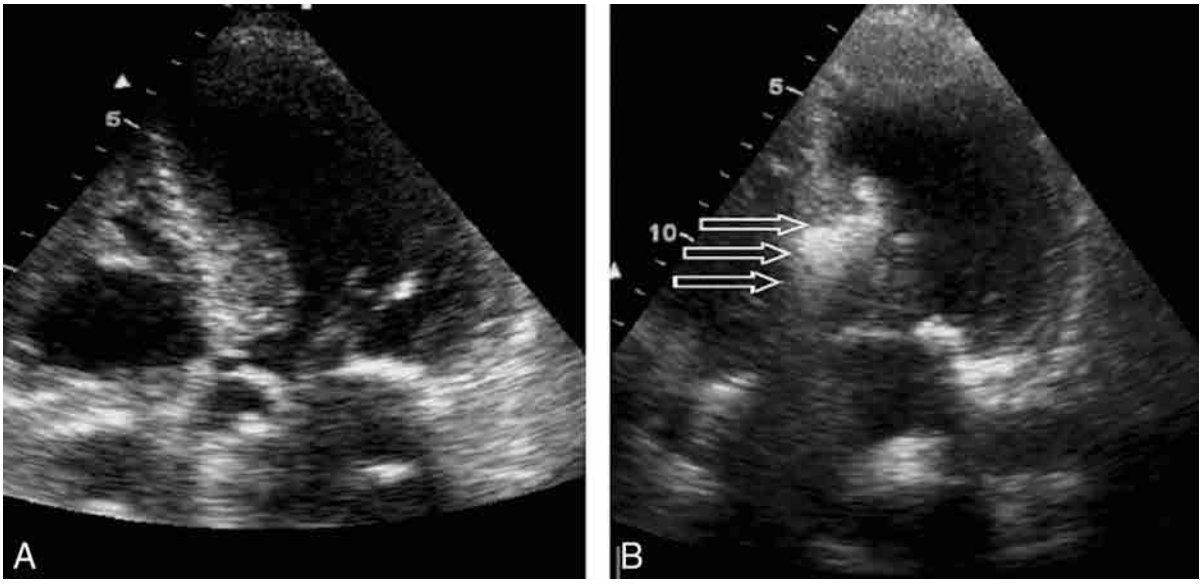


FIG. 2.39 Injection sélective de produit de contraste ultrasonore dans une artère septale au cours d'une procédure d'alcoolisation septale.
A. Échographie conventionnelle. B. Échographie de contraste après injection de microbulles dans la première septale.

Conclusion

L'utilisation de produits de contraste ultrasonore permet d'améliorer la valeur diagnostique des échocardiographies de qualité insuffisante. L'opacification ventriculaire gauche est actuellement la seule indication clinique d'utilisation d'agents de contraste ultrasonore passant la barrière pulmonaire. Cependant, avec le développement de nouvelles modalités d'imagerie, plus spécifiques des agents de contraste, le gain en termes d'analyse de la structure et de la fonction s'associe à l'obtention concomitante d'informations de perfusion myocardique.

Échocardiographie 3D

Une des avancées majeures de ces 10 dernières années en échographie cardiaque a été l'évolution de l'imagerie 3D. Celle-ci est passée d'une technique de reconstructions lentes et laborieuses à une imagerie volumique dynamique obtenue en temps réel [216].

En pratique clinique, l'utilisation d'une sonde 3D peut permettre :

- **l'acquisition simultanée de plusieurs coupes : technique d'acquisition multiplan**. L'acquisition simultanée de plusieurs plans de coupe ou images 2D peut favoriser l'exploration fine d'une structure, rendre plus fiable une mesure (en permettant de s'assurer du bon positionnement du plan de coupe, fig. 2.40A) ou, tout simplement, écourter la durée d'un examen. Par exemple, une acquisition en mode triplan sur le ventricule gauche permet d'obtenir en un cycle cardiaque les trois vues apicales et ainsi analyser simultanément les 17 segments du ventricule gauche (fig. 2.40B) ;

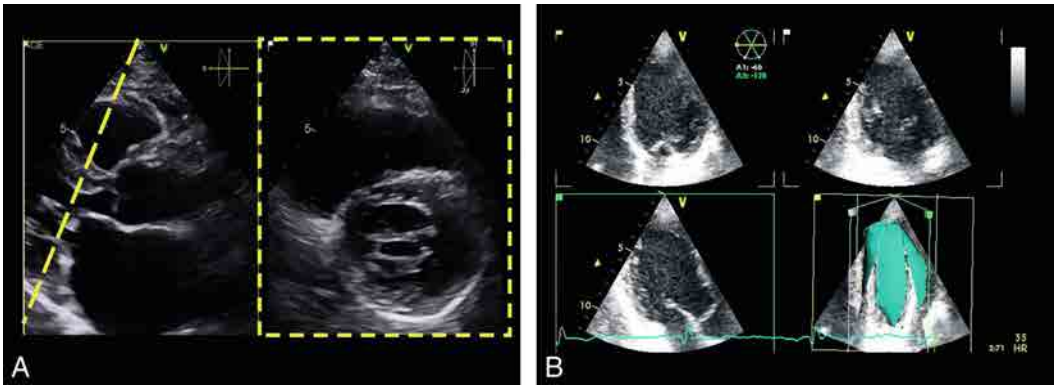
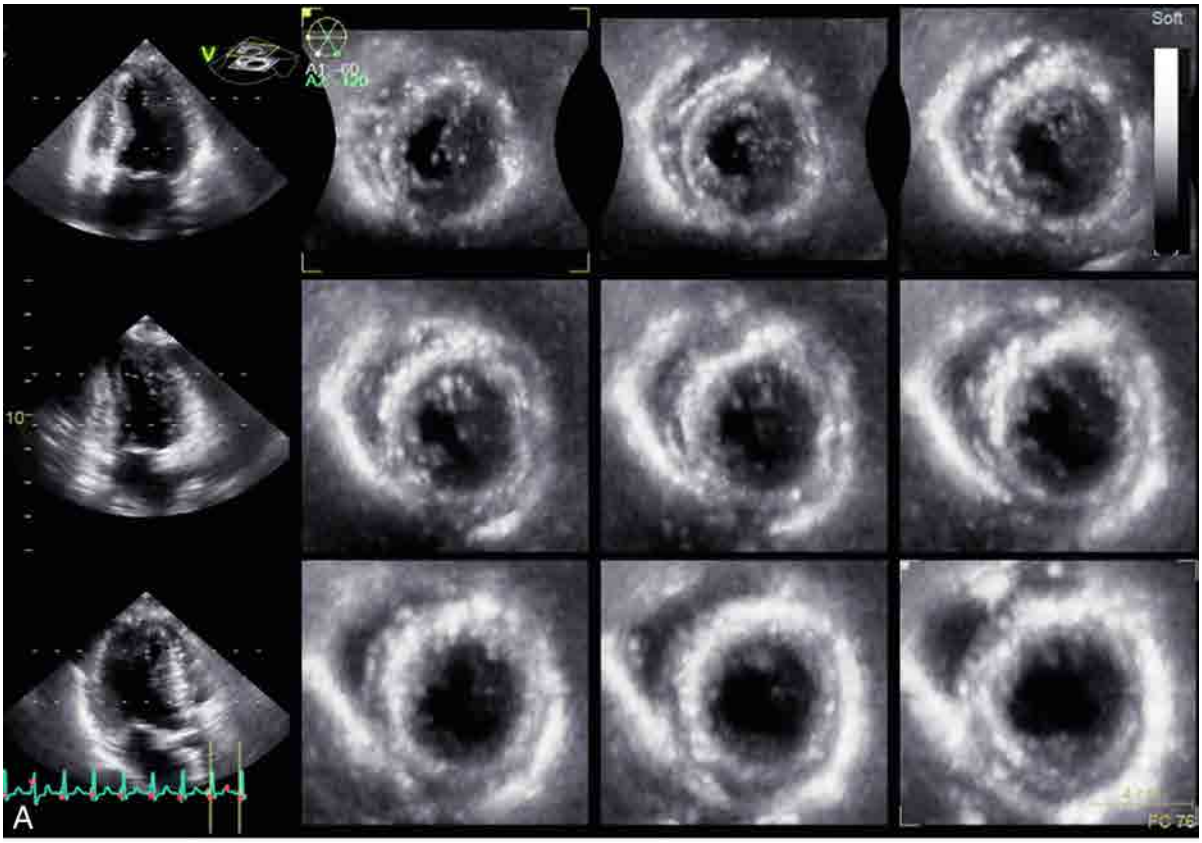


FIG. 2.40 **Mode multiplan.**
Les sondes 3D donnent l'opportunité d'acquérir plusieurs plans ou images 2D simultanément. A. La modalité biplan permet de positionner un second plan d'acquisition au niveau souhaité ; ici, perpendiculaire au premier et positionné au sommet de l'entonnoir mitral (ligne jaune), ce qui permet d'être plus sûr du niveau de coupe pour réaliser la planimétrie de l'orifice mitral (à droite). B. Les trois coupes apicales du ventricule gauche (mode triplan) sont obtenues en un cycle cardiaque et permettent l'exploration concomitante de l'ensemble des segments.

- **la réalisation d'acquisitions volumiques**. À partir du bloc volumique acquis en temps réel, il est ensuite possible d'obtenir une vue 3D, avec l'orientation souhaitée, d'une structure particulière incluse dans le volume mais également une coupe ou série de coupes dans ce volume. La figure 2.41 montre un exemple d'acquisition obtenue sur le ventricule gauche avec obtention de 12 plans de coupes simultanées dans le volume d'acquisition. De plus, la possibilité d'orienter les plans de coupes par rapport aux structures cardiaques offre notamment :
  - l'opportunité de visualiser « en face » certaines structures complexes (exemple : vue chirurgicale de la valve mitrale) (*cf. infra* Analyse structurelle),
  - une plus grande fiabilité des mesures en ayant la certitude qu'elles sont correctement alignées par rapport à la structure à mesurer (aorte, extrémité de la valve mitrale, etc.) ;
- **l'exploration en doppler couleur 3D**. Jusqu'à présent, l'évaluation et la quantification de la sévérité des valvulopathies se faisaient grâce à une série de coupes et une combinaison de mesures 2D (diamètre de la *vena contracta*, rayon et surface de la zone de convergence, etc.). Chacune de ces mesures 2D repose sur des hypothèses géométriques (l'orifice régurgitant est circulaire, la PISA est hémisphérique, etc.). Or, en réalité, et le 3D nous l'a bien montré, ces hypothèses ne sont pas toujours justes (orifices asymétriques, etc.) et peuvent aboutir à des erreurs de quantification. La visualisation directe, grâce à l'échocardiographie 3D, de l'orifice régurgitant, l'obtention de la surface réelle de *vena contracta* permettent une quantification plus juste [217, 218]. Cependant, il faut souligner que la technologie 3D – doppler couleur nécessite encore de progresser en termes de résolution temporelle et d'outil de quantification avant d'être adoptée par les cardiologues en pratique clinique [216].


Soft
A

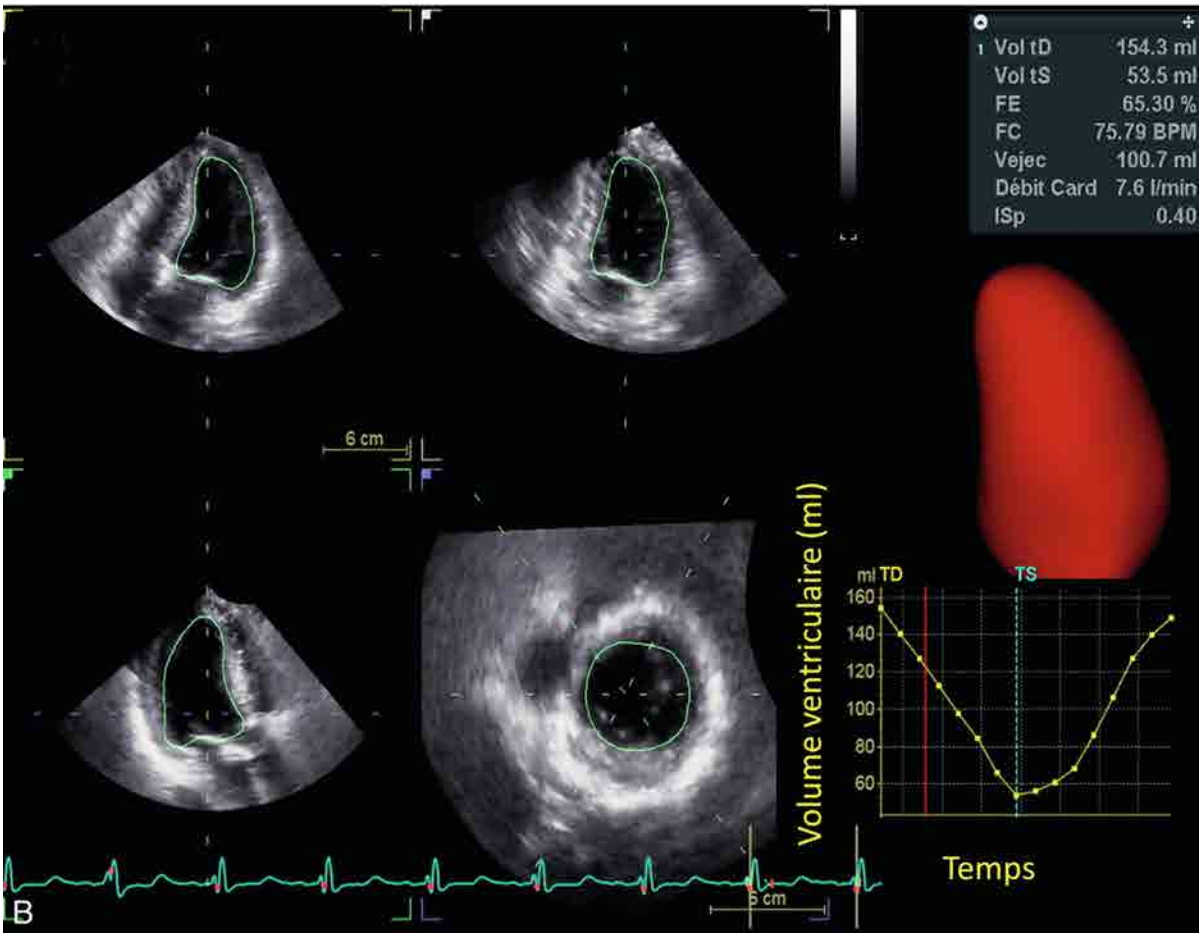

Vol tD 154.3 ml
Vol tS 53.5 ml
FE 65.30 %
FC 75.79 BPM
Vejec 100.7 ml
Débit Card 7.6 l/min
ISp 0.40
6 cm
Volume ventriculaire (ml)
ml TD
TS
160
140
120
100
80
60
Temps
6 cm
B

FIG. 2.41 Acquisition volumique centrée sur le ventricule gauche.
A. À partir d'un volume d'acquisition centré sur le ventricule gauche, 12 coupes dynamiques peuvent être visualisées de façon simultanée permettant une analyse globale et segmentaire de l'ensemble du ventricule. B. À partir de cette acquisition, il est possible de calculer (par contourage semi-automatique, voire automatique), les variations de volume du ventricule gauche au cours du temps et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FE).

Le nombre élevé de publications portant sur l'échocardiographie 3D témoigne de l'apport substantiel de cette technique dans un grand nombre de pathologies et scénarios. Nous nous intéressons ici plus particulièrement à son intérêt dans l'évaluation des cavités cardiaques ventriculaire et atriale et à l'analyse structurelle notamment valvulaire.

Évaluation volumique et fonctionnelle ventriculaire et atriale

En échographie cardiaque transthoracique, un avantage majeur de l'échographie 3D est l'analyse des volumes ventriculaires ou atriaux. En effet, ces mesures dépendent plus d'hypothèses géométriques (comme en échographie 2D) mais quantifient les volumes réels, quel que soit le type de remodelage. De plus, le défaut d'alignement avec le plus grand axe, courant en échographie 2D (vues parfois tronquées notamment au niveau de l'apex) et sous-estimant les volumes, est résolu par l'intégration dans l'acquisition volumique de la totalité de la structure.

Il en découle des volumes plus grands en 3D qu'en 2D, et plus proches des mesures IRM aussi bien au niveau atrial que ventriculaire [216, 219, 220].

Ces mesures sont plus précises et plus reproductibles qu'en échocardiographie 2D, si bien que les dernières recommandations des sociétés d'imagerie cardiovasculaire préconisent, lorsque la qualité d'image est suffisante et dans les centres disposant de la technologie et de l'expertise, de réaliser l'évaluation ventriculaire gauche en 3D [221] En effet, le suivi précis des volumes et de la fonction ventriculaire gauche et la possibilité, pour les techniques d'imagerie, de mettre en évidence des anomalies débutantes est particulièrement importante dans le suivi de nombreuses affections cardiaques telles que la cardiotoxicité des chimiothérapies. Chez ces patients en particulier, il a été montré que l'échographie 3D était la méthode optimale du fait d'une plus faible variabilité que l'échographie 2D [222]. De plus, il semble que ces mesures soient cohérentes, entre les vendeurs ou types d'échographes [223].

De façon intéressante, différentes publications rapportent que l'analyse 3D de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est supérieure à la FEVG 2D en termes de pronostic dans un certain nombre de pathologies [224, 225].

L'analyse 3D de l'oreillette gauche (OG) est également reproductible et permet d'étudier la variation des volumes au cours du cycle cardiaque et d'en extraire des informations de fonctions à partir d'une acquisition unique : la fonction « réservoir » (remplissage de l'oreillette gauche), la fonction « conduit » (faisant suite à l'ouverture de la valve mitrale) et la « fonction pompe » (contraction active de l'oreillette gauche aboutissant au volume minimal) (fig. 2.42) [226].

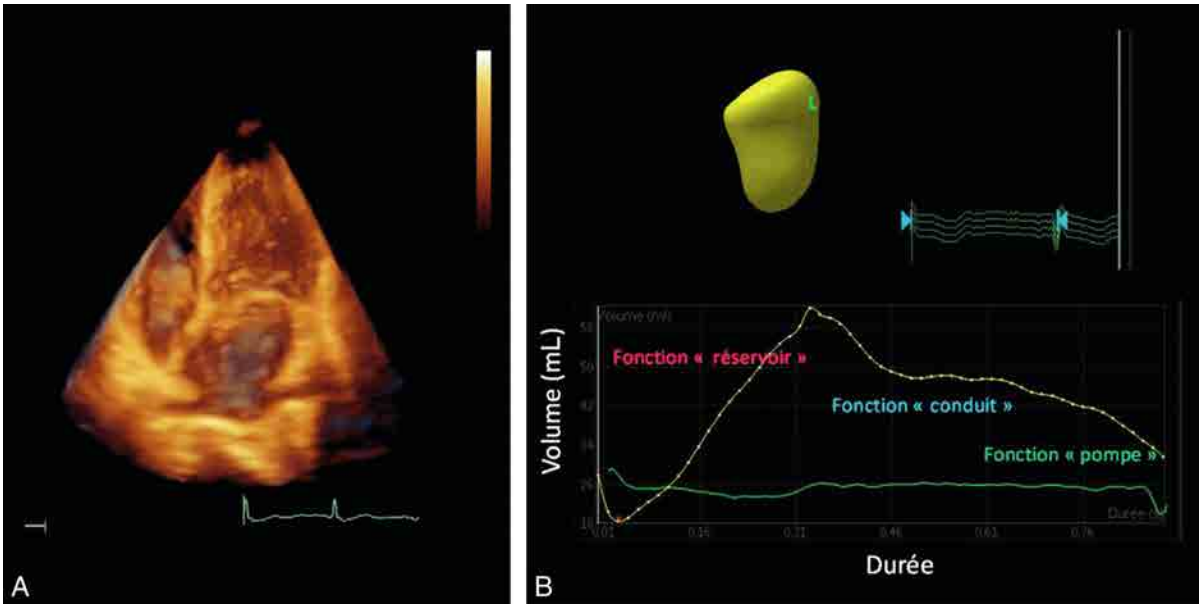


FIG. 2.42 **Analyse 3D volumique et fonctionnelle de l'oreillette gauche.**
A. Vue 3D obtenue en échographie transthoracique des 4 cavités cardiaques. B. Obtention à partir de l'échocardiographie 3D de l'évolution des volumes au cours du cycle cardiaque permettant d'explorer la fonction de l'oreillette gauche.

L'analyse 3D du ventricule droit est attractive compte tenu des difficultés d'analyse de celui-ci en échographie 2D [227]. Son extension à la pratique clinique reste néanmoins freinée par une visualisation souvent imparfaite de la paroi libre et l'absence de solution de quantification disponible sur les échographes.

Des techniques semi-automatiques, voire complètement automatiques, se développent pour diminuer la durée nécessaire au contourage dans les différents plans du volume (*cf.* fig. 2.41B) et permettre un jour son utilisation en pratique courante. Celles-ci s'associent parfois à l'analyse des paramètres de déformation myocardique telle que le *strain* 3D avec l'avantage de pouvoir suivre la déformation dans le volume et non plus seulement dans le plan d'acquisition.

Malgré la littérature riche sur l'apport de l'échographie 3D dans l'évaluation des volumes et de la fonction ventriculaire, des limites persistent. Cette technique reste dépendante de la qualité de l'image échographique. Sa résolution temporelle est faible. Cela oblige, notamment si le ventricule est dilaté, à augmenter le nombre d'images par cycle cardiaque en effectuant les acquisitions sur plusieurs battements (acquisitions de sous-volumes sur trois, voire quatre cycles lors d'une brève apnée). La quantification de la masse ventriculaire en 3D, bien qu'attrayante, se heurte à la visualisation imprécise de l'épicarde. Enfin, l'analyse des volumes et des fonctions en 3D a été étudiée dans un moins grand nombre de publications et de cohortes qu'en 2D, si bien qu'il n'existe pas actuellement de valeurs strictes de normalité, ni de valeurs seuils permettant d'indiquer l'instauration d'un traitement ou la nécessité de chirurgie valvulaire…

Analyse structurelle

Le développement de sondes matricielles œsophagiennes permettant d'obtenir à la fois des images de bonnes qualités en 2D et 3D a métamorphosé la pratique de l'échographie transœsophagienne. En effet, cette pratique a grandement amélioré l'analyse dynamique de structure anatomiquement complexe (par exemple la valve mitrale ou tricuspide, l'auricule gauche) et est devenue indispensable à l'accompagnement de gestes interventionnels ou chirurgicaux mini-invasifs.

Les acquisitions volumiques zoomant sur la région à explorer peuvent ensuite être recoupées et mobilisées dans différentes directions afin de pouvoir analyser la structure souhaitée sous différents angles. Ainsi, par exemple, seule l'échographie transœsophagienne 3D permet d'obtenir une vue globale et en face du septum interatrial. Ceci est particulièrement utile dans l'exploration des communications intra-atriales avec la possibilité, à partir d'une acquisition, d'évaluer de nombreux paramètres tels que le nombre de défects, la taille, la forme et l'orientation de la communication interatriale, sa proximité avec les structures adjacentes et la présence de berges [228].

La base du cœur et les valves peuvent être particulièrement bien étudiées. En effet, l'excellente résolution spatiale de l'échographie transœsophagienne 3D permet d'obtenir aisément des images de bonne qualité,

quasi anatomiques (fig. 2.43). De plus, la possibilité d'orienter le volume permet d'accéder à une visualisation des valves atrioventriculaires comme si l'observateur se situait « dans l'oreillette ». Cette vue est couramment appelée « vue chirurgicale » car elle correspond à ce que voit le chirurgien lorsqu'il aborde la valve mitrale après avoir incisé la paroi de l'oreillette. Ainsi, les cardiologues échographistes et les chirurgiens et cardiologues interventionnels partagent une vision anatomique commune qui facilite la communication et les prises de décision quant aux actes thérapeutiques possibles au vu de l'anatomie valvulaire.

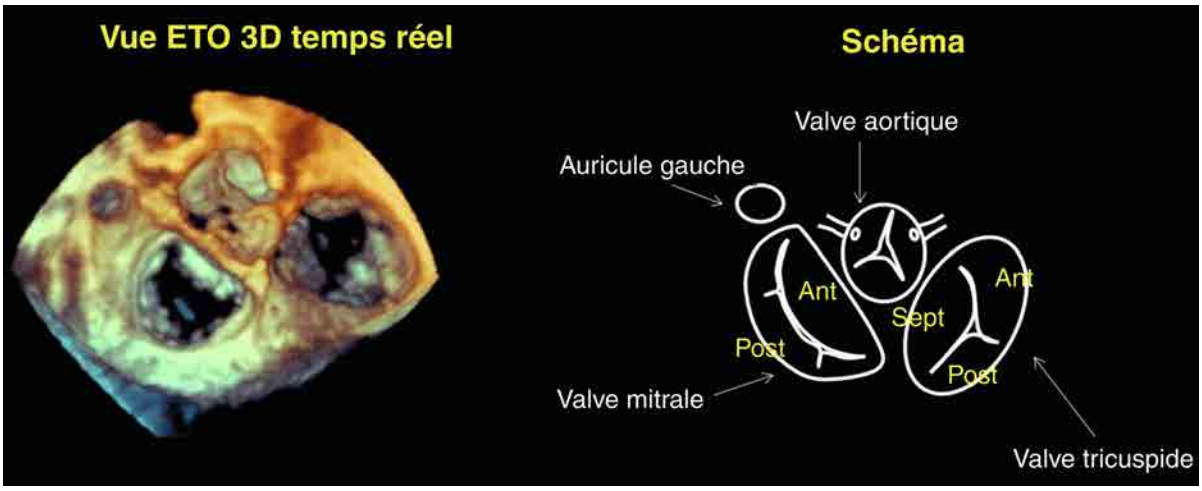


FIG. 2.43 Vue « chirurgicale » des valves obtenues en échographie transœsophagienne 3D.
Cette vue correspond à une vue large de la face atriale de la base du cœur réalisée à visée didactique. Noter la qualité de l'image permettant une analyse de la structure des différentes valves et leur segmentation. En pratique courante, on effectue plutôt des vues centrées sur la zone d'intérêt afin d'optimiser la résolution. Ant : feuillet antérieur ; Post : feuillet postérieur ; Sept : feuillet septal.

L'apport majeur de l'échographie transœsophagienne 3D a bien été montré pour un grand nombre d'indications : exploration de l'auricule gauche, des communications intra-atriales, de la valve tricuspide, de la valve aortique, de la valve mitrale, etc. Elle s'avère utile, associée à l'échographie transœsophagienne 2D, pour guider les procédures de fermeture de communication interatriale, d'auricule gauche, de mise en place de prothèse aortique percutanée, etc. À titre d'exemple, nous détaillons un peu plus son utilité dans l'exploration de la valve mitrale.

Exemple de l'exploration de la valve mitrale

L'échographie 3D et plus encore l'échographie transœsophagienne 3D permettent d'obtenir une vue quasi anatomique de la valve mitrale (*cf.* fig. 2.43) et de différencier le feuillet antérieur et postérieur, ainsi que les indentations au niveau de la valve mitrale postérieure permettant une segmentation précise de la valve et une localisation plus aisée des anomalies.

L'apport de la 3D est grand dans la quantification du rétrécissement mitral, notamment lorsque la qualité de l'image est insuffisante en échographie cardiaque transthoracique. En effet, l'échographie 3D, et mieux encore l'échographie transœsophagienne 3D, permet de réaliser une planimétrie de l'orifice mitral en positionnant le plan de mesure parfaitement perpendiculaire à cet orifice et précisément au sommet de l'entonnoir. De plus, l'imagerie 3D permet d'étudier le degré de calcification, l'ouverture ou la fusion des commissures, etc.

Dans l'étude des insuffisances mitrales, l'échographie transœsophagienne 3D, en complément de l'échographie transœsophagienne 2D, permet d'évaluer :

- l'aspect des feuillets valvulaires : épaississement, aspect de dégénérescence myxoïde (fig. 2.44), calcifications, etc. ;
- l'anneau mitral (taille, calcification, etc.) ;
- le mouvement valvulaire (normal, excessif, restreint) ;
- l'appareil sous-valvulaire.

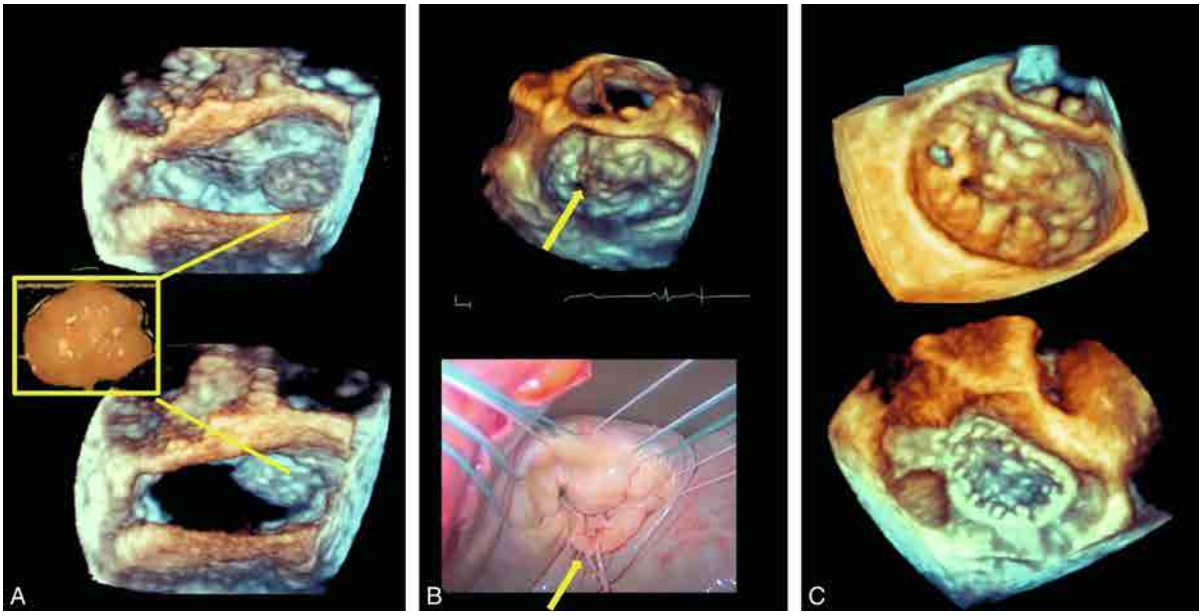


FIG. 2.44 Exemple de pathologies mitrales explorées par l'échographie transœsophagienne (ETO) 3D en vue dite « chirurgicale ».
A. L'échographie 3D (vue atriale de la valve mitrale en systole en haut, en diastole en bas) permet d'analyser avec précision la base d'implantation dans la commissure postéromédiane de cette tumeur valvulaire mitrale (fibroélastome cardiaque, macroscopie de la tumeur après résection dans l'encadré). B. Prolapsus mitral central associé à une rupture de cordages (flèche jaune) : comparaison de la vue ETO 3D et de la vue chirurgicale. C. Aspect typique de maladie de Barlow mitrale. En haut : prolapsus bivalvulaire vue avant la chirurgie ; en bas : après plastie mitrale (l'anneau prothétique semi-circulaire réduit la taille de l'anneau).

L'échographie transœsophagienne 3D est également extrêmement précieuse pour localiser rapidement (et pouvoir montrer au chirurgien) les anomalies tels que les prolapsus (fig. 2.44B), ou la zone d'insertion de tumeurs (fig. 2.44A) ou de végétations.

De façon associée à l'analyse structurale, le doppler couleur 3D montre le ou les jets de régurgitation et permet de les localiser précisément. Celui-ci est particulièrement intéressant dans les cas de fuite mitrale autour de prothèse valvulaire (fuite paraprothétique) (fig. 2.45). En effet, l'image atriale en doppler couleur de la prothèse nous indique l'extension en circonférence autour de la prothèse et son accessibilité éventuelle à un geste de fermeture percutanée [229].

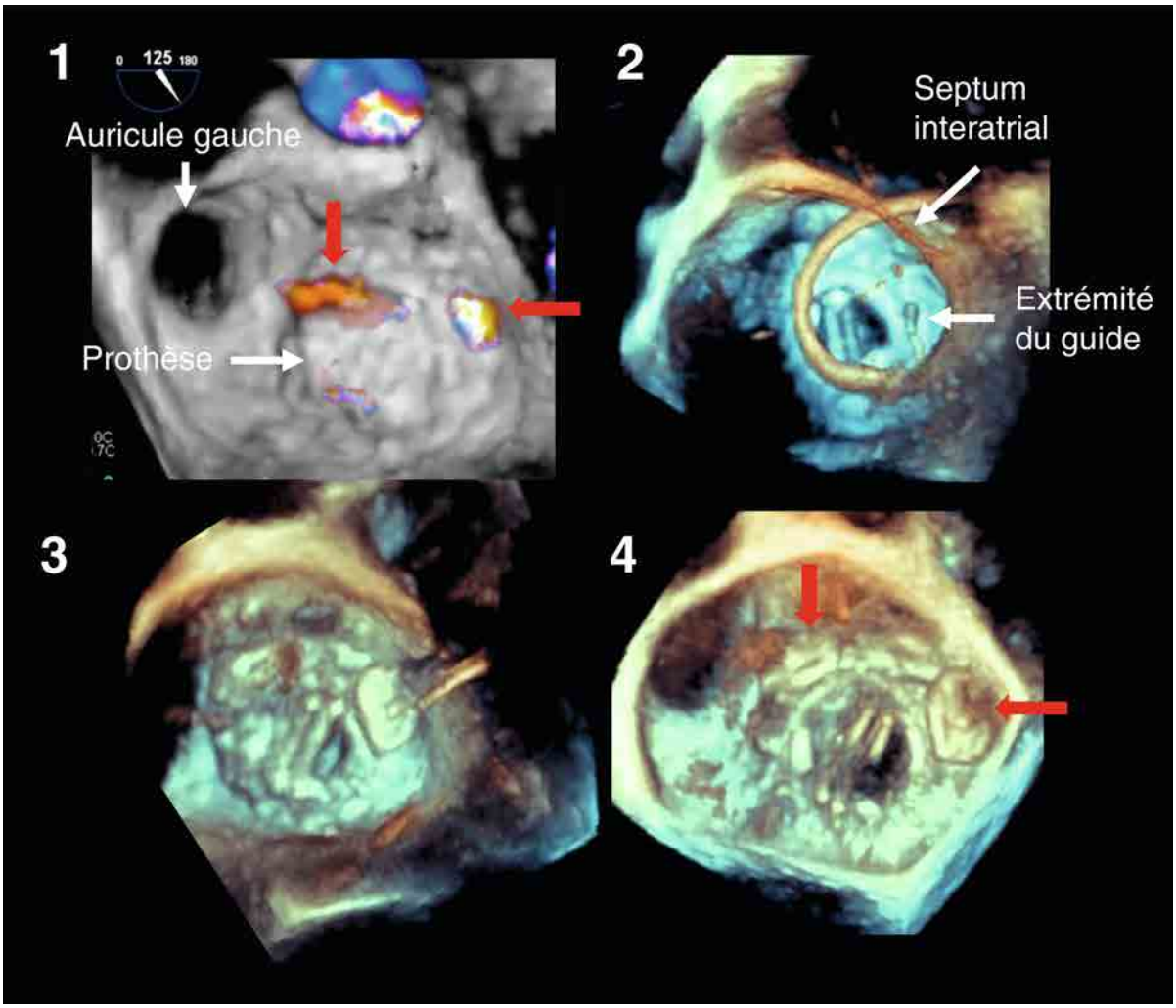


FIG. 2.45 Intérêt de l'échographie transœsophagienne (ETO) 3D au cours des procédures de fermeture de fuites paraprothétiques par voie transseptale.
Vue atriale ETO 3D centrée sur la prothèse mécanique mitrale (double ailette). A. Prothèse mitrale en position fermée au centre de l'image (systole). Le doppler couleur met en évidence deux fuites paraprothétiques (flèches rouges). B. Un guide est passé au travers du septum interatrial et dirigé dans l'oreillette gauche, sous contrôle de l'ETO 3D, vers la déhiscence à l'origine de la fuite mitrale septale. C. Positionnement du plug dans la déhiscence à l'origine de la fuite septale. D. À la fin de la procédure, visualisation des deux plugs ou systèmes occlusifs (flèches rouges).

Du fait de la qualité de l'analyse structurelle et fonctionnelle de la valve mitrale en échographie transœsophagienne 2D et 3D, cet examen prend une place centrale en cardiologie chirurgicale et interventionnelle [229] :

- dans la sélection des patients avant de décider de la réalisation d'une réparation mitrale chirurgicale ou d'un geste mini-invasif ou percutané ;
- dans l'évaluation immédiate postopératoire (fig. 2.44C) ou post-intervention afin de savoir si le geste est suffisant ou s'il est nécessaire de reprendre l'intervention ;
- pour guider le geste lui-même lorsqu'il s'agit de chirurgie mini-invasive (par exemple, lors du placement de néocordages artificiels par voie apicale ventriculaire gauche pour corriger un prolapsus) ou de gestes de réparation (implantation d'un clip pour fixer une luxation valvulaire localisée, implantation d'un plug au niveau d'une déhiscence paraprothétique, *cf.* fig. 2.45) ou de remplacement percutané (mise en place d'une prothèse valvulaire par voie transapicale ventriculaire gauche) (fig. 2.46).

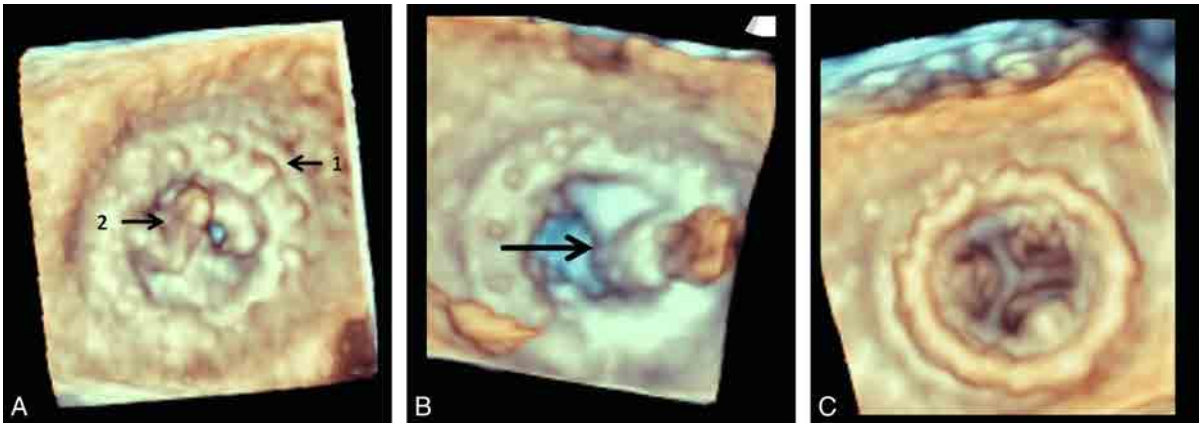


FIG. 2.46 Exemple d'échographie transœsophagienne (ETO) 3D au cours d'un geste interventionnel sur la valve mitrale : technique dite de *valve in valve*.
Vues atriales ETO 3D centrées sur la mitrale pour guider la mise en place, dans une prothèse biologique détériorée, d'une nouvelle prothèse introduite par voie transcutanée apicale ventriculaire gauche.
A. Prothèse dégénérée (1 : anneau de la prothèse ; 2 : éversion complète d'une cuspide expliquant la fuite importante). B. Guidage de la prothèse percutanée (non encore déployée, flèche) dans la prothèse défectueuse. C. Prothèse percutanée déployée.

Dans ces cas particuliers et réservés à certaines formes d'atteintes valvulaires et à des patients sélectionnés, l'échographie devient alors l'œil du chirurgien ou du cardiologue interventionnel. Le matériel est guidé au travers des cavités cardiaques (par voie veineuse, puis au travers du septum interatrial [*cf.* fig. 2.45] ou par voie transapicale ventriculaire gauche) jusqu'à la valve mitrale grâce aux images échographique 2D, biplan 3D et à la scopie. La prothèse, le clip ou le cordage artificiel est ensuite positionné en se référant uniquement à l'échographie.

Conclusion et perspectives

L'échographie 3D par voie transthoracique est très vraisemblablement une technique d'avenir mais elle reste actuellement réservée aux experts et à la recherche, et n'a pas encore gagné la routine clinique. En revanche, l'échographie 3D par voie transœsophagienne permet d'ores et déjà une exploration structurelle fine ; elle est devenue indispensable pour accompagner certains gestes interventionnels percutanés ou chirurgicaux mini-invasifs.

L'imagerie 3D continue de progresser et d'évoluer. La possibilité de combinaisons de différentes techniques d'imagerie 3D (imagerie de fusion) est en développement. L'association de l'imagerie cardiaque 3D à d'autres techniques innovantes, comme la réalité virtuelle ou l'holographie, offre des perspectives de communication et de formation enthousiasmantes. De plus, il est désormais possible d'obtenir, à partir d'images échographiques 3D, des impressions anatomiques 3D. Cette technique peut être utilisée pour des visées didactiques, mais aussi pour planifier et simuler des procédures interventionnelles complexes. De plus, ces impressions 3D pourraient permettre de personnaliser la forme ou la taille d'une prothèse percutanée ou d'un système occlusif.

Références

[1] Gadamer H.G. Philosophie de la santé. Paris: Grasset-Mollat; 1998.
[2] Einthoven W., Fahr G., Dewaart A. Über die Richtung und die manifeste grosse der potentiel-Schwenkungen im menschilchen Herzen und über den Einfluss der Herziage auf die Form des Electrokardiogramms. Pfluger's Arch Physiol. 1913;150:275.
[3] Hiss R.G., Lamb L.E., Allen M.F. Electrocardiographic findings in 67375 asymptomatic subjects. X : Normal values. Am J Cardiol. 1960;6:200–231.
[4] Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., et al. Exercise Standards for testing and training. Circulation. 2013;128:873–934.
[5] Cheung C.C., Laksman Z.W., Mellor G., Sanatani S., Krahn A.D. Exercise and inherited arrhythmias. Can J Cardiol. 2016;32:452–458.

[6] Aguilaniu B., Wallaert B. EFX : De l'interprétation à la décision médicale. Paris: Lavoisier; 2015.
[7] Abergel E., Bernard Y., Brochet E., et al. Update of the French Society of Cardiology recommendations on indications for Doppler echocardiography published in 1999. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101:249–289.
[8] American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:229–267.
[9] Cohen A., Belmatoug N. Cœur et médecine interne. Paris: Estem; 2002.
[10] Zamorano J.L., Badano L.P., Bruce C., et al. EAE/ASE Recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:937–965.
[11] Flachskampf F.A., Wouters P.F., Edvardsen T., et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography : EACVI update 2014. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:353–365.
[12] Cohen A., Guéret P. Manuel d'échocardiographie clinique. Paris: Lavoisier; 2012.
[13] Ancedy Y., Soulat-Dufour L., Ederhy S., et al. Échocardiographie Doppler : considérations techniques, examen normal. EMC Cardiologie. 2017;12: 11-005-A-10.
[14] Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults : recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32:1–64.
[15] Weisbord S.D., Gallagher M., Jneid H., Garcia S., Cass A., Thwin S.S., et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 2018;378:603–614.
[16] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) W., European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns, Kolh P., Danchin N., Di Mario C., et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31:2501–2555.
[17] Ferrante G., Rao S.V., Jüni P., Costa B.R.D., Reimers B., Condorelli G., et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease : A Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:1419–1434.
[18] Ellis S.G., Weintraub W., Holmes D., Shaw R., Block P.C., King S.B. Relation of operator volume and experience to procedural outcome of percutaneous coronary revascularization at hospitals with high interventional volumes. Circulation. 1997;95:2479–2484.
[19] Members Task Force, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[20] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure :

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[21] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[22] Serruys P.W., Onuma Y., Garg S., Sarno G., van den Brand M., Kappetein A.P., et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2009;5:50–56.
[23] Ranhosky A., Kempthorne-Rawson J., the intravenous dipyridamole thallium imaging study group. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Circulation. 1990;81:1205–1209.
[24] Zhu Y., Lee W., Butvinick E., et al. The clinical and pathophysiologic implications of pain, ST abnormalities and scintigraphic changes induced during dipyridamole infusion : Their relationship to the peripheral hemodynamic responses. Am Heart J. 1988;116:1071–1079.
[25] Chambers C.E., Brown K.A. Dipyridamole-induced ST segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease : Angiographic and hemodynamic determinants. J Am Coll Cardiol. 1988;12:37–41.
[26] Casale P.N., Guiney T.E., Strauss H.W., Boucher C.A. Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. Am J Cardiol. 1988;62:799–802.
[27] Lévy M., Pornin M., Languillat N., et al. Tomoscintigraphie quantifiée au thallium. Intérêt d'une injection intraveineuse de dipyridamole après une épreuve d'effort sous – maximale négative. Arch Mal Cœur. 1992;85:187–191.
[28] Wackers F. Adenosine or dipyridamole : Which is prefered for myocardial perfusion imaging ?. J Am Cardiol. 1991;17:1295–1296.
[29] Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W., et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing : executive summary. A report of the American College of C/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation. 1997;96:345–354.
[30] Task Force Members G., Montalescot, Sechtem U., et al. 2013 Guideline on the managment of stable coronary disease. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[31] Tamaki N., Yonekura Y., Mukai T., et al. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography : Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1984;4:1213.
[32] DePasquale E.E., Nody A.C., DePuey E.G., et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. Circulation. 1998;77:316.
[33] Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, et al. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1190 ; 15 : 318.
[34] Fleming R.M., Kirkeeide R.L., Taegtmeyer H., et al. Comparison of technetium-99m teboroxime tomography with automated quantitative coronary arteriography and thallium-201 tomographic imaging. J Am Coll Cardiol. 1991;17:1297.
[35] Tartagni F., Dondi M., Limonetti P., et al. Dipyridamole technetium-99m-2-methoxy isobutyl isonitrile tomoscintigraphic imaging for identifying diseased coronary vessels : Comparison with thallium-201 imaging. Am J Nucl Med. 1991;32:369.
[36] Christian T.F., Miller T.D., Bailey K.R., Gibbons R.J. Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging. Am J Cardiol. 1992;70:14.

[37] Gerson M.C., Lukes J., Deutsch E., et al. Comparison of technetium 99m Q12 and thallium 201 for detection of angiographically documented coronary artery disease in humans. J Nucl Cardiol. 1994;1:499.
[38] Van Train K.F., Maddahi J., Berman D.S., et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams : A multicenter trial. J Nucl Med. 1990;31:1168.
[39] Kahn J.K., McGhie I., Akers M.S., et al. Quantitative rotational tomography with 201Tl and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. Circulation. 1989;79:1282.
[40] As Iskandrian, Heo J., Kong B., Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium 201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease : Analysis of 461 patients. J Am Coll Cardiol. 1989;14:1477.
[41] Taillefer R., DePuey E.G., Udelson J.E., et al. Comparative diagnostic accuracy of Thallium 201 and Tc 99m SestamibiSPECT imaging (perfusion and ECG gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. J Am Coll Cariol. 1997;29:69–77.
[42] Tonino P.A., Fearon W.F., de Bruyne B. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2816–2821.
[43] Nico H.J., Pijls P.H., de Bruyne B. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996;334:1703–1708.
[44] Ragosta M., Andrew H., Bishop A.H. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. Am J Cardiol. 2007;99:896–902.
[45] Aamoudse W.H., Botman K.J., Pijls N.H. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. Int J Cardiovasc Intervent. 2003;5:67–71.
[46] Hachamovitch Rory, Hayes Sean W. Comparaison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;107:2900–2906.
[47] Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden : results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117:1283–1291.
[48] Shaw L.J., Philipps L.M., Picard M.H., et al. An Update on the ISCHEMIA Trial 2017. Am College Cardiol. 2017. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/07/25/14/30/an-update-on-the-ischemia-trial.
[49] Bottcher M., Refsgaard J., Madsen M.M., et al. Effect of antianginal medication on resting myocardial perfusion and pharmacologically induced hyperhemia. J Nucl Cardiol. 2003;10:344–351.
[50] Taillefer R., Ahlberg A.W., Masood Y., et al. Acute beta blockade reduces the extent and severity of myocardial perfusion defects with dipyridamole Tc 99m sestamibi SPECT imaging. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1475–1483.
[51] Sharir T., Rabinowitz B., Livschitz S., et al. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium 201 single photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1540–1546.
[52] Hocking B., Saltissi S., Croft D.N., et al. Effect of beta adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging. Br Heart J. 1983;49:83.

[53] Steele P., Sklar J., Kirch D., et al. Thallium-201 myocardial imaging during maximal and submaximal exercise : Comparison of submaximal exercise with propranolol. Am Heart J. 1983;106:1353.
[54] Narahara K.A., Thompson C.J., Hazen J.F., et al. The effect of beta blockade on single photon emission computed tomographic (SPECT) thallium-201 images in patients with coronary disease. Am Heart J. 1989;117:1030.
[55] Mahmarian J.J., Fenimore N.L., Marks G.F., et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia : Results of a double-blind, placebo-controlled trial using quantitative thallium-201 tomography. J Am Coll Cardiol. 1994;24:25.
[56] Pohost G.M., Boucher C.A., Zir L.M., et al. The thallium stress test : The qualitative approach revisited. Circulation. 1979;59:II–149.
[57] Esquivel L., Pollock S.G., Beller G.A., et al. Effect of the degree of effort on the sensitivity of the exercise thallium-201 stress test in symptomatic coronary artery disease. Am J Cardiol. 1989;63:160.
[58] Heller G.V., Ahmed I., Tilkemeier P.L., et al. Influence of exercise intensity on the presence, distribution, and size of thallium-201 defects. Am Heart J. 1992;123:909.
[59] Skalidis E.I., Kochiadakis G.E., Koukouraki S.I., et al. Myocardial perfusion in patients with permanent pacing. J Am Coll Cardiol. 2001;37:124–129.
[60] Lakkis N.M., ZX H.E., Verani M.S. Diagnosis of coronary artery disease by exercise thallium 201 tomography in patients with a right ventricular pacemaker. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1221–1225.
[61] Tse H.F., Lau C.P. Long term effect of right ventricular ventricular pacing on myocardial perfusion and function. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1221–1225.
[62] Braat S.H., Brugada P., Bar F.W., et al. Thallium 201 exercise scintigraphy and left bundle branch block. Am J Cardiol. 1985;55:224–226.
[63] Burns R.J., Galligan L., Wright L.M., et al. Improved specificity of myocardial thallium 201 single photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. Am J Coll Cardiol. 1988;II:962–969.
[64] Raizner R.J., Ischimori T., Verani M.S. Surgical relief of myocardial ischemia due to myocardial bridges. Am J Cardiol. 1980;45:417.
[65] Glaman D.B., Lange R.A., Corbett J.R., et al. Utility of various radionuclide techniques for distinguishing ischemic from non ischemic dilated cardiomyopathy. Arch Intern Med. 1992;152:769.
[66] Chikamori T., Doi Y., Yonezawa Y., et al. Value of dipyridamole thallium 201 imaging in non invasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 1992;69:650.
[67] Tauberg S.G., Orie J.E., Bartlett B.E., et al. Usefulness of thallium 201 for distinction of ischemic from idiopathic ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1993;71:674.
[68] Dunn R.F., Uren R.F., Sadick N., et al. Comparison of thallium 201 scanning in idiopathic dilated cardiomyopathy and severe coronary artery disease. Circulation. 1982;66:804.
[69] Ruygrok P.N., Webstr M.W., DeValk V., et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2001;104:2289.
[70] Hecht H.S., Shaw R.E., Chin H.L., et al. Silent ischemia after coronary angioplasty : evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium 201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. J Am Coll Cardiol. 1991;17:670–677.
[71] The SCOTT HEART Investigators Coronary CT. Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2018;379:924–933.

[72] Germano G., Kiat H., Kavanagh P.B. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. J Nucl Med. 1995;36:2138 4.
[73] Germano G., Erel J., Kiat H., et al. Quantitative LVEF and qualitative regional function from gated thallium 201 perfusion SPECT. J Nucl Med. 1997;38:749–754.
[74] Iskandrian A., Germano G., VanDecker W., et al. Validation of left ventricular volume measurements by gated SPECT Tc 99m sestamibi imaing. J Nucl Cardiol. 1998;5:574–578.
[75] Chua T., Kiat H., Germano G., et al. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, post exercise regional ventricular function and myocardial validity. Correletion with echocardiography and rest thallium 201 scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1107–1114.
[76] Ioannidis J.P., Trikalinos T.A., Danias P.G., et al. Electrocardiogram gated single photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction : A meta analysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:2059–2068.
[77] Hausleiter J., Meyer T., Hadamitzky M., et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice : impact of different scanning protocols on effective dose estimates. Circulation. 2006;113:1305–1310.
[78] Gu J., Shi H.S., Han P., Yu J., Ma G.N., Wu S. Image quality and radiation dose for prospectively triggered coronary CT angiography : 128-slice single-source CT versus first-generation 64-slice dual-source CT. Sci Rep. 2016;6:34795.
[79] De Graaf F.R., Schuijf J.D., van Velzen J.E., et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. Eur Heart J. 2009;30:1908–1915.
[80] Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837–1847.
[81] Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T., et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification : observations from a registry of 25,253 patients. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1860–1870.
[82] Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15:827–832.
[83] Neves P.O., Andrade J., Monçoa H. Coronary artery calcium score : Current status. Radiol Bras. 2017;50:182–189.
[84] Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[85] Gilard M., Le Gal G., Cornily J.C., et al. Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multisclice computed tomographic findings. Arch Intern Med. 2007;165:1686–1689.
[86] Newby D.E., Adamson P.D., Berry C., et al. Coronary CT Angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2018;379:924–933.
[87] Hamon M., Lepage O., Malagutti P., et al. Diagnostic performance of 16- and 64-section spiral CT for coronary artery bypass graft assessment : meta-analysis. Radiology. 2008;247:679–686.
[88] Gilard M., Cornily J.C., Rioufol G., et al. Noninvasive assessment of left main coronary stent patency with 16-slice computed tomography. Am J Cardiol. 2005;95:110–112.
[89] Sørgaard M.H., Kofoed K.F., Linde J.J., et al. Diagnostic accuracy of static CT perfusion for the detection of myocardial ischemia. A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016;10:450–457.
[90] Koo B.K., Erglis A., Doh J.H., et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic

angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW [Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained via Noninvasive Fractional Flow Reserve] study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1989–1997.
[91] Min J.K., Leipsic J., Pencina M.J., et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. J Am Med Assoc. 2012;308:1237–1245.
[92] Nørgaard B.L., Leipsic J., Gaur S., et al. NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease : the NXT trial [Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography : Next Steps]. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1145–1155.
[93] Douglas P.S., Pontone G., Hlatky M.A., et al. PLATFORM Investigators. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease : the prospective longitudinal trial of FFR[CT] : outcome and resource impacts study. Eur Heart J. 2015;36:3359–3367.
[94] Koyama Y., Mochizuki T., Higaki J. Computed tomography assessment of myocardial perfusion, viability, and function. J Magn Reson Imaging. 2004;19:800–815.
[95] Mahnken A.H., Spuentrup E., Niethammer M., et al. Quantitative and qualitative assessment of left ventricular volume with ECG-gated multislice spiral CT : value of different image reconstruction algorithms in comparison to MRI. Acta Radiol. 2003;44:604–611.
[96] Gilard M., Cornily J.C., Pennec P.Y., et al. Accuracy of multi-slice computed tomography in the pre operative evaluation of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2020–2024.
[97] Blanke P., Schoepf U.J., Leipsic J.A. CT in transcatheter valve replacement. Radiology. 2013;269:650–669.
[98] Murphy D.T., Blanke P., Alaamri S., et al. Dynamism of the aortic annulus : Effect of diastolic versus systolic CT annular measurements on device selection in transcatheter aortic valve replacement [TAVR]. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016;10:37–43.
[99] Marwan M., Mekkhala N., Göller M., et al. Leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve implantation. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2018;12:8–13.
[100] Rienmuller R., Groll R., Lipton M.J. CT and MR of pericardial disease. Radiol Clin North Am. 2004;42:587–601.
[101] Tomoda H., Hoshiai M., Furuya H., et al. Evaluation of pericardial effusion with computed tomography. Am Heart J. 1980;99:701–706.
[102] Masui T., Finck S., Higgins C.B. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy : evaluation with MR Imaging. Radiology. 1992;182:369.
[103] Suh S.Y., Rha S.W., Kim J.W., et al. The usefulness of three-dimensional multidetector computed tomography to delineate pericardial calcification in constrictive pericarditis. Int J Card. 2005;113:414–416.
[104] Higgins C.B. Pericardial cysts and diverticula. In: Higgins C.B., ed. CT of the heart and the great vessels. New York: Futura Publishing, Mount Kises; 1983:296.
[105] Abraham K.P., Reddy V., Gattuso P. Neoplasms metastatic of the heart : review of 3314 consecutive autopsies. Am J Cardiovasc Pathol. 1990;3:195–198.
[106] Saw J., Fahmy P., Spencer R., Prakash R., Mc Laughlin P., Nicolaou S., et al. Comparing measurements of CT angiography, TEE, and fluoroscopy of the left atrial appendage for percutaneous closure. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27:414–422.
[107] Lee E.Y., Siegel M.J., Hildebolt C.F., et al. MDCT evaluation of thoracic aortic anomalies in pediatric patients and young adults : comparison of axial, multiplanar and 3D images. AJR. 2004;182:777–784.

[108] Bean M.J., Pannu H., Fishman E.K. Three-dimensional computed tomographic imaging of complex congenital cardiovascular abnormalities. J Comput Assist Tomogr. 2005;29:721–724.
[109] Siegel M.J., Bhalla S., Gutierrez F.R., Billadello J.B. MDCT of postoperative anatomy and complications in adults with cyanotic heart disease. AJR. 2005;184:214–217.
[110] Dacher J.N., Barre E., Durand I., et al. CT and MR imaging in congenital cardiac malformations : Where do we come from and where are we going ?. Diagn Interv Imaging. 2016;97:505–512.
[111] Furber A., Helft G., Chassaing S., Revel D., Crochet D. Indications cliniques appropriées de l'IRM en pathologie cardiovasculaire. Arch Cardiovasc Dis. 2009;1:34–50.
[112] Furber A., Balzer P., Cavaro-Ménard C., et al. Experimental validation of an automated edge-detection method for a simultaneous determination of the endocardial and epicardial borders in short-axis cardiac MR images : application in normal volunteers. J. Magn. Reson. Imaging JMRI. 1998;8:1006–1014.
[113] Sechtem U., Pflugfelder P.W., Gould R.G., et al. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. Radiology. 1987;163:697–702.
[114] Florentine M.S., Grosskreutz C.L., Chang W., et al. Measurement of left ventricular mass in vivo using gated nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 1986;8:107–112.
[115] Bottini P.B., Carr A.A., Prisant M., et al. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. Am J Hypertens. 1995;8:221–228.
[116] Lethimonnier F., Furber A., Balzer P., et al. Global left ventricular cardiac function : comparison between magnetic resonance imaging, radionuclide angiography, and contrast angiography. Invest Radiol. 1999;34:199–203.
[117] Semelka R.C., Tomei E., Wagner S., et al. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle. Am Heart J. 1990;119:1367–1373.
[118] Grothues F., Moon J.C., Bellenger N.G., et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function and mass with cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J. 2004;147:218–223.
[119] Peshock R.M., Rokey R., Malloy G.M., et al. Assessment of myocardial systolic wall thickening using nuclear magnetic resonance imaging. J. Am. Coll. Cardiol. 1989;14:653–659.
[120] Suzuki J., Caputo G.R., Masui T., Chang J.M., O'Sullivan M., Higgins C.B. Assessment of right ventricular diastolic and systolic function in patients with dilated cardiomyopathy using cine magnetic resonance imaging. Am Heart J. 1991;122:1035–1040.
[121] Balzer P., Furber A., Delépine S., et al. Regional assessment of wall curvature and wall stress in left ventricle with magnetic resonance imaging. Am J Physiol. 1999;277:H901–H910.
[122] Zerhouni E.A., Parish D.M., Rogers W.J., Yang A., Shapiro E.P. Human heart : tagging with MR imaging – a method for noninvasive assessment of myocardial motion. Radiology. 1988;169:59–63.
[123] Garot J., Bluemke D.A., Osman N.F., et al. Fast determination of regional myocardial strain fields from tagged cardiac images using harmonic phase MRI. Circulation. 2000;101:981–988.
[124] Hartiala J.J., Mostbeck G.H., Foster E., et al. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function : measurement of mitral valve and

pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. Am Heart J. 1993;125:1054–1066.
[125] Hirsch R., Kilner P.J., Connelly M.S., Redington A.N., St John Sutton M.G., Somerville J. Diagnosis in adolescents and adults with congenital heart disease. Prospective assessment of individual and combined roles of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography. Circulation. 1994;90:2937–2951.
[126] Hoppe U.C., Dederichs B., Deutsch H.J., Theissen P., Schicha H., Sechtem U. Congenital heart disease in adults and adolescents : comparative value of transthoracic and transesophageal echocardiography and MR imaging. Radiology. 1996;199:669–677.
[127] Furber A., Pézard P., Jeune J.J., Geslin P., Tadei A., Jallet P. Radionuclide angiography and magnetic resonance imaging : complementary non-invasive methods in the diagnosis of constrictive pericarditis. Eur J Nucl Med. 1995;22:1292–1298.
[128] Fussen S., De Boeck B.W.L., Zellweger M.J., et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours. Eur Heart J. 2011;32:1551–1560.
[129] Bière L., Audonnet M., Clerfond G., et al. First pass perfusion imaging to improve the assessment of left ventricular thrombus following a myocardial infarction. Eur J Radiol. 2016;85:1532–1537.
[130] MAJ Becker, Cornel J.H., van de Ven P.M., van Rossum A.C., Allaart C.P., Germans T. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1274–1284.
[131] McCrohon J.A., Moon J.C.C., Prasad S.K., et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2003;108:54–59.
[132] Valle-Munoz A., Estornell-Erill J., Soriano-Navarro C.J., et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure. Eur J Echocardiogr. 2009;10:968–974.
[133] Vita T., Gräni C., Abbasi S.A., et al. Comparing CMR mapping methods and myocardial patterns toward heart failure outcomes in nonischemic dilated cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11: e007030.
[134] Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis : a JACC white paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1475–1487.
[135] Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A., et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis : a comparison to histology and molecular pathology. Circulation. 2004;109:1250–1258.
[136] Gräni C., Eichhorn C., Bière L., et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1964–1976.
[137] O'Hanlon R., Grasso A., Roughton M., et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56:867–874.
[138] Rudolph A., Abdel-Aty H., Bohl S., et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. J Am Coll Cardiol. 2009;53:284–291.
[139] Amano Y., Kitamura M., Takano H., et al. Cardiac MR Imaging of hypertrophic cardiomyopathy : techniques, findings, and clinical relevance. Magn Reson Med Sci. 2018;17:120–131.
[140] Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : Proposed Modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010;31:806–814.

[141] Tandri H., Saranathan M., Rodriguez E.R., et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;45:98–103.
[142] Shimada T., Shimada K., Sakane T., et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. Am J Med. 2001;110:520–527.
[143] Anderson L.J., Holden S., Davis B., et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22:2171–2179.
[144] Syed I.S., Glockner J.F., Feng D., et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc. Imaging. 2010;3:155–164.
[145] Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Banypersad S.M., et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc. Imaging. 2013;6:488–497.
[146] Caruthers S.D., Lin S.J., Brown P., et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis : comparison with echocardiography. Circulation. 2003;108:2236–2243.
[147] Aboyans V., Ricco J.B., MEL Bartelink, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by : the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39:763–816.
[148] Sprynger M., Rigo F., Moonen M., et al. EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease : complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19:1195–1221.
[149] Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34:290–296.
[150] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.
[151] Lindholt J.S., Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA) : a randomised controlled trial. Lancet. 2017;390:2256–2265.
[152] Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men : a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1531–1539.
[153] Aboyans V., Bataille V., Bliscaux P., et al. investigators of the E2T3A study. Effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm during echocardiography. Am J Cardiol. 2014;114:1100–1104.
[154] Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography : executive summary and recommendations. Circulation. 1999;100:886–893.

[155] Buxton AE, Calkins H, Callans CJ et al. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures. J Am Coll Cardiol 200 ; 48 : 2360-96.
[156] Kadish A.H., Buxton A.E., Kennedy H.L., et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. Circulation. 2001;104:3169–3178.
[157] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893 62.
[158] Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part II : the aging heart in health : links to heart disease. Circulation. 2003;107:346–354.
[159] Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1883–1948.
[160] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death. Eur Heart J. 2015;36:2793 67.
[161] Edwards J.D., Kapral M.K., Fang J., et al. Underutilization of ambulatory ECG monitoring after stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2016;47:1982–1989.
[162] Gladstone D.J., Spring M., Dorian P., et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2014;370:2467–2477.
[163] Sweet R.C., Friedman P.A., Rabinstein R.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown origin. Circulation. 2011;124:477–486.
[164] Reiffel J.A., Verma A., Kowey P.R., et al. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population : the REVEAL AF Study. JAMA Cardiol. 2017;2:1120–1127.
[165] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-elevation. Eur Heart J. 2018;39:119–177.
[166] Chauvin M., Frank R., Heuzey Le, et al. Recommandations pour l'implantation et la surveillance des défibrillateurs implantables. Arch Mal Cœur. 2004;97:915–919.
[167] Grimm W., Christ M., Bach J., Muller H.H., Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2003;108:2883–2891.
[168] Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[169] Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K., et al. ACC/ESC clinical expert consensus on hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1687–1713.
[170] Saadeh A.M., Jones J.V. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension : long-term follow-up. J Hum Hypertens. 2001;15:677–680.
[171] Defaye P., Dechaux D., Machecourt J. Apport des mémoires embarquées dans les prothèses implantables. Arch Mal Cœur. 2004;98:1146–1154.
[172] Blessberger H1., Binder T. NON-invasive imaging : Two dimensional speckle tracking echocardiography : basic principles. Heart. 2010;96:716–722.
[173] Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics : ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011;12:167–205.
[174] Galiuto L., Ignone G., DeMaria A.N. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol. 1998;81:609–614.

[175] Navtej S., Chahal Tiong K., et al. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function : a population-based study. Eur J Echocardio. 2010;11:51–56.
[176] Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233–270.
[177] Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics : ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:277–313.
[178] Sugimoto T., Dulgheru R., Bernard A., et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain : results from the EACVI NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:833–840.
[179] Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommandations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardio. 2015;28:1–39.
[180] Guendouz S., Rappeneau S., Nahum J., et al. Prognostic Significance and Normal Values of 2D Strain to Assess Right Ventricular Systolic Function in Chronic Heart Failure. Circ J. 2012;76:127–136.
[181] Wright L., Dwyer N., Wahi S., Marwick T.H. Relative importance of baseline and longitudinal evaluation in the follow-up of vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Oct 12 pii : S1936-878X(18)30744-7.
[182] Donal E., Bergerot C., Thibault H., Ernande L., Loufoua J., Augeul L., et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions : a two-dimensional strain imaging study. Eur J Echocardiogr. 2009;10:914–921.
[183] Negishi T., Negishi K., Thavendiranathan P., et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision ofStrain Measurements. J Am Coll Cardiol Img. 2017;10:518–522.
[184] Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1321–1360.
[185] Nageh M.F., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., et al. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. Am J Cardiol. 1999;84:1448–1451.
[186] Ghio S., Recusani F., Klersy C., et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;85:837–842.
[187] Gorscan III J., Strum D.P., Mandarino W.A., et al. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography : comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. Circulation. 1997;95:2423–2433.
[188] Macron L., Lairez O., Nahum J., et al. Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain : a comparison study to cardiac magnetic resonance. Eur J Echocardiogr. 2011;12:394–399.
[189] Mirea O., Pagourelias E.D., Duchenne J., et al. EACVI-ASE-Industry Standardization Task Force. Intervendor differences in the accuracy of detecting regional functional abnormalities : a report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. ACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:25–34.
[190] Derumeaux G., Ovize M., Loufoua J., et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during ischemia and reperfusion. Circulation. 1998;97:1970–1977.

[191] Thibault H., Gomez L., Bergerot C., et al. Strain-rate imaging predicts the attenuation of left ventricular remodeling induced by ischemic postconditioning after myocardial infarction in mice. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:550–557.
[192] Munk K., Andersen N.H., Terkelsen C.J., et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:644–651.
[193] Ernande L., Audureau E., Jellis C.L., et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1704–1716.
[194] Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
[195] Haugaa K.H., Bass C., Badan L.P., et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy – an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. 2017;18:237–253.
[196] Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K., et al. Investigators P.A.R.A.M.O.U.N.T. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447–456.
[197] Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:911–939.
[198] Garcia M.J., Rodriguez L., Ares M., et al. Differenciation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy : assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. J Am Coll Cardiol. 1996;2:108–114.
[199] Palka P., Lange A., Donnelly E., Nihoyannopoulos P. Differenciation between restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis by early diastolic Doppler myocardial velocity gradient at the posterior wall. Circulation. 2000;102:655–662.
[200] Palka P., Lange A., Fleming A.D., et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. J Am Coll Cardiol. 1997;30:760–778.
[201] Cikes M., Sutherland G.R., Anderson L.J., Bijnens B.H. The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies. Nat Rev Cardiol. 2010;7:384–396.
[202] Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction : a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction Heart. 2014;100:1673–1680.
[203] Saito M., Negishi K., Eskandari M., et al. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:652–666.
[204] Reant P., Mirabel M., Lloyd G., et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2016;102:741–747.
[205] Haland T.F., Almaas V.M., Hasselberg N.E., et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:613–621.
[206] Lie Ø.H., Rootwelt-Norberg C., Dejgaard L.A., et al. Prediction of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy : a primary prevention cohort study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1377–1386.
[207] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.

[208] Mulvagh S.L., DeMaria A.N., Feinstein S.B., et al. Contrast Echocardiography : Current and Future Applications. J Am Soc Echocardiogr. 2000;13:331–342.
[209] Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography : 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31:241–274.
[210] Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S., Vanoverschelde J.L., Kasprzak J., Greis C., et al. Analysis of left ventricular volumes and function : a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:292–301.
[211] Hoffmann R., von Bardeleben S., Barletta G., Pasques A., Kasprzak J., Greis C., et al. Comparison of two- and three-dimensional unenhanced and contrast-enhanced echocardiographies versus cineventriculography versus cardiac magnetic resonance for determination of left ventricular function. Am J Cardiol. 2014;113:395–401.
[212] Senior R., Moreo A., Gaibazzi N., et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease : a large European multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1353–1361.
[213] Tsuitsui J.M., Elhendy A., Anderson J.R., et al. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. Circulation. 2005;112:1444–1450.
[214] Wei K., Crouse L., Weiss J., et al. Comparison of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to Technetium-99 m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PB127 multicenter phase 2 Trial Results). Am J Cardiol. 2003;91:1293–1298.
[215] Raher M.J., Thibault H., Poh K.K., Liu R., Halpern E.F., Derumeaux G., et al. In vivo characterization of murine myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography : validation and application in nitric oxide synthase 3 deficient mice. Circulation. 2007;116:1250–1257.
[216] Lang R.M., Addetia K., Narang A., Mor-Avi V. 3-Dimensional echocardiography : latest developments and future directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1854–1878.
[217] Choi J., Heo R., Hong G.R., et al. Differential effect of 3-dimensional color Doppler echocardiography for the quantification of mitral regurgitation according to the severity and characteristics. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:535–544.
[218] Grayburn P.A., Weissman N.J., Zamorano J.L. Quantitation of mitral regurgitation. Circulation. 2012;126:2005–2017.
[219] Jenkins C1., Moir S., Chan J., Rakhit D., Haluska B., Marwick T.H. Left ventricular volume measurement with echocardiography : a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. Eur Heart J. 2009;30:98–106.
[220] Pickett C.A., Cheezum M.K., Kassop D., Villines T.C., Hulten E.A. Accuracy of cardiac CT, radionucleotide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI : a meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:848–852.
[221] Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1–39 e14.
[222] Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana J.C., Popović Z.B., Marwick T.H. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left

ventricular ejection fraction and volumes : application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2013;61:77–84.
[223] Muraru D., Cecchetto A., Cucchini U., et al. Intervendor consistency and accuracy of left ventricular volume measurements using three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31:158–168.
[224] Medvedofsky D., Maffessanti F., Weinert L., et al. 2D and 3D echocardiography-derived indices of left ventricular function and shape : relationship with mortality. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1569–1579.
[225] Rodríguez-Zanella H., Muraru D., Secco E., et al. Added value of 3- versus 2-dimensional echocardiography left ventricular ejection fraction to predict arrhythmic risk in patients with left ventricular dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 pii : S1936-878X(18)30659-4.
[226] Badano L.P., Miglioranza M.H., Mihăilă S., et al. Left atrial volumes and function by three-dimensional echocardiography : reference values, accuracy, reproducibility, and comparison with two-dimensional echocardiographic measurements. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9: pii : e004229.
[227] Maffessanti F., Muraru D., Esposito R., et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography : a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:700–710.
[228] Silvestry F.E., Cohen M.S., Armsby L.B., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale : from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:910–958.
[229] Zamorano J.L., Badano L.P., Bruce C., et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. Eur Heart J. 2011;32:2189–2214.

CHAPITRE 3

Prévention du risque cardiovasculaire

Coordination : Bernard Bauduceau

PLAN DU CHAPITRE

Évaluation du risque cardiovasculaire
- Prévention des maladies cardiovasculaires
- Facteurs de risque
- Évaluation du risque – Échelle de risque
- Évaluation du risque cardiovasculaire en France
- Pathologies associées au risque cardiovasculaire
- Autres marqueurs de risque
- Risque cardiovasculaire et populations particulières
- Conclusion

Bases nutritionnelles de la prévention cardiovasculaire
- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Rôle de l'alimentation
- Quelles recommandations ?

Prévention et prise en charge du diabète de type 2
- Épidémiologie
- Prévention
- Prise en charge
- Conclusion

Stratégie de prise en charge des dyslipidémies athérogènes
- Les différentes étapes de la prise en charge
- Moyens thérapeutiques
- Surveillance de l'efficacité du traitement

Le syndrome métabolique en question
- Définition
- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Risques
- Le syndrome métabolique a-t-il une utilité en pratique clinique ?
- Prise en charge thérapeutique

Prise en charge du tabagisme

Un facteur de risque particulier
Sevrage tabagique : une priorité en prévention cardiovasculaire
Lutte contre le tabagisme : un problème également politique
Bienfaits de l'activité physique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires
Définitions
Méfaits de l'inactivité physique et de la sédentarité
Bénéfices cardiovasculaires liés au changement de comportement
Prescription d'activité physique en prévention primaire
Conclusion
Stress psychosocial et maladies cardiovasculaires
Quelles différences entre stress et stress psychosocial ?
Facteurs de risque psychosociaux reconnus en cardiologie
Pourquoi un tel retentissement de la psychologie sur la santé cardiovasculaire ?
Comment agit le stress psychosocial ?
Quels champs d'application en cardiologie ?
Stress et adaptation à la maladie cardiaque
Prise en charge
Conclusion
Réadaptation cardiovasculaire
Définition
Quand la prescrire ?
Prise en charge des thrombophilies
Définition de la thrombophilie biologique
Intérêt clinique du bilan de thrombophilie
Conclusion
Marqueurs de risque intermédiaire
Dysfonction endothéliale
Épaisseur intima – média
Inflammation et CRP
Vitesse de l'onde de pouls (VOP)

Les affections cardiovasculaires constituent, avec les cancers et les hémopathies, les causes les plus fréquentes de la mortalité dans les pays développés. La prévention de ces décès nécessite de déterminer le niveau de risque des patients et de prendre en charge tous les facteurs intervenant dans ces affections aussi fréquentes que graves. Si, malheureusement, beaucoup de chemin reste à faire en ce domaine, toutes les initiatives sont bienvenues afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie de nos concitoyens.

C'est cette démarche qui est développée dans ce chapitre. En effet, une action efficace nécessite de préciser aussi finement que possible le niveau de risque des personnes afin d'adapter les mesures correctrices nécessaires. Cette évaluation repose sur diverses équations qui prennent en compte les facteurs de risque, qu'ils soient modifiables ou non. L'utilisation de l'échelle SCORE est ainsi recommandée par l'HAS car elle détermine le risque de décès à 10 ans et s'appuie sur des études épidémiologiques européennes. Le syndrome métabolique, qui associe plusieurs de ces facteurs de risque et se situe à l'interface entre l'obésité et le diabète de type 2, illustre les rôles néfaste et additionnel de tous les paramètres qui altèrent la sécurité cardiovasculaire. La détermination des facteurs de thrombophilie, sources d'accidents thromboemboliques et la connaissance des marqueurs intermédiaires permettent enfin de préciser la nature et le niveau de certains risques cardiovasculaires.

Les mesures à prendre pour limiter les affections cardiovasculaires nécessitent une modification du mode de vie qui repose sur une amélioration des habitudes alimentaires néfastes et la pratique d'une activité physique régulière. La lutte contre le tabagisme, la normalisation des chiffres tensionnels et la correction

des dyslipidémies athérogènes, notamment grâce aux statines, ont permis d'obtenir une nette régression de l'incidence de ces maladies.

Au cours du diabète de type 2, la mise à disposition de nouvelles classes médicamenteuses permet aujourd'hui de mieux aboutir aux objectifs glycémiques et de limiter les complications cardiovasculaires de ces patients qui sont à très haut risque. Malheureusement, les inhibiteurs des SGLT2, dont l'intérêt est majeur, ne sont pas encore accessibles en France, contrairement à l'immense majorité des pays.

Nous disposons aujourd'hui de nombreux moyens pour limiter les conséquences des affections cardiovasculaires qui pèsent lourdement sur les patients qui en sont les victimes et sur l'économie de la santé. Cependant, les mesures de prévention reposent pour une part essentielle sur une amélioration du mode de vie qui nécessite l'implication des individus mais également de la société tout entière.

Évaluation du risque cardiovasculaire

Gilles Bosser

Les maladies cardiovasculaires constituent une des principales causes de décès dans le monde et l'OMS estime que près d'un décès sur 3 est lié à une pathologie de ce type. En France, cela représente la deuxième cause de décès chez les hommes et la première chez les femmes. L'un des éléments les plus importants est que malgré les immenses progrès dans la prise en charge médicale, ces maladies cardiovasculaires ont une prévalence qui reste très élevée.

C'est la raison pour laquelle une stratégie de prévention globale est absolument essentielle [1, 2]. Une étude réalisée sous l'égide de l'OMS en 2010 a permis d'estimer que si l'on maîtrisait tous les facteurs de risque chez les adultes jeunes, et cela jusqu'à l'âge de 50 ans, cela pourrait permettre de réduire de 90 % les événements cardiovasculaires.

Il s'avère malheureusement que les politiques actuelles de prévention ne se révèlent de loin pas aussi efficaces que cela. Il n'en reste pas moins, compte tenu de la très forte prévalence de ces maladies, que toute action de prévention qui réduira la survenue des événements cardiovasculaires permettra de sauver un grand nombre de vies.

Prévention des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires constituent un groupe diversifié de pathologies qui incluent, par exemple, des maladies acquises ou génétiques comme les cardiomyopathies ou les maladies rythmiques mais dont les plus fréquentes sont liées à la maladie athéromateuse.

Ainsi, lorsqu'on parle de maladies cardiovasculaires, cela correspond le plus souvent à des complications de l'athérome, qu'il s'agisse de l'atteinte coronaire ou des artères périphériques, des vaisseaux du cou, de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, etc. C'est pour cette raison que la plupart des stratégies de prévention s'adressent principalement à cette maladie athéromateuse que nous abordons ici.

Différents types de prévention [1] peuvent être envisagés, prévention primaire avant même l'apparition de la maladie ou prévention secondaire lorsque la maladie est présente mais pour en éviter les complications. La prévention peut même être primordiale, c'est-à-dire qu'elle s'adresse à l'état de santé global de la population et à la maîtrise des facteurs de risque.

Au-delà des mesures de prévention à l'échelon de la population, il convient de pouvoir adapter les mesures spécifiques à un individu en fonction de son risque propre. Ce risque particulier de maladies cardiovasculaires doit donc pouvoir être évalué à des fins individuelles sur la base d'un certain nombre de critères.

Différentes méthodes d'évaluation du risque ont été proposées et les principales sont détaillées dans le tableau 3.1. Toutes ces méthodes reposent sur des analyses statistiques multivariées établies selon des bases de données qui sont en général spécifiques d'une population donnée. Les facteurs de risque pris en compte varient selon les calculateurs.

Tableau 3.1

Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire.

	Framingham	SCORE	ASSIGN – SCORE	QRISK1 et QRISK2	PROCAM
Données	Études prospectives : *Framingham Heart Study* et *Framingham offspring study* La dernière version inclut les deux	Pool de 12 études prospectives	Étude prospective SHHEC	Base de données QRESEARCH	Étude prospective
Population	Population générale, Framingham, Massachusetts, États-Unis 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987	12 études prospectives dans 11 pays européens 1972-1991	Échantillon aléatoire de la population générale en Écosse 1984-1987	Données collectées à partir de bases de données médicales 1993-2008	Salariés en bonne santé 1978-1995
Taille de l'échantillon	3 969 hommes 4 522 femmes	117 098 hommes 88 080 femmes	6 540 hommes 6 757 femmes	1,28 million (QRISK1) 2,29 millions (QRISK2)	18 460 hommes 8 515 femmes
Estimations	Version initiale : risque d'événement coronaire à 10 ans Dernière version : risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans Version NCEP ATP III : risque d'événement coronaire « dur » à 10 ans	Risque de décès par maladie cardiovasculaire à 10 ans	Risque de décès par maladie cardiovasculaire à 10 ans	Risque de décès par maladie cardiovasculaire à 10 ans	Deux scores différents estimant le risque à 10 ans d'événements coronaires majeurs et d'accidents ischémiques cérébraux
Tranches d'âge (années)	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75

	Framingham	SCORE	ASSIGN – SCORE	QRISK1 et QRISK2	PROCAM
Variables	Sexe, âge, CT, HDL-C, pression artérielle systolique, tabagisme, diabète, traitement antihypertenseur	Sexe, âge, CT ou rapport CT/ HDL-C, pression artérielle systolique, tabagisme Deux versions à utiliser dans les pays à haut et faible risque	Sexe, âge, CT, HDL-C, pression artérielle systolique, tabagisme, diabète, aire géographique, antécédents familiaux	QRISK1 : sexe, âge, CT/HDL-C, pression artérielle systolique, tabagisme, diabète, aire géographique, antécédents familiaux, IMC, traitement antihypertenseur, origine ethnique et maladies chroniques	Âge, sexe, LDL-C, HDL-C, diabète, tabagisme, pression artérielle systolique
Commentaires	La dernière version inclut des variables non mesurées en laboratoire, substituant l'IMC aux mesures lipidiques	Adaptation nationale selon le niveau de risque, mises à jour régulières		QRISK2 comprend des termes d'interaction pour ajuster les interactions entre l'âge et une partie des autres variables	Des changements récents dans la méthode permettent l'extension de l'estimation du risque aux femmes et à une plus large tranche d'âge
Recommandations	*NCEP guidelines*, *Canadian CV guidelines* D'autres recommandations utilisent des versions adaptées comme celles de Nouvelle-Zélande	*European Guidelines on CVD Prevention*	SIGN	*NICE guidelines on lipid modification*, *JBS3 guidelines* (*QRISK lifetime*)	*International Task Force for Prevention of Coronary Disease Guidelines*

CT : cholesterol total ; CVD : *Cardiovascular Disease* ; HDL-C : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* ; IMC : indice de masse corporelle ; JBS : *Joint British Societies* ; LDL-C : *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* ; NCEP : *National Cholesterol Education Program* ; NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* ; PROCAM : *Prospective Cardiovascular Munster Study* ; SCORE : *Systematic Coronary Risk Evaluation* ; SHHEC : *Scottish Heart Health Extended Cohort* ; SIGN : *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Facteurs de risque

Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque [1-7]. On distingue les facteurs de risque non modifiables dont l'âge, qui est le plus puissant de tous, le sexe (la différence de prévalence entre homme et femme tend à s'atténuer en raison notamment de l'augmentation du tabagisme chez les femmes) et les caractéristiques génétiques individuelles (liées aux antécédents familiaux). Mais bien évidemment, dans le cadre d'une stratégie de prévention sur la population ou à l'échelon individuel, on s'intéresse tout particulièrement aux facteurs modifiables.

Tabagisme

Le tabagisme s'avère toujours toxique même à faible dose et la seule recommandation claire qui puisse être donnée en ce domaine est l'arrêt complet. Le risque diminue nettement après 6 à 12 mois d'arrêt. On sait que cette diminution du risque se poursuit dans les 10 à 15 ans qui suivent l'arrêt, mais sans jamais rejoindre celui de la population des non-fumeurs. L'arrêt du tabagisme diminue le risque cardiovasculaire de 35 à 40 % quels que soient l'âge, le sexe ou le pays d'origine et aucune autre mesure de prévention n'est plus efficace [1].

Pression artérielle

L'hypertension artérielle est très fréquente (environ un adulte sur trois dans le monde) et elle est un des plus puissants facteurs de risque modifiable [6]. Elle est responsable de près de la moitié des événements cardiovasculaires cardiaques et cérébraux dans le monde (OMS). L'augmentation du risque cardiovasculaire commence dès 115/75 mmHg et double pour chaque palier d'augmentation de 20/10 mmHg [2]. C'est une des raisons pour laquelle les seuils d'intervention impactent fortement la prévention. Les dernières recommandations américaines ont abaissé le seuil aux États-Unis de 140/90 à 130/80 mmHg. Une telle décision aboutit à augmenter la prévalence de l'hypertension artérielle. Mais le plus important concerne néanmoins les mesures d'intervention mises en œuvre (hygiénodiététiques, traitement médical, etc.). Il est à noter que le SCORE européen (*cf. infra*) tient compte du niveau de risque en fonction de la pression artérielle et pas seulement du fait qu'il existe ou non une hypertension artérielle selon la définition retenue.

Cholestérol

De nombreuses études épidémiologiques ont confirmé le lien entre le cholestérol total (CT), le LDL cholestérol (LDL-C) et les maladies cardiovasculaires. Mais jusqu'à récemment, il persistait des doutes quant à la causalité du lien entre cholestérol et maladies cardiovasculaires. Ces dernières années, les études avec les statines ont permis de bien montrer l'efficacité de cette classe de médicaments sur la baisse du LDL-C, aboutissant à une réduction du risque cardiovasculaire. La cible thérapeutique en matière de prévention est l'abaissement du taux de LDL-C à des valeurs dépendant du niveau de risque [1].

Surcharge pondérale, obésité

Il existe un lien entre le surpoids, l'obésité et les maladies cardiovasculaires (risque plus faible pour un IMC entre 20 et 25 kg/m^2, perte de poids recommandée si le tour de taille excède 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme). Mais l'effet de l'obésité en tant que facteur de risque isolé sur le risque cardiovasculaire reste débattu en raison de facteurs confondants. Il existe en effet un lien entre le surpoids et l'insulinorésistance, l'hypertension, la sédentarité et la dyslipidémie.

Activité physique

De nombreuses études ont montré une puissante relation inverse entre le niveau d'activité physique et la mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité toute cause [8]. La pratique régulière d'une activité physique, qui n'a pas besoin d'être du sport au sens propre du terme, apporte un bénéfice considérable sur la PA, la surcharge pondérale, en améliorant le profil lipidique (baisse du CT et du LDL-C, augmentation du HDL-C).

Nutrition

La nutrition joue un rôle important dans la prévention cardiovasculaire et un apport calorique trop important doit être évité. En revanche, le type d'alimentation optimal reste débattu, en particulier concernant

la proportion de lipides et les graisses saturées. Il apparaît néanmoins clairement aujourd'hui qu'un apport trop important de sucres, et en particulier de sucres rapides, est particulièrement délétère. Plusieurs types de régimes ont été proposés et le régime méditerranéen semble actuellement un des plus pertinents.

Évaluation du risque – Échelle de risque

Comme le montre le tableau 3.1, il existe actuellement de nombreux calculateurs de risque disponibles dont les principaux reposent sur les études de Framingham aux États-Unis ou le système SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) de la Société européenne de cardiologie (ESC) (fig. 3.1) [1]. L'un des éléments essentiels pour une évaluation pertinente du risque est d'utiliser un calculateur mis au point sur des données recueillies au sein d'une population à laquelle appartient l'individu lui-même. On sait en effet qu'il existe en Europe un gradient nord-sud et est-ouest avec une prévalence plus élevée des maladies cardiovasculaires dans les pays du nord de l'Europe par rapport à ceux du pourtour méditerranéen, et une prévalence plus élevée dans les pays de l'est que dans ceux de l'ouest.

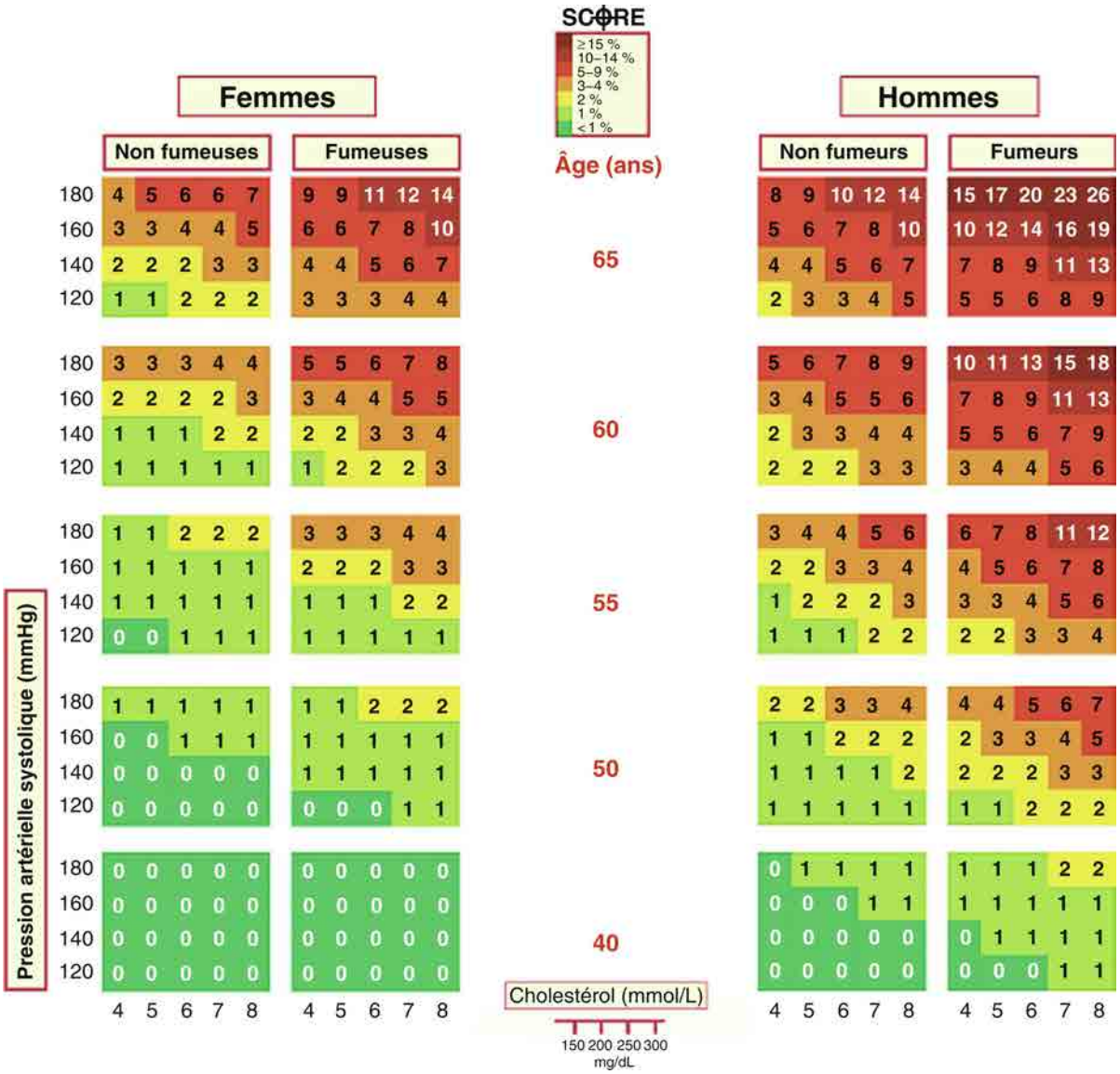


FIG. 3.1 Échelle SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) de l'ESC dans les pays à bas risque [1].

Comment utiliser le tableur SCORE pour évaluer le risque cardiovasculaire chez les sujets asymptomatiques ?	Tableur de risque relatif	Estimation du risque en utilisant SCORE
1. Utiliser le tableur de risque bas pour l'Allemagne, Andorre, l'Autriche, la Belgique, Chypre, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, l'Islande, l'Irlande, Israël, l'Italie, le Luxembourg, Malte, Monaco, La Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, Saint-Marin, la Slovénie, la Suède et la Suisse. Utiliser le tableur de risque élevé pour les autres pays européens. Parmi eux, certains sont à risque très élevés et le tableur peut sous-estimer ce risque. Cela inclut l'Arménie, l'Azerbaïdjan, la Biélorussie, la Bulgarie, la Géorgie, le Kazakhstan, le Kyrgyzstan, la Lettonie, la Lituanie, la Macédoine, la Moldavie, la Russie, l'Ukraine et l'Ouzbékistan. 2. Trouver la cellule la plus proche pour l'âge du sujet, son cholestérol et ses valeurs de pressions artérielles, en gardant à l'esprit que le risque peut être plus élevé si la personne s'approche de l'âge, du cholestérol ou de la pression artérielle supérieure. 3. Rechercher la case adaptée. 4. Établir le risque d'accident cardiovasculaire fatal à 10 ans.	Noter qu'un risque cardiovasculaire total bas chez un sujet jeune peut cacher un risque relatif élevé ; cela peut être expliqué à la personne en utilisant le tableur de risque relatif. Avec l'avancée en âge, un risque relatif élevé se transforme en un risque total élevé. Plus de conseils hygiénodiététiques peuvent être nécessaires chez ces sujets. Ce tableur se réfère à un risque relatif et non à un pourcentage de risque, de sorte qu'une personne à l'angle supérieur droit a un risque 12 fois plus élevé qu'une autre à l'angle inférieur gauche. Une autre approche pour expliquer le risque à des sujets jeunes est d'utiliser l'âge de risque cardiovasculaire par exemple sur le tableur de risque élevé, un homme de 40 ans fumeur et hypertendu a un risque de 4 % qui est le même que celui d'un sujet de 65 ans sans facteur de risque, si bien qu'il a un âge de risque de 65 ans. Cet âge peut être diminué en réduisant les facteurs de risque cardiovasculaires.	Ces tableurs doivent être utilisés à la lumière des connaissances et du jugement du médecin, en particulier en fonction des conditions locales. Comme pour toutes les autres estimations de risque, le risque peut être surestimé lorsque la mortalité cardiovasculaire diminue et sous-estimé lorsqu'elle augmente. À un âge défini, le risque apparaît inférieur chez la femme par rapport à l'homme. Cependant, l'examen des tableurs montre que le risque de la femme de 60 ans est voisin de celui d'un homme de 50 ans. Le risque peut être plus élevé qu'il n'est indiqué sur le tableur en cas de : – sédentarité ou obésité, en particulier obésité centrale ; – antécédent familial de maladie cardiovasculaire prématurée ; – isolement social ou minorité ethnique ;

		– diabète. Le tableur SCORE ne doit être utilisé que chez les personnes avec un diabète de type 1 sans lésion des organes cibles. Les autres diabétiques sont déjà à risque très élevé ; – patients avec un HDL-cholestérol bas ou des triglycérides élevés, fibrinogène, apoprotéine LP(a) élevés, qui sont à risque accru, ainsi que ceux avec une CRP élevée ; – sujet asymptomatique avec athérosclérose infraclinique, par exemple une plaque à l'échographie ; – insuffisance rénale modérée ou sévère (DFG < 60 mL/m^2).

Évaluation du risque cardiovasculaire en France

En France, l'HAS recommande (2017) l'évaluation du risque cardiovasculaire selon l'échelle SCORE de l'ESC. Cette échelle tient compte des deux puissants facteurs de risque non modifiables que sont l'âge et le sexe. Elle prend en compte, parmi les facteurs modifiables, le tabagisme, la pression artérielle et le taux de cholestérol total. Il est important de noter que cette échelle donne une indication du risque de décès à 10 ans d'une maladie cardiovasculaire et non pas, comme d'autres échelles (Framingham, etc.), des taux d'événements cardiovasculaires. Ce choix a été fait par l'ESC car la définition des événements cardiovasculaires est plus difficile que celle d'un décès proprement dit. On peut estimer que le risque d'événement cardiovasculaire est environ trois fois plus important que celui de décès. Cette échelle SCORE existe à l'échelon européen pour deux groupes de pays, ceux à bas et à haut risque (la France appartient aux pays à bas risque). Ce SCORE a donc le grand avantage d'avoir été établi sur des données épidémiologiques recueillies sur des populations européennes où l'on rencontre les spécificités des différents pays. Il comporte néanmoins un certain nombre d'inconvénients. Il ne décrit pas suffisamment précisément le risque en fonction des territoires. On sait par exemple qu'en France, le niveau de risque cardiovasculaire est plus élevé dans le Nord – Pas-de-Calais ou en Alsace qu'il ne peut l'être dans le sud. Ce score ne tient pas compte de l'origine ethnique et il ne s'adresse qu'aux personnes âgées de 40 à 65 ans.

Pathologies associées au risque cardiovasculaire

Deux pathologies sont très fortement associées aux maladies cardiovasculaires : le diabète [9] et l'insuffisance rénale. Ces deux pathologies sont d'ailleurs à prendre en compte à titre systématique. La stratégie d'évaluation du risque selon l'ESC est décrite dans le tableau 3.2. Ce tableau tient compte, d'une part, du risque évalué par l'échelle SCORE en termes de décès à 10 ans et, d'autre part, de la présence de pathologies avérées cardiovasculaires, rénales ou diabétiques :

- est considérée comme sujet à très haut risque toute personne avec une maladie cardiovasculaire documentée (infarctus, revascularisation coronaire, revascularisation artérielle périphérique, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, anévrisme aortique ou artérite oblitérante des membres inférieurs). La mise en évidence d'une plaque coronaire ou carotidienne correspond à une situation de très haut risque, ce qui n'est pas encore avéré, par exemple, pour l'épaisseur intima – média ;
- sont aussi considérés comme à très haut risque les patients avec un diabète associé à une atteinte d'organe cible ou ceux ayant une insuffisance rénale sévère ;
- sont considérés comme à haut risque (SCORE entre 5 et 10 %) ceux ayant un facteur de risque unique particulièrement élevé ainsi que les diabétiques de type 1 jeunes sans autre facteur majeur associé. Les insuffisants rénaux présentant une atteinte modérée de leur débit de filtration glomérulaire sont placés aussi dans ce niveau de risque.

Tableau 3.2

Catégories de risque cardiovasculaire.

Très haut risque	Sujets avec l'un des éléments suivants : – maladie cardiovasculaire documentée, clinique ou sans équivoque sur l'imagerie – maladie cardiovasculaire clinique documentée comprenant un antécédent d'infarctus du myocarde, un syndrome coronarien aigu, une revascularisation coronaire et d'autres procédures de revascularisation artérielle, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire, un anévrisme de l'aorte et l'artérite oblitérante des membres inférieurs – maladie cardiovasculaire documentée sans équivoque sur l'imagerie comprenant une plaque coronaire angiographique ou en échographie carotidienne. Cela n'inclut **pas** l'augmentation de certains paramètres tels que l'épaisseur intima – média de l'artère carotide – diabète avec des dommages des organes cibles tels que protéinurie ou avec un facteur de risque majeur tel que le tabagisme, une hypercholestérolémie marquée ou hypertension marquée – insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2) – SCORE ≥ 10 %
Haut risque	Sujets avec : – facteurs de risque uniques nettement élevés, cholestérol total > 8 mmol/L (> 310 mg/dL) (par exemple dans l'hypercholestérolémie familiale) ou hypertension artérielle ≥ 180/110 mmHg – la plupart des autres personnes atteintes de diabète à l'exception des jeunes avec un diabète de type 1 et sans facteurs de risque majeurs pouvant être à risque faible ou modéré – insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 mL/min/1,73 m^2) – SCORE ≥ 5 % et < 10 %
Risque modéré	SCORE ≥ 1 % et < 5 % à 10 ans De nombreux sujets d'âge moyen appartiennent à cette catégorie
Bas risque	SCORE < 1 %

DFG : débit de filtration glomérulaire ; SCORE : score calculé selon Piepoli et al. (*cf.* fig. 3.1) [1].

Adapté de [1].

Autres marqueurs de risque

La stratégie actuelle d'évaluation du risque cardiovasculaire fondée sur ces calculateurs, et en particulier le score européen, a l'intérêt d'être robuste et facilement applicable. On sait néanmoins que cette méthode ne prend pas en compte tous les facteurs de risque de façon pertinente. Dans l'attente de prise en compte des autres marqueurs de risque dans ces calculateurs, il revient au praticien d'adapter son évaluation et sa stratégie en fonction de sa propre analyse, notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque génétiques et en particulier des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires très marqués qui, à l'évidence, augmentent le risque individuel.

En revanche, ces méthodes ne prennent pas en compte les facteurs économiques et psychosociaux. On sait en effet que les catégories socioprofessionnelles les plus défavorisées ont un niveau de risque bien plus élevé que les classes aisées. Et le stress psychosocial est clairement un puissant facteur de risque cardiovasculaire même s'il reste difficile à évaluer sur le plan méthodologique et statistique.

D'autres marqueurs de risque urinaires ou sanguins ont été proposés comme la PCR ultrasensible mais dont l'utilisation en pratique courante reste pour l'instant difficile.

On peut distinguer aussi un certain nombre de paramètres qui ne sont plus des facteurs de risque mais des signes d'atteinte préclinique comme le score calcique évalué en scanner, la présence de plaques carotidiennes non sténosantes (échographie et scanner), l'index de pression systolique entre membres supérieurs et

inférieurs, l'épaisseur intima – média carotidienne évaluée en échographie ou la vélocité de l'onde de pouls. Les travaux sont en cours et il est probable qu'un ou plusieurs de ces facteurs seront à l'avenir intégrés dans la stratégie d'évaluation.

D'autres pathologies doivent absolument être prises en compte. On sait que la présence des maladies cardiovasculaires est plus élevée dans certaines maladies auto-immunes ou chez des patients ayant été traités pour un cancer. Une attention particulière doit donc leur être accordée. Le syndrome d'apnée du sommeil, lié au surpoids, est associé à l'hypertension artérielle et aux maladies cardiovasculaires.

Risque cardiovasculaire et populations particulières

L'évaluation du risque cardiovasculaire proposée par l'ESC n'est pas toujours pertinente pour des groupes particuliers qui n'ont pas été inclus dans les études épidémiologiques ou analysés spécifiquement. C'est particulièrement vrai pour des sujets jeunes ou de moins de 40 ans qui auraient des antécédents familiaux marqués ou bien l'un ou l'autre facteur de risque cardiovasculaire particulièrement marqué.

Les difficultés concernent également les personnes plus âgées, notamment au-delà de 65 ans. L'échelle SCORE montre bien qu'au-delà de cet âge, de nombreuses personnes ont un niveau de risque cardiovasculaire élevé en termes de décès à 10 ans. Les stratégies de prévention à cet âge sont très délicates à mettre en œuvre, en particulier en termes d'objectif cible pour la maîtrise des facteurs de risque et de mesures thérapeutiques.

Chez les femmes, qui sont globalement à risque plus faible que les hommes, une attention particulière doit être apportée à certaines situations qui peuvent conduire à un risque cardiovasculaire plus élevé : prééclampsie ou chiffres tensionnels très élevés lors de la grossesse, accouchement prématuré, ou bien des pathologies de type ovaires polykystiques [10].

Conclusion

L'évaluation individuelle du risque cardiovasculaire doit faire partie de la stratégie systématique d'évaluation des patients par tout cardiologue. Cette analyse est indispensable pour transmettre au patient une information adaptée et pour guider les moyens mis en œuvre. Les calculateurs de risque comme l'échelle SCORE de l'ESC sont très utiles mais cela ne dispense pas les cliniciens d'un raisonnement spécifique tenant compte des caractéristiques de chaque patient. Les efforts soutenus et coordonnés des autorités de tutelle et de la communauté cardiologiques sont indispensables pour réduire le fléau des maladies cardiovasculaires.

Bases nutritionnelles de la prévention cardiovasculaire

Jean-Michel Lecerf

Le rôle de la nutrition dans la santé cardiovasculaire est considérable. La majeure partie des maladies cardiovasculaires est le plus souvent consécutive à l'athérosclérose et la thrombose. Les causes de l'athérosclérose sont multiples. Le rôle de plusieurs facteurs de risques, souvent intriqués, est bien établi : les anomalies du métabolisme lipidique, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, la sédentarité, le stress. Une partie de ces facteurs de risque est associée à une surcharge pondérale ou à une obésité à prédominance abdominale. La nutrition intervient directement ou indirectement, au moins en partie, dans la survenue de ces facteurs de risque, c'est dire son importance.

Physiopathologie

L'athérosclérose est un processus pathologique lent qui s'installe sur des années. Il correspond à la constitution d'une plaque d'athérome contenant des macrophages remplis de cholestérol (cellules spumeuses) et des cellules inflammatoires, surmontée d'une chape. Cette athérosclérose conduit au rétrécissement du diamètre endoluminal, mais n'altère le flux sanguin que pour un rétrécissement de plus de 50 % et/ou lors d'efforts. Cette plaque, qui débute par une strie lipidique puis un noyau lipidique, pose peu de problèmes tant qu'elle est stable. Une plaque instable, très inflammatoire, peut aboutir à une rupture

de l'endothélium, réalisant une brèche, conduisant à une agrégation plaquettaire et à la constitution d'une thrombose, responsable d'une obstruction aiguë totale ou partielle. L'athérosclérose est un processus lent, tandis que la thrombose survient de façon très rapide.

La physiopathologie de la formation de la plaque, actuellement admise, débute par le passage, par transcytose, des LDL dans l'espace sous-endothélial ou *intima* où, dans certaines conditions, elles vont s'oxyder. Cette oxydation *a minima* des LDL conduit à plusieurs événements : l'attraction de monocytes *via* des facteurs de migration, la multiplication de cellules musculaires lisses, une altération de l'endothélium car les LDL oxydées sont cytotoxiques, et surtout une captation par une voie non récepteur régulée des LDL oxydées par les monocytes, transformés en macrophages. La composante inflammatoire de la plaque, l'altération de l'endothélium, d'autres agressions pariétales, telles que l'hypertension artérielle conduisent à une rupture de plaque et à un accident thrombotique. L'oxydation des LDL semble donc une étape clé dans ce processus. Elle dépend de nombreux facteurs dans lesquels la nutrition est impliquée de façon non exclusive cependant. Des LDL élevées sont plus susceptibles de s'oxyder tandis que leur baisse a l'effet contraire. La para-oxanase transportée par les HDL a un effet antioxydant. Le déficit en antioxydants des LDL (vitamine E, polyphénols, caroténoïdes, etc.), leur contenu en acides gras poly-insaturés, un indice glycémique élevé, un niveau élevé de produits de Maillard, le tabagisme sont des facteurs de stress oxydatif. La petite taille des LDL les rend plus oxydables. Celle-ci est liée à l'excès de triglycérides, en raison des altérations de la cascade hépatique, liée à une insulinorésistance, le tout du fait d'une surcharge pondérale abdominale dans le cadre d'un syndrome métabolique. L'insulinorésistance est elle-même liée au surpoids mais aussi à une inflammation systémique bas grade, favorisée par des facteurs métaboliques et nutritionnels et par une dysbiose du microbiote intestinal générant le passage de résidus bactériens (LPS) qui se lient au récepteur TRL_4 et stimulent la production de cytokines inflammatoires.

Enfin, on estime qu'environ 50 % de la mortalité coronarienne sont liées à la mort subite post-infarctus, essentiellement due à des troubles du rythme. Les acides gras oméga-3 pourraient jouer un rôle à ce niveau *via* un effet stabilisant de membrane.

Épidémiologie

À côté de la physiopathologie (ici très simplifiée), l'épidémiologie a apporté des éclairages considérables dans la compréhension du rôle de la nutrition dans la survenue des maladies cardiovasculaire, notamment ischémiques, c'est-à-dire des accidents coronariens et des accidents cérébrovasculaires ischémiques. Notons que les facteurs de risque et les facteurs nutritionnels diffèrent entre ces deux localisations.

Il est important de bien connaître et de comprendre les limites de l'épidémiologie selon le type d'étude. On distingue les études d'observation et les études d'intervention.

Études écologiques

Elles comparent la morbimortalité selon des modes de vie ou des apports alimentaires entre des pays ou des régions différentes et sont très insuffisantes car elles n'enregistrent pas toujours les données individuelles, mais surtout ne tiennent pas compte des multiples facteurs confondants. L'étude des 7 pays, qui a longtemps imposé ses conclusions de façon hâtive, est une étude écologique sur 11 000 sujets de 16 pays ou régions, mais a enregistré les données individuelles pour un petit effectif d'environ 500. En choisissant *a posteriori* 7 pays parmi les 16, les auteurs ont biaisé les résultats, d'autant qu'à l'époque ni les acides gras trans, ni les deux familles d'acides gras poly-insaturés n'étaient identifiés. De plus, une partie des glucides des aliments gras et sucrés étaient assimilés aux acides gras saturés. C'est dire aussi l'importance de la validité des enquêtes et des tables de composition alimentaires.

Études de migration

Les études de migration, telles que la *Ni Hon San Study* des Japonais migrants aux États-Unis, sont très instructives car elles associent changements de mode de vie et de morbimortalité et permettent d'éliminer les facteurs constitutionnels (génétiques) des individus, et donc des populations. Mais les changements de mode de vie ne concernent pas que l'alimentation.

Études cas-témoins

Ce sont les plus simples mais les plus sujettes à discussion car elles reflètent le statut nutritionnel et les apports alimentaires actuels alors que la pathologie s'est constituée des années auparavant. De plus, les patients atteints d'une maladie coronarienne modifient souvent leurs habitudes de vie après un accident.

Études prospectives

Ce sont sans aucun doute les plus instructives mais elles sont bien plus complexes, coûteuses et longues à mener que les études cas-témoins. Elles ont l'avantage d'enregistrer les habitudes de vie d'un très grand nombre de sujets, puis de les suivre un certain nombre d'années : 10, 20, 30 ans ou plus. Leur qualité vient aussi du nombre d'enquêtes alimentaires tout au long du suivi. On dispose aujourd'hui d'un très grand nombre d'études prospectives, dites de cohorte, dans le monde. Elles ont l'avantage d'analyser la globalité de l'alimentation. Au sein des études prospectives, il faut citer les études de substitution qui sont des calculs théoriques permettant de prédire le risque lié à la substitution d'un nutriment par un autre.

Études d'intervention

Elles représentent la deuxième grande catégorie d'études. Souvent considérées comme le type d'étude conclusive, en réalité elles peuvent souffrir de nombreux biais : le double aveugle, mis à part pour les compléments alimentaires et quelques aliments (œufs, corps gras), étant pratiquement impossible. L'aliment ou le nutriment testé doit être administré suffisamment longtemps, dans une population susceptible d'en être bénéficiaire (par exemple déficitaire en oméga-3), les marqueurs doivent être pertinents, biologiques ou cliniques, etc., à des niveaux d'apport suffisants, pendant une durée suffisante. Le nutriment candidat ne résume pas l'aliment car le bénéfice peut dépendre de l'effet matrice et d'autres constituants de l'aliment. Autrement dit, l'absence d'effet ne veut pas dire qu'il n'y en a pas, mais que dans les conditions de l'étude, on ne l'a pas vu. Les études cliniques (d'intervention) sont des études expérimentales visant à confirmer un mécanisme et, en ce sens, elles sont intéressantes.

Rôle de l'alimentation

De façon didactique, nous pourrions le découper en fonction de cibles physiopathologiques : le rôle de l'alimentation dans le métabolisme des lipides, de l'inflammation, de l'agrégation plaquettaire par exemple, mais cela nous a semblé lourd à présenter. Nous préférons, de façon tout aussi arbitraire, passer en revue les effets des nutriments, puis des aliments pour aller vers une vérité de plus en plus concrète ; c'est-à-dire celle des modes (au sens masculin) alimentaires.

Nutriments

Acides gras saturés

Dans la mesure où l'athérosclérose est une maladie dans laquelle les lipides sont impliqués, il est naturel que l'on se soit tourné vers les acides gras.

Le raccourci acides gras saturés = cholestérol LDL et donc acides gras saturés = athérosclérose (puisque le cholestérol LDL est un facteur admis et réel de l'athérosclérose quoique non exclusif) a longtemps été le dogme qui prévalait [11].

Les acides gras saturés, dont la nature et les origines sont multiples, élèvent le cholestérol LDL : les acides gras C12 : 0 (acide laurique), C14 : 0 (acide myristique), C16 : 0 (acide palmitique) sont les plus hypercholestérolémiants. Ils élèvent également le cholestérol HDL. L'étude des 7 pays avait confirmé la relation entre les acides gras saturés et le cholestérol plasmatique ; elle avait surtout montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'apport lipidique total et le risque cardiovasculaire. Quant à la relation entre acides gras saturés et risque cardiovasculaire, ne témoignait-elle pas surtout de modes alimentaires extrêmement différents ? Les États-Unis où la consommation de viande est extrême, les pays méditerranéens tels que la Grèce avec, à l'époque, un régime méditerranéen, la Finlande avec un régime riche en lipides mais pauvre en aliments végétaux. Très tôt, des études ont suggéré que la situation française était paradoxale avec un apport lipidique et en graisses saturées élevé mais une faible incidence de la mortalité par cardiopathies ischémiques. En 2010, une méta-analyse des études prospectives [12] n'a pas retrouvé de lien entre apport en acides gras saturés et événements ou mortalité cardiovasculaires, ce qui a été confirmé par d'autres revues et méta-analyses. En réalité, l'effet des acides gras saturés dépend des aliments qui les fournissent, ce qui traduit l'effet matrice, attesté par exemple par le fait qu'à même apport en graisses saturées, la consommation de viande rouge est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire alors que les produits laitiers sont corrélés à sa diminution. Cet effet dépend aussi bien sûr du style alimentaire global.

Acides gras mono-insaturés

Les acides gras mono-insaturés (AGMI) ont un effet modeste de baisse du cholestérol LDL et d'élévation du cholestérol HDL. Sur le plan cardiovasculaire, il n'a jamais été possible d'établir clairement un bénéfice

des AGMI, probablement en raison de la diversité des sources. Ainsi, très récemment, il a été montré que les AGMI d'origine animale étaient associés à un risque coronarien accru alors que c'était l'inverse pour les AGMI d'origine végétale, ce qui traduit à nouveau l'importance de l'effet matrice [13]. Ainsi, de très nombreuses études sont en faveur d'un effet bénéfique de l'huile d'olive sur de nombreux marqueurs intermédiaires du risque cardiovasculaire. Cependant, ces effets disparaissent s'il s'agit d'une huile d'olive raffinée. L'environnement insaponifiable de l'huile d'olive et ses polyphénols sont responsables de ce bénéfice. Il pourrait s'agir d'un des facteurs impliqués dans l'effet extrêmement favorable du régime méditerranéen sur le risque cardiovasculaire.

Acides gras poly-insaturés

L'analyse des études épidémiologiques reste complexe. Ainsi les effets des nutriments ont souvent été étudiés dans les études prospectives en réalisant des substitutions, *via* des calculs, sur la mortalité cardiovasculaire ou sur les événements cardiovasculaires. Une revue systématique récente a montré que la substitution des acides gras saturés par les AGMI était associée à une réduction de 11 % de la mortalité cardiovasculaire, moindre que celle obtenue par substitution par les poly-insaturés (19 % de réduction) [14]. En revanche, la substitution des acides gras saturés par les AGMI avait le même effet que leur substitution par les acides gras poly-insaturés sur les événements cardiovasculaires. Alors que la substitution des acides gras saturés par des glucides n'induit pas d'effet favorable, au contraire, la question des acides gras poly-insaturés a été l'objet de nombreuses controverses.

Les études d'intervention menées dans les années quatre-vingt consistaient en une diminution drastique des acides gras saturés et en une augmentation très importante de l'acide linoléique, acide gras poly-insaturé oméga-6 (C18 : 2n-6). La plupart n'ont pas montré de bénéfice. Sur le long terme, au moins trois d'entre elles ont même montré une augmentation de la mortalité ou des événements cardiovasculaires. À tort, on a considéré que du fait de leur effet pro-inflammatoire et malgré un effet favorable sur le cholestérol LDL, les oméga-6 étaient délétères. C'est vraisemblablement leur excès qui est en cause. Ceci reste discuté et les études de substitution des acides gras saturés par les acides gras poly-insaturés sont bénéfiques sur la mortalité cardiovasculaire. En revanche, des études d'intervention comprenant à la fois des oméga-6 et des oméga-3 ont permis d'obtenir une diminution de la mortalité et de la morbidité coronarienne [15], ce qui est confirmé par les études de substitution avec les acides gras oméga-3 de poisson.

La question des acides gras oméga-3 a été l'objet de très nombreux travaux. Il faut distinguer pour cela l'acide α-linolénique (C18 : 3n-3) et les acides gras oméga-3 à longue chaîne EPA (C20 : 5n-3), DPA (C22 : 5n-3) et DHA (C22 : 6n-3) apportés très majoritairement par le poisson et les huiles de poisson. Toutes les études prospectives ont montré qu'un apport élevé en acide gras oméga-3 à longue chaîne était associé à une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de la survenue des cardiopathies ischémiques. Les effets sont moins nets en ce qui concerne l'acide α-linolénique, mais les méta-analyses montrent également un effet favorable. Des études fondées sur les taux plasmatiques d'acide α-linolénique montrent aussi une diminution du risque de mort subite. Concernant les études d'intervention en prévention secondaire, la revue de Rizzo a mis en évidence le fait que jusqu'au milieu des années quatre-vingt-dix, elles étaient positives et ne l'étaient plus au-delà ; l'auteur suggère que le bénéfice a été affecté par l'irruption des statines et l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des coronariens [16].

L'intérêt des acides gras oméga-3 à longue chaîne dans la prévention secondaire passe par plusieurs mécanismes :

- le premier, bien établi, est lié à leur effet sur la plaque instable. Plusieurs études d'intervention ont bien montré qu'ils réduisaient la composante inflammatoire de la plaque, notamment au niveau carotidien [17], diminuant ainsi le risque de rupture de plaque et donc de thrombose ;
- leur effet antiagrégant plaquettaire contribue sans doute aussi à cet effet bénéfique sur les accidents coronariens aigus ;
- enfin, de nombreuses données sont en faveur de leur action antiarythmique, par un effet stabilisant de membrane des oméga-3, tant de l'acide α-linolénique que des acides gras à longue chaîne, pouvant rendre compte de leur effet bénéfique sur le risque de mort subite.

Les acides gras saturés en tant que tels ne sont pas responsables des maladies cardiovasculaires, ce qui ne signifie pas que la consommation excessive des aliments carnés qui en fournissent soit sans effet négatif. Leur substitution par les glucides n'est pas bénéfique et pourrait être délétère dans certains cas. Leur substitution partielle par les acides gras poly-insaturés est bénéfique à condition qu'elle comporte à la fois des oméga-6 et des oméga-3.

Acides gras trans

Les acides gras trans ont plusieurs natures et plusieurs origines. On distingue :

- les acides gras trans issus de l'hydrogénation ruménale, conduisant à la formation de l'acide ruménique puis de l'acide trans vaccénique ;
- les acides gras trans issus de plusieurs étapes de transformation des huiles lors de leur raffinage ou de leur chauffage, conduisant par exemple à l'acide lino-élaïdique : c'est une minorité. La majeure partie a longtemps été issue de l'hydrogénation catalytique partielle des huiles utilisées pour les saturer et donc élever leur point de fusion afin de les durcir. Sur les doubles liaisons restantes de ces huiles partiellement hydrogénées, apparaissent des doubles liaisons trans conduisant à l'acide élaïdique, isomère trans de l'acide oléique (cis) ou C18 : 1n-9 trans.

Tous les acides gras trans ont un double effet sur le cholestérol : augmentant le cholestérol LDL et réduisant le cholestérol HDL. Mais l'apport naturel en acide trans vaccénique (laitier) est trop faible pour obtenir un tel effet dans la réalité de nos modes alimentaires. Surtout, il a été démontré dans des études d'observation que la consommation des acides gras trans « industriels » était associée à une augmentation du risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas de la consommation des acides gras trans d'origine laitière.

Ceci a conduit les autorités et les industriels à utiliser d'autres moyens pour élever le point de fusion (et donc durcir) des huiles utilisées, par exemple pour la fabrication des margarines. Le recours à l'huile de palme, ou plutôt à des fractions d'huile de palme (stéarine de palme, oléine de palme), a permis de réduire considérablement la présence d'acides gras trans dans l'alimentation des Français.

Glucides

Une consommation élevée de glucides n'a pas, en soi, d'effet négatif sur la santé cardiovasculaire. Ceci à condition que leur consommation n'induise pas de prise de poids, c'est-à-dire que la balance énergétique ne soit pas excédentaire, donc que l'activité physique soit suffisante. Dans d'autres conditions, un apport élevé de glucides peut être responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire :

- lorsque les glucides ont un indice glycémique élevé (ce qui accentue l'insulinorésistance et le stress oxydatif) ;
- chez les sujets en surpoids, sédentaires et ayant un syndrome métabolique et/ou en cas d'apport excessif en fructose sous forme de saccharose ou de sirop glucose-fructose (HFCS) [18].

En effet, dans ces cas, la lipogenèse *de novo* à partir des glucides alimentaires, et particulièrement du fructose (libre ou lié au glucose dans le saccharose), induit une production accrue d'acide palmitique qui s'incorpore dans les triglycérides hépatiques, contribuant à la stéatose hépatique et à l'hypertriglycéridémie. En cas de syndrome métabolique, le tissu adipeux abdominal conduit à un afflux d'acides gras libres vers le foie, conduisant à la formation de VLDL particulièrement riches en triglycérides ($VLDL_1$). Ceci, en cas d'insulinorésistance (liée au surpoids et favorisée par l'excès de fructose), entraîne une diminution de la voie catabolique physiologique car la lipoprotéine lipase, impliquée dans cette voie catabolique, est insulinosensible. Ainsi, au lieu d'aboutir à des LDL (issues des $VLDL_2$, puis des IDL) de grande taille, on aboutit à des LDL de petite taille, riches en triglycérides petits et denses. Les VLDL riches en triglycérides, induisent alors une augmentation des échanges, *via* la CETP, entre les triglycérides des VLDL et le cholestérol des HDL. Ainsi, les HDL perdent du cholestérol et s'enrichissent en triglycérides. D'un côté, les HDL deviennent peu fonctionnelles et de l'autre, les LDL petites et denses sont oxydables, se lient moins bien aux récepteurs aux LDL, s'accumulent et deviennent athérogènes. Ceci a parfaitement été démontré expérimentalement. Ainsi les LDL de type B (petites et denses) sont corrélées à la fois aux triglycérides plasmatiques et à l'apport glucidique et inversement à l'apport lipidique. Des études d'observation ont bien montré que chez les coronariens, notamment en cas de syndrome métabolique, la progression de l'athérosclérose était plus importante lorsque l'apport glucidique est élevé et l'apport lipidique faible [19], apparemment paradoxal.

Protéines

Bien que des études épidémiologiques aient mis en évidence une association entre apport élevé en protéines animales et risque cardiovasculaire, aucune donnée mécanistique ne soutient cette hypothèse. Il semble bien

que ceci soit lié à l'apport excessif en viande. De même, il n'est pas établi que les protéines végétales en soi, excepté celles du soja, soient protectrices ; leur bénéfice apparent serait lié aux aliments qui les portent et au mode alimentaire associé. Cependant, certaines protéines végétales, comme le soja et le lupin, exercent un effet hypocholestérolémiant caractérisé grâce à des protéines spécifiques 7S qui augmentent l'activité des récepteurs aux LDL, et donc diminuent le cholestérol LDL.

Cholestérol alimentaire

Pendant longtemps, le cholestérol alimentaire a été montré du doigt car faisant partie de l'équation de Keys établissant une relation entre acides gras, cholestérol plasmatique total, LDL et HDL. Mais à part des apports très élevés en cholestérol alimentaire liés à une consommation excessive de produits animaux (il est présent dans les produits carnés, les œufs, le poisson, les produits laitiers), les études ne montrent pas de lien entre le cholestérol alimentaire et le risque cardiovasculaire. Le cholestérol alimentaire est en effet fortement régulé : lorsque les apports augmentent, l'absorption diminue ; lorsque l'absorption baisse, la synthèse augmente et vice-versa, afin de maintenir stable le cholestérol tissulaire et plasmatique.

Toutefois, pour des raisons encore inconnues, plusieurs études ont montré qu'un apport élevé en cholestérol alimentaire était associé à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques.

Chez les sujets hypercholestérolémiques, il faut rester prudent, notamment chez les hyperabsorbeurs.

Phytostérols

Les phytostérols sont des stérols végétaux, présents dans les oléagineux, les huiles vierges, certains légumes, le soja, etc. Ils entrent en compétition avec le cholestérol alimentaire au niveau de micelles endoluminales, s'opposant à son absorption. Ceci réduit donc la fourniture de cholestérol au niveau hépatique, ce qui entraîne une augmentation des récepteurs aux LDL et donc une diminution du cholestérol LDL d'environ 10 % pour 2 à 3 g d'apport en phytostérols. Cette dose ne peut être apportée que par des aliments enrichis. Elle entraîne aussi une élévation des phytostérols plasmatiques, variable selon les sujets, notamment selon qu'ils sont hyperabsorbeurs ou non, ce qui dépend en partie du polymorphisme de ABC GS/G8, système chargé de rejeter les phytostérols [20]. Or, plusieurs études épidémiologiques montrent que les sujets qui ont spontanément des valeurs élevées en phytostérols plasmatiques ont un risque cardiovasculaire accru (indépendamment de la prise de produits enrichis). D'autres études ne le montrent pas. En outre, les études d'intervention ne montrent aucun effet bénéfique sur les autres marqueurs de risque cardiovasculaires. De plus, un apport élevé diminue les valeurs plasmatiques de plusieurs caroténoïdes. Enfin, il n'existe aucune étude d'intervention ayant montré une régression de plaque ou une diminution de risque. De sorte qu'aujourd'hui, leur consommation n'est plus recommandée en prévention cardiovasculaire.

Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont un monde extrêmement vaste et diversifié, classé en fibres solubles et insolubles, cellulosiques et non cellulosiques, fermentescibles et non fermentescibles. Globalement, leur effet sur la santé cardiométabolique est bénéfique. Les hémicelluloses, fibres solubles, telles que les bêta-glucanes (de l'orge ou de l'avoine surtout), ont un effet hypocholestérolémiant en diminuant la réabsorption des acides biliaires, en réduisant donc la récupération hépatique du cholestérol *via* le cycle entérohépatique, ce qui conduit à une augmentation de l'activité des récepteurs aux LDL et de la captation des LDL. Les fibres fermentescibles, que l'on peut qualifier de prébiotiques, contribuent à la diversité du microbiote et donc à son équilibre. Or, un « bon » microbiote diminue la perméabilité intestinale et le passage systématique du LPS impliqué dans l'adiposité abdominale et dans l'inflammation postprandiale et de bas grade, elle-même facteur d'insulinorésistance.

Alcool

Les études épidémiologiques montrent une courbe en J avec le risque cardiovasculaire le plus bas pour une consommation de 10 à 20 g d'alcool et une augmentation au-delà de 30 g/j. La notion classique d'un risque plus élevé pour un apport nul est contestée car il pourrait s'agir du paradoxe des abstinents qui ont arrêté leur consommation. Bien que certaines données suggèrent que le vin rouge soit particulièrement associé à ce petit bénéfice, d'autres études ont montré le même effet pour la bière ! Le bénéfice serait particulièrement marqué en cas de prise en cours d'un repas.

Il est bien démontré cependant qu'une consommation excessive de boissons alcooliques est délétère, d'une part en favorisant un gain de poids, d'autre part en élevant la pression artérielle, en pouvant être à l'origine d'une cardiomyopathie alcoolique et enfin en favorisant les troubles du rythme. Le bénéfice d'une consommation modérée d'alcool serait lié à l'élévation du cholestérol HDL mais, bien que nette, il n'est

pas prouvé que cette élévation liée à l'alcool soit favorable. La consommation modérée d'alcool améliore l'insulinosensibilité et est associée à une diminution du risque de diabète. Enfin, et surtout, les polyphénols du vin (rouge surtout) et du xanthohumol de la bière (!) exercent un effet antioxydant très bien documenté *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*.

Vitamines

Vitamines antioxydantes

Elles sont essentiellement représentées par la vitamine E (4-tocophérols et 4-tocotriénols), le bêtacarotène précurseur de la vitamine A, et la vitamine C. La vitamine E exerce un effet antioxydant au niveau de la phase lipidique. Elle est transportée dans des lipoprotéines et donc dans les LDL. De très nombreuses études ont montré qu'elle réduisait l'oxydation des LDL. La vitamine C exerce un effet au niveau de la phase aqueuse et, surtout, permet la régénération de la vitamine E. Les études d'observation menées dans les années quatre-vingt-90 ont montré une association inverse entre les apports en vitamines E et C et le risque de cardiopathies ischémiques. Mais les études d'intervention avec une supplémentation en ces vitamines ont toutes failli à montrer une réduction de ce risque cardiovasculaire. Ceci peut être lié à plusieurs faits :

- la supplémentation n'a pas toujours été réalisée chez des sujets déficitaires ;
- le bénéfice ne serait pas lié seulement à ces vitamines mais au fait qu'elles sont apportées par des aliments qui ont d'autres bénéfices ou sont associés à des styles alimentaires bénéfiques.

Vitamines B9, B6 et B12

Un déficit en vitamines B9, B6 et/ou B12 induit une hyperhomocystéinémie. Or, celle-ci, surtout pour des valeurs élevées, est un facteur thrombogène. Une supplémentation réduit l'hyperhomocystéinémie si elle existe et si elle n'est pas génétique. Mais il n'a pas été prouvé jusqu'ici qu'elle réduisait le risque cardiovasculaire.

Minéraux

Calcium

Il est probablement bénéfique sur la santé cardiovasculaire. Il a un effet favorable sur le cholestérol LDL (en induisant la formation de savons calciques avec les acides gras saturés libres dans la lumière intestinale), et a un effet favorable sur le poids *via* de nombreux facteurs, notamment en augmentant l'oxydation lipidique. L'effet positif ou au moins neutre des produits laitiers sur le risque cardiovasculaire, malgré une teneur élevée en acides gras saturés, serait, en partie, lié au calcium. Mais d'autres constituants des produits laitiers peuvent intervenir dans cet effet.

Sodium

Son rôle passe par l'effet d'un apport élevé de chlorure de sodium (sel) sur la pression artérielle. Les études du rôle du sodium sur l'hypertension reposent sur des données épidémiologiques fortes, montrant à la fois le lien entre sodium et pression artérielle, sodium et risque cardiovasculaire dans les études d'observation, et la réduction de la pression artérielle et des événements cardiovasculaires dans les études d'intervention avec baisse des apports en sodium. Le régime alimentaire DASH, comportant à la fois une augmentation de l'apport en fruits et légumes (responsable d'un apport accru en potassium), en produits laitiers écrémés et une réduction de l'apport en sodium, a fait totalement ses preuves sur la santé cardiovasculaire [21]. Un apport élevé en sodium agit sur la vasodilatation endothélium-dépendante. Cependant, il existe une variabilité individuelle des effets du sodium liée à des facteurs génétiques.

Magnésium

De nombreuses études sont en faveur d'un bénéfice du magnésium par son effet favorable sur les troubles du rythme et sur la fonction ventriculaire.

Fer

Le fer est pro-oxydant. À ce titre, un apport élevé pourrait jouer un effet négatif sur le stress oxydatif, et donc sur les LDL oxydées. De plus, l'hyper-ferritinémie est souvent associée au syndrome métabolique et à l'insulinorésistance.

Sélénium et zinc

Ce sont deux nutriments ayant des effets favorables sur le stress oxydatif, en étant des constituants d'enzymes spécifiques à effet antioxydant.

Éléments non nutritifs

Ils sont innombrables (> 7 000).

- Les plus importants sont les polyphénols (flavonoïdes, flavonones, flavonols, isoflavones, anthocyanes), acides phénoliques et tanins. Ils sont présents dans les fruits et légumes, le cacao, le thé, le café, les huiles non raffinées (huile d'olive vierge), le vin, les épices, le soja, les oléagineux. Ils ont globalement un effet antioxydant. Les études épidémiologiques et expérimentales en faveur de leur intérêt dans la prévention cardiovasculaire sont très nombreuses. Mais il n'y a pas d'études d'intervention prouvant une réduction du risque cardiovasculaire, bien que de très nombreux travaux et études d'intervention montrent des effets sur des marqueurs intermédiaires.
- Les caroténoïdes sont une autre famille d'éléments non nutritifs très importants avec plus de 600 caroténoïdes dans la nature et plus de 30 ou 40 présents dans les tissus et dans le sang. Les plus importants sont les caroténoïdes xanthophylles : lutéine, zéaxanthine, lycopène, astaxanthine, cryptoxanthine, alpha et bêtacarotène. Ils exercent un effet antioxydant dans la phase lipidique, également transportés dans les lipoprotéines comme les vitamines liposolubles.
- Les nitrates des végétaux, en particulier des légumes, sont, paradoxalement, bénéfiques. En effet, ils sont des précurseurs de l'oxyde nitrique (NO), un puissant vasodilatateur. Il existe d'ailleurs une interaction favorable avec l'huile d'olive qui induit la formation de nitro-acide oléique, inhibiteur de la soluble époxy-hydrolase prolongeant l'effet vasodilatateur de l'acide cis époxy-eicosatriénoïque [22].

Aliments

Les aliments sont plus qu'une somme de nutriments en raison de l'effet matrice. De sorte que leurs effets sont plus complexes qu'apparemment. Il n'y a pas en soi d'aliments néfastes sur le risque cardiovasculaire, si ce n'est lorsque leur apport est inadéquat. D'autres aliments peuvent être qualifiés de protecteurs lorsque leur apport est suffisant pour avoir des effets bénéfiques.

Viande

Les études épidémiologiques ont clairement établi une association entre apport élevé en viande, en particulier en viande rouge, et risque de cardiopathies ischémiques, mais également risque de diabète de type 2. Les mécanismes invoqués sont multiples : apport en fer, facteur de stress oxydatif, apports en acides gras saturés et en cholestérol alimentaire. Mais on sait qu'il n'y a pas de lien entre apport en acides gras saturés et risque cardiovasculaire bien qu'il y existe un lien entre consommation de produits carnés et risque cardiovasculaire. Ce qui laisse à penser qu'il existe d'autres mécanismes. En particulier, on invoque fortement la formation de triméthylamine N-oxyde (TMAO) à partir de la carnitine de la viande *via* le microbiote et le métabolisme hépatique, le TMAO étant un composé très athérogène [23].

Œufs

Les œufs sont des aliments riches en protéines et en cholestérol alimentaire, en nombreuses vitamines et en minéraux ; ils ont une composition variable en acides gras selon l'alimentation de la poule. Leur consommation entraîne une augmentation très modérée du cholestérol total, LDL et HDL, sans augmentation du rapport LDL/HDL. Mise à part une consommation très excessive associée à des produits carnés et à des produits gras, et donc à une alimentation trop « riche », la consommation d'œufs n'est pas associée, malgré son apport en cholestérol alimentaire, à une augmentation du risque cardiovasculaire, excepté chez les diabétiques.

Charcuterie

Une consommation élevée de charcuterie est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, coronariennes et cérébro-vasculaires. Ceci semble lié aux mêmes mécanismes que ceux intervenant dans la consommation excessive de viande rouge. En outre, une consommation excessive de charcuterie augmente

les apports en sel, et donc le risque d'hypertension. Il faut cependant aussi considérer le style alimentaire associé car un certain nombre de grands consommateurs de charcuterie sont de « gros mangeurs », en surpoids, avec une consommation excessive de tabac et d'alcool associée à une faible consommation de légumes. Mais ceci ne peut être généralisé.

Poisson

La quasi-totalité des études d'observation cas-témoins et prospectives a mis en évidence le rôle bénéfique de la consommation de poisson sur la morbimortalité cardiovasculaire [24]. Il y a peu d'études d'intervention avec le poisson. L'étude DART, déjà ancienne, en prévention secondaire, comportait un groupe d'intervention à qui l'on demandait d'accroître sa consommation de poisson gras ou, le cas échéant, en acides gras oméga-3 à longue chaîne sous forme de triglycérides. Elle a permis d'obtenir une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 30 %. L'effet du poisson est habituellement attribué aux oméga-3, EPA et DHA, d'autant que plusieurs études d'observation ont souligné le bénéfice particulier du poisson gras. Cet effet ne serait que peu atténué par une teneur élevée en mercure. On ne peut pas non plus exclure le rôle positif du sélénium dont le poisson est une source intéressante, et qui a un effet antioxydant. D'autres données suggèrent le rôle de certains peptides fonctionnels du poisson tels que le BM-1, ayant un effet antiagrégant plaquettaire. Enfin certaines études sont en faveur de la perte du bénéfice du poisson avec des modes de cuisson ou de préparation inappropriés. Précisons que la conserve préserve parfaitement bien la teneur en acides gras oméga-3 des poissons (sardines, maquereaux, etc.).

Produits laitiers

Parmi les éléments du paradoxe français, c'est-à-dire malgré un apport élevé en acides gras saturés, une relative faible prévalence de cardiopathies ischémiques, il a été proposé que la consommation assez élevée de produits laitiers, notamment de fromages et de produits laitiers fermentés, pouvait jouer un rôle favorable. De nombreuses études et plusieurs méta-analyses ont clairement mis en évidence un effet bénéfique de la consommation de produits laitiers, en particulier au lait entier, sur la santé cardiovasculaire, notamment en établissant une corrélation inverse entre certains acides gras spécifiques de la matière grasse laitière (C15 : 0, C17 : 0, acide transpalmitoléique [C16 : 1n-7 trans], acide ruménique ou CLA) et infarctus du myocarde. D'autres études ont montré, « au pire », un effet neutre. Ceci passerait par le rôle intriqué du calcium, de certains acides gras spécifiques, des probiotiques tels que présents dans les produits laitiers fermentés (yaourt, fromages fermentés), des peptides fonctionnels, malgré la présence d'acides gras saturés (et du sodium pour le fromage) [25].

Beurre

Accusé de tous les maux, le beurre semble réhabilité en même temps que les acides gras saturés. Il convient cependant d'être prudent. Certes, il ne semble pas responsable, pas plus que les acides gras saturés (65 % de sa phase lipidique), des événements cardiovasculaires mais, d'une part il n'y a pas d'études d'intervention ayant montré un effet favorable du beurre sur le risque cardiovasculaire, et d'autre part un apport excessif pourrait déséquilibrer la ration lipidique et, bien sûr, élever le cholestérol LDL. On peut cependant considérer qu'il n'est pas nocif en quantité normale. En outre, l'acide myristique augmente l'activité de la delta-6-désaturase, conduisant aux acides gras oméga-3 à longue chaîne (EPA et DHA).

Huiles

Les huiles végétales exercent *a priori* un effet bénéfique en fonction d'une part de leur composition en acides gras et d'autre part de leur teneur en nutriments et éléments nutritifs à effet antioxydant (vitamine E, hydroxytyrosol et polyphénols de l'huile d'olive vierge). Les huiles riches en acide α-linolénique (colza, soja, germe de blé et noix surtout pour les huiles les plus courantes, le périlla et la cameline pour les moins courantes) sont particulièrement intéressantes, tandis que les huiles ayant un rapport oméga-6/oméga-3 très élevé (tournesol, maïs, pépins de raisin, carthame, arachide) sont probablement moins intéressantes dès lors que leur apport serait trop élevé.

Margarines

Tout dépend de leur composition qui est elle-même fonction de leur fabrication. L'hydrogénation catalytique partielle ayant été en grande partie abandonnée, la quasi-totalité des margarines de qualité, molles et diététiques ne contiennent pas d'acides gras trans. Plusieurs d'entre elles ont un rapport oméga-6/oméga-3 optimum, c'est-à-dire inférieur à 4 même si, pour des raisons technologiques, elles doivent avoir un apport en acides gras saturés de 25 à 30 %, provenant selon les produits de l'huile de palme, de coprah,

de karité, de palmiste, si elles ne recourent pas à l'hydrogénation partielle ou à l'hydrogénation totale d'une partie des huiles.

Oléagineux

Noix, amandes, noisettes sont associées dans plusieurs études épidémiologiques à un moindre risque cardiovasculaire [26]. Outre le fait qu'elles sont plus fortement consommées dans des modes alimentaires favorables, on peut incriminer l'apport en acide α-linolénique des noix et globalement une teneur élevée en acides gras insaturés, une présence de fibres alimentaires et un apport élevé en magnésium ou vitamines (E, B9, K, etc.). Plusieurs études ont montré un effet favorable des noix sur la dysfonction endothéliale.

Soja

Le soja jaune (*Glycine max*) est un oléagineux particulier. Il est consommé, après transformation, sous forme de jus de soja ou de tofu. Ce qui, pour le tofu, en fait un aliment majoritairement protidique, mais riche en isoflavones, phyto-œstrogènes ayant un effet antioxydant. Les études épidémiologiques sont en faveur d'un effet bénéfique de la consommation de soja sur le risque cardiovasculaire. Ceci pourrait être lié à la diminution du risque de diabète observé, à l'effet hypocholestérolémiant des protéines de soja, aux effets antioxydant des isoflavones. Mais récemment, une étude a mis en avant l'effet spécifique d'un soja fermenté consommé en Asie, le natto, fait de graines fermentées avec *Bacillus subtilis* et conduisant à la formation d'une enzyme fibrinolytique et associé à un effet très net sur le risque de syndrome coronarien aigu [27] !

Légumineuses

Les légumes secs sont des légumineuses, c'est-à-dire des végétaux riches en protéines. Ils contiennent également des glucides complexes, des fibres alimentaires, du fer et du magnésium. Il a été montré que globalement, la consommation régulière de légumes secs diminuait le risque de diabète grâce à l'index glycémique le plus bas de tous les aliments, réduisait le cholestérol total et LDL et était associée à une diminution du risque cardiovasculaire. Ces effets seraient cependant observés pour des apports élevés.

Céréales

Les céréales (blé, riz, avoine, orge, etc.) sont surtout une source de glucides complexes. Cependant, le pain a un index glycémique élevé. Les céréales complètes (non ou peu raffinées) sont une source de fibres alimentaires, de certains polyphénols (acide férulique, etc.), de minéraux, de vitamines B, de probiotiques (fructanes, xylanes) et, lorsque le germe est présent (pain intégral), de vitamine E et d'acide α-linolénique. Elles contribuent à l'équilibre alimentaire surtout quand elles sont complètes. Les bêta-glucanes, de l'avoine et de l'orge, ont un effet hypocholestérolémiant mais il n'y a pas de bénéfice raffiné sur le plan cardiovasculaire associé à une consommation élevée de céréales. Leur consommation peut être élevée sans inconvénient chez les sujets très actifs de poids normal.

Fruits et légumes

Cette famille d'aliments a des effets évidents sur la santé cardiovasculaire grâce à sa faible teneur énergétique, à sa richesse en fibres alimentaires, en potassium dont les effets opposés à ceux du sodium sur la pression artérielle sont bien démontrés, et à sa richesse en vitamine B9, en antioxydants (vitamine C, polyphénols et en caroténoïdes), et à sa teneur élevée en nitrates (betterave, salade, etc.).

Les études épidémiologiques d'observation sont formelles ; les études d'intervention faisant intervenir un apport élevé en fruits et légumes telles que DASH sont très positives.

Excepté sous forme de friture, la pomme de terre a toutes les propriétés des autres légumes, car c'est une bonne source de vitamine C, de polyphénols et de potassium.

Ail, oignon, échalote, ciboulette, poireaux

Cette famille de légumes a des traits particuliers. L'ail, en particulier, est une source d'allicine et de multiples composés chimiques qui en dérivent selon les modes de préparation (cru, cuit, écrasé, etc.). La tradition, mais aussi de nombreuses données expérimentales suggèrent un bénéfice cardiovasculaire passant peut-être par un effet antiagrégant plaquettaire et hypocholestérolémiant [28]. Des études cliniques sont en faveur d'une réduction des plaques d'athérome. Mais on manque d'études épidémiologiques et de preuves quant aux mécanismes impliqués et on ne connaît pas la dose efficace. Enfin, il manque de données sur la forme culinaire adéquate.

Herbes, épices, aromates

Autant la consommation de sel en excès est néfaste, autant l'utilisation d'herbes, d'épices et d'aromates semble bénéfique, d'abord parce qu'elle permet de réduire l'usage du sel. Ensuite, parce qu'il semble que ces produits aient des effets spécifiques liés à une multitude de composés non nutritifs. Les études expérimentales existent mais, là encore, les données épidémiologiques manquent et il n'y a pas de données sur les doses actives.

Cacao, thé, café

Le cacao et le thé sont extrêmement riches en catéchines, appartenant aux polyphénols. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont montré les effets vasculaires du cacao, s'opposant notamment à la dysfonction endothéliale. Les quantités efficaces, sous forme de chocolat noir, sont relativement modérées. Il en est de même pour le thé noir ou le thé vert. Quant au café, mis à part sa teneur en caféine, qui peut exercer un effet tachycardisant, il n'a pas d'effet défavorable cardiovasculaire.

Aliments sucrés et boissons sucrées

Chez un sujet actif et de poids normal, les aliments sucrés, en quantité normale, ne posent pas de problème. Dans les autres cas, en particulier en cas de surpoids et/ou de sédentarité, la consommation de sucres libres (ceux rajoutés par le fabricant, le cuisinier ou le consommateur) au-delà de 5 à 10 % de l'apport énergétique total favorise gain de poids, élévation de la glycémie, insulinorésistance, stress oxydatif, stéatose hépatique, hyperuricémie et hypertriglycéridémie. Le fructose (seul ou présent dans le saccharose ou les sirops de glucose-fructose issus du maïs hydrolysé [HFCS]) est particulièrement concerné. Les boissons sucrées posent un problème particulier car elles sont très souvent susceptibles d'entraîner un apport trop élevé en fructose et de déséquilibrer la ration car elles ne génèrent pas de compensation négative sur le repas suivant.

Régimes alimentaires

Régime occidental

Dans sa version caricaturale déséquilibrée, le régime occidental favorise les maladies cardiovasculaires. En effet, trop riche en sel, en viande rouge, en saccharose et en fructose, en graisses de mauvaise qualité, en aliments et boissons sucrées, en aliments hypertransformés, raffinés, appauvris, il est également beaucoup trop pauvre en aliments protecteurs, fruits et légumes frais, céréales complètes, légumes secs, poissons et fruits de mer, huiles végétales non raffinées. Associé à la sédentarité et au surpoids, c'est un facteur majeur de risque de survenue de maladies cardiovasculaires.

Régime végétarien

Il est associé à une forte diminution du risque de cardiopathies ischémiques malgré un déficit en oméga-3 à longue chaîne, excepté chez les pesco-végétariens, (induisant une augmentation du thromboxane A2) et malgré une hyperhomocystéinémie, surtout chez les végétaliens en raison du déficit en vitamine B12. Les études épidémiologiques sont cohérentes même si les populations étudiées (Adventistes du 7^{e} jour) sont particulières. Les bénéfices observés ne sont pas seulement liés à l'absence de viande et de produits carnés, mais à une part importante de produits végétaux, légumes secs, céréales complètes, fruits et légumes, oléagineux, soja, etc., contribuant à un apport accru en fibres alimentaires et protéines végétales, vitamines antioxydantes et vitamine B9. Les données mécanistiques montrent un effet favorable sur le microbiote, le stress oxydatif, la pression artérielle, l'insulinorésistance [29]. En revanche, c'est souvent un régime hyperglucidique générant une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-C et des LDL petites et denses. Ainsi, ce régime alimentaire n'est pas parfaitement équilibré, déficitaire en acide gras oméga-3. Le régime végétalien, lui, aboutit à un déficit en calcium et souvent à un moins bon statut en fer, zinc, ainsi qu'à une carence en vitamine B12.

Régime méditerranéen

S'inscrivant dans notre culture, le régime méditerranéen traditionnel est le prototype du régime de prévention cardiovasculaire. De très nombreuses études épidémiologiques d'observation menées dans divers pays ont clairement démontré, à l'aide de scores adéquats, que l'adhésion à un régime méditerranéen était associée à une forte réduction de la morbidité et de la mortalité coronariennes. Des études d'intervention ont montré une réduction du syndrome métabolique et une amélioration de nombreux paramètres et facteurs de risque. En outre, l'étude d'intervention PREDIMED a démontré magistralement,

en prévention primo-secondaire, une diminution des événements cardiovasculaires avec un régime méditerranéen enrichi soit en huile d'olive vierge, soit en noix, comparativement à un régime standard « prudent », pauvre en graisses [30].

Le régime méditerranéen classique, quoique protéiforme, comprend des fruits et légumes, du pain complet et des céréales (blé, orge), des légumes secs, des noix, de l'huile d'olive vierge, des produits laitiers fermentés, des épices et herbes, parfois du pourpier et des escargots, du poisson, un peu d'œufs, peu de viande rouge, un peu de vin selon les régions, peu ou pas d'aliments hypertransformés. Il est associé à une activité physique significative.

Quelles recommandations ?

Elles sont pratiquement identiques en prévention primaire ou secondaire ; selon certaines situations métaboliques, on doit davantage insister sur certains points (tableau 3.3).

Tableau 3.3

Recommandations alimentaires en prévention du risque cardiovasculaire.

Aliments	Prévention primaire	Prévention secondaire
Fruits et légumes	400 à 500 g/j Cru et/ou cuit	
Céréales	Complètes, orge, avoine, flocons, pain complet, modérées si excès de poids quotidiennement	
Légumes secs	2 fois/semaine	
Noix, amandes, noisettes	Régulièrement, nature	
Huiles	Olive vierge (cuisson assaisonnement), noix, colza	
Margarines	Aux oméga-3	
Poisson	Au moins 2-3 fois/semaine	
Produits de la pêche	Poisson gras au moins 1 fois/semaine	Poisson gras au moins 2 fois/semaine
Viande	Rouge ≤ 2 fois/semaine Blanche et volaille 2 fois/semaine	
Charcuterie	≤ 2 fois/semaine Limiter si hypertension artérielle	
Œufs	≤ 7/semaine 2 à 4 si hypercholestérolémie ou diabète	
Produits laitiers	2 à 3 fois/j Variés dont ≤ 1 fois fromage Dont ≥ 1 fois yaourt nature	
Beurre	Éviter si hypercholestérolémie Sinon petite quantité : 10-15 g/j	
Produits sucrés	Éviter si prise de poids Si hyper triglycéridémie Si diabète de type 2 Si syndrome métabolique	
Herbes, épices et aromates	Non limités	
Ail, oignon	À encourager	
Sel	Pas à table Modérer lors de la préparation	
Fritures, beignets, hamburgers, viennoiseries, chips, aliments trop gras et sucrés	Éviter	

Prévention et prise en charge du diabète de type 2

Lyse Bordier, Bernard Bauduceau

Les modifications de notre mode de vie et l'amélioration de l'espérance de vie expliquent la prévalence croissante de l'obésité et du diabète de type 2. Ainsi, la progression du diabète et de ses complications intéresse tous les pays du monde et représente un coût humain et financier considérable pour les sociétés. La prévention de l'apparition du diabète de type 2 est donc un enjeu majeur de santé publique tandis que la prise en charge optimale du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaire doit permettre de diminuer les complications qui font toute la gravité de la maladie.

Épidémiologie

En 2015, la prévalence du diabète en France était de 5 % selon les données de l'assurance maladie, ce qui représentait plus de 3,3 millions de patients traités par des médicaments. Ce chiffre est en constante augmentation mais avec un ralentissement du taux de croissance annuel au cours de ces dernières années [31].

Le diabète de type 2 représente plus de 90 % des cas. Les facteurs favorisant sa survenue sont un âge de plus de 45 ans, des antécédents familiaux de diabète de type 2, des antécédents personnels de « prédiabète », l'existence d'un surpoids ou d'une obésité et, pour les femmes, d'un diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale. La prévention doit être particulièrement ciblée sur cette population à risque car elle peut éviter ou retarder l'apparition de la maladie.

Prévention

Seules les mesures hygiénodiététiques sont recommandées et efficaces pour prévenir l'apparition du diabète.

- Ainsi, l'étude DPP (*Diabetes Prevention Program*) a été réalisée chez 3 234 patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un placebo, soit de la metformine, soit pour bénéficier d'un programme intensif d'amélioration du mode de vie permettant une perte de poids de 7 % et comportant au moins 150 minutes d'activité physique par semaine. Après un suivi de 2,8 ans, l'incidence du diabète de type 2 a été diminuée de 58 % dans le groupe « amélioration du mode de vie » et de 31 % dans le groupe metformine par rapport au placebo [32].
- L'étude DPPOS (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) a poursuivi cette enquête alors que l'ensemble des patients avait reçu une information sur l'importance des règles hygiénodiététiques. Après 15 ans de suivi, l'incidence du diabète était toujours réduite par rapport au groupe placebo mais de façon moins nette.
- L'étude FDPS (*Finnish Diabetes Prevention Study*) concernait 522 patients présentant une intolérance au glucose randomisés en deux bras. Les sujets étaient inclus dans un programme intensif d'amélioration du mode de vie comportant des mesures diététiques et d'exercice physique et étaient comparés à un groupe contrôle. Les résultats ont mis en évidence une réduction de l'incidence du diabète de type 2 de 58 % après 3,2 ans de suivi dans le groupe intervention.
- L'étude chinoise Da Qing, menée chez des patients présentant une intolérance au glucose, comportait un bras « contrôle » et trois bras « intervention » constituée par la diététique, l'activité physique ou les deux. Au bout de 6 ans, la réduction de l'incidence du diabète était respectivement de 31, 46 et 42 % dans les trois groupes d'intervention par rapport au groupe contrôle.

Ainsi, les mesures hygiénodiététiques sont efficaces mais leur maintien reste un problème difficile en pratique clinique courante.

La chirurgie bariatrique offre des possibilités intéressantes comme le montre l'étude SOS, étude d'intervention non randomisée, comparant l'efficacité du traitement médical au traitement chirurgical de l'obésité dans la prévention du diabète. Dans cette étude, 1 658 patients obèses opérés ont été comparés à 1 771 patients obèses traités médicalement. À l'inclusion, aucun patient ne présentait de diabète. Après 15 ans de suivi, la chirurgie bariatrique a réduit l'incidence du diabète de 78 % quel que fut l'IMC initial.

Prise en charge

La prise en charge des patients diabétiques de type 2 vise à équilibrer le niveau glycémique et à limiter les facteurs de risque cardiovasculaire afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation des complications dégénératives. Ces mesures reposent sur une amélioration du mode de vie, puis, en cas de nécessité, par la prise de médicaments oraux ou injectables [33].

Amélioration du mode de vie

Les mesures non médicamenteuses au cours du diabète sont, à quelques exceptions près, celles que l'ensemble de la population devrait observer. Malheureusement, le suivi régulier de ces mesures est fréquemment négligé, si bien que leur efficacité est sous-estimée. Ces modifications du mode de vie nécessitent d'être mises en place dès le diagnostic de diabète et d'être maintenues tout au long du suivi, ce qui sous-entend une participation active du malade et une éducation thérapeutique adaptée. Toutefois, l'étude Look AHEAD a montré les limites de cette démarche.

Sur le plan alimentaire, il est conseillé de consommer 3 repas équilibrés par jour comportant idéalement 45 % de glucides, 35 % de lipides et 15 % de protides. Les sucres simples doivent être évités et les matières grasses limitées en quantité. En cas de surpoids ou d'obésité, les apports énergétiques nécessitent d'être réduits de 15 à 30 % mais sans un régime trop restrictif [34]. Le recours à une diététicienne est d'une aide irremplaçable dans bien des cas.

La pratique régulière d'une activité physique permet d'améliorer l'équilibre glycémique mais aussi la qualité de vie et l'autonomie des patients. L'idéal fixé par les recommandations est de pratiquer 2 h 30 d'activité physique d'intensité modérée et 2 à 3 séances de renforcement musculaire par semaine. Une consultation cardiologique est très souhaitable pour les malades à risque cardiovasculaire.

Les différentes classes médicamenteuses

Les traitements médicamenteux doivent être instaurés lorsque les mesures hygiénodiététiques s'avèrent insuffisantes. Depuis quelques années, de nouvelles classes médicamenteuses sont disponibles, ce qui complique la stratégie mais permet de mieux adapter le traitement aux patients et aux objectifs glycémiques (fig. 3.2) [33].

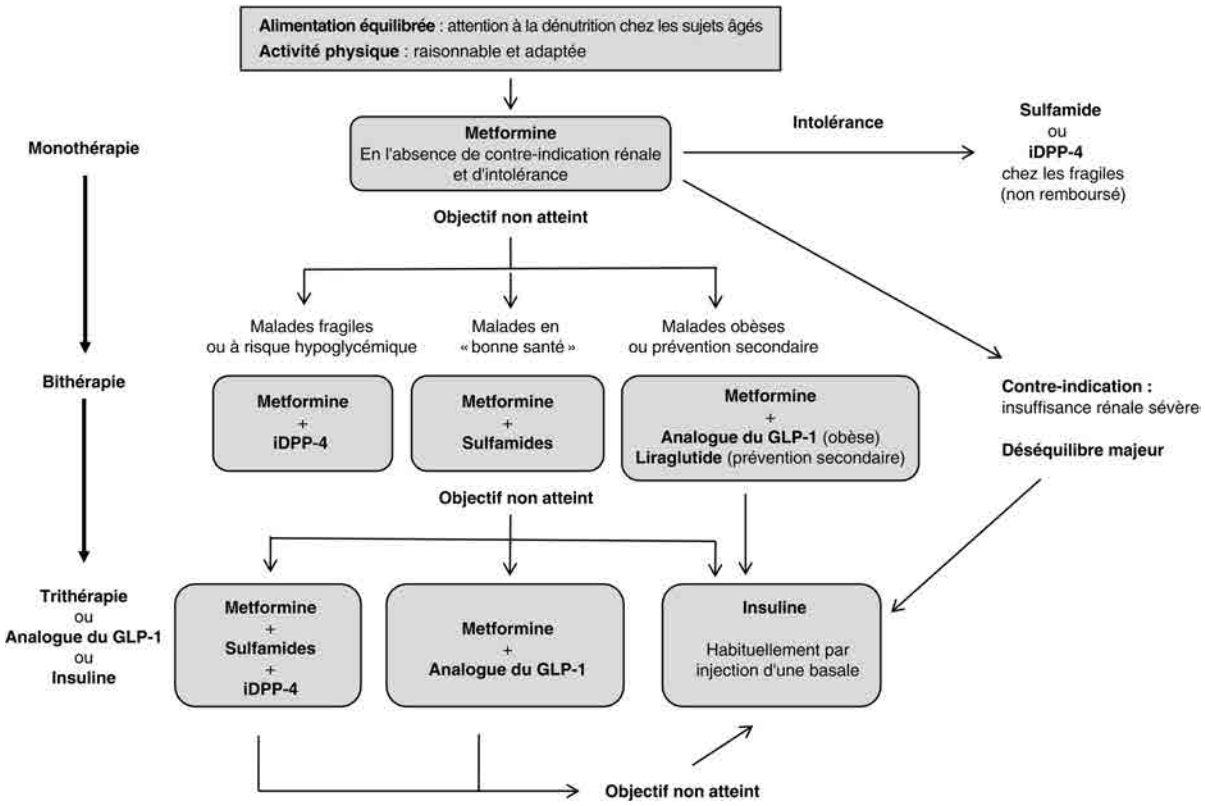


FIG. 3.2 **Stratégie thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 [33].**
GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1* ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4.

Metformine

Elle demeure, de façon consensuelle, le traitement de 1re intention. Cette molécule est peu coûteuse, efficace et peut être associée à toutes les autres classes. Elle agit sur l'insulinorésistance, n'induit pas d'hypoglycémie ni de prise de poids. Les effets secondaires digestifs sont prévenus par une augmentation progressive des doses et la prise après les repas. La posologie doit être adaptée selon la fonction rénale et interrompue lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2, de même qu'en cas d'affection intercurrente ou avant la réalisation d'une imagerie nécessitant une injection de produit iodé. Ces mesures de prudence permettent d'éviter la survenue d'une acidose lactique qui est rare mais dont la gravité est redoutée.

Sulfamides

Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Ce sont des médicaments anciens et peu coûteux. Les effets secondaires sont représentés par les hypoglycémies qui peuvent être graves et prolongées notamment en cas d'insuffisance rénale. Enfin, les sulfamides favorisent la prise de poids, souffrent sans doute d'un déficit dans la durabilité de leur effet tandis que certaines publications laissent planer un doute quant à leur sécurité sur le plan cardiovasculaire.

La prudence est donc de réserver les sulfamides aux patients à faible risque hypoglycémique et sans antécédents cardiovasculaires.

Le répaglinide peut être rapproché des sulfamides en tant qu'insulinosécréteur mais avec une plus courte durée d'action et une utilisation possible en cas d'insuffisance rénale modérée.

Inhibiteurs des alphaglucosidases

Cette classe offre l'intérêt d'être peu coûteuse, d'agir sur les glycémies post-prandiales et de ne pas entraîner d'hypoglycémies. Ses inconvénients sont représentés par une efficacité modérée et par des troubles digestifs qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Enfin, l'étude ACE n'a pas permis de démontrer une efficacité de l'acarbose dans la protection cardiovasculaire.

Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (iDPP-4) ou gliptines

Ils font partie de la classe des incrétines en rapport avec l'action du *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1). Cette hormone est sécrétée par certaines cellules intestinales et elle est physiologiquement dégradée en quelques minutes par la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4).

Les iDPP-4 limitent la dégradation du GLP-1 endogène. Ces médicaments s'administrent *per os*, ne provoquent pas d'hypoglycémie, ont un impact pondéral neutre et n'entraînent pas de troubles digestifs. L'insuffisance rénale modérée nécessite une adaptation de la posologie. Ainsi, cette classe médicamenteuse est bien adaptée aux malades fragiles ou à risque hypoglycémique. La parfaite sécurité cardiovasculaire a été établie dans l'étude TECOS avec la sitagliptine. En revanche, l'étude SAVOR avec la saxagliptine a mis en évidence une majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Analogues du GLP-1

Nécessitant auparavant une ou deux injections sous-cutanées quotidiennes, ils ont été enrichis par la mise sur le marché de formes hebdomadaires. Bien qu'il existe des patients non répondeurs, ces médicaments ont une efficacité supérieure à celle des antidiabétiques oraux, n'induisent pas d'hypoglycémie et ont un effet très favorable sur le poids. Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs qui s'amendent habituellement au bout de quelques semaines. En revanche, la réalité des complications pancréatiques a pu être complètement écartée. L'étude LEADER avec le liraglutide a démonté un effet bénéfique significatif sur le plan cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque [35].

Cette classe médicamenteuse est donc très intéressante chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids, notamment en cas de fort risque cardiovasculaire.

Enfin, l'association d'un analogue du GLP-1 à une insulinothérapie offre un intérêt tout particulier chez les patients diabétiques obèses et très insulinorésistants en échec d'une insulinothérapie basale.

Inhibiteurs du SGLT2

Ils constituent une nouvelle classe médicamenteuse qui n'est pas encore disponible en France. Leur mode d'action est original, indépendant de l'action de l'insuline en limitant la réabsorption rénale du glucose. Ces médicaments ont un effet favorable sur le poids, la pression artérielle et n'entraînent pas d'hypoglycémies.

Les principaux effets indésirables sont représentés par les mycoses génitales, les symptômes liés à l'hypovolémie, conséquence de la majoration de la diurèse, quelques cas d'acidocétose chez les patients insulinopéniques. Enfin, une majoration des fractures et des amputations a été notée avec la canagliflozine.

Les résultats remarquables de l'étude EMPA-REG OUTCOME montrent un effet favorable de l'empagliflozine qui permet d'obtenir une diminution spectaculaire de 38 % de la mortalité cardiovasculaire et de 35 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ainsi qu'une protection rénale [36]. L'étude CANVAS avec la canagliflozine a confirmé ces résultats favorables.

Insuline

La nécessité d'initier une insulinothérapie au cours du diabète de type 2 est une circonstance fréquente. Elle nécessite une éducation thérapeutique adaptée indispensable puisque la titration constitue le prérequis à l'obtention d'un équilibre glycémique optimal.

L'insuline est instaurée en cas de contre-indication aux antidiabétiques oraux, notamment d'insuffisance rénale, de déséquilibre glycémique, de signes d'insulinopénie, de survenue d'un épisode médical aigu lié ou non au diabète, ou à l'occasion d'une intervention chirurgicale.

Les analogues lents de l'insuline prennent une place croissante aux dépens de l'insuline NPH qui ne couvre pas le nycthémère et majore le risque hypoglycémique en raison de son pic d'activité maximale vers la 4^{e} heure. L'insulinothérapie basale est habituellement instaurée à 10 UI le soir et la dose d'insuline est titrée sur le résultat de la glycémie à jeun du matin.

En l'absence de contre-indication, la poursuite de la metformine est préférable. Les autres antidiabétiques oraux, sulfamides et iDPP-4, peuvent être interrompus ou progressivement diminués de façon à éviter un rebond hyperglycémique. La poursuite des analogues du GLP-1 peut se justifier chez les patients qui ont favorablement répondu sur le plan pondéral.

En cas d'inefficacité d'une insuline basale, le schéma doit être remplacé par des « prémix » (mélange fixe d'insuline intermédiaire et d'analogues rapides), voire par un schéma basal intensifié associant une basale et des analogues rapides au moment du ou des repas les plus hyperglycémiants (fig. 3.3).

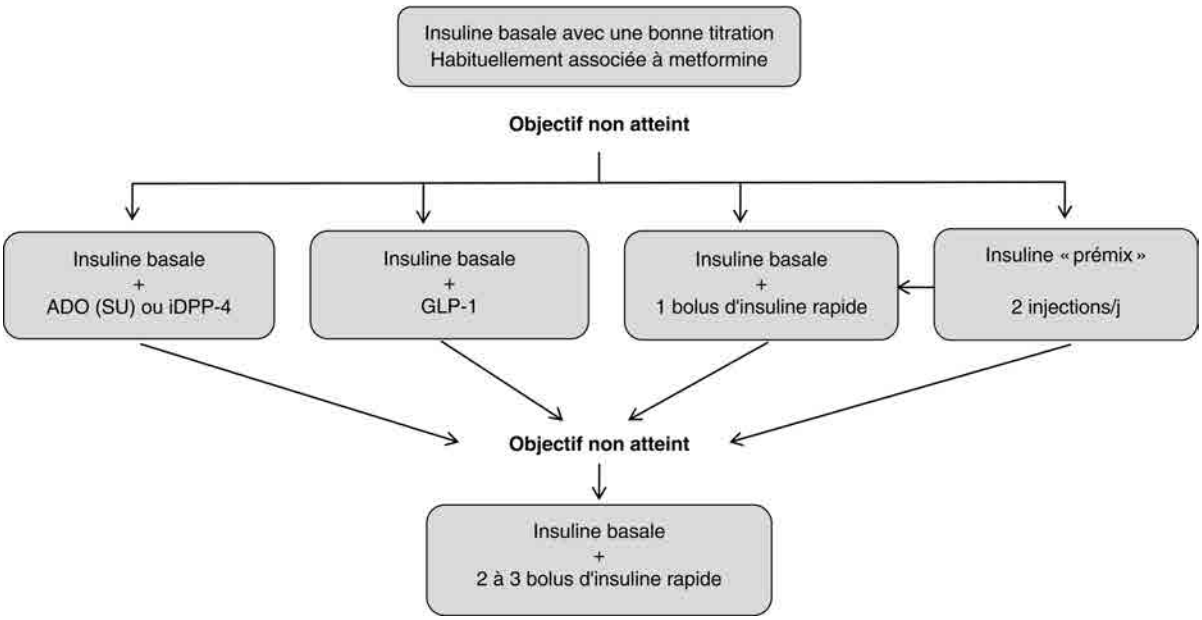


FIG. 3.3 Stratégie d'utilisation de l'insuline [33].
ADO : antidiabétique oral ; GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1* ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 ; SU : sulfamide.

Objectifs glycémiques

La définition d'objectifs glycémiques individualisés pour chaque patient est recommandée par toutes les sociétés savantes et par l'HAS [37, 38].

- pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c ≤ 7 % est très souhaitable ;
- pour les patients diabétiques de type 2 dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, un objectif d'HbA1c ≤ 6,5 % est préconisé ;
- pour les patients diabétiques de type 2 avec d'autres affections graves ou une espérance de vie limitée ou présentant des complications sévères ou une longue durée d'évolution du diabète, ou si la cible de 7 % est difficile à atteindre et si l'intensification du traitement provoque des hypoglycémies, un objectif d'HbA1c ≤ 8 % est recommandé ;
- chez les patients âgés, les objectifs doivent être fixés en fonction de l'évaluation gérontologique standardisée :
  - chez les patients diabétiques qui ont réussi leur vieillissement, la cible d'HbA1c est ≤ 7 %,
  - pour les malades fragiles, l'HbA1c doit être ≤ 8 % et se situer au-dessous de 9 % pour les patients considérés comme « malades ».

Toutes les études démontrent qu'il est indispensable de traiter les patients diabétiques et de les maintenir à un niveau d'HbA1c qui doit être fixé en fonction du contexte. Cette stratégie intensive nécessite d'être précoce mais non brutale et doit éviter les hypoglycémies dont les conséquences directes et indirectes sont loin d'être négligeables.

Stratégie thérapeutique du contrôle glycémique

Le traitement pharmacologique est habituellement instauré par une monothérapie par metformine sauf en cas de contre-indication ou de déséquilibre important. Dans ce cas, il peut être utile d'instaurer une bithérapie orale ou une insulinothérapie d'emblée.

Lorsque la metformine n'est pas suffisante pour obtenir un équilibre glycémique satisfaisant, le traitement doit être intensifié par une bi, puis par une trithérapie ou par un traitement injectable qui varie selon

les recommandations. Si l'association metformine-sulfamide a la préférence de l'HAS pour des raisons économiques, les sociétés savantes privilégient un traitement plus individualisé en fonction des caractéristiques du patient et notamment de leur risque hypoglycémique.

Le traitement doit être régulièrement évalué afin d'interrompre les stratégies inefficaces pour éviter les empilements inutiles et coûteux des traitements.

L'autosurveillance glycémique constitue un progrès évident dans la surveillance des patients diabétiques puisqu'elle permet aux malades d'adapter le traitement aux objectifs et d'éviter les épisodes de déséquilibre. Il s'agit également d'un outil pédagogique qui renseigne le patient sur l'impact de l'alimentation, de l'exercice physique et des médicaments favorisant ainsi l'observance.

Prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque

Outre l'importance de normaliser la glycémie des patients diabétiques, la prise en charge doit également associer un contrôle rigoureux des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Hypertension artérielle

Elle est très fréquemment associée au diabète de type 2 et cette prévalence se majore avec l'âge. Les objectifs de la pression artérielle chez tous les sujets, y compris chez les patients diabétiques, se situent entre 130 et 139 mmHg pour la systolique et au-dessous de 90 mmHg pour la diastolique. Au-delà de 80 ans ou chez les sujets fragiles, le but du traitement est d'obtenir une pression systolique inférieure à 150 mmHg. Le choix de la monothérapie initiale privilégie les IEC et les ARA2. Les bloqueurs calciques associés si besoin aux diurétiques constituent les médicaments le plus souvent utilisés en cas d'insuffisance des IEC ou des ARA2.

L'étude UKPDS puis l'étude ADVANCE ont montré clairement que la réduction des chiffres de pression artérielle était essentielle et permettait d'intervenir favorablement sur les complications micro et macrovasculaires [39].

Dyslipidémie

La constatation d'une dyslipidémie est particulièrement fréquente chez les patients diabétiques de type 2 et le bénéfice des statines n'est plus à démontrer. Le seuil de déclenchement du traitement, diététique puis médicamenteux est aujourd'hui confondu et fixé à 1 g/L de LDL pour les patients à risque cardiovasculaire élevé en prévention primaire, et à 0,70 g/L chez les malades à très haut risque ou en prévention secondaire. Toutefois, la dyslipidémie des patients diabétiques comporte également une élévation des triglycérides et une diminution du cholestérol HDL, ce qui explique, pour partie, la présence d'un surrisque résiduel après normalisation du cholestérol LDL.

Tabagisme

Outre sa responsabilité dans la survenue de différents cancers, le tabac favorise l'apparition du diabète et concourt à l'apparition des maladies cardiovasculaires. Il exerce un effet néfaste de la macro-angiopathie diabétique mais également de la micro-angiopathie. L'arrêt du tabagisme est donc un objectif majeur de la prise en charge des patients diabétiques.

Prescription des antiagrégants plaquettaires

Chez les patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou en prévention primaire mais à haut risque cardiovasculaire, la prescription d'une monothérapie par aspirine à la dose de 75 à 160 mg/j est indiquée.

L'étude STENO 2 illustre parfaitement l'intérêt d'un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire associé à la normalisation de la glycémie. Les résultats montrent une réduction de la mortalité et des complications de plus de 50 %.

Un contrôle régulier est donc nécessaire à la fois pour vérifier que les objectifs sont bien respectés et pour surveiller la survenue ou la stabilité des complications [40].

Conclusion

Les progrès enregistrés dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 au cours de ces dernières décennies sont remarquables. L'amélioration de leur espérance de vie en est l'heureuse conséquence.

La prise en charge de ces patients doit s'attacher à normaliser la glycémie mais également à intervenir sur les facteurs de risque cardiovasculaire qu'il est possible de traiter. Cet objectif passe par l'implication des patients dans le cadre d'une bonne coopération avec l'équipe soignante qui doit être multidisciplinaire.

Stratégie de prise en charge des dyslipidémies athérogènes

Bernard Chanu

Les dyslipidémies sont l'un des facteurs majeurs de maladie cardiovasculaire et plus spécifiquement de maladie coronaire. Les grandes études épidémiologiques ont montré de façon constante et concordante que des taux élevés de cholestérol total plasmatique ou de LDL-cholestérol (LDL-C), quelle qu'en soit la cause, sont des facteurs de risque indépendants de maladie coronaire [41-43]. Les études réalisées chez des jeunes adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont montré que le risque de présenter un évènement cardiovasculaire est multiplié par 13, démontrant de façon convaincante le rôle causal du cholestérol dans la survenue des maladies cardiovasculaires [44]. Inversement, des sujets ayant une baisse génétique du LDL-C sont moins fréquemment atteints de maladie cardiovasculaire.

Le rôle épidémiologique des triglycérides a été longtemps discuté car si toutes les études épidémiologiques – notamment l'enquête de Framingham – ont montré que les triglycérides sont un facteur de risque cardiovasculaire en analyse univariée [45], la relation s'affaiblit en analyse multivariée [46], suggérant le rôle d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés tels que le poids, la pression artérielle (PA) ou l'existence d'un diabète.

C'est lors de la dernière décennie du XX^{e} siècle que l'on a pu prouver par des essais d'intervention contrôlés que le traitement d'une dyslipidémie par un hypolipémiant permettait de réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques, en particulier en prévention secondaire. Les résultats de ces essais de prévention ont largement influencé la stratégie de la prise en charge des dyslipidémies, donnant aux statines une place primordiale en prévention secondaire mais aussi en prévention primaire chez les sujets à haut risque [47]. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie monozygote familiale, le contrôle précoce et adéquat de l'hypercholestérolémie permet de retarder le développement et la progression de l'athérome coronaire [48]. Les études de prévention réalisées avec les fibrates ont été cependant beaucoup moins convaincantes [49], d'où leur place plus restreinte dans notre stratégie thérapeutique.

Nous n'envisageons ici que les dyslipidémies potentiellement athérogènes, excluant ainsi les hypertriglycéridémies majeures (hyperchylominémies et hypertriglycéridémies mixtes), ainsi que les hyperlipidémies secondaires.

En 2017, la Haute autorité de santé (HAS) a, dans les suites de la publication des recommandations du groupe de travail piloté par la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société française de diabétologie (SFD) et la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA), émis des recommandations nouvelles pour la prise en charge des dyslipidémies [50]. C'est essentiellement à ces recommandations que nous nous référons.

Les différentes étapes de la prise en charge

Comment et quand dépister une dyslipidémie athérogène ?

Le bilan lipidique doit être réalisé après 12 heures de jeûne. Cependant, en dépistage, il peut être réalisé non à jeun si nécessaire. En cas d'anomalie, il doit être contrôlé. S'il est normal, il n'est pas recommandé de le refaire avant 5 ans en l'absence d'événement cardiovasculaire (ECV) intercurrent ou d'apparition de nouveau facteur de risque cardiovasculaire, ou d'institution de traitement susceptible de modifier ce bilan ou les facteurs de risque cardiovasculaire. En pratique, ce bilan doit consister en une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) qui comporte le dosage du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du cholestérol HDL (HDL-C) par une méthode validée et permet le calcul du LDL-C grâce à la formule de Friedewald :

$$\text{LDL-C}\ (\text{g/L}) = \text{CT}\ (\text{g/L}) - \text{HDL-C}\ (\text{g/L}) - \text{TG}\,(\text{g/L})/5$$

ou

$$\text{LDL-C}\ (\text{mmol/L}) = \text{CT}\ (\text{mmol/L}) - \text{HDL-C}\ (\text{mmol/L}) - \text{TG}\,(\text{mmol/L})/2,2$$

qui n'est utilisable que si les triglycérides sont inférieurs ou égaux à 4 g/L ou 4,6 mmol/L. Un dosage direct du LDL-C est nécessaire si les triglycérides sont supérieurs à ce niveau.

En cas d'hypertriglycéridémie modérée associée, le dosage du cholestérol non lié aux HDL (non HDL-C = CT – HDL-C) peut être utilisé. Sa valeur cible se situe 0,30 g/L au-dessus de celle du LDL-C. Le dosage de l'apoprotéine B n'apporte pas d'avantage substantiel dans l'estimation du risque cardiovasculaire.

Le dosage de la lipoprotéine (a) ne doit pas être réalisé de façon systématique et sa répétition est inutile, son taux étant génétiquement déterminé.

Une EAL doit être réalisée :

- lors d'une évaluation du risque cardiovasculaire global (*cf. infra*) chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les femmes âgées de plus de 50 ans. Elle n'est plus justifiée pour cette évaluation après 80 ans ;
- lors de la première prescription d'une contraception orale ;
- chez un sujet présentant des facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, diabète, tabagisme actuel ou interrompu depuis moins de 3 ans, obésité (IMC > 30 kg/m^2 ou tour de taille > 94 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme), insuffisance rénale chronique modérée ou sévère, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce (infarctus ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent masculin du 1er degré ou avant 65 ans chez la mère ou un parent féminin du 1er degré), antécédents familiaux de dyslipidémie, maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- en cas de maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire).

Évaluation du risque lipidique

Les hypertriglycéridémies athérogènes correspondent à une surcharge en VLDL. Lorsque l'hypertriglycéridémie est majeure (> 5 g/L), elle comporte un risque potentiel de pancréatite aiguë. Les formes modérées (entre 2 et 5 g/L), outre le risque de transformation en une forme majeure, comportent un risque athérogène dépendant en partie d'autres facteurs de risque associés. À ce titre, elles justifient une prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, les études épidémiologiques réalisées chez l'adulte dans les pays occidentaux au cours de la seconde moitié du XX^e siècle ont indiqué que le niveau optimum du cholestérol total se situe autour de 2 g/L.

Dès lors, l'on devrait considérer que l'indication d'une prise en charge thérapeutique s'impose lorsque les niveaux des triglycérides et/ou du cholestérol total sont supérieurs à 2 g/L. Cependant, les conséquences d'une dyslipidémie sont aggravées par la présence d'autres facteurs de risque, ce qui nécessite de réaliser une évaluation du risque cardiovasculaire.

Comment évaluer le risque cardiovasculaire ?

Le risque cardiovasculaire global est la probabilité de survenue chez une personne d'un évènement cardiovasculaire durant une période donnée. C'est une étape capitale en prévention primaire afin de

dépister les sujets à haut risque et proposer une prise en charge adaptée. Les patients en prévention secondaire sont par hypothèse à très haut risque.

En prévention primaire, chez les sujets de 40 à 65 ans, il est recommandé, d'évaluer ce risque à partir de l'outil *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), qui permet de calculer la mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du cholestérol total, de la pression artérielle et du statut tabagique [51, 52]. Cet outil n'est cependant pas adapté en cas de diabète, d'insuffisance rénale chronique, d'hypertension artérielle sévère (> 180/110 mmHg) ou d'hypercholestérolémie familiale. Il convient, en France, d'utiliser la version correspondant aux pays européens à faible risque. Une version électronique interactive permet également de prendre en compte le niveau du HDL-C, donnant une estimation plus précise du risque. Quatre niveaux de risque cardiovasculaire global sont ainsi définis selon le niveau du risque SCORE (*cf.* fig. 3.1) ou selon certaines situations à risque comme le diabète de type 1 ou 2 (DT1 ou DT2) :

- faible risque : SCORE < 1 % ;
- risque modéré : 1 % ≤ SCORE < 5 %, ou diabète < 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible ;
- risque élevé : 5 % ≤ SCORE < 10 %, ou hypertension artérielle sévère, ou diabète < 40 ans avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ou avec atteinte d'organe cible, ou diabète ≥ 40 ans sans autre facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible ;
- risque très élevé : SCORE > 10 %, maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire), diabète ≥ 40 ans avec au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible, ou insuffisance rénale chronique sévère.

L'outil SCORE n'est pas validé chez les sujets de moins de 40 ans en prévention primaire, ni chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Chez les sujets de moins de 40 ans, des tables spécifiques permettent d'estimer le risque relatif par rapport aux personnes sans facteur de risque, en prenant en compte d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaire associés (antécédents familiaux, tabac, hypertension artérielle). Elles permettent d'informer ces sujets sur leur risque cardiovasculaire et la nécessité de modification de leur mode de vie. Chez les personnes de plus de 65 ans, l'âge étant en lui-même un facteur de risque majeur, le risque est évalué moins sur le taux de cholestérol que sur la présence des autres facteurs de risque cardiovasculaire associés (pression artérielle, diabète, statut tabagique en particulier).

Seuils d'intervention et objectifs thérapeutiques

Les seuils d'intervention médicamenteuse et les objectifs thérapeutiques sont désormais confondus, l'objectif thérapeutique étant d'obtenir une concentration de LDL-C en dessous du seuil d'intervention médicamenteuse :

- risque faible < 1,90 g/L (4,9 mmol/L) ;
- risque modéré < 1,30 g/L (3,4 mmol/L) ;
- risque élevé < 1,00 g/L (2,6 mmol/L) ;
- risque très élevé < 0,70 g/L (1,8 mmol/L) ou, à défaut, baisse de 50 % du LDL-C.

Moyens thérapeutiques

Modifications du mode de vie

L'alimentation occidentale se caractérise par un apport en graisses globalement excessif (40 à 45 % de l'apport énergétique total), composé en grande majorité par des graisses saturées. Les apports en sucres à absorption rapide sont également souvent excessifs (sucreries, boissons sucrées, pain blanc, pommes de terre). En revanche, les sucres complexes et les fibres contenus dans les légumes frais, les fruits, les céréales, les légumes secs et le pain complet sont en quantité insuffisante. Des recommandations diététiques sont donc indiquées chez tous les patients, sauf chez les personnes à faible risque ayant un LDL-C inférieur à 1,3 g/L et des triglycérides inférieurs à 2 g/L. Les conseils doivent tenir compte des habitudes alimentaires et des goûts des patients, en évitant les régimes trop restrictifs, facteurs de déséquilibres alimentaires ou de démotivation rapide.

En cas d'hypercholestérolémie même modérée, le régime doit comporter une réduction globale de l'apport des graisses alimentaires, qui ne doit pas dépasser 35 % de l'apport énergétique total, et une réduction globale de l'apport en cholestérol alimentaire (< 300 mg/j). En pratique, le cholestérol alimentaire

étant principalement contenu dans les aliments riches en acides gras saturés, la réduction de l'apport de ceux-ci suffit à réduire l'apport en cholestérol. D'un point de vue qualitatif, la composition de la ration lipidique doit être équilibrée ou se rapprocher du rapport suivant : 30 % pour les acides gras saturés, 45 % pour les mono-insaturés et 25 % pour les poly-insaturés provenant notamment des aliments d'origine marine. Rappelons l'intérêt d'une augmentation des apports en acide α-linolénique. À ces mesures, il convient d'associer une réduction calorique globale en cas d'excès pondéral et une augmentation des apports en antioxydants. La consommation alcoolique doit être modérée (30 g/j, soit 2 verres de vin au plus) et ne doit pas être encouragée. En cas d'hypertriglycéridémie, même en l'absence de surcharge pondérale, le régime doit comporter une réduction de l'alcool (et même une interdiction dans les formes alcoolodépendantes) et des glucides à absorption rapide, et une augmentation des aliments gras d'origine marine riches en acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque (EPA et DHA) qui ont un effet hypotriglycéridémiant.

De telles modifications du régime alimentaire s'accompagnent d'une réduction de la cholestérolémie d'environ 10 %, variable selon les patients, plus importante dans l'hypercholestérolémie polygénique que dans l'hypercholestérolémie monogénique et fonction du génotype de l'apoprotéine E. Les régimes enrichis en acides gras mono-insaturés diminuent le cholestérol total et le LDL-C dans les mêmes proportions que les régimes enrichis en acides gras poly-insaturés, sans affecter le niveau du HDL-C, alors que les acides gras poly-insaturés tendent à diminuer le HDL-C.

Outre les mesures diététiques, il convient d'encourager la pratique régulière d'une activité physique, individualisée selon les possibilités et les préférences du patient. L'arrêt du tabac est bien sûr nécessaire et le recours à une consultation d'aide au sevrage doit être proposé si besoin.

Traitement médicamenteux

Un traitement médicamenteux doit être institué d'emblée en association aux modifications du mode de vie chez les sujets à risque élevé ou très élevé. Chez les patients à risque faible ou modéré, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après au moins 3 mois d'un régime alimentaire adapté, un traitement médicamenteux visant à diminuer le LDL-C doit être envisagé, en complément du régime. Nous disposons schématiquement de quatre familles d'hypocholestérolémiants : les statines, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol, les fibrates et les anti-PCSK9.

Statines

Cette classe thérapeutique s'est considérablement développée depuis la découverte de la mévastatine. Elles inhibent de façon spécifique et compétitive l'HMG CoA-réductase, intervenant dans la synthèse du cholestérol. Elles bloquent ainsi la synthèse cellulaire, en particulier hépatique, du cholestérol. En réponse à ce blocage, elles stimulent la synthèse des récepteurs aux LDL, permettant d'accroître la captation du cholestérol. Il en résulte une baisse des LDL et du LDL-C circulant, atteignant en moyenne 20, 21, 27, 37 et 38 % avec respectivement la fluvastatine 20 mg, la pravastatine 10 mg, la simvastatine 10 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg. Des diminutions plus importantes sont obtenues avec la rosuvastatine 40 mg (53 %) et l'atorvastatine 80 mg (55 %). La diminution des triglycérides de 15 à 30 % dépend du taux de base. Une augmentation modeste du HDL-C (6-7 %) est observée, mais en analyse multivariée, cette augmentation n'est pas associée à une diminution du risque cardiovasculaire [*in* 53].

Les statines sont indiquées en 1re intention dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte (types IIa et IIb). Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C et risque cardiovasculaire du patient, et donc du pourcentage de baisse du LDL-C nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique. Le tableau 3.4 indique l'intensité de l'action attendue des différentes statines commercialisées en France selon leur posologie.

Tableau 3.4

Intensité des statines en termes de réduction du LDL-C selon leur posologie.

Médicament	Posologie (mg/j)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine					Risque d'atteinte musculaire accru
Atorvastatine					
Rosuvastatine					

	Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL–C = 20–29 %)
	Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL–C = 30–39 %)
	Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL–C > 40 %)
	Hors AMM ou non recommandé

Le mécanisme de l'action bénéfique des statines a été beaucoup discuté, mais l'analyse des données actuelles n'est pas en faveur de l'existence d'un effet pléiotrope cliniquement significatif et le mécanisme principal semble bien lié à la baisse du LDL-C : une grande méta-analyse a montré que le traitement de 10 000 personnes à très haut risque cardiovasculaire évite 1 440 accidents cardiovasculaires si l'on abaisse le LDL-C de 2 mmol/L (0,77 g/L) [*in* 52]. Une autre méta-analyse montre que cet effet concerne toutes les méthodes de traitement réduisant le LDL-C [*in* 53]. La réduction des évènements coronaires aigus est de l'ordre de 16 à 34 % selon les études. La réduction de la mortalité est essentiellement liée à la diminution des évènements coronaires. Chez les sujets ayant présenté un accident vasculaire cérébral, l'atorvastatine à forte dose diminue le risque de récidive.

Si dans la population à haut risque, le bénéfice des statines est majeur et largement supérieur au risque d'effets indésirables, en présence d'un patient à risque intermédiaire, il convient de se conformer aux recommandations nationales et, bien sûr, au choix du patient. Chez les patients très âgés, le rapport bénéfice/risque d'effets indésirables doit être précisément évalué. Chez les patients à faible risque, si le traitement par statine est associé à une réduction de la morbidité et de la mortalité, le rapport bénéfice/coût pour la société paraît faible en raison du nombre important de patients à traiter pour éviter un événement.

Les statines peuvent être très efficacement associées à la colestyramine, la baisse du cholestérol pouvant atteindre 50 % dans l'hypercholestérolémie monogénique. En dépit des risques thérapeutiques de l'association mévinoline-gemfibrozil, les associations statine-fibrate sont parfois proposées dans les hypercholestérolémies sévères mais surtout dans les hyperlipidémies mixtes. Ces associations, conduites sous surveillance stricte, donnent de bons résultats sur les paramètres lipidiques, avec une tolérance satisfaisante, mais l'expérience est insuffisante pour juger de leur innocuité à long terme.

La tolérance des statines est bonne. Elles peuvent être responsables d'effets mineurs tels que gastralgies, céphalées, rashs cutanés. Des cas exceptionnels de neuropathie et de pancréatite ont été rapportés. Une élévation des transaminases est possible (1 %) et impose l'arrêt lorsque le taux dépasse trois fois la valeur supérieure de la normale. Une élévation légère avant traitement peut s'observer en particulier dans les formes IIb (stéatose) et n'est pas une contre-indication au traitement. Les atteintes musculaires sont de loin les effets indésirables les plus fréquents. Leur expression sémiologique est variable et leur fréquence exacte mal connue, en raison probablement de leur caractère généralement bénin. Il s'agit le plus souvent de myalgies (douleurs musculaires inexpliquées sans élévation des CK) ou de myosites (lorsque les CK sont augmentées), plus ou moins diffuses ou localisées. D'intensité variable, les myalgies s'accompagnent volontiers d'une sensation de fatigue musculaire et de crampes. Elles surviennent le plus souvent précocement, une fois sur trois au cours des 3 premiers mois du traitement. Elles peuvent s'accompagner de douleurs tendineuses, mais les tendinopathies isolées sont exceptionnelles.

On parle de rhabdomyolyse aiguë lorsque l'élévation des CK dépasse 10 fois la valeur normale et s'accompagne d'un retentissement rénal. Heureusement rare (1 cas sur 105 patients-années selon l'ANSM), c'est la complication la plus grave du traitement par statine. L'incidence de la rhabdomyolyse fatale a été

estimée à 1,5 cas sur 10^6 traitements. La toxicité musculaire est d'autant plus importante que la dose prescrite est élevée, mais tout facteur susceptible d'augmenter la concentration sérique de statine majore le risque.

En pratique, toute symptomatologie musculaire attribuable à une statine doit conduire à un dosage des CK. Il convient d'arrêter le traitement lorsque l'élévation des CK est supérieure à 5 fois la valeur normale, de façon confirmée à distance d'un exercice physique, mais aussi lorsque les douleurs sont invalidantes. Le plus souvent, une amélioration des signes cliniques et biologiques est constatée dans les semaines qui suivent l'arrêt, rarement après plus de 2 mois.

Lorsqu'il est souhaitable de reprendre le traitement, en particulier en prévention secondaire, on utilise une molécule moins puissante ou des doses plus faibles, éventuellement un jour sur deux, et l'on augmente très progressivement la posologie sous surveillance des CK, en sachant se contenter d'une faible dose que l'on peut associer à un inhibiteur de l'absorption digestive du cholestérol.

Plusieurs méta-analyses ont permis de confirmer que les statines augmentent le risque de diabète de 10 à 25 %, soit l'apparition d'un cas après 5 ans d'exposition pour 133 patients traités [*in* 53]. Le risque semble plus élevé avec les fortes doses et pour la rosuvastatine et l'atorvastatine que pour la simvastatine [*in* 53].

La suspicion d'un risque cognitif avec les statines a été écartée par deux méta-analyses des études contrôlées randomisées et diverses études épidémiologiques suggèrent au contraire un effet préventif.

Ainsi, si le risque d'effet indésirable lors d'un traitement par statine n'est pas nul, il doit être mis en balance avec le bénéfice potentiel du traitement puisqu'une autre méta-analyse portant sur l'observance du traitement a indiqué que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une augmentation de 45 % de la mortalité et chez les patients prenant moins de 80 % de leur traitement ; il a été constaté une augmentation de 15 % des événements vasculaires en comparaison aux patients observants [*in* 53].

Inhibiteurs de l'absorption digestive du cholestérol

Résine

Les résines agissent en diminuant l'absorption intestinale du cholestérol et des acides biliaires, stimulant en retour la synthèse de nouveaux récepteurs aux LDL au niveau du foie, et l'élimination biliaire du cholestérol circulant. La colestyramine est la seule résine commercialisée en France. Elle est indiquée en 2^e ou 3^e intention dans le traitement des hypercholestérolémies pures ou mixtes si l'augmentation des triglycérides est modérée. Son effet hypocholestérolémiant varie avec la posologie, allant de 5 à 20 %. L'absence de toxicité systémique potentielle autorise son utilisation chez l'enfant. Elle a cependant plusieurs inconvénients : sa présentation en poudre qui rend son utilisation peu commode, sa tolérance digestive médiocre, son coût élevé. Elle diminue l'absorption des vitamines liposolubles, des œstroprogestatifs, des microprogestatifs et des antivitamines K. Elle augmente la synthèse des triglycérides. Elle conserve une place dans le traitement des hypercholestérolémies monogéniques en association avec une statine (effet synergique), surtout chez l'enfant. L'observance thérapeutique est bonne pour peu que l'on ait bien expliqué au patient l'intérêt du traitement, qu'il faut instaurer très progressivement en fractionnant les prises en 2 ou 3 et qu'on limite la posologie selon la tolérance digestive (maximum 6 sachets/j).

Dans l'étude de prévention primaire des *Lipid Research Clinics*, une diminution significative de la morbimortalité coronarienne a été observée après 7 ans de suivi, mais la diminution de la mortalité totale n'a pas été significative.

Ézétimibe

L'ézétimibe, également inhibiteur de l'absorption digestive du cholestérol, agit spécifiquement au niveau d'un probable transporteur du cholestérol. Comparativement au placebo, l'ézétimibe à la dose de 10 mg permet une diminution de 18 % du LDL-C, de 7 à 8 % des triglycérides et une augmentation de 2 à 3 % du HDL-C.

En monothérapie, la tolérance est bonne avec des effets secondaires comparables au placebo. L'ézétimibe n'a pas d'effet sur l'absorption des vitamines liposolubles ni sur le cortisol. Lors de l'association à une statine, il est observé une plus grande fréquence d'élévation des ALAT au dessus de 3 fois la normale, tandis qu'une augmentation des CK supérieures à 10 fois la normale est rare.

Fibrates

Ils agissent en activant des facteurs de transcription spécifiques appartenant à la famille des récepteurs nucléaires (récepteurs des activateurs de la prolifération des peroxysomes ou PPAR). Les PPAR modulent l'expression de nombreux gènes dont ceux des apolipoprotéines Les effets métaboliques des fibrates sont multiples : baisse du cholestérol total, baisse surtout des triglycérides, hausse du HDL-C d'autant plus importante que le patient est hypertriglycéridémique. La diminution des lipoprotéines riches en

triglycérides conduit à une diminution des LDL petites et denses, très athérogènes. Leur effet hypocholestérolémiant est cependant très limité dans les hypercholestérolémies majeures. Le fénofibrate permet en moyenne de diminuer le cholestérol total d'environ 25 % chez les hypercholestérolémiques. La baisse du LDL-C atteint 25 à 30 % avec une augmentation du HDL-C de 9 à 20 %. Le fénofibrate diminue les triglycérides de 30 à 50 %. Les autres fibrates disponibles en France (ciprofibrate, bézafibrate et gemfibrozil) ont une efficacité comparable ou légèrement inférieure. Tous ces fibrates sont dans l'ensemble bien tolérés. Des effets secondaires mineurs sont observés dans moins de 10 % des cas, ne conduisant à un arrêt de traitement que dans 1 % des cas. Ils augmentent le risque théorique de lithiase biliaire et sont contre-indiqués chez la femme enceinte et en cas d'insuffisance rénale chronique. Ils potentialisent l'action des antivitamines K et doivent être utilisés avec prudence en cas d'hypoalbuminémie (syndrome néphrotique). L'association du gemfibrozil et d'une statine doit être proscrite.

Ils sont indiqués :

- en cas d'hypertriglycéridémie sévère ou dans les hyperlipidémies mixtes (type IIb ou III) lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ;
- en association avec une statine chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé lorsque les taux de triglycérides sont insuffisamment contrôlés ;
- en 2e intention dans les hypercholestérolémies isolées.

Toutefois, en raison de leur faible coût, ils peuvent être une alternative intéressante dans certaines hypercholestérolémies modérées chez les patients ayant des taux diminués de HDL-C.

Inhibiteurs PCSK9

La protéine PCSK9, principalement synthétisée par le foie, l'intestin et le rein mais sécrétée uniquement par le foie, se lie aux récepteurs des LDL (LDL-R) des hépatocytes, entraînant sa dégradation au niveau du lysosome. L'inhibition de PCSK9 permet d'augmenter le nombre de LDL-R et d'augmenter ainsi le catabolisme du LDL-C circulant. Nouvelle classe thérapeutique, les anticorps monoclonaux inhibiteurs de PCSK9 permettent d'inhiber la forme circulante de PCSK9. Deux molécules totalement humanisées (alirocumab et évolocumab) ont obtenu une AMM en France et sont indiquées chez les patients dont les taux de LDL-C sont insuffisamment abaissés par une statine à dose maximale tolérée (seule ou en association à d'autres hypolipémiants) ou intolérants aux statines. Ces molécules sont administrées en injection sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines. Elles permettent une réduction du LDL-C de 50 à 70 %. L'étude Fourier avec l'évolocumab a montré, après une moyenne de 26 mois de traitement, une réduction du risque relatif de 15 % du critère principal de jugement [54]. En raison du coût élevé de ce traitement, d'autres études de morbimortalité sont nécessaires pour définir sa place dans la stratégie de prise en charge des patients à très haut risque.

Autres traitements

Les progrès thérapeutiques réalisés grâce à l'apport de nouvelles molécules n'ont cependant pas réglé la totalité des problèmes posés par l'hypercholestérolémie familiale. De nombreux patients hétérozygotes restent imparfaitement contrôlés, certains étant peu sensibles aux drogues disponibles.

Les homozygotes (*receptor negative*) sont totalement réfractaires aux médicaments.

Les techniques d'aphérèse permettent l'extraction sélective des LDL sériques. Mais elles ne sont que partiellement efficaces et doivent être associées à un traitement médicamenteux afin de limiter la vitesse de remontée du cholestérol. Elles doivent être renouvelées toutes les 2 semaines (chez les homozygotes) ou toutes les 4 semaines (chez les hétérozygotes), la vie durant. Ceci pose bien sûr des problèmes pratiques chez des sujets souvent jeunes, dont le rythme de vie est de ce fait modifié.

La transplantation hépatique constitue un traitement radical chez les homozygotes ayant un déficit complet en récepteurs aux LDL. Cette intervention, peu pratiquée dans cette indication, comporte malheureusement un risque vital.

Surveillance de l'efficacité du traitement

En pratique, la surveillance du traitement associe de façon périodique un bilan clinique et biologique.

Le bilan clinique comporte, lors de chaque consultation, la recherche de toutes manifestations fonctionnelles intercurrentes pouvant traduire une intolérance au médicament ou une atteinte cardiovasculaire. L'examen clinique comporte de façon au moins bisannuelle la surveillance du poids et du

périmètre abdominal, de la pression artérielle, un examen cardiaque et des vaisseaux, une surveillance ou une recherche de dépôts lipidiques extravasculaires : la régression des xanthomes tendineux dans les formes monozygotes est un excellent signe de bonne efficacité thérapeutique.

Après institution d'un traitement médicamenteux, il est recommandé de réaliser un contrôle du bilan lipidique (EAL) après 2 à 3 mois de traitement, puis tous les 2 à 3 mois après chaque adaptation thérapeutique. Une fois la concentration cible de LDL-C obtenue, une EAL est effectuée annuellement. De la même façon, une surveillance des enzymes hépatiques (transaminases) est réalisée après 2 à 3 mois de traitement, puis après chaque modification de posologie. Une fois le traitement équilibré, on peut se contenter d'une surveillance annuelle. Une mesure des CK est indiquée avant le début du traitement, puis annuellement chez les sujets les plus à risque : patients prenant déjà des médicaments inhibiteurs du CYP3A/5 (ciclosporine, antiprotéases, etc.), mais aussi chez les sujets consommant en excès pamplemousse, jus de canneberge, alcool, ayant une comorbidité (insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie non traitée), un âge supérieur à 70 ans, un faible poids corporel ou des antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique. Une surveillance annuelle de la glycémie est recommandée chez les sujets traités par statine.

Le syndrome métabolique en question

Bruno Vergès

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association de signes cliniques et biologiques témoignant d'un excès de graisse viscérale et d'une insulinorésistance. Il est associé à un risque élevé de développer un diabète de type 2 et à un risque cardiovasculaire significativement augmenté. Il apparaît comme la conséquence de facteurs génétiques et environnementaux. Le syndrome métabolique est devenu un problème de santé publique important en raison, comme nous le verrons, de sa très grande prévalence et de son incidence en augmentation dans toutes les régions du monde. Sa mise en évidence nécessite l'instauration de mesures préventives précoces dans le but de réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et de développement d'un diabète.

Définition

L'idée du syndrome métabolique n'est pas réellement nouvelle. En effet, Jean Vague a rapporté en 1947 que l'obésité abdominale était très fréquemment associée au diabète de type 2 et à un risque cardiovasculaire augmenté. En 1965, Avogaro et Crepaldi ont rapporté l'association privilégiée entre obésité, hypertension artérielle et hyperglycémie. Mais ce n'est qu'en 1988 que Reaven a mis au-devant de la scène le syndrome métabolique et l'implication importante de l'insulinorésistance [55]. Depuis, plusieurs instituts et sociétés savantes (OMS, EGIR [*European Group for the study of Insulin Resitance*], NCEP-ATPIII [*National Cholesterol Education Programme Adult Treament Panel III*], AACE [*American Association of Clinical Endocrinologists*], IDF [*Interantional Diabetes Foundation*]) ont développé des critères diagnostiques pour le syndrome métabolique [56]. Les différentes définitions figurent dans le tableau 3.5.

Tableau 3.5

Critères diagnostiques du syndrome métabolique.

OMS – 1988	EGIR – 1999	NCEP-ATPIII – 2001	AACE – 2003	IDF – 2005
Intolérance au glucose ou hyperglycémie à jeun non diabétique, ou diabète de type 2, ou diminution de la sensibilité à l'insuline* **+ 2 des critères suivants :** – Rapport taille/hanche > 0,90 (H) ou > 0,80 (F) et/ou IMC > 30 kg/m^2 – TG > 1,50 g/L et/ou HDL-C < 0,35 g/L (H) ou < 0,39 g/L (F) – PA ≥ 140/90 mmHg – Microalbuminurie : > 20 mg/min ou rapport albumine/créatinine urinaire > 30 mg/g	Taux d'insulinémie > 75^e percentile **+ 2 des critères suivants :** – Tour de taille ≥ 94 cm (H) ou ≥ 80 cm (F) – TG > 1,50 g/L et/ou HDL-C < 0,39 g/L (H ou F) – PA ≥ 140/ 90 mmHg ou traitement hypotenseur – Intolérance au glucose ou hyperglycémie à jeun non diabétique (mais pas de diabète)	**3 parmi les 5 critères suivants :** – Tour de taille ≥ 102 cm (H) ou ≥ 88 cm (F) – TG > 1,50 g/L – HDL-C < 0,40 g/L (H) ou < 0,50 g/L (F) – PA ≥ 130/ 85 mmHg – Glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L	Intolérance au glucose ou hyperglycémie à jeun non diabétique + au moins 1 des critères suivants : – IMC > 25 kg/m^2 – TG > 1,50 g/L et HDL-C < 0,40 g/L (H) ou < 0,50 g/L (F) – PA ≥ 130/85 mmHg – Autres critères d'insulinorésistance (ATCD familiaux de diabète de type 2, ovaires polykystiques, sédentarité)	Augmentation du tour de taille spécifique selon les populations(Européens : ≥ 94 cm [H] ou ≥ 80 cm [F], Asiatiques : ≥ 90 cm [H] ou ≥ 80 cm [F], Américains : ≥ 102 cm [H] ou ≥ 88 cm [F]) **+ 2 des critères suivants :** – TG > 1,50 g/L ou traitement hypotriglycéridémiant – HDL-C < 0,40 g/L (H) ou < 0,50 g/L (F) ou traitement pour hypoHDLémie – PA ≥ 130/85 mmHg ou traitement hypotenseur – Glycémie à jeun ≥ 1,00 g/L

ATCD : antécédent ; F : femme ; H : homme ; HDL-C : *High Density Lipoprotein Cholesterol* ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; TG : triglycérides.

* Mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinique.

Les définitions de l'OMS, de l'EGIR et de l'AACE sont principalement focalisées sur l'insulinorésistance avec la nécessité de réaliser un test de charge en glucose et éventuellement une mesure de l'insulinémie. En revanche, la définition du NCEP-ATPIII repose sur des données cliniques et biologiques simples, ce qui rend son utilisation en pratique clinique aisée et explique sa très large utilisation dans la littérature scientifique. Ainsi, selon la définition du NCEP-ATPIII, le diagnostic de syndrome métabolique est retenu en présence d'au moins 3 des 5 critères suivants :

- tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme et ≥ 88 cm chez la femme ;
- triglycérides > 1,50 g/L ;
- HDL-cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme et < 0,50 g/L chez la femme ;
- pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ;
- glycémie à jeun ≥ 1,10 g/L.

Notons qu'en 2005, l'*American Heart Association/National Heart, Lung and blood institute* a proposé une définition du syndrome métabolique similaire à celle du NCEP-ATPIII avec, comme seule différence, une glycémie supérieure ou égale à 1,00 g/L (au lieu de 1,10 g/L). Pour certaines populations spécifiques (Asiatiques en particulier), la définition de l'IDF apparaît plus adaptée.

Épidémiologie

La prévalence du syndrome métabolique se situe entre moins de 10 % à 84 % en fonction de la région du monde, du mode de vie, de l'ethnicité et de l'âge de la population étudiée. D'une façon générale, la prévalence du syndrome métabolique mime celle de l'obésité. L'IDF estime qu'un quart de la population mondiale présente un syndrome métabolique. Aux États-Unis, la prévalence du syndrome métabolique est de 5 % chez les sujets de poids normal, de 22 % chez les sujets en surpoids (IMC : 25-30 kg/m^2) et de 60 % chez les sujets obèses (IMC ≥ 30 kg/m^2) [57]. Une analyse plus récente fait état d'une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets jeunes puisqu'il est observé chez 10,1 % des adolescents aux États-Unis. Il a été montré qu'une prise de poids supérieure ou égale à 2,25 kg sur une période de 16 ans s'accompagnait d'une augmentation du risque de développer un syndrome métabolique pouvant aller jusqu'à 45 %, et que chaque augmentation du périmètre abdominal de 11 cm était associée à un risque de 80 % de développer un syndrome métabolique sur 5 ans. La prévalence du syndrome métabolique augmente significativement avec l'âge, estimée aux États-Unis à 10 % entre 20 et 29 ans, à 20 % entre 40 et 49 ans et à 45 % entre 60 et 69 ans. Une prévalence plus élevée est notée chez les femmes ménopausées chez lesquelles le syndrome métabolique est observé avec une prévalence entre 32,6 et 41,5 %. Aux États-Unis, la prévalence du syndrome métabolique est plus élevée parmi les hispaniques [57]. Dans certaines populations, la prévalence du syndrome métabolique est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, aux États-Unis, la fréquence du syndrome métabolique est 57 % plus élevée chez les Afro-Américaines que chez les Afro-Américains et 26 % plus élevée chez les femmes hispaniques que chez les hommes hispaniques [57].

Physiopathologie

L'**obésité abdominale** (un des critères du syndrome métabolique) apparaît comme un point de départ important du syndrome métabolique. Son développement, possiblement sur un terrain génétique favorisant, est induit par des facteurs environnementaux tels les excès caloriques et l'inactivité physique (fig. 3.4). La surcharge calorique et/ou l'inactivité physique favorisent le développement de **tissu adipeux viscéral** intra-abdominal, caractéristique de l'obésité abdominale. Ce tissu adipeux viscéral est composé d'adipocytes, de pré-adipocytes et de nombreuses cellules du système immunitaire, tels les macrophages. Il est à l'origine d'une production accrue de triglycérides et de glycérol (provenant de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux), de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, etc.), d'angiotensine 2 et de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) [58]. Par ailleurs, l'expansion du tissu adipeux viscéral a pour conséquence une diminution de production, par le tissu adipeux sous-cutané, d'adiponectine (en partie *via* l'excès de TNF-α) qui est une adipocytokine aux effets métaboliques et cardiovasculaires favorables. En effet, l'adiponectine est fortement associée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline, à une diminution des triglycérides, à une augmentation du HDL-cholestérol et à une réduction du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs [59].

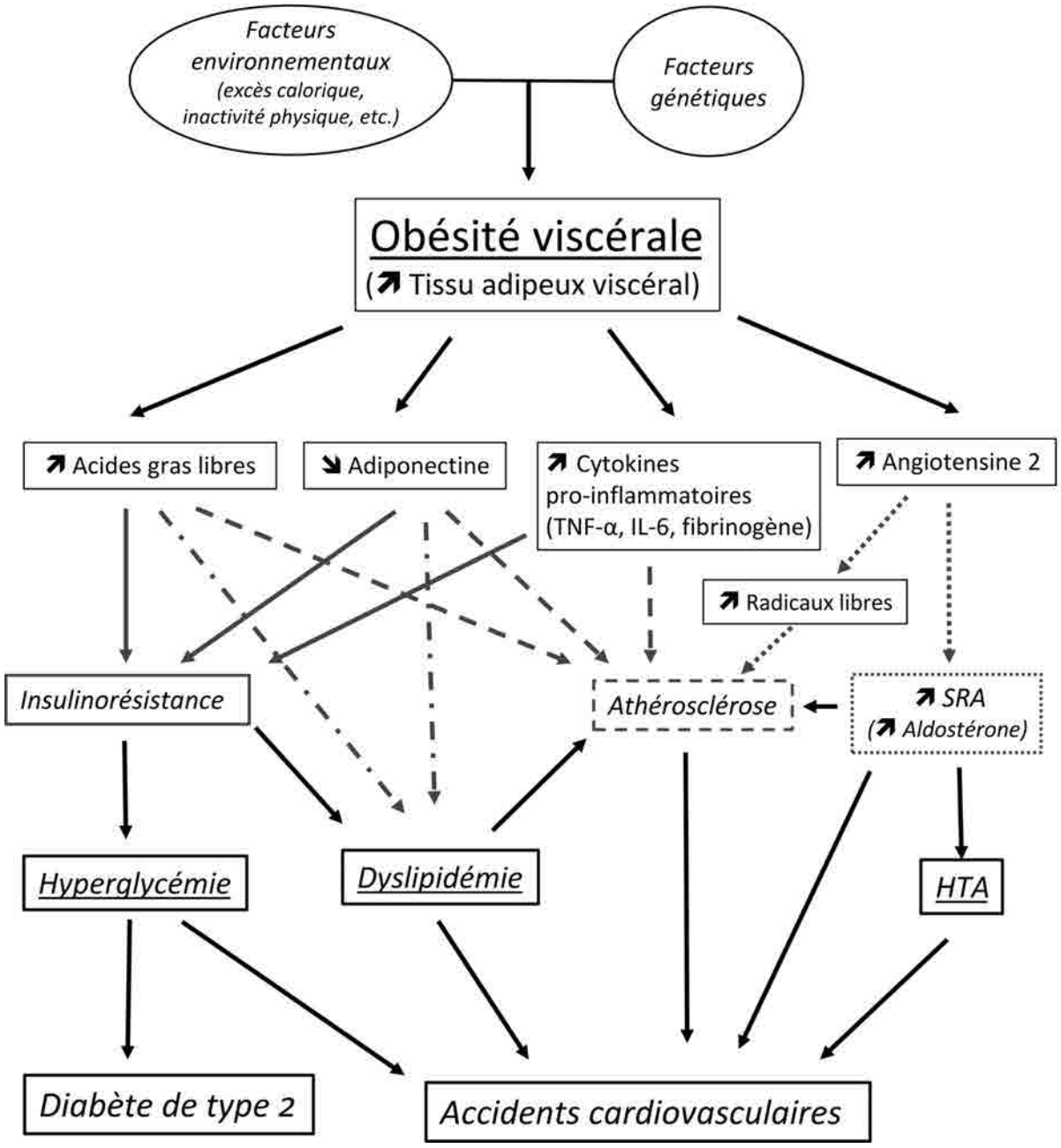


FIG. 3.4 **Physiopathologie du syndrome métabolique.**
IL-6 : interleukine 6 ; TNF-α : *Tumor Necrosis Factor α* ; SRA : système rénine – angiotensine.

L'obésité abdominale, caractérisée par un excès de tissu adipeux viscéral, favorise le développement de la **résistance à l'insuline** en faisant intervenir plusieurs mécanismes. D'une part, l'excès d'acides gras libres est un facteur connu d'insulinorésistance en favorisant l'utilisation des lipides comme substrats énergétiques aux dépens du glucose et en inhibant la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline directement et indirectement *via* le diacylglycérol (produit en excès en cas de surcharge en acides gras libres). D'autre part, les cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux viscéral sont des inhibiteurs de la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline (en particulier en favorisant une phosphorylation inhibitrice sur la protéine IRS-1). Enfin, la diminution du taux de l'adiponectine, conséquence de l'excès de tissu adipeux viscéral, est un autre facteur favorisant la résistance à l'insuline (*cf.* fig. 3.4). L'insulinorésistance entraîne l'apparition d'une hyperglycémie (un des critères du syndrome métabolique) et, secondairement, un diabète de type 2.

L'insuline joue un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme lipidique et l'insulinorésistance est un important facteur en cause dans l'**hypertriglycéridémie** et la **baisse du HDL-cholestérol** (deux des critères

du syndrome métabolique) [60]. Par ailleurs, l'excès de tissu adipeux viscéral est aussi en cause dans la dyslipidémie du syndrome métabolique. En effet, l'augmentation des acides gras libres est un facteur favorisant directement la production de VLDL et, ainsi, l'hypertriglycéridémie. En outre, la baisse du taux d'adiponectine est possiblement en cause dans la réduction du HDL-cholestérol [60] (*cf.* fig. 3.4).

L'obésité abdominale est aussi à l'origine d'une sécrétion, par le tissu adipeux viscéral, d'angiotensine 2. Il s'ensuit une activation du système rénine – angiotensine avec, pour conséquence, une sécrétion accrue d'aldostérone, et ainsi une **hypertension artérielle** (un des critères du syndrome métabolique).

L'obésité abdominale favorise directement le développement de l'**athérosclérose** *via* la production par le tissu adipeux viscéral d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, etc.) et la diminution du taux d'adiponectine. En outre, la sécrétion d'angiotensine 2 par le tissu adipeux viscéral est susceptible de promouvoir l'athérosclérose. En effet, l'angiotensine 2 active la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase et, ainsi, la production de radicaux libres d'oxygène qui ont un caractère pro-inflammatoire et pro-athérogène. À côté de ces facteurs issus du tissu adipeux viscéral, l'hyperglycémie, la dyslipidémie du syndrome métabolique, l'hypertension artérielle et l'excès d'aldostérone favorisent le développement de l'athérosclérose et, ainsi, la survenue **d'accidents cardiovasculaires**.

Risques

Le syndrome métabolique est caractérisé par un risque élevé d'accidents cardiovasculaires majeurs et de développement d'un diabète de type 2, si celui-ci n'est pas déjà présent. En effet, de nombreuses études épidémiologiques attestent du risque cardiovasculaire accru chez les personnes présentant un syndrome métabolique. Dans la *Botnia study* où 4 483 sujets âgés de 35 à 70 ans ont été suivis pendant 7 ans, le syndrome métabolique, en analyse multivariée, ressort comme un facteur indépendant de maladie cardiovasculaire avec un risque relatif de 2,96 ($p < 0,001$) et de mortalité cardiovasculaire avec un risque relatif de 1,81 ($p = 0,002$). Une étude finlandaise ayant suivi 1 209 hommes âgés de 42 à 60 ans pendant 11,4 ans objective que le syndrome métabolique est un facteur indépendant de mortalité coronarienne avec un risque relatif de 3,61 (IC 95 % : 1,65-7,90). Cette augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les personnes présentant un syndrome métabolique est aussi reportée dans l'étude Hoorn. Dans la *Cardiovascular Health study* qui a suivi 3 585 sujets âgés de plus de 65 ans sans antécédents cardiovasculaires pendant 11 ans, le syndrome métabolique est prédictif de survenue de maladie coronarienne avec un risque relatif de 1,30 (IC 95 % : 1,07-1,57), pour les femmes et de 1,35 (IC 95 % : 1,10-1,61) pour les hommes.

Par ailleurs, le syndrome métabolique est associé de façon forte à un risque élevé de diabète de type 2 au cas où celui-ci n'est pas encore présent. Dans la *Framingham Offspring Study*, durant laquelle 2 902 sujets ont été suivis pendant 7 ans, le syndrome métabolique est associé au risque de diabète après ajustement pour le sexe, l'âge, les antécédents familiaux de diabète et les anomalies glycémiques avec un risque relatif estimé à 6,98 (4,58-10,6, $p < 0,0001$). La méta-analyse de Ford objective un risque relatif de développement de diabète de type 2 de 2,99 (1,96-4,57) chez les sujets présentant un syndrome métabolique [61]. Dans une étude prospective américaine, le risque de développer un diabète à 5 ans chez des patients non diabétiques est de 5,9 % en présence de trois critères du syndrome métabolique, et de 17,9 % en présence de quatre ou cinq critères du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique a-t-il une utilité en pratique clinique ?

Comme nous l'avons vu, le syndrome métabolique prédit mieux le risque cardiovasculaire et de diabète de type 2 que chacun de ces composants pris séparément. C'est pour cela qu'il représente une aide clinique intéressante. Il permet, en effet, d'attirer l'attention du médecin sur un profil à risque cardiovasculaire et métabolique élevé à partir d'un faisceau d'éléments cliniques et biologiques simples qui, chacun pris séparément (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, hypertension artérielle, légère augmentation de la glycémie), alerte moins sur un risque cardiométabolique accru. Une fois le diagnostic de syndrome métabolique établi, le médecin peut ainsi entrer, en collaboration avec le patient, dans une démarche préventive efficace.

En outre, le syndrome métabolique a permis d'attirer l'attention sur le tissu adipeux viscéral et son importance physiopathologique dans le développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. De nombreux travaux sont en cours afin de définir au sein de ce tissu adipeux de potentielles cibles thérapeutiques.

Prise en charge thérapeutique

L'objectif thérapeutique du syndrome métabolique est double : la prévention de l'apparition d'un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. La thérapeutique du syndrome métabolique comprend le traitement de l'insulinorésistance et celui des facteurs de risque cardiovasculaire caractéristiques du syndrome métabolique, en particulier l'hypertension artérielle et les anomalies lipidiques.

Traitement de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance représente un élément physiopathologique majeur du syndrome métabolique. Son traitement est donc essentiel, reposant toujours sur des mesures hygiénodiététiques actives (réduction pondérale et activité physique), et éventuellement des traitements médicamenteux.

Réduction pondérale et activité physique

Les mesures hygiénodiététiques associant une limitation des apports caloriques, une réduction des graisses saturées dans l'alimentation et la mise en place d'une activité physique régulière sont fondamentales dans le traitement de l'insulinorésistance. Il a clairement été démontré que la réduction pondérale d'une part et l'activité physique régulière d'autre part améliorent la sensibilité à l'insuline.

Ainsi, plusieurs études ont montré qu'une activité physique régulière associée à des conseils nutritionnels diminuait très significativement le risque de survenue d'un diabète de type 2 dans la population générale et chez les sujets avec anomalie de la tolérance au glucose. Ainsi, dans l'étude DPS (*Diabetes Prevention Study*), la mise en place de mesures diététiques appropriées et d'une activité physique régulière a permis d'obtenir une réduction pondérale de 3,5 kg ainsi qu'une diminution de 58 % du risque relatif de développement de diabète de type 2, sur une durée de 3,2 années. Dans l'étude chinoise Da Qing, les mesures diététiques et d'activité physique ont permis, sur une durée d'étude de 6 ans, de réduire de 42 % le risque de survenue de diabète de type 2 dans une population de sujets présentant une intolérance au glucose. Dans l'étude DPP (*Diabetes Prevention Program*), un programme d'activité physique d'au moins 150 minutes par semaine, associée à des mesures diététiques visant à réduire le poids d'au moins 7 %, a permis, au cours des 2,8 années d'étude, de réduire de 58 % le risque de survenue de diabète de type 2 dans une population présentant initialement soit une intolérance au glucose, soit une hyperglycémie à jeun non diabétique. De façon intéressante, dans l'étude DPP, les mesures hygiénodiététiques ont eu un effet supérieur au traitement par metformine seule, qui n'a permis une réduction que de 31 % du risque de diabète de type 2.

En pratique, pour abaisser durablement le poids corporel, il est recommandé de recourir à un régime de réduction calorique consistant en une modeste diminution des apports de l'ordre de 500 à 1 000 cal/j. Un objectif réaliste consiste à obtenir une réduction du poids corporel d'environ 7 à 10 % sur une période d'un an. Dans le cadre plus général de la prévention cardiovasculaire, on conseille un régime méditerranéen limité en graisses saturées, riche en acides gras mono-insaturés, en acides gras poly-insaturés oméga-3, en fruits et légumes et en fibres. La diminution des sodas et sucres rapides est fortement conseillée. L'obtention d'une réduction pondérale mais aussi la stabilisation à long terme du poids sont mieux assurées en associant aux mesures diététiques une activité physique régulière. On conseille au patient de pratiquer, au cours de la journée, plusieurs courtes périodes (d'une durée de 15 minutes environ) d'exercice physique (marche rapide par exemple), d'éviter des comportements sédentaires, de favoriser les activités physiques de type marche, jogging, natation, cyclisme. Progressivement, en changeant les habitudes du patient, on tente de l'amener à pratiquer environ 30 minutes d'activité physique régulière quotidienne.

Metformine

Elle a fait la preuve de son efficacité pour prévenir le diabète dans les populations à risque. Ainsi dans l'étude DPP, les patients traités par metformine ont présenté une réduction de 31 % du risque de survenue de diabète au cours de l'étude. Il faut cependant noter que son efficacité préventive était moindre que celle de mesures diététiques et de l'activité physique (réduction de 58 %). Par ailleurs, dans l'étude UKPDS, il a été objectivé que la metformine en monothérapie était capable de réduire, chez les patients diabétiques de type 2 avec surpoids important (IMC > 28 kg/m^2), le risque de survenue de complications cardiovasculaires.

Glitazones

Antagonistes des récepteurs PPAR-γ, qui ne sont plus disponibles en France depuis plusieurs années, les glitazones ont entre autres la particularité de réduire la résistance à l'insuline. Dans l'étude TRIPOD, réalisée chez des femmes avec antécédents de diabète gestationnel, le traitement par troglitazone durant 30 mois a permis de réduire de 64 % le risque de développement de diabète de type 2. Dans l'étude ACT-NOW, un

traitement par pioglitazone pendant 2,4 années chez des sujets intolérants au glucose a réduit le risque de survenue de diabète de type 2 de 72 %.

Inhibiteurs de l'apha-glucosidase

Notons que l'acarbose, inhibiteur de l'apha-glucosidase ciblant plus spécifiquement l'hyperglycémie postprandiale, a réduit de 25 % le risque de survenue de diabète chez des intolérants au glucose traités pendant 3,3 années dans l'étude STOP-NIDDM. Les raisons de cet effet ne sont pas totalement clarifiées.

D'une façon générale, la prévention de l'insulinorésistance chez les sujets non diabétiques repose essentiellement sur les mesures diététiques et l'activité physique, dans la mesure où les agents pharmacologiques ne sont indiqués qu'au cours du diabète.

Traitement des facteurs de risque cardiovasculaire du syndrome métabolique

Traitement de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un élément clinique fréquemment observé chez les patients présentant un syndrome métabolique. Un traitement hypotenseur est recommandé chez tout sujet présentant une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine sont considérés comme des médicaments de premier choix chez les patients diabétiques de type 2 [62]. Ces deux classes thérapeutiques ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire le risque cardiovasculaire. Par ailleurs, plusieurs études ont objectivé une réduction du risque de développement de diabète de type 2 sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sous antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. En effet, une méta-analyse récente des études d'intervention avec les inhibiteurs de conversion et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine fait apparaître une réduction moyenne de 25 % du risque de développement de diabète de type 2 chez les patients traités. Le choix d'un traitement hypotenseur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine apparaît d'autant plus recommandé dans le syndrome métabolique, en raison de la production accrue d'angiotensine 2 par le tissu adipeux viscéral.

Traitement des anomalies lipidiques

La dyslipidémie des patients présentant un syndrome métabolique est caractérisée par une augmentation des triglycérides, une diminution du HDL-cholestérol et une prépondérance de particules LDL petites et denses à caractère athérogène [60]. Les études d'intervention réalisées avec les statines ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2, à la faveur d'une diminution du LDL-C. C'est la raison pour laquelle la prescription de statines doit être large dans cette population à haut risque cardiovasculaire avec des objectifs de LDL-C inférieur à 0,70 g/L chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé, et inférieurs à 1,00 g/L chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, selon les recommandations récentes [63]. Cependant, il faut avoir conscience que les patients diabétiques de type 2 traités par statines présentent un risque cardiovasculaire résiduel qui indique clairement que le traitement par statines n'est pas suffisant. Ceci n'est pas très étonnant dans la mesure où les statines ont pour cible principale le LDL-C et ont une action très modeste sur les triglycérides et le HDL-cholestérol.

Ainsi, les fibrates apparaissent comme des traitements potentiellement intéressants chez les patients présentant un syndrome métabolique. Une méta-analyse d'études de prévention cardiovasculaire avec les fibrates fait apparaître une réduction significative de 35 % dans le sous-groupe de patients ayant des triglycérides supérieurs à 2,00 g/L et un HDL-cholestérol bas, qui représente le profil typique de la dyslipidémie du syndrome métabolique [64]. C'est pour cela que les recommandations les plus récentes conseillent l'utilisation du fénofibrate chez les patients à haut risque cardiovasculaire présentant une hypertriglycéridémie supérieure à 2,00 g/L et un HDL-cholestérol bas, lorsque le LDL-cholestérol est à l'objectif sous statines [63].

Prise en charge du tabagisme

Daniel Thomas

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Sa correction peut apporter un bénéfice très important en prévention cardiovasculaire. La recherche d'un tabagisme doit être systématique et les patients doivent être clairement informés de ses conséquences cardiovasculaires, souvent sous-estimées. L'objectif essentiel est l'arrêt total et définitif de la consommation de tabac et ceci, le plus tôt possible. Les médecins doivent connaître et utiliser les méthodes modernes de sevrage tabagique. Elles doivent être proposées à tous les fumeurs et un suivi et un soutien particuliers doivent être proposés aux ex-fumeurs. Cet aspect de la prévention cardiovasculaire est encore trop souvent négligé. Les médecins, et les cardiologues en particulier, doivent également s'impliquer dans les actions communautaires et politiques de la lutte contre le tabagisme.

Un facteur de risque particulier

Un facteur majeur en pathologie cardiovasculaire [65]

Le tabagisme est un facteur de risque :

- déterminant et souvent isolé des accidents coronaires aigus des sujets jeunes. Entre 70 et 80 % des sujets, hommes et femmes, présentant un infarctus du myocarde avant 50 ans sont fumeurs. Plus d'un décès cardiovasculaire sur dix dans le monde peut être attribué au tabagisme, ce qui représente la plus importante cause de mortalité cardiovasculaire évitable ;
- pratiquement toujours présent et dominant dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ainsi que dans Anévrisme de l'aorte abdominale et avec un rôle bien démontré dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux ;
- qui, favorisant le spasme et la thrombose, véritables starters des accidents coronaires aigus, intervient sans seuil d'intensité ni de durée de consommation, même pour des consommations modérées ou faibles [66], y compris le tabagisme passif [67] ;
- dont la suppression peut rapidement apporter une protection très efficace [68] ;
- dont la prise en charge présente le meilleur rapport coût/bénéfice parmi les actions de prévention cardiovasculaire [69] ;
- dont la prise en charge médicale est encore très insuffisante [70].

Des mécanismes dominés par la thrombose et le spasme [71, 72]

Les mécanismes en cause sont multiples :

- essentiellement la thrombose, liée à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et de la viscosité sanguine et à une réduction de la fibrinolyse physiologique, expliquant la fréquence particulière des accidents thrombotiques aigus, y compris dans des artères peu altérées ;
- altération de la fonction endothéliale et de la vasomotricité artérielle endothélium-dépendante, expliquant les manifestations de spasme coronaire ;
- inflammation, participant à l'athérogenèse et à la déstabilisation des plaques d'athérosclérose ;
- baisse du HDL-cholestérol ;
- potentialisation de l'automatisme cellulaire cardiaque, diminuant le seuil de fibrillation ventriculaire.

Certains de ces mécanismes contribuent à l'athérogenèse, hypothéquant le long terme, et d'autres, en particulier spasme et thrombose, sont responsables des accidents aigus, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la mort subite, avec des événements souvent très précoces.

Les coupables essentiels sont :

- le monoxyde de carbone, source d'ischémie et de toxicité cellulaire ;
- les radicaux libres conditionnant le « stress oxydant », responsable de la majorité des mécanismes.

En revanche, la nicotine, responsable dominant de la forte dépendance au tabac, ne semble pas intervenir directement dans les complications du tabagisme. Ses effets hémodynamiques, se limitant à des modifications mineures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle par stimulation adrénergique,

sont présents pour les pics de nicotinémie induits par la combustion de chaque cigarette, mais sont absents pour les taux obtenus avec les substituts nicotiniques pharmaceutiques, ce qui permet leur utilisation dans le sevrage, y compris chez les patients coronariens.

Ces mécanismes sont très sensibles, activés en temps réel, pour des niveaux très faibles d'exposition, y compris pour le tabagisme passif. Il n'existe pas de seuil de consommation et d'exposition au-dessous duquel il n'y aurait pas de risque cardiovasculaire. Enfin, ces mécanismes activés par le tabagisme se normalisent très rapidement à l'arrêt de la consommation, faisant du sevrage tabagique un élément de prévention cardiovasculaire essentiel.

Bénéfices importants et rapides du sevrage tabagique

Les principaux mécanismes des complications cardiovasculaires liées au tabagisme (thrombose ou spasme) et leur réversibilité rapide expliquent que les bénéfices liés au sevrage puissent être obtenus dans des délais très courts [71].

- En prévention primaire, ce bénéfice est d'autant plus grand que le sevrage est précoce [73]. Cependant, même s'il ne permet pas de rejoindre le risque de sujets n'ayant jamais fumé, un sevrage tardif donne encore un bénéfice important aux ex-fumeurs [74].
- En prévention secondaire, il n'y a pas de démarche médicale ou chirurgicale qui puisse donner un bénéfice aussi rapide et aussi important sur la morbidité et la mortalité coronaires que le sevrage tabagique et cela, pour un coût négligeable et sans risque d'effet délétère. Les patients arrêtant de fumer ont un risque de décès toute cause et d'infarctus du myocarde diminué respectivement de 36 et 32 % par rapport à ceux poursuivant leur consommation de tabac [68]. Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage coronaire ou d'une angioplastie, la persistance d'un tabagisme augmente de façon importante le risque d'événements [75]. Enfin, dans les suites d'un infarctus du myocarde, le risque de décès par troubles du rythme est significativement diminué chez les patients ayant cessé de fumer.

Sevrage tabagique : une priorité en prévention cardiovasculaire

Un enjeu majeur de santé publique

L'ensemble de ces données devrait placer le sevrage tabagique au premier plan de la prévention cardiovasculaire. Malheureusement, cette prise en charge reste globalement insuffisante :

- en prévention primaire, l'image longtemps banalisée de la cigarette dans notre société, la vente libre d'un produit responsable à terme du décès de la moitié de ses consommateurs et le détournement par l'industrie du tabac de la loi sur l'interdiction de la publicité font que, malgré l'information délivrée par les campagnes successives et les différentes mesures législatives prises pour protéger les fumeurs et les non-fumeurs (interdiction de fumer dans les lieux publics, paquet neutre, évolution de la fiscalité, etc.), le tabagisme ne diminue que très lentement en France ;
- en prévention secondaire, la situation n'est pas meilleure. L'arrêt de la consommation de tabac, obtenue *de facto* pendant le séjour hospitalier, est souvent suivi d'une rechute dès le retour à domicile ou lors de la reprise de l'activité professionnelle. Malgré la survenue de complications vasculaires, de nombreux patients poursuivent ou reprennent leur consommation de tabac [76].

De la difficulté d'arrêter de fumer

Plusieurs éléments expliquent la difficulté du sevrage tabagique :

- les complications cardiovasculaires surviennent de façon relativement différée par rapport au début du tabagisme. Ceci donne au fumeur l'illusion que ce risque ne le concerne pas et qu'il pourra arrêter plus tard et, ainsi, y échapper. Or, ces complications s'expriment volontiers de façon précoce, brutale et très souvent inaugurale ;

- la persistance d'une vente libre du tabac donne le sentiment aux fumeurs que les dangers du tabac sont exagérés par les médecins et par les campagnes de prévention ;
- le tabagisme des médecins français reste relativement élevé. Ce défaut d'exemplarité relativise le risque dans l'esprit de la population et le médecin, dans sa condition de fumeur, est assurément un moins bon conseiller pour l'arrêt de la consommation de tabac qu'un non-fumeur [77] ;
- mais la raison essentielle est la dépendance physique et psycho-comportementale induite par le tabagisme, dépendance pour certains sujets comparable en intensité à celle générée par des drogues telles que l'héroïne ou la cocaïne. La nicotine est la principale substance responsable de la dépendance physique au tabac. La dépendance psycho-comportementale répond à des facteurs individuels complexes. Fumer est devenu un comportement appris, cet apprentissage étant renforcé par ses conséquences positives, c'est-à-dire le plaisir que donne la cigarette. Certains fumeurs gèrent avec la cigarette leur stress, leur anxiété ou leur dépression ou acquièrent en fumant un comportement social leur permettant de mieux communiquer ou agir. Enfin, d'autres ont acquis des automatismes réflexes en dehors de toute dépendance physique et psychologique. Chaque individu représentant un cas particulier, il n'y a pas de méthode unique et absolue pour obtenir l'arrêt du tabagisme.

Approche du fumeur

La décision d'arrêter de fumer est le fruit d'un lent processus de maturation. La motivation, faible chez les fumeurs « heureux », devrait être *a priori* forte chez un sujet venant de présenter une complication vasculaire. Cette motivation peut être renforcée de façon importante par l'attitude des médecins. Le fait d'aborder systématiquement, même de façon brève (« conseil minimal »), la question du tabagisme peut doubler le taux de sevrage dans un délai d'un an.

L'évaluation de la dépendance physique doit être faite systématiquement à l'aide du test simple (tableau 3.6). Il est important de prendre également en compte l'existence d'autres dépendances (alcool, cannabis, anxiolytiques, etc.).

Tableau 3.6

Évaluation simple du niveau de dépendance tabagique – HSI (*Heaviness of Smoking Index*).

Quand fumez-vous votre première cigarette après votre réveil ?	
< 15 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
> 60 minutes	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
< 10	0
11 à 20	1
21 à 30	2
> 30	3
Total	**Dépendance**
Score 0-2	Très faible
Score 3	Faible
Score 4	Moyenne
Score 5	Forte
Score 6	Très forte

Une évaluation psychologique est nécessaire car il existe un nombre important de sujets dépressifs et anxieux dans la population des fumeurs avec un risque de décompensation temporaire à l'arrêt du tabac. Ceci est d'autant plus important à envisager chez les sujets coronariens pour lesquels la dépression constitue un facteur de risque pronostique indépendant. Mais on sait à présent que le tabagisme est susceptible d'entretenir, voire de créer des états anxiodépressifs. Des études spécifiques montrent que, même s'il existe une possible exacerbation de l'anxiété ou de la dépression de quelques semaines ou mois, à prendre en compte dans la prise en charge des fumeurs, le sevrage apporte à terme une amélioration significative sur le plan psychique [78].

Quelle méthode adopter ?

Il n'y a pas de méthode unique, absolue, applicable à tous les fumeurs. De nombreux fumeurs sont capables d'arrêter d'eux-mêmes leur consommation de tabac sans aucun traitement spécifique et sans intervention d'un médecin. Pour les autres, il importe d'utiliser les moyens thérapeutiques ayant réellement fait la preuve de leur efficacité [79].

Substituts nicotiniques

Ils sont destinés à supprimer l'envie de fumer et à éviter les symptômes de sevrage. Les timbres et les formes galéniques à absorption buccale (gommes, comprimés sublinguaux ou à sucer, inhalateur, spray) permettent de s'adapter à chaque patient. Il faut associer timbres et formes à absorption buccale afin d'ajuster au mieux la posologie. Cette substitution nicotinique est indiquée essentiellement chez les fumeurs ayant une dépendance physique marquée avec un score au test HSI égal ou supérieur à 4 (*cf.* tableau 3.6). La dose initiale peut être de 1 mg par cigarette fumée, mais doit absolument être rapidement ajustée au niveau de dépendance de chaque fumeur. Cette substitution doit être très progressivement diminuée. Il n'y a pas de durée de substitution prédéterminée standard mais en pratique, elle ne doit pas être inférieure à 5 semaines. De nombreux échecs de la substitution nicotinique sont dus à des traitements insuffisamment dosés ou trop courts. Une bonne utilisation des substituts, chez des sujets motivés et ayant une forte dépendance, double les chances de succès du sevrage. La substitution nicotinique peut être utilisée chez la femme enceinte [79]. Depuis longtemps disponibles sans ordonnance, les substituts nicotiniques sont depuis 2018 remboursés sur prescription médicale [80]. Cette évolution doit permettre une adaptation posologique et une durée optimales de la substitution.

Leur sécurité d'utilisation chez les patients coronariens est à présent bien démontrée [81]. Les recommandations des autorités de santé mentionnent que les substituts nicotiniques sont bien tolérés chez les patients coronariens et ne provoquent pas d'aggravation de la maladie coronaire, et sont recommandés chez les patients coronariens fumeurs [79]. Ils peuvent être prescrits en toute sécurité, y compris au décours d'un événement coronaire aigu, dès l'unité de soins intensifs.

Chez les plus gros fumeurs, insuffisamment motivés pour un arrêt total, peut se poser la question d'une « réduction » progressive de la consommation tabagique. Celle-ci doit être obligatoirement associée à une substitution nicotinique pour éviter le phénomène de compensation et avec l'objectif d'amener à terme le fumeur vers l'arrêt complet. L'utilisation des substituts nicotiniques chez un fumeur qui réduit ainsi effectivement sa consommation sans compensation peut être considérée comme moins dangereuse que la poursuite de son tabagisme au niveau initial. Par ailleurs, la motivation à l'arrêt paraît significativement renforcée par cette stratégie de réduction tabagique. Cependant, l'impact du tabagisme sur la thrombose et la vasomotricité coronaire ne permet pas de garantir qu'une simple réduction de la consommation soit suffisante pour diminuer significativement le risque d'événements cardiovasculaires pendant cette phase de réduction.

Varénicline (Champix®)

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques entraînant à la fois un soulagement des symptômes de manque et une réduction des effets de récompense et de renforcement positif. Ce médicament a fait la preuve d'une efficacité supérieure à celle des substituts nicotiniques et du bupropion. La suspicion de problèmes neuropsychiatriques à type de dépression, des idées suicidaires et des passages à l'acte avec ce traitement a pu être écartée [82]. Malgré ces données actualisées favorables, la varénicline reste pour l'HAS un traitement de 2^{e} intention [79]. La posologie est de 1 mg 2 fois/j après une semaine d'augmentation progressive selon le schéma suivant :

- du 1er au 3^{e} jour : 0,5 mg 1 fois/j ;
- du 4^{e} au 7^{e} jour : 0,5 mg 2 fois/j ;

- du 8e jour à la fin du traitement : 1 mg 2 fois/j.

Le fumeur doit fixer une date pour arrêter de fumer et démarrer la prise de la varénicline 1 à 2 semaines avant cette date. En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être diminuée de moitié (0,5 mg 2 fois/j). La posologie peut être réduite à 0,5 mg 2 fois/j de façon temporaire ou permanente chez les sujets qui tolèrent mal les effets indésirables, notamment les nausées, fréquentes en début de traitement mais le plus souvent passagères. Le traitement est prescrit pour 12 semaines. Pour les sujets qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 semaines, une prescription supplémentaire de traitement de 12 semaines, à la même posologie, peut être envisagée. La varénicline est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Bupropion (Zyban®)

Inhibiteur de la recapture synaptique de la dopamine et de la noradrénaline et antagoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, il diminue les symptômes de sevrage et a fait la preuve d'une efficacité au moins équivalente à celles des substituts nicotiniques. La posologie est de 150 mg/j en une prise la 1re semaine de puis 300 mg/j en 2 prises espacées d'au moins 8 heures. L'arrêt du tabac est programmée la 2e semaine et la durée maximale du traitement est de 7 à 9 semaines Les effets secondaires sont dominés par l'insomnie et la sécheresse de la bouche. Le bupropion est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions et ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Thérapies comportementales et cognitives

Elles reposent sur l'apprentissage de l'autocontrôle, de la gestion du stress et sur des techniques d'affirmation de soi. Cette thérapie peut être utilisée également pour des thérapies de groupe. Des études contrôlées plaident en faveur de ce type d'approche [83]. Le nombre de médecins formés à ces techniques est faible et leur apprentissage mériterait d'être développé dans la formation initiale ainsi qu'en formation médicale continue.

Traitements médicamenteux antidépresseurs

Il existe chez certains fumeurs une réelle pathologie anxieuse ou dépressive sous-jacente qu'il est nécessaire de dépister et de traiter, si possible avant l'arrêt proprement dit de la consommation de tabac, au risque sinon de voir une accentuation de cet état dépressif pouvant conduire à la rechute. Ces traitements ne sont cependant pas retenus comme un élément déterminant de réussite du sevrage tabagique dans les dernières recommandations [79]. En réalité, le paradigme a fondamentalement changé et des études montrent que le sevrage tabagique, après une possible exacerbation de l'anxiété ou de la dépression de quelques semaines ou mois, peut apporter une amélioration significative sur le plan psychique [78].

Autres méthodes de sevrage

D'autres approches du sevrage n'ont pas fait la démonstration scientifique de leur efficacité, qu'il s'agisse de l'acupuncture, de l'auriculothérapie, de la réflexothérapie, de la mésothérapie, du laser ou de l'hypnose. Reposant essentiellement sur leur impact psychologique d'accompagnement, elles sont cependant susceptibles de donner individuellement des résultats. Dans le cas où le fumeur a recours à ces approches dont le bénéfice n'est pas établi, l'accompagnement doit être maintenu afin, en cas d'échec, d'être en mesure de lui proposer les stratégies recommandées [79].

Cigarette électronique ou « vapoteuse »

Expérimentée par un grand nombre de fumeurs, la vapoteuse a permis à certains d'entre eux un sevrage de la cigarette. Elle est infiniment moins nocive (pas de monoxyde de carbone ni cancérogènes en quantité significative). Cependant, même si la vapoteuse, quand elle est utilisée avec des liquides contenant de la nicotine, est un équivalent de substitution nicotinique, nous manquons encore de données scientifiques suffisantes pour conseiller au fumeur cet outil dans les aides au sevrage de 1re intention. Il lui est logiquement proposé d'utiliser les traitements dont l'efficacité a été validée (substituts nicotiniques pharmaceutiques et autres médicaments d'aide au sevrage, et techniques comportementales). S'il a cependant déjà adopté la vapoteuse, il n'y a pas de raison de lui conseiller d'y renoncer, car il a assurément alors beaucoup moins de risque que s'il poursuivait son tabagisme. Mais il est essentiel qu'elle soit utilisée « exclusivement » avec suppression totale de toute cigarette fumée, car le maintien de quelques cigarettes représente un risque résiduel important tant de cancer que d'accident cardiovasculaire. Elle doit bien sûr être exclusivement réservée aux fumeurs et formellement déconseillée aux non-fumeurs, de même qu'aux

ex-fumeurs qui seraient tentés de tester ce produit. Elle est interdite de vente aux mineurs et ne doit, dans l'immédiat, pas être utilisée chez une femme enceinte.

Consultations spécialisées de tabacologie

Elles sont destinées à la prise en charge des formes sévères de dépendance tabagique et à l'accompagnement des sujets ayant déjà rechuté de façon itérative. Ces consultations méritent également d'être proposées aux fumeurs ayant été victimes d'un accident coronarien et fortement dépendants dans la mesure où il n'est pas possible de respecter chez ces patients la phase de maturation de la décision à l'arrêt comme dans une situation de prévention primaire, ce qui augmente significativement le risque de rechute en l'absence de suivi spécifique prolongé.

Autres mesures d'accompagnement

Cet arrêt de la consommation de tabac doit être accompagné d'éléments favorisants comportant l'exemple, l'aide et le suivi du médecin traitant, ainsi que le soutien de l'entourage familier et professionnel. Une attention particulière doit aussi être portée aux conseils diététiques de façon à limiter la prise pondérale qui accompagne souvent le sevrage. L'exercice physique peut aider à limiter cette prise pondérale, apportant par ailleurs un confort psychologique et physique complémentaire. On n'insiste jamais suffisamment sur l'importance de la surveillance et du soutien prolongé à apporter à tout fumeur ayant initialement réussi son sevrage. Le taux de rechute est inversement proportionnel à la qualité et à la durée de ce suivi. La participation d'une équipe paramédicale d'éducation et de prévention augmente notablement l'efficacité de cette prise en charge.

Lutte contre le tabagisme : un problème également politique

La prise en charge médicale du tabagisme doit être associée à des actions communautaires. Celles-ci ont des implications socio-économiques, législatives, fiscales, commerciales et politiques. Il est important que les médecins en soient bien informés et soutiennent ces actions.

Au niveau mondial

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est engagée dans la lutte contre le tabagisme au travers de la « Convention cadre sur la lutte antitabac » (CCLAT) https://www.who.int/fctc/text_download/fr/. La France est signataire de ce premier traité international de santé publique qui relie les gouvernements favorables à une réglementation sur la lutte contre le tabagisme et aborde les problèmes liés à la publicité, à la contrebande et au commerce. Entrée en vigueur en février 2005, elle rassemble à l'heure actuelle 181 parties qui représentent plus de 90 % de la population mondiale. Cette coalition internationale contre le tabagisme affronte une industrie aux mains de compagnies multinationales très influentes. La révélation de documents de l'industrie du tabac, montrant que cette industrie avait volontairement occulté sa connaissance des phénomènes de dépendance et des effets nocifs du tabac sur la santé, a profondément altéré sa crédibilité dans l'opinion publique. Elle reste cependant puissante et seules des décisions politiques fermes et courageuses permettront d'augmenter encore ce discrédit et de donner une chance supplémentaire d'enrayer l'épidémie tabagique.

En France

La lutte contre le tabagisme a été marquée par le vote de lois et de réglementations spécifiques. La loi Veil en 1976, concernant essentiellement la limitation de la publicité et préconisant des campagnes d'information, a été suivie en 1991 par la loi Evin, interdisant en France toute publicité directe et indirecte, excluant le tabac de l'indice du coût de la vie et instituant l'interdiction de fumer dans les lieux affectés à usage collectif accueillant du public ou constituant des lieux de travail. La loi Evin a fait l'objet d'un décret complémentaire (décret Bertrand du 15 novembre 2006), interdisant de fumer dans tous les lieux publics. Plus récemment, l'instauration du paquet neutre avec des avertissements sanitaires évolutifs et variés a fait la démonstration d'un effet dissuasif chez les jeunes. La hausse du prix de vente des cigarettes est aussi un des éléments déterminants des mesures de santé publique qui a déjà fait la preuve de son efficacité en 2003-2004 et qui devrait encore faire baisser la consommation avec une augmentation forte et rapide du prix programmée d'ici 2020. Enfin, le respect de la législation sur la publicité, régulièrement contournée par l'industrie du tabac, doit faire l'objet d'une vigilance judiciaire attentive et accrue.

L'Alliance contre le tabac fédère depuis 1991 l'ensemble des associations concernées par la lutte contre le tabagisme, dans laquelle la cardiologie est représentée par la Fédération française de cardiologie, membre fondateur : https://www.alliancecontreletabac.org/. Elle se mobilise aux niveaux national et européen pour optimiser cette politique de prévention du tabagisme.

Des actions d'information, d'éducation avec développement des compétences psychosociales doivent être développées auprès des jeunes, avec des programmes spécifiques mis en place dès l'école primaire et prolongés dans l'enseignement secondaire. L'information sur les méfaits du tabac doit faire partie non seulement des programmes éducatifs mais également de la formation des enseignants. Il faut enfin souligner le rôle essentiel des familles, l'exemple et l'opinion des parents sur le sujet étant souvent déterminants concernant l'entrée des adolescents dans le tabagisme.

Bienfaits de l'activité physique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires

François Carré

« Ceux qui disent ne pas avoir le temps maintenant de faire de l'exercice physique pour s'occuper de leur santé, devront tôt ou tard en trouver pour s'occuper de leur maladie. »

Edward Stanley, Earl of Derby. 1873

Modernisation et industrialisation ont grandement amélioré notre qualité de vie mais se sont aussi accompagnées d'une diminution drastique de notre activité physique, ce qui, associé à une alimentation déséquilibrée, explique l'épidémie d'obésité qui submerge les pays dits développés. Jamais le niveau d'activité physique moyen de la population n'a été aussi bas dans l'histoire de l'humanité. Être inactif et/ou sédentaire est dangereux pour la santé, la population générale le sait peu et ce risque est souvent sous-estimé par les praticiens. L'inactivité physique qui concerne au moins 33 % des adultes dans le monde est la quatrième cause mondiale de décès [84]. Les bienfaits de l'activité physique en prévention primaire comme secondaire des pathologies cardiovasculaires comme hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, maladie coronaire, artérite des membres inférieurs, insuffisance cardiaque chronique sont prouvés [84]. Les données récentes montrent que la médecine toute curative atteint ses limites sur le plan financier comme en termes d'espérance de vie en bonne santé qui n'augmente plus dans les pays développés. Il est donc urgent que la médecine préventive occupe pleinement la place complémentaire qu'elle a toujours méritée.

Définitions

Activité physique

L'activité physique regroupe tous les mouvements corporels dus à une contraction musculaire qui majorent la dépense énergétique au-dessus de celle de repos éveillé (1 MET : *Metabolic Equivalent Task* = 3,5 mL O_2/min/kg et 1 kcal/kg/h). Une activité physique modérée (3-6 MET) induit un essoufflement non désagréable et n'interdisant pas la conversation.

Inactivité physique

Un sujet est inactif s'il ne suit pas les recommandations de l'OMS, respectivement pour l'adulte et pour l'enfant et l'adolescent : au moins 150 et 300 min/semaine d'activité physique modérée ou au moins 75 ou 150 min/semaine d'activité physique intense (≥ 6 MET). Cette activité physique moyenne de 30 min/j peut être pratiquée de manière continue ou fractionnée (3 × 10 minutes par exemple). Il faut éviter d'avoir plus de 2 jours consécutifs sans activité physique. L'inactivité physique augmente les risques de développer une maladie chronique avec mortalité précoce.

Sédentarité

Un comportement sédentaire regroupe toutes les activités journalières réalisées en position assise ou semi-couché avec une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET [85]. La sédentarité a des effets délétères indépendants qui s'additionnent à ceux de l'inactivité physique [86]. Est considérée comme trop sédentaire

une personne qui est assise en moyenne plus de 7 h/j, surtout si la position assise est essentiellement ininterrompue.

Exercice physique

C'est une forme d'activité physique programmée, en durée et intensité, et réalisée pour maintenir ou améliorer la condition physique.

Sport

C'est un exercice physique le plus souvent intense et réalisé, en loisir ou en compétition, dans un cadre codifié répondant à un règlement. Activité physique n'est pas synonyme de sport.

Condition physique

La condition physique dépend de toutes les qualités physiques individuelles. Souvent assimilée aux capacités cardiorespiratoires ou aérobies, son niveau est évalué par la consommation maximale d'oxygène (VO_2max). La capacité aérobie est le meilleur marqueur actuel d'espérance de vie en bonne santé chez le sujet sain ou malade [87]. Elle prédit mieux les événements cardiovasculaires que le niveau d'activité physique. Son amélioration de 1 MET diminue le risque relatif (RR) de mortalité globale ou cardiovasculaire de 15 % en moyenne [87]. Le capital santé, illustré par la capacité physique, se forge pendant l'enfance et l'adolescence, diminue avec le vieillissement dès 30 ans mais s'améliore à tout âge par augmentation de l'activité physique pratiquée [87]. Une faible VO_2max à l'adolescence est associée au développement d'un risque cardiovasculaire élevé plus tard.

Préventions primordiale et primaire

Elles ont pour objectif de prévenir la survenue d'une maladie chronique [88] et ne sont pas individualisées dans ce chapitre.

- La prévention primordiale regroupe les comportements, les modes de vie et d'exposition excluant les facteurs qui favorisent le développement d'une pathologie. Son niveau de protection est supérieur à celui du contrôle pharmacologique des facteurs de risque cardiovasculaire. Elle doit associer pratique régulière d'activité physique modérée, alimentation saine et équilibrée, maintien d'un IMC ≤ 25 kg/m^2, absence de tabagisme, d'hypertension artérielle et de troubles lipidiques et glucidiques pour aboutir à une santé cardiovasculaire idéale.
- La prévention primaire a pour but d'éviter le développement de maladies en réduisant les effets de ses facteurs de risque. Être jeune ne protège pas des méfaits des facteurs de risque cardiovasculaire ; la prévention doit donc être recommandée le plus tôt possible. L'entrée dans l'âge moyen sans aucun facteur de risque cardiovasculaire augmente en moyenne l'espérance de vie de 10 ans [88].

Méfaits de l'inactivité physique et de la sédentarité

Comportement sédentaire et inactivité physique induisent une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme qui aboutit à une détérioration rapide de la santé générale à l'origine d'une altération de la qualité de vie et d'une mortalité prématurée [84].

Inactivité physique

Dès 1953, ont été rapportés une fréquence plus élevée et un pronostic plus grave des infarctus du myocarde chez les chauffeurs que chez les contrôleurs des bus à impériale de Londres. Depuis, l'implication majeure de l'inactivité physique dans 35 maladies chroniques [84], dont la plupart des maladies cardiovasculaires, a été démontrée et la notion de *diseasome of physical inactivity* a été proposée [86].

Après diminution de la quantité de marche journalière (1 500 *vs* 10 500 pas) pendant 14 jours, la masse grasse viscérale, la pression artérielle systolique et le LDL-cholestérol augmentent et l'insulinosensibilité diminue [84].

Sédentarité

La faible efficacité préventive de l'augmentation isolée de l'activité physique a révélé les risques propres au seul comportement sédentaire [89]. Aujourd'hui, en moyenne, plus de 70 % du temps d'éveil d'un adulte est occupé à des tâches sédentaires liées au travail comme au temps de loisir [89].

Une relation dose-effet positive entre temps journalier moyen de sédentarité et mortalité globale existe dans la population générale. Chez les adultes, le risque accru de mortalité cardiovasculaire (RR = 1,90) et par cancer (RR = 1,13) augmente au-delà de 3 h/j et de façon plus marquée au-delà de 7 h/j assis devant la télévision [89]. La sédentarité augmente d'un facteur 2 le risque de développer un diabète de type 2 et d'un facteur 2,5 celui de présenter un événement cardiovasculaire indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Les enfants et adolescents ne sont pas épargnés et une majoration des facteurs de risque cardiovasculaire, dont le syndrome métabolique et le DT2, corrélée au comportement sédentaire est prouvée [89].

La lutte contre les méfaits de la sédentarité repose sur la diminution du temps journalier total passé assis et sur l'introduction de ruptures brèves et régulières (1 min/h) des périodes assises prolongées [87]. Remplacer 1 heure assis par 1 heure d'activité physique faible (< 3 MET) diminuerait la mortalité des sujets âgés de 50 à 71 ans de 20 à 25 %. Seuls les effets bénéfiques à court terme des ruptures de temps de sédentarité chez des sujets en surpoids et/ou DT2 sont actuellement prouvés [89].

Mécanismes des méfaits de l'inactivité physique et de la sédentarité

Les mécanismes sont globalement les mêmes pour l'inactivité physique et la sédentarité. Notre génome actuel est la résultante d'une sélection imposée par le mode de vie de nos très lointains ancêtres. L'expression des gènes qui codent pour les protéines indispensables au bon fonctionnement de notre organisme répond aux stimulations de la position debout et du mouvement. Les données de l'épigénétique montrent qu'inactivité physique et sédentarité, comme d'autres facteurs environnementaux délétères tels que le tabac, perturbent le bon fonctionnement de ce génome [84].

Inactivité et sédentarité majorent la masse du tissu adipeux viscéral libérant des adipokines qui participent beaucoup au développement d'un niveau d'inflammation chronique et de stress oxydatif de bas grades, faisant le lit des facteurs de risque cardiovasculaire et de la plupart des maladies chroniques non transmissibles. Une vasoconstriction accrue, une augmentation de l'agrégation plaquettaire et du fibrinogène avec baisse de la fibrinolyse sont associées. Malgré quelques résultats discordants, les risques de la sédentarité paraissent indépendants de la quantité d'activité physique effectuée par ailleurs. Une pratique journalière de 75 minutes d'activité physique ou sportive ne suffit pas à protéger de ces risques [90]. Enfin, le fonctionnement des systèmes ventilatoire (dyspnée « facile », régulation de la ventilation), musculaire, squelettique (fonte musculaire et *shift* vers un métabolisme anaérobie) et cardiovasculaire est perturbé avec diminution, chez les enfants comme chez les adultes, du capital santé qu'est le niveau de capacité aérobie [84, 89].

Bénéfices cardiovasculaires liés au changement de comportement

Les personnes les plus inactives sont souvent aussi les plus sédentaires. Un changement du comportement complet, avec modification des autres attitudes à risque éventuelles, est nécessaire pour obtenir le maximum d'efficacité. Avec plus de 50 ans d'études épidémiologiques, les bénéfices cardiovasculaires associés à la pratique régulière d'une activité physique et au maintien d'une bonne condition physique sont parfaitement prouvés [84, 87]. Ces bénéfices se surajoutent aussi à ceux des médicaments cardiovasculaires éventuels. De plus, l'activité physique augmente la capacité cardiorespiratoire qui devrait être évaluée systématiquement chez les adultes d'âge moyen comme les bilans glucidiques et lipidiques. L'activité physique est associée à une baisse de la mortalité toute cause ou d'origine cardiovasculaire de 20 à 30 % et a un effet positif sur les rapports coûts/bénéfices de santé [84].

Mécanismes d'action généraux de l'activité physique

La plupart des effets bénéfiques de l'activité physique sont indépendants de son action sur le poids et sont pour au moins 40 % indépendants des effets observés sur les facteurs de risque cardiovasculaire ; ainsi, l'activité physique a des effets directs sur le système cardiovasculaire. La contraction musculaire ne fait pas que brûler des calories ; elle libère de nombreuses myokines qui interviennent sur la régulation de l'expression du génome, expliquant les effets pléiotropes de l'activité physique [86]. Globalement, leurs

effets aboutissent à une baisse des niveaux d'inflammation et de stress oxydant avec amélioration de l'immunité et de la vasomotricité.

Effets indépendants des facteurs de risque

L'athérosclérose se développe progressivement en commençant par un remodelage vasculaire endothélial suivi du développement de la plaque intrapariétale. Au niveau fonctionnel, l'activité physique aérobie restaure spécifiquement et de manière dose-dépendante la fonction endothéliale altérée. Les effets mécaniques pariétaux du *shear stress* accru lors de l'exercice augmentent la synthèse de NO. Les modifications morphologiques, majoration de la lumière et diminution de l'épaisseur pariétale, sont induites par l'activité physique. Une augmentation de l'épaisseur de la cupule protectrice et une régression de la taille de la plaque et de sa zone nécrotique sont aussi rapportées. Le VEGF libéré par l'exercice a également un effet sur l'angiogenèse, surtout en cas de pathologie vasculaire [91].

L'exercice aigu a un effet prothrombogène transitoire, mais l'activité physique régulière améliore les capacités de fibrinolyse.

L'activité physique régulière baisse l'influence du sympathique et majore celle du parasympathique, rééquilibrant la balance autonomique et la qualité de son contrôle sur le système cardiovasculaire [92].

Effets sur les facteurs de risque

Ils s'ajoutent aux effets antiathérogènes directs de l'activité physique. Des études longitudinales confirment les bénéfices en prévention primaire d'un changement comportemental incluant l'activité physique chez des adultes avec risque cardiovasculaire faible ou élevé. En cas de faible risque cardiovasculaire, des bénéfices modestes sont observés avec un effet dose-réponse sur la pression artérielle, sur les taux de LDL et de cholestérol total, et sur l'adiposité viscérale. Chez des sujets avec risque cardiovasculaire élevé, une diminution quantitativement modeste mais qualitativement importante est rapportée sur le poids, les troubles lipidiques, la pression artérielle, la glycémie et l'incidence des diabètes de type 2 sur 12 à 24 mois. Les effets sont moindres sur le HDL-cholestérol, les triglycérides et l'arrêt du tabagisme. Bien que peu étudiée à long terme (> 5 ans), l'activité physique semble avoir un effet positif sur la prise de poids associée à l'avancée en âge, avec un effet dose-réponse sur le risque de développer une maladie coronaire [84].

Une activité physique intense ou modérée diminue respectivement de 31 et 21 % le risque de développer un diabète de type 2. L'association endurance et renforcement musculaire semble la plus efficace. L'activité physique aiguë favorise la lipolyse adipocytaire, l'utilisation musculaire des acides gras libres et du glucose par une consommation non insulinodépendante. La sensibilité à l'insuline est améliorée pendant 48 heures, d'où la nécessité d'une pratique au mieux journalière de l'activité physique ou au moins 3 fois/semaine. L'exercice chronique améliore la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques [84].

La baisse des triglycérides est classique et une augmentation du HDL-cholestérol peut être observée avec une activité physique régulière. La diminution du LDL-cholestérol est faible, mais son profil athérogène est amélioré. L'activité physique isolée et réalisée au niveau recommandé est insuffisante pour régulariser totalement un profil lipidique athérogène [84].

Chez des jeunes adultes pré-hypertendus, l'activité physique régulière abaisse en moyenne les deux composantes tensionnelles de 4 à 5 mmHg avec une diminution de la prévalence de l'hypertension artérielle. Cet effet rapide (3-6 mois) ne persiste pas toujours après 12 mois, du fait d'une moindre adhérence au changement de mode de vie. Tous les types d'activité physique, aérobie fractionnée ou continue, renforcement musculaire, isométrique sont efficaces. Une combinaison des modes d'entraînement peut être proposée. La relation dose-réponse reste discutée. Il n'a pas été rapporté d'effet délétère et en particulier pas de majoration de la pression artérielle après un entraînement de type musculation. L'amélioration multifactorielle de la vasomotricité, endothéliale, humorale et nerveuse, a sûrement un rôle majeur [84].

L'activité physique augmente la dépense énergétique pendant et dans les heures qui suivent sa pratique. Le gain pondéral de l'activité physique modérée et isolée est modeste et l'association au régime doit être privilégiée. La combinaison aérobie et renforcement musculaire est la plus efficace sur la fonte de la graisse viscérale et sur la prise de masse musculaire.

La modification du mode de vie et en particulier de l'activité physique a un effet préventif sur le syndrome métabolique supérieur au traitement pharmacologique isolé [84].

Effets préventifs sur les pathologies cardiovasculaires

L'activité physique régulière diminue le risque de présenter un accident vasculaire cérébral et en cas de survenue, sa gravité et ses séquelles sont moindres. L'inactivité physique arrive en deuxième place derrière

l'hypertension artérielle et devant le tabagisme dans le classement des facteurs de risque modifiables d'avoir un accident vasculaire cérébral.

Vu les effets vasculaires bénéfiques décrits, il a été proposé que l'activité physique régulière puisse prévenir la survenue d'une artérite oblitérante des membres inférieurs [91].

Dans la population générale, une relation inverse entre incidence de l'insuffisance cardiaque chronique, à fraction d'éjection conservée ou altérée, et niveau de pratique régulière d'activité physique et condition physique est observée [92].

Un effet préventif de l'activité physique sur le risque de présenter une fibrillation atriale est actuellement proposé, mais il demande à être confirmé [92].

Prescription d'activité physique en prévention primaire

Des millions de personnes sont concernées par les facteurs de risque cardiovasculaire que sont l'inactivité physique et la sédentarité et la majorité rencontrent leur médecin au moins une fois par an. Cette visite doit être l'occasion d'une information sur la prévention des maladies chroniques. Pour pouvoir convaincre leurs patients des risques du choix de leur mode de vie, les praticiens doivent être convaincus de ses méfaits. Moins de 10 % des médecins proposent une véritable prise en charge pour aider au changement de comportement. Les principaux freins rapportés sont le classique manque de temps, mais aussi un manque de connaissance sur les moyens ou de croyance sur la possibilité de changer un comportement.

La prescription de l'activité physique en prévention primaire requiert une véritable consultation initiale dédiée [93]. Elle commence par une information sur le niveau individuel de sédentarité et d'inactivité et sur les risques qui en découlent qui sont méconnus ou largement sous-estimés par la population générale. Les freins éventuels au changement de comportement sont précisés et discutés avec une recherche commune de solutions adaptées. Les conseils de pratique d'activité physique proposés doivent être raisonnables, respectant un choix d'activité physique, sans parler de sport, en rapport avec les goûts du sujet, une réelle progressivité dans la réalisation et en fixant des objectifs atteignables. Le plus souvent, la première étape est le changement de mode de vie dont la base est très simple : passer moins de temps assis et bouger plus. Pour l'activité physique, il faut expliquer la plus grande efficacité de l'association endurance – renforcement musculaire et la répétition d'exercices brefs et intenses plutôt que prolongés et modérés. Enfin, une aide pour trouver des structures encadrantes doit être proposée si nécessaire. Devant l'ampleur de ce problème de santé publique, une participation à la prise en charge des coûts liés à la prescription et de la réalisation des conseils de pratique d'activité physique devrait faire partie de la politique de santé des pays industrialisés.

Conclusion

Les preuves de la nocivité sanitaire des comportements sédentaires et d'une pratique insuffisante d'activité physique modérée à intense sont accablantes. Ces notions qui sont encore méconnues et toujours sous-estimées doivent être connues du praticien pour qu'il puisse avoir une action préventive efficace, laquelle a un rôle essentiel à jouer dans la nouvelle médecine.

Stress psychosocial et maladies cardiovasculaires

Jean-Pierre Houppe

En 1897, William Osler dans *Lectures on Angina Pectoris* écrit qu'exercer un métier à haute responsabilité augmente le risque de maladie coronaire. Il s'agit d'une triple intuition :

- d'une part, la notion de facteur de risque coronarien ne verra le jour qu'en 1948 avec la cohorte de Framingham ;
- d'autre part, ce n'est qu'en 2004 que l'étude INTERHEART [94] montrera que le stress psychosocial est le 3e facteur de risque après le tabagisme et la dyslipidémie ;
- enfin, le stress au travail est maintenant reconnu comme un facteur de risque d'infarctus du myocarde.

Avec la publication d'INTERHEART, il a été nécessaire de changer de paradigme et de se référer au modèle biopsychosocial décrit par Georges Engel en 1977. La Société européenne de cardiologie (ESC) a publié en 2012, puis en 2016 de nouvelles recommandations sur la prévention cardiovasculaire comportant un chapitre sur le stress psychosocial [95].

Quelles différences entre stress et stress psychosocial ?

- Le mot « stress » est un mot « fourre-tout » souvent mal employé pour évoquer de multiples aspects de la souffrance psychologique.
- Le stress psychosocial, tel qu'il est envisagé en psychologie de la santé et dans les recommandations de l'ESC, comporte de nombreux aspects [96] psychologiques (stress, anxiété, dépression, hostilité, *burnout*, syndrome de stress post-traumatique, personnalité de type D) ainsi que des composantes sociales (isolement social, bas statut socio-économique, lieu de vie).

Facteurs de risque psychosociaux reconnus en cardiologie

Facteurs psychologiques

Ils ne se limitent pas aux trois tableaux étudiés dans INTERHEART : le stress, l'anxiété et la dépression. Dans cette étude, la souffrance psychologique multiplie le risque de survenue d'un infarctus par 2,67. Le mode de type A décrit par Friedman et Rosenman, marqué par son anxiété, compétitivité, impatience, exigence, hyperactivité et stress, n'est plus considéré comme un facteur de risque. En revanche, les personnalités de type D sont à haut risque. Ces individus présentent un faible investissement émotionnel, une inhibition sociale, une tendance dépressive et une forte hostilité.

- L'**hostilité,** plus fréquente chez les hommes, est définie comme un trait de caractère associant la suspicion, le cynisme et une attitude de ressentiment envers les autres conduisant à des relations sociales négatives et à une grande propension à la colère. L'hostilité cognitive (ressentiment, suspicion) est la plus toxique pour le devenir cardiovasculaire.
- En ce qui concerne la **colère**, c'est surtout l'association à des sentiments de rumination et de culpabilisation qui augmente le risque de survenue d'un événement coronarien, notamment aigu. La colère a un effet dose-réponse, le risque étant multiplié par plus de 10 pour les niveaux les plus élevés.
- Le **pessimisme** est corrélé au risque de survenue d'événements coronariens. L'**optimisme** *a contrario* est un important facteur protecteur. Une étude a montré que les patients ayant un haut niveau d'optimisme obtenaient une réduction du risque cardiovasculaire de 22 % à 10 ans [97].
- Le **stress post-traumatique** est un facteur de risque et un facteur pronostique coronarien. La situation se complique du fait que la survenue d'une maladie coronaire peut être le déclencheur d'un tableau de stress post-traumatique tout comme un attentat ou une agression.
- **Le burn-out** ou syndrome d'épuisement est favorisé par un stress chronique et incontrôlable. Il se manifeste par un sentiment de démoralisation, d'irritabilité et par un manque d'énergie qui est l'élément le plus prédictif.

Facteurs sociaux

À côté de ces facteurs psychologiques, il existe des facteurs sociaux bien individualisés. L'**origine sociale** est ainsi déterminante. Les conditions de vie dans la première enfance (précarité, environnement social, soins maternels) jouent un rôle fondamental dans le devenir cardiovasculaire. La **solitude,** l'**isolement social** sont également des facteurs de risque importants. En revanche, le **support social** (activités sociales, famille, amis) est un facteur protecteur. Le **mariage** ou une relation de couple satisfaisante est un facteur protecteur, surtout pour la femme. La **spiritualité** est de plus en plus mentionnée comme facteur protecteur. Cette composante associe les effets protecteurs d'un support social et d'un but de vie.

Le **statut socio-économique** est également déterminant. La **position sociale** joue un rôle selon que le sujet est en position dominante ou dominée. Ainsi, le stress au travail pour un patient salarié est influencé

par l'importance de la demande, mais également par la possibilité d'avoir un contrôle sur son activité professionnelle. Un faible **niveau éducatif** est également un facteur péjoratif.

Pourquoi un tel retentissement de la psychologie sur la santé cardiovasculaire ?

C'est le fonctionnement du cerveau qui explique l'interaction complexe entre le cœur et le stress psychosocial. Paul Mac Lean a montré que, si nous possédons un seul cerveau, notre encéphale est organisé en trois sous-unités. Ces trois « cérébrotypes », fruits de la sophistication progressive de notre encéphale, ont des fonctions différentes, relativement indépendantes, même s'il existe des interactions et des communications permanentes entre eux.

Le cerveau le plus récent est le néocortex, responsable des sensations, des mouvements et de la pensée. Le cerveau intermédiaire est le cerveau limbique : il gère essentiellement le monde émotionnel. Le cerveau le plus ancien, archaïque et primitif, est le cerveau reptilien responsable de la défense et de la survie.

La réaction au stress psychosocial passe au travers du filtre de ces trois « cérébrotypes » pour aboutir *in fine* à une réaction d'action, de défense et de survie de l'individu et de l'espèce. La réaction au stress aigu est ainsi un véritable kit de survie dont les aspects sont multiples. La prépondérance du néocortex, à l'imaginaire illimité, permet de comprendre que l'être humain est capable de générer son propre stress.

Pour comprendre les effets du stress psychosocial en cardiologie, il suffit de retenir que les réactions biophysiologiques permettant la survie de l'individu et de l'espèce n'ont rien à voir avec celles qui nous permettent de rester en bonne santé. Le fruit de l'évolution est la survie et non l'absence de maladie.

Cette relation entre cerveau et cœur dans la genèse des accidents cardiaques a été prouvée par un travail récent [98] qui a corrélé l'activité du corps amygdaloïde cérébral à la survenue des évènements coronariens.

Comment agit le stress psychosocial ?

Le stress psychosocial possède un triple impact : comportemental, biologique et génétique [96]. À long terme, le stress psychosocial agit de façon indirecte sur tous les facteurs de risque classiques et les facteurs comportementaux : intoxication tabagique, faible activité physique, comportement alimentaire non adapté. L'obésité, le syndrome métabolique, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle sont favorisés et aggravés par le stress psychosocial. Les diabètes de types 1 et 2 sont déstabilisés par de nombreuses composantes psychiques et sociales. Enfin, l'observance thérapeutique est souvent très médiocre en cas de stress psychosocial, ce qui entraîne une aggravation pronostique, surtout en prévention secondaire.

Il existe également des réactions plus spécifiques d'ordre biologique. Ces réactions ont une influence à moyen et à court terme sur l'évolution coronaire. La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire provoque une augmentation du cortisol. L'activation de l'axe sympathique entraîne la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline. Le stress psychosocial provoque la sécrétion de nombreux neurotransmetteurs cérébraux, en particulier du neuropeptide NPY. Ces différentes réactions biologiques déclenchent des phénomènes inflammatoires (augmentation des interleukines, du TNF-α, de la CRP), une modification de la coagulation, la survenue d'une dysfonction endothéliale et une baisse de la variabilité sinusale. La cascade des réactions biologiques, mises en place, favorise la survenue d'un athérome précoce et de phénomènes thrombotiques aigus.

Il faut également mentionner les effets génétiques du stress psychosocial. Dans une réaction de défense et de survie de l'espèce, le stress aigu ou chronique peut provoquer des modifications épigénétiques chez les fœtus de femmes stressées. Ces mutations entraînent, pour les individus issus de telles grossesses, une hyperréactivité au stress, une tendance à l'anxiété généralisée et à la dépression en perturbant le transport de la sérotonine. Plusieurs études ont montré que ces enfants seront à l'âge adulte des sujets à haut risque coronarien [99].

Quels champs d'application en cardiologie ?

La majorité des recherches sur le stress psychosocial se sont intéressées à l'insuffisance coronaire et à l'insuffisance cardiaque, mais en réalité toute la pathologie cardiovasculaire est impactée par le stress psychosocial, qu'il s'agisse de la pathologie cérébro-vasculaire, des troubles du rythme et même des problèmes thromboemboliques et artériels. Il est donc fondamental de le prendre en compte et en charge en prévention primaire. La prévention secondaire pose, quant à elle, un autre problème. En effet, dans une sorte de cercle vicieux, la survenue de la maladie est elle-même pourvoyeuse de stress psychosocial.

Stress et adaptation à la maladie cardiaque

L'apparition d'une maladie chronique, quelle qu'elle soit, déclenche un bouleversement majeur pour le patient. La survenue d'une maladie entraîne dans un premier temps un état de deuil. Il s'agit d'une phase difficile de la perte d'une immortalité illusoire et d'une santé parfaite. La maladie provoque également l'activation de peurs très primitives : peur de la mort, de la souffrance, de l'abandon, de la déchéance. Enfin, la maladie détermine obligatoirement une perturbation des buts de vie, en raison soit d'une réelle limitation physique, soit d'un danger potentiel, soit enfin, d'une croyance.

Ces remarques ont des conséquences très importantes sur la santé psychosociale et le devenir des patients. L'annonce d'un diagnostic peut provoquer une souffrance psychique majeure. Une publication montre que, dans le mois qui suit la survenue d'un infarctus du myocarde, le taux de suicide est multiplié par 3,25 chez des sujets de moins de 50 ans sans antécédent psychiatrique [100].

La peur extrêmement intense qu'a pu ressentir un patient au moment d'un infarctus induit une augmentation des réactions inflammatoires et une baisse de la variabilité sinusale. Avoir peur de mourir au moment d'un épisode coronarien aigu provoque un risque de mourir de peur dans les semaines qui suivent.

Cette peur de mourir est un traumatisme qui peut engendrer un tableau de stress post-traumatique identique à celui rencontré dans les agressions ou les attentats. Ce syndrome est présent dans près de 15 % des cas après infarctus du myocarde et chez un patient sur cinq après chirurgie cardiaque [101]. Le tableau clinique, à ne pas confondre avec celui d'une dépression, associe fatigue, asthénie, trouble de concentration, insomnie, cauchemars, phénomènes de flash-back (pensées traumatisantes intrusives) et conduites d'évitement qui amènent le sujet à se soustraire à toute situation lui rappelant son traumatisme. Cette attitude d'évitement est génératrice de déni et de mauvaise observance médicamenteuse.

La perturbation des buts de vie est un critère de mauvais pronostic alors que si le patient parvient à s'adapter de façon satisfaisante à sa maladie chronique (*coping* actif cognitif et émotionnel), la récupération de buts de vie satisfaisants est un facteur hautement protecteur [102].

L'adaptation du patient à la maladie chronique est un phénomène évolutif. De nouvelles réactivations du stress psychosocial peuvent survenir lors de nouvelles hospitalisations, de complications ou lors de la reprise du travail et nécessiter à chaque fois un réajustement des buts de vie.

Prise en charge

La prise en charge de la souffrance psychique des patients cardiaques est devenue un enjeu majeur aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire. La prise en charge du stress psychosocial repose sur des méthodes médicamenteuses et non médicamenteuses.

Méthodes médicamenteuses

- L'emploi des bêtabloquants peut être intéressant pour diminuer les effets périphériques du stress ou de l'anxiété mais ils ne permettent pas une solution de fond. Des recherches très récentes ont commencé sur l'intérêt du propranolol dans la prévention du syndrome de stress post-traumatique après un évènement traumatisant [103].
- La prescription d'anxiolytiques est possible mais entraîne un risque de dépendance. À l'heure actuelle, aucune étude n'a déterminé si les anxiolytiques ont un effet bénéfique ou néfaste sur la survenue et l'évolution d'un problème cardiovasculaire. Les rapports publiés sur les effets à long terme des benzodiazépines doivent nous inciter à la plus grande prudence quant à leur prescription.
- L'utilisation des antidépresseurs est elle aussi sujette à caution. Les antidépresseurs les plus couramment utilisés sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les résultats qui ressortent des méta-analyses sont les suivants : les antidépresseurs sont efficaces sur l'humeur dans les dépressions caractérisées, mais inutiles dans les autres types de dépressions légères ou modérées. L'emploi des antidépresseurs en cardiologie, en particulier dans l'insuffisance cardiaque, a fait l'objet de plusieurs études : SADHART, ENRICHD, MIND-IT. Le fait le plus marquant est que les antidépresseurs, s'ils améliorent l'humeur des patients et, par ce biais, la qualité de vie, ne modifient en rien le surrisque cardiovasculaire lié à la dépression, sans doute en raison de la persistance des phénomènes inflammatoires propres à la dépression [104]. Des travaux plus récents nous montrent que les antidépresseurs utilisés chez l'insuffisant cardiaque dépressif sont inefficaces

sur la surmortalité cardiaque mais également sur la dépression des patients et une méta-analyse démontre même leur caractère potentiellement dangereux [105].

Méthodes non médicamenteuses

Dans ce contexte, les méthodes non médicamenteuses prennent tout leur sens. Elles regroupent l'activité physique et les psychothérapies.

Activité physique

L'activité physique peut être considérée comme la « drogue miracle ». De nombreuses publications ont montré ses effets bénéfiques en prévention primaire et secondaire. Il existe également de multiples travaux sur son rôle en santé mentale.

L'activité physique provoque une diminution de la réponse au stress mental, une réduction de l'hyperactivité sympathique, et enfin une activation du système parasympathique. Ce dernier effet améliore la variabilité sinusale. L'activité physique a également une action anti-inflammatoire importante marquée par une baisse des interleukines et du TNF-α. Elle possède de puissantes propriétés anxiolytiques et antidépressives en favorisant la neurogenèse : la dépression est caractérisée anatomiquement par une raréfaction cellulaire au niveau de l'hippocampe secondaire à l'hypercortisolémie. L'activité physique permet la production de nouvelles cellules dans cette zone du cerveau limbique par la sécrétion de facteurs de croissance, en particulier le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*).

La prise en charge du stress psychosocial en cardiologie passe obligatoirement par la mise en place d'une activité physique régulière. Cette recommandation est parfois difficile à mettre en œuvre chez les cardiaques anxio-dépressifs. Elle doit être envisagée dans le cadre de programmes parfaitement structurés impliquant des équipes multidisciplinaires (médecins, infirmières, coachs sportifs, psychologues) et comporter un soutien social afin d'en renforcer l'efficacité.

Méthodes psychothérapiques

Ce sont également des outils indispensables pour la prise en charge du stress psychosocial. Les techniques sont nombreuses. Certaines s'appuient sur un travail corporel (relaxation corporelle, techniques de respiration, sophrologie), d'autres sont plus psychiques (hypnose ericksonienne, thérapies cognitivo-comportementales ou TCC, méditation en pleine conscience) ; enfin, certaines sont mixtes comme la cohérence cardiaque ou l'EMDR (*Eyes Motion Desensitization and Reprocessing*). Les techniques les mieux validées sont les TCC, la méditation en pleine conscience et l'EMDR, en particulier dans la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique.

Le but de ces différentes méthodes est d'améliorer la flexibilité du patient, c'est-à-dire d'augmenter ses possibilités d'adaptation face à des situations potentiellement stressantes et ceci, grâce à des outils facilement utilisables dans les circonstances de la vie courante. La psychothérapie favorise, au niveau cérébral, la restructuration cognitive (voir le verre à moitié plein au lieu de le voir à moitié vide) et, au niveau sous-cortical, la diminution de l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire, du système sympathique et l'activation du système parasympathique.

Efficacité

L'activité physique amène une diminution d'environ 30 % de la mortalité cardiovasculaire, à la fois en prévention primaire et secondaire. Elle permet une augmentation des affects positifs et une diminution nette de l'anxiété et de la dépression. Son efficacité dans la dépression majeure est au moins égale à celle des antidépresseurs et les psychiatres insistent de plus en plus sur son caractère indispensable.

L'efficacité des méthodes de prise en charge psychothérapique a été étudiée dans plusieurs méta-analyses [106]. Toutes les études prouvent leur efficacité sur les paramètres psychologiques et les résultats sur la mortalité cardiovasculaire sont positifs avec une réduction du risque de mortalité et de récidive d'infarctus du myocarde qui peut atteindre 40 % à 5 ans. La conjonction d'une prise en charge par l'activité physique et les psychothérapies, comme cela peut être effectué dans les centres de réadaptation cardiaque, est encore plus bénéfique. Ce type d'intervention permet également une réduction des coûts de santé par diminution de la consommation de psychotropes et baisse des ré-hospitalisations.

Dans ses recommandations de prévention 2012 et 2016 [95], l'ESC a placé l'efficacité de la prise en charge psychosociale par l'activité physique et les psychothérapies en classe IA pour la prévention primaire et IIA pour la prévention secondaire.

Que proposer en pratique ?

Le stress psychosocial doit être considéré comme un facteur de risque et un facteur pronostique à part entière. Cela implique qu'il soit recherché et évalué par les cardiologues en prévention primaire et secondaire. À côté des outils d'évaluation psychologique extrêmement précis, mais difficiles à utiliser en routine, les praticiens disposent de questionnaires de *screening* simples et pratiques, tel celui qui est proposé par l'ESC. Il est cependant nécessaire d'ajouter à ce questionnaire, en prévention secondaire, une évaluation des buts de vie et la recherche d'un syndrome de stress post-traumatique. Cette rapide évaluation permet de savoir si le patient a besoin ou non d'une prise en charge particulière.

En prévention primaire, l'activité physique régulière et la pratique de méthodes de gestion du stress telles que la méditation en pleine conscience, la sophrologie, la cohérence cardiaque permettent une réduction majeure du risque et une amélioration de la qualité de vie.

En prévention secondaire, les centres de réadaptation cardiaque jouent un rôle pilote dans la prise en charge centrée sur le patient qui peut inclure, si nécessaire, l'entourage familial. Cette prise en charge nécessite bien entendu le travail d'équipes pluridisciplinaires intégrant les unités de réadaptation, les psychologues, voire les psychiatres, les médecins traitants, les cardiologues de ville et les médecins du travail.

Conclusion

Passer du modèle biomédical au modèle biopsychosocial représente un défi pour le monde médical. Le vrai défi actuel n'est cependant plus de démontrer la réalité de la relation entre psychologie et cardiologie mais de mettre en place des structures efficaces pour la prévention primaire et secondaire. Le monde est en plein bouleversement ; la médecine n'échappe pas à cette transformation. Parallèlement aux progrès scientifiques et techniques, les soignants doivent intégrer une nouvelle forme d'art médical et accepter que la santé soit aussi liée à la relation entre le corps et l'esprit : la cardiologie en est le meilleur exemple [107]. Les soignants ont certes peu d'impact sur certains aspects sociaux qui relèvent plus de l'économie et du politique (lutte contre la précarité, protection de l'enfance, éducation), mais il leur faut prendre en compte et en charge les domaines où ils peuvent intervenir car y renoncer exposerait à voir disparaître une grande partie des gains obtenus en prévention sur la mortalité cardiovasculaire durant ces 30 dernières années.

Réadaptation cardiovasculaire

Bruno Pavy

Définition

Objectifs

Les objectifs de la réadaptation cardiaque sont ambitieux, si l'on se réfère à la définition de l'OMS actualisée en 1993 : *« la réadaptation des patients cardiaques est l'ensemble des activités nécessaires pour influencer favorablement l'évolution de la maladie, ainsi que pour assurer aux patients les meilleures conditions physiques, mentales et sociales possibles afin qu'ils puissent, par leurs propres efforts, préserver, ou retrouver une place aussi normale que possible dans la vie de la communauté. La réadaptation ne peut être considérée comme une forme isolée de thérapie, mais doit être intégrée à l'ensemble du traitement, dont elle ne constitue qu'une facette »* [108].

La prévention secondaire est en effet un enjeu crucial, l'amélioration de la survie en phase aiguë entraînant un nombre croissant de patients dans cette situation. Or, les objectifs des recommandations européennes actualisées en 2016 sont rarement atteints, comme le montre l'étude EUROASPIRE IV : dans 24 pays européens et 78 centres, les patients étaient interviewés entre 6 mois et 3 ans après un infarctus ou une revascularisation coronaire ; 16 % étaient fumeurs actifs (48 % des fumeurs à l'origine l'étaient restés), 60 % n'avaient pas une activité physique suffisante et 38 % étaient obèses [109, 110].

Comment arriver en réadaptation ?

La réadaptation cardiaque est organisée en structures ambulatoires (en CHU, en CHD, en cliniques) et en centres publics et privés (soins de suites et réadaptation spécialisés en cardiovasculaire) qui accueillent les patients quelques semaines. L'admission des patients se fait par les services de cardiologie ou de chirurgie

cardiaque, mais également par les cardiologues ou les médecins généralistes qui le souhaitent. L'équipe de réadaptation est formée à la cardiologie et aux gestes d'urgence, ce qui permet d'encadrer la reprise de l'exercice physique en toute sécurité et en éducation thérapeutique pour la prise en charge des facteurs de risque sur le plan pratique. Le patient signe un consentement aux soins (épreuve d'effort, entraînement, éducation thérapeutique du patient).

Les trois piliers de la réadaptation cardiaque

Il s'agit d'une approche thérapeutique globale, portée par une équipe pluriprofessionnelle qui repose sur un trépied [111] :

- **l'entraînement physique** dont les bénéfices sont aujourd'hui bien documentés, tant sur le plan de la fonction endothéliale, de la fonction myocardique, que sur le plan psychologique avec une action antidépressive, une meilleure réinsertion socioprofessionnelle et un bien-être souvent ressenti par le patient ;
- **l'optimisation thérapeutique** qui permet d'évaluer le traitement médicamenteux au repos et à l'effort, d'adapter la posologie des bêtabloquants pour en améliorer l'efficacité et la tolérance, de faire une titration médicamenteuse dans les meilleures conditions (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ;
- **l'éducation thérapeutique du patient** (ETP) qui est le point d'orgue de la réadaptation [112]. Grâce à des programmes validés par les ARS, les équipes de réadaptation cardiaque sont formées et motivées pour participer aux différentes phases des programmes d'ETP, du diagnostic éducatif aux séances d'éducation en groupe ou individuelles et à l'évaluation des patients. Durant ces dernières années, le conseil et l'information ont été remplacés par l'éducation qui permet aux patients d'être plus actifs et réceptifs aux principes de la prévention secondaire, en élaborant avec eux des objectifs personnalisés accessibles. Loin d'une transmission de connaissances, il s'agit d'un accompagnement attentif des patients dans leur lutte contre les facteurs de risque comme le tabac, les mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité, ainsi que la prise en charge du stress psychosocial et l'analyse de la reprise du travail. Le tableau 3.7 montre un exemple de questions à se poser avant d'envisager la reprise d'une activité sportive au décours d'un syndrome coronarien aigu.

Tableau 3.7

Objectifs éducatifs pour la reprise du sport.

Objectif spécifique du patient	« J'aimerais reprendre le tennis. »
Négociation de l'équipe	Oui, mais… – Avez-vous de la trinitrine sur vous ? – Avez-vous un téléphone portable ? – Votre partenaire est-il au courant de votre problème de santé ? – Là où vous jouez, y a-t-il un défibrillateur ? – Comment vous entraînez-vous ? – Êtes-vous un bon joueur ? – Êtes-vous beau joueur ? – Pouvez-vous jouer sans compter les points ? Etc.

Modalités

Il existe actuellement deux modalités principales de la réadaptation cardiaque :

- un séjour en centre d'une durée de 3 à 4 semaines, destiné en priorité aux patients après chirurgie, aux patients à haut risque, aux patients dont l'habitat est éloigné, ou qui vivent seuls ou dont l'entourage est délétère ;

- dans les autres cas, un programme organisé en hôpital de jour à raison de 3 à 5 séances/semaine, permettant d'accueillir les patients dans un cadre sécurisé sans besoin d'hébergement.

Dans les deux cas, le service doit être équipé pour répondre aux besoins de l'activité (ECG, échocardiographie, télémétrie, épreuve d'effort, analyse des gaz respiratoires à l'effort, Holter, MAPA, etc.) et de la sécurité (matériel de réanimation, personnel formé).

Dans ces conditions, la réadaptation cardiaque rapporte des résultats satisfaisants (*cf.* Bienfaits de l'activité physique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires, plus haut dans ce chapitre), avec un risque faible de complications [113].

Quand la prescrire ?

Indications

Le tableau 3.8 résume les indications de la réadaptation cardiaque et les particularités liées à certaines situations. Dans la grande majorité des cas, la réadaptation cardiaque est prescrite au décours d'une hospitalisation pour événement cardiaque aigu ou chirurgie. Les recommandations sont fortes, et il doit être proposé à tout patient après un syndrome coronarien aigu, en particulier, de participer à un programme de réadaptation cardiaque adapté à lui.

Tableau 3.8

Recommandations de la SFC concernant les indications de la réadaptation cardiovasculaire [111].

Indications de réadaptation cardiovasculaire	Classe	Niveau de preuve
Après syndrome coronarien aigu En ambulatoire de préférence	I	A
Angor stable/post-angioplastie programmée Optimisation thérapeutique, recul du seuil ischémique, ambulatoire de préférence	I	B
Après revascularisation coronarienne chirurgicale Prise en charge rapide en SSR, séjours de 3 semaines en général	I	B
Après chirurgie valvulaire Prise en charge rapide en SSR, reconditionnement physique	I	B
Après chirurgie de l'aorte thoracique Hypotension contrôlée, réentraînement prudent	IIa	C
Période préopératoire (pontage, greffe, etc.) Patients fragiles, amélioration du postopératoire	IIb	C
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée Début en SSR hospitalier, relais ambulatoire, durée prolongée, ETP	I	A
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée Données préliminaires encourageantes, en ambulatoire de préférence, ETP	IIb	C
Après resynchronisation ventriculaire Indication de l'insuffisance cardiaque	I	B
Après assistance ventriculaire SSR hospitalier, réentraînement prolongé, ETP	IIa	C
Après transplantation cardiaque SSR hospitalier, durée prolongée, ETP, prise en charge psychosociale	I	B
Artériopathie des membres inférieurs Reconditionnement prolongé, en ambulatoire de préférence, ETP	I	A
Après implantation d'un défibrillateur Indication partagée (insuffisance cardiaque, coronarien)	IIa	B
Cardiopathie congénitale de l'adulte Reconditionnement nécessaire, prise en charge psychosociale	IIa	C
Patient à haut risque cardiovasculaire Prévention primaire, ambulatoire de préférence, ETP	I	A

ETP : éducation thérapeutique du patient ; SSR : soins de suite et de réadaptation.

Obstacles à la participation des patients

En fait, les chiffres récents (2014) montrent que seuls 30 % des patients et 25 % des patientes ont été admis en réadaptation cardiaque en France, avec des inégalités importantes en fonction des régions allant de 20 à 45 % chez les hommes et de 14 à 40 % chez les femmes [114]. Les raisons de cette sous-utilisation de la réadaptation cardiaque sont partiellement connues : elles sont le fait du patient (refus, habitat éloigné, comorbidités), du médecin (non-prescription par oubli ou par conviction), du système de santé (manque de structures, manque de formation, manque de médecins). Ce phénomène est retrouvé sur le plan international avec, comme obstacle notable, la non-prise en charge financière, ce qui n'est pas le cas en France

[115]. Une échelle de barrière à la prescription de la réadaptation cardiaque a été élaborée (encadré 3.1) et permet d'anticiper les obstacles à venir pour la participation des patients concernés [116].

Encadré 3.1

Cardiac Rehabilitation Barriers Scale d'après [116[1]]

Perception de l'état de santé

- Je n'ai pas besoin de réadaptation cardiaque.
- Je suis capable de m'occuper de ma santé.
- Mon médecin ne m'a pas dit que cela m'était nécessaire.
- De nombreux patients cardiaques ne vont pas en réadaptation et vont bien.
- Je préfère me prendre en charge moi-même.
- Je fais déjà de l'exercice à domicile ou dans un groupe.
- Je ne sais pas ce qu'est la réadaptation cardiaque.
- Je crois que j'ai été inscrit, mais je n'ai pas été recontacté.
- Le délai d'attente est trop long.

Problèmes de logistique

- Difficultés financières.
- Problèmes de transports.
- Problèmes de distance.
- Responsabilités familiales.
- Mauvaises conditions météo.
- Activités professionnelles

Problèmes de responsabilité professionnelle

- Contraintes de temps.
- Contraintes de transports.

Comorbidités

- Je n'ai pas d'énergie.
- Je trouve l'exercice physique fatigant ou douloureux.
- J'ai d'autres problèmes de santé.
- Je suis trop âgé.

Comment valoriser la réadaptation cardiaque ?

L'écoute des patients est, comme toujours en médecine, primordiale. Une équipe australienne a validé un document évaluant les préférences des patients après angioplastie au sujet d'un programme de réadaptation. L'encadré 3.2 montre les critères de qualité d'un programme préférés des patients.

Encadré 3.2

Qualités de la réadaptation cardiaque préférées des patients

Caractéristiques du programme

- Pouvoir discuter des progrès
- Facilité à apprendre les exercices
- Ne pas être excessivement fatigué
- Se donner ses propres objectifs
- Pouvoir discuter des problèmes
- Ne pas avoir de douleurs pendant les exercices
- Avoir des exercices peu ennuyeux
- Avoir une attention individualisée
- Recevoir des encouragements des professionnels
- S'exercer en groupe

Facteurs de confort

- Distance acceptable du domicile
- Accès à un parking
- Flexibilité des horaires
- Absence d'interférences avec d'autres activités
- Possibilité de transports

D'après [117].

L'organisation de la réadaptation cardiaque actuelle doit s'adapter à l'évolution du système de santé et aux contraintes budgétaires afin d'assurer un accès équitable à la prévention secondaire en cardiologie. Une réflexion est en cours pour faire en sorte de proposer aux 70 % des patients qui ne viennent pas en réadaptation cardiaque des solutions alternatives : des programmes courts à visée éducative, des antennes satellites permettant un entraînement à l'effort à distance d'un centre de réadaptation cardiaque (intérêt de la télésurveillance), voire des programmes à domicile ou dans des cabinets de cardiologues en groupe. Ces alternatives seraient réservées à des patients à faible risque.

Prise en charge des thrombophilies

Pierre Suchon, Pierre-Emmanuel Morange, Émile Ferrari

Définition de la thrombophilie biologique

Le terme de « thrombophilie biologique » désigne un ensemble d'anomalies biologiques associées à un état d'hypercoagulabilité.

On distingue deux types de thrombophilies biologiques : les thrombophilies constitutionnelles et les thrombophilies acquises.

Thrombophilies constitutionnelles

Dans ce premier groupe, on retrouve cinq anomalies en lien direct avec la cascade de la coagulation. Deux sous-groupes peuvent à nouveau être individualisés :

- le premier sous-groupe correspond aux déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) ;

- le second sous-groupe correspond aux mutations ponctuelles situées sur les gènes du facteur V et de la prothrombine : facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine (*PTM*).

Cette classification en sous-groupes obéit à des logiques diagnostiques (dosage plasmatique *versus* moléculaire), épidémiologiques (anomalies rares *versus* fréquentes) et de sévérité (anomalies associées à un risque élevé *versus* modéré). Ces différentes anomalies sont alors communément classées en thrombophilies sévères et modérées (tableau 3.9). En cas d'homozygotie ou d'association (doubles hétérozygotes), les anomalies du second sous-groupe peuvent devenir sévères (tableau 3.9) [118].

Tableau 3.9

Classification et épidémiologie des thrombophilies constitutionnelles.

Anomalie biologique	Prévalence (%)		Risque relatif		Classification
	Population générale	Patients avec maladie thromboembolique veineuse	1er épisode	Récidive	
Antithrombine	0,02	1	5-10	1,9-2,6	Sévère
Protéine C	0,2	3	4-6,5	1,4-1,8	Sévère
Protéine S	0,03-0,13	2	1-10	1,0-1,4	Sévère
Facteur V Leiden HTZ	3-7	20	3-5	1,4	Modérée
Facteur V Leiden HMZ	–	–	30-80	–	Sévère
Prothrombine G20210A HTZ	0,7-4	5	2-3	1,4	Modérée
Prothrombine G20210A HMZ	–	–	–	–	Sévère
Anomalies combinées	–	–	> 10	–	Sévère

D'après [118[2]].

L'ensemble de ces anomalies génétiques ne permet d'expliquer qu'une faible part de l'hérédité de la maladie thromboembolique veineuse. Une vingtaine d'anomalies génétiques réparties sur 15 gènes sont par ailleurs associées au risque de maladie thromboembolique veineuse. Ces polymorphismes fréquents sont associés à des risques faibles (*odds ratio*s voisins de 1,3) et ont été identifiés dans des études pangénomiques [119]. Si la majorité des polymorphismes identifiés implique des gènes en rapport direct avec la cascade de la coagulation (*F5*, *F2*, *F11*, *FGG*, etc.), il faut noter que certains variants sont situés sur des gènes sans rapport connu avec la coagulation, ouvrant des perspectives nouvelles dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques. C'est par exemple le cas des polymorphismes situés sur *SLC44A2* et *TSPAN15*. La thrombophilie biologique constitutionnelle ne se résume donc probablement pas aux anomalies explorées par le bilan de thrombophilie tel qu'il est prescrit à ce jour.

Thrombophilies acquises

Le chef de file de ces anomalies est le syndrome des antiphospholipides, dont le diagnostic est clinicobiologique [120]. C'est l'association d'un évènement clinique, thrombotique ou obstétrical et d'un marqueur biologique, persistant à 12 semaines, qui fait le diagnostic. Cinq marqueurs biologiques doivent être recherchés : un anticoagulant circulant de type lupique, des anticorps anticardiolipines d'isotypes IgG et IgM, et des anticorps anti-β2GPI d'isotypes IgG et IgM. Alors que le bilan de thrombophilie constitutionnelle

ne doit être pratiqué que dans le contexte de la maladie thromboembolique veineuse, le syndrome des antiphospholipides peut être responsable d'accidents artériels.

Deux étiologies viennent compléter la liste des anomalies acquises responsables de maladie thromboembolique veineuse :

- les syndromes myéloprolifératifs;
- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Ces anomalies sont volontiers associées aux thromboses des veines splanchniques et peuvent être recherchées dans ce contexte [121].

Intérêt clinique du bilan de thrombophilie

La prescription d'un bilan de thrombophilie, chez un sujet symptomatique, ambitionne de répondre à trois problématiques :

- identifier, pour partie au moins, l'étiologie de l'épisode thrombotique veineux ;
- adapter la prise en charge du sujet (notamment en ce qui concerne la durée du traitement anticoagulant après un premier épisode thrombotique) ;
- et dépister les apparentés et leur proposer une prise en charge adaptée.

Le bilan de thrombophilie est envisagé ci-dessous à la lumière des deux dernières problématiques.

Prise en charge du sujet symptomatique

Prise en charge de l'épisode thrombotique

Le traitement initial de l'épisode thrombotique ne dépend pas du résultat du bilan de thrombophilie. En revanche, la découverte d'une thrombophilie sévère peut moduler la durée du traitement anticoagulant, problématique majeure dans la maladie thromboembolique veineuse.

Si la mise en évidence de certaines thrombophilies sévères : syndrome des antiphospholipides [122]/ déficit en AT, impose une durée de traitement prolongée, le risque de récidive et la nécessité d'une prolongation du traitement anticoagulant ne sont pas parfaitement documentés pour la plupart des autres thrombophilies, y compris sévères (déficit en protéine C, en protéine S). La mise en évidence d'une anomalie biologique du bilan de thrombophilie ne doit donc pas indiquer de façon systématique un traitement anticoagulant prolongé. L'argument biologique peut peser dans l'évaluation du risque de récidive mais il s'agit alors d'un élément qui doit être évalué, parmi d'autres, au cours de réunions pluridisciplinaires. Il faut bien noter que les scores visant à évaluer le risque de récidive (HERDOO2, Vienna, DASH, etc.) ne prennent pas en compte le bilan de thrombophilie. Le caractère non provoqué de l'épisode thrombotique est à ce jour l'élément le plus déterminant associé à un risque majeur de récidive évalué à 10 % par an. Le tableau 3.9 indique le risque de récidive associé aux différentes thrombophilies biologiques.

Prévention secondaire

La prise en charge des situations à risque chez les patients présentant des antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse est rarement influencée par le résultat du bilan de thrombophilie. Il faut toutefois noter que certains scores prédictifs intègrent les anomalies du bilan de thrombophilie dans l'évaluation du risque thrombotique au cours de la grossesse et du post-partum, et notamment chez les femmes avec antécédent de maladie thromboembolique veineuse [122, 123]. La question de l'anticoagulation préventive pendant la grossesse et le post-partum chez les femmes avec antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse est traitée dans plusieurs recommandations. Les dernières en date sont celles de l'ASH (*American Society of Hematology*) [124]. La décision d'administrer une anticoagulation préventive repose principalement sur le contexte de l'épisode thrombotique avec une nécessité d'instaurer l'anticoagulation pendant la grossesse en cas d'épisode non provoqué ou survenu en contexte hormonal. Dans les autres cas (épisodes provoqués par des facteurs transitoires non hormonaux) et en l'absence de facteur ajouté, l'anticoagulation doit être instaurée en post-partum uniquement. Dans ce même contexte, on comprend alors que l'existence d'une thrombophilie biologique constitue un facteur de risque additionnel qui peut indiquer une anticoagulation préventive pendant la grossesse. Les indications de l'anticoagulation préventive pendant la grossesse et le post-partum sont clairement définies pour les patientes

asymptomatiques porteuses d'une anomalie du bilan de thrombophilie (*cf. infra*). Les recommandations 2012 de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) sont en accord avec la prise en charge proposée par l'ASH [125].

Prise en charge du sujet asymptomatique

On peut remarquer en préambule que le diagnostic d'une thrombophilie chez des sujets asymptomatiques (et les questionnements qui en découlent) résulte le plus souvent de la prescription abusive d'un tel bilan. Toutefois, lorsque le diagnostic biologique est posé, la question d'une prise en charge spécifique peut se poser dans quatre situations :

- la prévention primaire au long cours ;
- la prévention primaire en situation à risque ;
- la grossesse et le post-partum ;
- la contraception orale combinée.

Existe-t-il une indication à la prévention primaire au long cours en cas de positivité du bilan de thrombophilie ?

On peut estimer à environ 1/1 000/an l'incidence de premier épisode de maladie thromboembolique veineuse chez les patients porteurs d'un déficit hétérozygote en inhibiteur de la coagulation (et de façon plus générale, en cas de thrombophilie sévère). Lorsqu'on met ce chiffre en balance avec le risque de saignement majeur sous traitement anticoagulant, évalué à 3 % par an, il apparaît clairement que la balance bénéfice/risque est largement en défaveur du traitement anticoagulant.

La réponse à cette première question est donc toujours non.

Une prévention primaire en situation à risque doit-elle être envisagée en cas de bilan positif ?

Les recommandations ACCP de 2012 pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en contexte de chirurgie non orthopédique et chez les patients hospitalisés en service de médecine prennent en compte l'existence d'une thrombophilie biologique dans l'évaluation du risque thrombotique [126, 127]. Ainsi, une anticoagulation préventive doit être envisagée dans le premier groupe en cas de thrombophilie biologique du premier groupe d'après le score de Caprini [126]. De même, chez les patients médicaux, d'après le *Padua Prediction Score*, la thrombophilie biologique est un argument fort pour la prescription d'une anticoagulation préventive puisqu'elle attribue 3 points. Un score supérieur ou égal à 4 classe le patient dans le groupe à haut risque [127].

La réponse à la question est donc oui : la thrombophilie biologique doit toujours faire discuter une anticoagulation préventive en situation à risque.

Une prévention primaire doit-elle être envisagée dans le contexte de grossesse et de post-partum en cas de thrombophilie biologique ?

De façon générale (à l'exception des anomalies combinées et l'homozygotie pour le facteur V Leiden qui justifient à elles seules une anticoagulation préventive), les recommandations 2018 de l'ASH s'interprètent en fonction de l'histoire familiale [124]. Il faut noter que ces recommandations reposent majoritairement sur un très faible niveau de preuve. Le score de Lyon, qui a présenté une validation externe, intègre les anomalies du bilan de thrombophilie pour la prise en charge des patientes à risque [125]. Ainsi, par exemple, une patiente porteuse d'un facteur V Leiden à l'état hétérozygote devra être anticoagulée au 3^{e} trimestre en cas d'immobilisation (2 points) ou si elle a plus de 35 ans (1 point) **et** un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg-m^{2} (1 point). De même, le score STRATHEGE, également validé, prend en compte la thrombophilie biologique pour la prise en charge antithrombotique pendant la grossesse et le post-partum des patientes asymptomatiques [126]. D'après le score, ces anomalies biologiques constituent des facteurs de risque forts puisque les thrombophilies sévères justifient à elles seules une anticoagulation pendant la grossesse et le post-partum. Une anticoagulation préventive en post-partum est proposée en cas de thrombophilie modérée.

Enfin, la découverte d'une thrombophilie biologique influence-t-elle la prescription d'une contraception orale combinée ?

Les recommandations françaises (HAS) et internationales permettent de répondre oui à cette question. Il existe un consensus pour contre-indiquer la prescription de telles pilules lorsqu'une anomalie biologique est diagnostiquée. Il existe en effet une interaction entre pilules œstroprogestatives et thrombophilie biologique. Ces interactions sont bien décrites pour le facteur V Leiden. Ces recommandations sont toutefois débattues par certains auteurs pour qui une contraception orale combinée pourrait être prescrite chez les patientes porteuses d'une thrombophilie modérée en l'absence de facteur de risque surajouté [128]. Il pourrait alors être envisagé de prescrire une pilule œstroprogestative de 2^{e} génération faiblement dosée en œstrogènes.

Conclusion

Le bilan de thrombophilie, en raison de la complexité de son interprétation, doit être réalisé en centre spécialisé. Notamment, la présence d'un traitement anticoagulant au moment du prélèvement peut considérablement perturber les résultats. Le taux d'antithrombine n'est pas interprétable sous héparine, les protéines C et S ne peuvent être dosées sous antivitamines K et les anticoagulants oraux directs perturbent tous les tests chronométriques du bilan de thrombophilie (activités des protéines C et S mesurées par technique chronométrique, recherche d'anticoagulants circulants de type lupique).

Ainsi, le bilan de thrombophilie doit être réalisé, idéalement, à distance de l'épisode thrombotique, c'est-à-dire après 3 mois, quand un arrêt du traitement anticoagulant peut être envisagé. Sa prescription doit être dictée par l'information que le prescripteur souhaite obtenir. Dans la majorité des cas, la découverte d'une anomalie biologique (en dehors du syndrome des antiphospholipides) ne modifie pas la prise en charge du patient symptomatique. Le bilan de thrombophilie doit donc être envisagé dans le contexte familial. Un bilan positif permet de proposer un dépistage familial et ainsi de mieux estimer le risque individuel dans ces familles.

Cette stratégie nécessite toutefois de garder à l'esprit que l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse chez les apparentés ne se résume pas au seul résultat du dépistage. En particulier, les apparentés non atteints ont un risque individuel supérieur à la population générale.

Deux situations extrêmement fréquentes, la grossesse et la contraception orale combinée, tirent bénéfice de cette exploration chez les apparentés non symptomatiques puisqu'une prise en charge adaptée peut être proposée en s'appuyant sur des recommandations internationales (bien que ces dernières reposent sur un faible niveau de preuve). Il apparaît aujourd'hui nécessaire d'identifier de nouveaux outils, génétiques et environnementaux, pour améliorer l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse dans les familles « thrombophiles ».

Marqueurs de risque intermédiaire

Jean-Jacques Monsuez, Marilucy Lopez-Sublet

L'athérosclérose est la cause principale des affections cardiovasculaires, elles-mêmes à l'origine de la majorité de la mortalité au sein de la population mondiale. Si les principaux facteurs de risque cardiovasculaire sont identifiés (âge, sexe, tabagisme, hyperlipidémie, diabète, pression artérielle) et permettent de prédire le risque d'accident cardiovasculaire d'un individu au cours des années suivantes, un certain nombre de variations sont toutefois observées, d'une population à l'autre ou d'un individu à l'autre. Des méthodes de dépistage non invasif de l'athérosclérose précoce, infraclinique, avant que survienne tout accident cardiovasculaire, ont été développées pour compléter le calcul du risque individuel par une évaluation indirecte de l'athérosclérose déjà présente et sa quantification approximative chez un sujet donné. Ces marqueurs de détection infraclinique, dysfonction endothéliale, épaisseur intima – média et vitesse de l'onde de pouls, dérivent d'une exploration directe des vaisseaux et, avec les autres biomarqueurs de risque, protéine C-réactive (CRP), marqueurs d'inflammation, molécules d'adhésion, cellules endothéliales et microparticules circulantes, constituent des marqueurs de risque intermédiaire, ou *surrogate markers* en anglais.

Dysfonction endothéliale

L'existence d'une dysfonction endothéliale chez les coronariens a été mise en évidence il y a plus d'une trentaine d'années par Ludmer [129]. En leur administrant de l'acétylcholine (Ach) intra-coronaire, il obtenait une vasoconstriction semblable à celle survenant en l'absence d'endothélium dans le modèle expérimental de Furchgott et Zawadski, alors que la réponse normale, en présence d'un revêtement endothélial, se fait en vasodilatation [130]. Il est rapidement apparu que ce phénomène de vasoconstriction paradoxale survenait aussi sur les artères périphériques des coronariens et qu'il touchait aussi des sujets atteints de facteurs de risque cardiovasculaire seuls, suggérant que la dysfonction endothéliale puisse être une des manifestations débutantes, préclinique de l'athérome.

Synthèse du NO

La contraction de la cellule musculaire lisse, et donc le tonus vasculaire, est sous le contrôle d'un équilibre entre facteurs endothéliaux constrictifs (endothéline et O_2^-) et dilatateurs (monoxyde d'azote – NO, PGI2 et EDHF). Le NO est élaboré par la NO-synthase (eNOS) à partir de la L-arginine. Deux voies d'activation stimulent sa production : les récepteurs membranaires aux agonistes circulants (Ach, bradykinine), et les mécanorécepteurs sensibles au cisaillement, ou *shear stress*. La durée de vie du NO est très courte ; en particulier, il est très rapidement dénaturé par les radicaux libres.

Exploration

Celermajer a développé une méthode non invasive d'exploration de la fonction endothéliale, dans laquelle il remplace l'administration de l'Ach intra-artérielle, invasive, par une épreuve d'ischémie transitoire à l'avant-bras, non invasive [131]. L'hyperhémie réactionnelle qu'elle induit, lorsque le garrot est levé, stimule en amont les mécanorécepteurs artériels et la libération de NO, y entraînant une vasodilatation, mesurée en échographie par le diamètre de l'artère humérale. La dysfonction endothéliale est marquée par une vasodilatation réduite comparativement à celle obtenue par administration sublinguale de trinitrine, conservée (vasodilatation endothélium-indépendante). Cette technique de la vasodilatation flux-dépendante a été ensuite appliquée à de nombreuses situations cliniques. On a ainsi pu montrer sa parfaite corrélation avec l'Ach intra-artérielle, et son inhibition par les antagonistes du NO. Elle est de plus reproductible d'un observateur à l'autre et d'un jour sur l'autre. Son degré d'altération augmente avec le nombre de facteurs de risque.

L'exploration de la fonction endothéliale s'est encore simplifiée avec le développement de techniques de laser-doppler couplé à l'administration transdermique d'Ach par iontophorèse qui permettent une évaluation de la fonction endothéliale au niveau microcirculatoire [132].

Athérogenèse

La dysfonction endothéliale survient dès les premières étapes de l'athérogenèse. Une fois parvenue dans l'espace sous-endothélial, la particule de LDL y est oxydée, puis dénaturée (apoprotéine B), et concentrée dans les monocytes-macrophages, pour aboutir aux cellules spumeuses. La production de radicaux libres $O_2^{\bullet -}$ par l'endothélium et les monocytes-macrophages, favorisée par l'hypercholestérolémie, stimule la lipo-oxygénation des LDL. L'anion O_2^- et les radicaux libres engendrés dégradent le monoxyde d'azote. Parallèlement, l'expression de la eNOS est réduite. Les modifications de l'équilibre redox au sein de l'endothélium entraînent l'activation du gène régulateur du facteur nucléaire κB, la surexpression des molécules d'adhésion, et par cette action, favorisent l'infiltration de cellules monocytaires. Cette séquence d'événements est activée par un certain nombre de cytokines, interleukines, *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), interféron, et le *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1). Le NO, à l'inverse, inhibe chacune de ces étapes d'activation de l'inflammation locale. Le fonctionnement des cellules endothéliales est sous la dépendance d'un facteur de croissance, le VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*, qui agit sur un récepteur spécifique à deux composantes, VEGFR-1 et -2. Elles peuvent être renouvelées partir de cellules-souches spécifiques, les cellules progénitrices endothéliales.

Hyperlipidémie

Plusieurs modèles expérimentaux ont montré qu'un régime hypercholestérolémiant multiplie par 4 ou plus la production d'O_2^- des cellules endothéliales et que le régime hypocholestérolémiant a l'effet inverse. Le premier entraîne parallèlement une réduction de la synthèse du NO et une dysfonction endothéliale, que

le second corrige. Des données semblables sont observées chez l'homme. L'hyperlipémie postprandiale et l'hypertriglycéridémie induite entraînent une dysfonction endothéliale transitoire. La réversibilité de celle de l'hypercholestérolémie, observée chez les patients traités (6 mois) dans plusieurs études n'a cependant pas été retrouvée dans d'autres [133, 134].

Diabète

Une réduction progressive de la vasodilatation endothélium-dépendante est observée chez le diabétique, proportionnelle à l'élévation de l'HbA1c. Elle est plus marquée chez les patients dont le sérum est riche en LDL de petite taille et pauvre en vitamine E. Cette dysfonction endothéliale peut être partiellement corrigée par la vitamine E, mais surtout aussi par l'exercice physique [135]. L'hyperglycémie aiguë entraîne une altération transitoire de la vasodilatation endothélium-dépendante, plus prolongée chez les diabétiques que chez les témoins. Inversement, l'administration de vitamine C prévient cette dysfonction induite par l'hyperglycémie chez le sujet sain.

Les anomalies vasculaires infracliniques qui précèdent l'apparition de l'athérome ont été explorées au cours du syndrome métabolique (obésité abdominale, insulinorésistance, dyslipidémie et hypertension artérielle) dans une étude de la fonction endothéliale de la macro et de la microcirculation chez des diabétiques de type 2, et des patients atteints de syndrome métabolique. Comparativement aux sujets témoins, les patients atteints de syndrome métabolique, et plus encore les diabétiques de type 2, ont une dysfonction endothéliale à la fois micro et macrovasculaire, corrélée à la masse grasse totale, abdominale, à sa production d'adipokines et aux marqueurs inflammatoires biologiques (CRP ultrasensible, TNF-α) [136].

Hypertension artérielle

La plupart des modèles expérimentaux montrent qu'une dysfonction endothéliale accompagne l'apparition d'une HTA chez l'animal et qu'elle n'est réversible sous traitement que s'il est instauré tôt, avant que ne se produisent des lésions vasculaires histologiques. Une dysfonction endothéliale est observée chez les hypertendus mais aussi chez les normotendus ayant des antécédents familiaux d'HTA. Certains traitements antihypertenseurs seraient plus à même de corriger, ne serait-ce qu'en partie, la dysfonction endothéliale des hypertendus. Dans l'étude BANF, le quinapril figure en première place, suivi par le losartan et l'amlodipine. La spironolactone aurait aussi un effet favorable. Inversement, les traitements anticancéreux anti-angiogéniques, qui inhibent le récepteur du VEGF, induisent une dysfonction endothéliale et une HTA. Les mécanismes par lesquels les inhibiteurs du VEGF ou de ses récepteurs induisent cette dysfonction et l'HTA restent débattus, et diffèrent probablement d'un inhibiteur à l'autre [137].

Tabac

L'enfumage expérimental par le tabac (1,3-butadiène) accélère la progression des plaques d'athérome chez l'animal, liée à la production de radicaux libres $O_2^{\bullet -}$, $NO^{\bullet}$ et $ONOO^-$. Il en résulte une surexpression de molécules d'adhésion CD11b/CD18 monocytaires, à l'origine de l'infiltration accrue de ces cellules, d'une dégradation du NO et de la dysfonction endothéliale. La vitamine C, par son action antioxydante, corrige en partie la dysfonction observée lors d'une administration aiguë. Elle est également efficace, couplée au sevrage, chez le fumeur chronique. La vitamine E, elle aussi par son action antioxydante, limite la récidive de dysfonction qui a lieu après l'inhalation de fumée d'une ou deux cigarettes chez le fumeur préalablement sevré. Le tabagisme passif entraîne également une dysfonction endothéliale, dont l'ampleur est intermédiaire entre celle du fumeur et celle du sujet non exposé.

Autres affections

De nombreuses autres affections s'accompagnent d'une dysfonction endothéliale, d'importance variable dans leur potentiel évolutif et leur physiopathologie :

- insuffisance cardiaque : expression de la eNOS réduite par le TNF-α, réversibilité partielle par anticorps anti-TNF-α. L'exercice physique restaure en partie la fonction endothéliale chez l'insuffisant cardiaque, et cette correction a préférentiellement lieu dans le territoire sur lequel porte la réadaptation. Ainsi, lorsque les patients sont réentraînés par un exercice régulier sur cyclo-ergomètre, l'amélioration de la fonction endothéliale n'a lieu que sur les membres inférieurs ;
- sédentarité et âge : correction partielle par l'exercice physique [138] ;

- ovariectomie et ménopause : correction par le traitement substitutif œstrogénique. Au cours du syndrome des ovaires polykystiques (associé à une aménorrhée, une testostéronémie élevée et une insulinorésistance), la dysfonction endothéliale est proportionnelle à la testostéronémie ;
- autres : syndrome inflammatoire aigu, vaccination, élévation de la CRP, vascularites, maladies inflammatoires systémiques et rhumatismes inflammatoires, infection par le VIH, apnée du sommeil, radiothérapie externe, traitements anti-angiogéniques.

Marqueur de risque

La dysfonction endothéliale est d'autant plus marquée chez un individu donné que le nombre de ses facteurs de risque est élevé. Son degré est corrélé au risque cardiovasculaire chez les hypertendus, les diabétiques, les obèses, les fumeurs, les hyperlipidémiques et les malades ayant un syndrome inflammatoire. Les premières études menées en prévention primaire ont montré le caractère prédictif de la dysfonction endothéliale sur la survenue d'événements cardiovasculaires, en particulier la *Cardiovascular Health Study*, qui a inclus 2 792 sujets de 72 à 98 ans suivis 5 ans, et confirme que la dysfonction était bien prédictive des accidents ultérieurs après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque. Le même résultat d'une plus grande détection du risque en couplant les facteurs de risque à la présence d'une dysfonction endothéliale a été retrouvé à partir des 3 026 sujets de la *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* [139]. Les études ultérieures n'ont cependant pas abouti aux mêmes conclusions, et ont montré que la dysfonction endothéliale n'apporte pas de discrimination supplémentaire par rapport aux scores de risque (Framingham, SCORE), ce qui a conduit à ne pas inclure sa recherche dans les recommandations de l'ESC et de l'AHA/ACC sur la prévention primaire [133]. Le suivi des 1 016 participants (âge 70 ans, 52 % de femmes) de l'étude PIVUS (*Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors*) précise ce caractère pronostique [140]. Au cours des 5 ans qui ont suivi l'inclusion, 101 sujets ont été victimes d'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès. En analyse multivariée ajustée sur les facteurs de risque conventionnels, la présence d'une dysfonction endothéliale, mesurée de façon invasive par l'administration intra-artérielle d'Ach, était bien prédictive d'une évolution défavorable mais, inversement, la dysfonction objectivée de façon non invasive, par vasodilatation endothélium-dépendante au bras, ne l'était pas.

En prévention secondaire, la présence d'une dysfonction endothéliale aggrave le pronostic des coronariens, avec une majoration des événements cardiovasculaires ultérieurs et de la mortalité (tableau 3.10) [133, 140-142].

Tableau 3.10

Dysfonction endothéliale et pronostic en prévention primaire et secondaire.

Étude	Patients (n)	Prévention : primaire (1), secondaire (2)	Suivi (mois)	Événements : HR
Évaluation de la vasodilatation coronaire après acétylcholine intracoronaire				
Al Suwaidi	157	2	28	2
Schächinger	147	1 et 2	82	2,2
Halcox	308	1 et 2	46	2,3
Évaluation non invasive de la vasodilatation flux-dépendante lors d'une hyperémie réactive au bras				
Neunteufl	73	1 et 2	60	2,7
Heitzer	281	2	54	2,8
Perticone	225	1 (HTA)	32	3
Modena	400	1 et 2	67	4,5
Gokce	187	2	1	3,9

HR : *Hazard Ratio* ; HTA : hypertension artérielle.

D'après [141-143].

La prédiction des événements cardiovasculaires ultérieurs par la dysfonction endothéliale est conservée après ajustement sur la complexité des lésions coronaires évaluées par le score SYNTAX [143]. De plus, l'amélioration de la fonction endothéliale au cours du temps est corrélée à un meilleur pronostic [134, 143]. Cette amélioration peut être obtenue chez le coronarien par l'activité physique, la perte de poids, le sevrage tabagique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les statines [141].

Cellules endothéliales circulantes

Si les cellules endothéliales tapissent la lumière vasculaire, elles peuvent se détacher de la membrane basale sous-jacente et entrer dans le courant circulatoire. Elles sont identifiées par leur molécule de surface CD146, qui les distingue de leurs précurseurs, les cellules progénitrices endothéliales, porteuses des molécules de surface-récepteur du VEGF à un degré de maturité incomplet, VEGFR/CD133 et VEGFR/CD34. Des cellules endothéliales circulantes sont détectées en quantité augmentée dans les vascularites, mais aussi dans la maladie coronaire, l'artériopathie des membres inférieurs, au décours des accidents vasculaires cérébraux et des syndromes coronaires aigus. Une corrélation est fréquemment observée entre leur nombre et la sévérité du tableau clinique, mais aussi avec l'élévation d'autres marqueurs de lésions endothéliales, facteur von Willebrand, E-selectine. Une corrélation a pu être établie dans certaines études entre l'importance de la dysfonction endothéliale et le nombre de cellules endothéliales circulantes, mais les travaux ayant tenté de prédire le risque d'événements cardiovasculaires ultérieurs par leur seule détermination ont été moins probants que ceux menés avec l'approche fonctionnelle [144].

Épaisseur intima – média

La mesure de l'épaisseur intima – média (EIM), en échographie bidimensionnelle de l'artère carotide commune au cou, visualise et quantifie l'épaississement du liseré pariétal interne de l'artère, constitué de l'endothélium, de l'espace sous-endothélial et de la média. Les premiers stades des lésions athéromateuses sont caractérisés par l'infiltration lipidique, la fibrose et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses, conduisant ensuite à la constitution de plaques d'athérome. L'EIM normale est d'environ 600 µm, soit 0,6 mm, augmentant d'approximativement 100 µm par décennie au-delà de 60 ans. Elle est un peu plus élevée chez l'homme que la femme, mais surtout augmente au prorata des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, hypercholestérolémie, tabagisme, HTA, diabète. L'EIM est corrélée au LDL-cholestérol, à l'évolution du diabète, à l'insulinémie et au niveau de pression artérielle chez l'hypertendu. L'EIM est augmentée chez les diabétiques, mais aussi chez les sujets présentant un syndrome métabolique, ainsi que chez les patients traités pour une infection par le VIH.

Plusieurs études ont montré que l'EIM est prédictive de la survenue d'accidents cardiovasculaires. Le risque de survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral de sujets d'âge moyen sans facteurs de risque traités augmente de 10 à 15 % et de 13 à 18 % respectivement pour chaque augmentation de 100 µm d'EIM [145]. Dans l'étude CAPS (*Carotid Atherosclerosiss Progression Study*), le suivi de 4 904 sujets sans affection cardiovasculaire préalable montre que l'EIM est non seulement prédictive des accidents et de la mortalité cardiovasculaire dans les 10 ans qui suivent mais qu'elle permet, combinée au score de risque de Framingham ou de SCORE, de reclassifier le risque de 8,1 % des sujets, que ce soit dans le sens d'une majoration que d'une diminution [146]. La méta-analyse de 12 études de détection de l'athérosclérose infraclinique par l'EIM montre qu'elle permet la reclassification de -1,4 à 12 % des sujets par rapport au seul recours aux facteurs de risque conventionnels [147]. L'atteinte coronaire et sa sévérité, quantifiée par le score SYNTAX, peuvent être prédites par l'EIM et le score de plaques carotides mesurés lors d'une échographie artérielle cervicale. Parmi 501 patients explorés par coronarographie diagnostique, ceux dont l'EIM est élevée ont un score SYNTAX supérieur et une corrélation entre les deux paramètres est observée pour l'ensemble de la population. Une EIM supérieure ou égale à 0,9 mm est prédictive à 92,1 % d'un score SYNTAX intermédiaire ou élevé [148].

Inflammation et CRP

Inflammation et dysfonction endothéliale

Les mécanismes liant dysfonction endothéliale et inflammation ont été précisés. Chez l'homme, le syndrome inflammatoire lié à la vaccination typhique est associé à une libération de cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 et d'une augmentation importante du stress oxydatif. Le prétraitement par l'acide ascorbique, antioxydant qui limite l'effet des radicaux libres sur le NO, prévient en partie la dysfonction endothéliale [149, 150]. Elle est aussi prévenue par l'administration d'aspirine [151].

Trois voies d'activation conduisent du stress oxydatif à la diminution de biodisponibilité du NO (fig. 3.5). La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-oxydase, stimulée par les facteurs pro-athéromateux que sont les cytokines pro-inflammatoires et l'angiotensine 2, est à l'origine d'une importante production de radicaux libres vasculaires, très augmentée chez les coronariens [152].

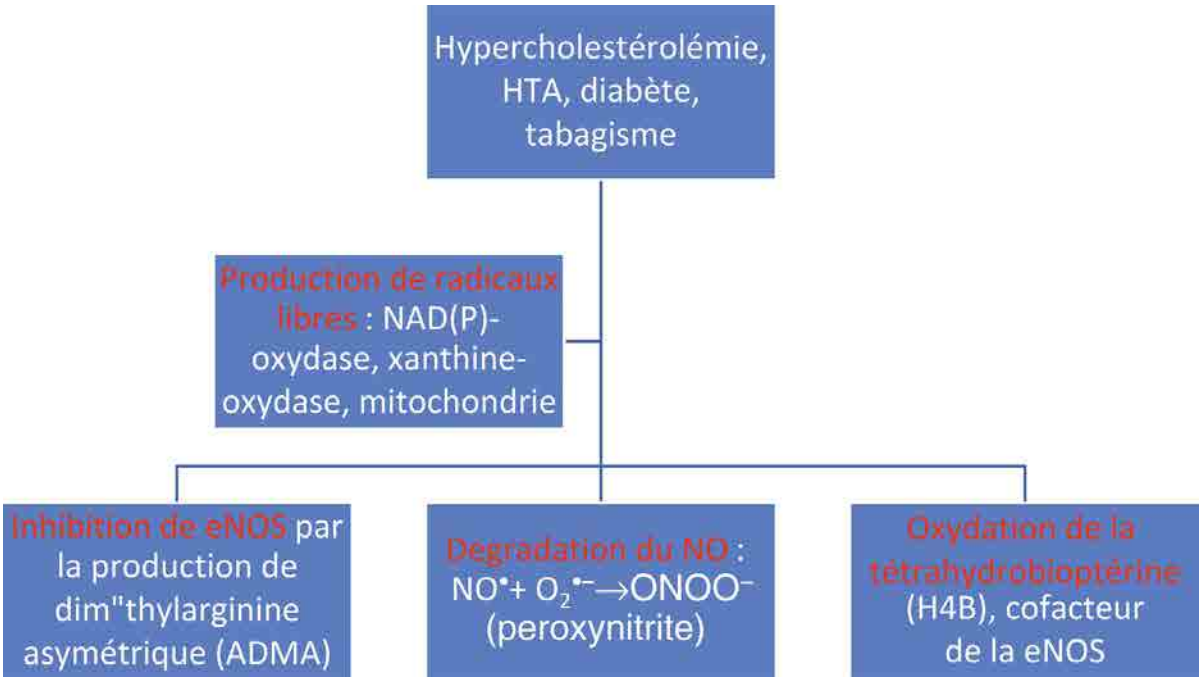


FIG. 3.5 **Facteurs de risque, stress oxydatif et dysfonction endothéliale.** D'après [142].

CRP, marqueur d'inflammation

La C-reactive protéine est une pentraxine (protéine composée de 5 sous-unités de 23 kDa chacune) synthétisée par le foie avec les autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Son taux plasmatique, évalué dans une population indemne de maladie cardiovasculaire par le dosage de la CRP ultrasensible (hs-CRP), permet de définir des valeurs seuils aux 10e, 25e, 50e, 75e et 90e percentile (0,3, 0,6, 1,5, 3,5 et 6,6 mg/L) ; sa demi-vie plasmatique est longue, permettant une utilisation en biomarqueur [152]. Les cellules musculaires lisses des lésions athéromateuses inflammatoires en produisent aussi. Son implication dans l'évolution de la maladie coronaire a d'abord été documentée chez les malades instables, avec des taux plasmatiques élevés, considérés en rapport avec l'inflammation associée à la nécrose myocytaire (infarctus du myocarde), puis reconnue aussi secondairement comme un marqueur de l'inflammation à l'origine de l'instabilité de la plaque et du syndrome coronarien aigu (SCA) [152]. Quelle qu'en soit l'origine, l'élévation de la CRP est corrélée à la sévérité du SCA, à sa phase initiale, mais aussi à la survenue d'événements cardiovasculaires secondaires (tableau 3.11).

Tableau 3.11

CRP et pronostic des syndromes coronaires aigus.

Étude	Patients (n)	Suivi (mois)	CRP seuil (mg/L)	Décès (RR)	Décès, infarctus du myocarde (RR)
Toss, 1997 (FRISC)	965	5	> 10	3,46	1,35
Lindahl, 2000 (FRISC)	917	37	> 10	2,6	ND
Heeshen, 2000 (CAPTURE)	447	6	> 10	ND	1,97
Mueller, 2002	1 042	20	> 10	4,1	ND
James, 2003 (GUSTO-IV)	7 108	1	Quartiles	1,19	1,07
James, 2003 (GUSTO-IV)	6 809	12	> 10	1,5	ND

CRP : C-réactive protéine ; ND : non déterminé ; RR : risque relatif.

De plus, si l'on observe une corrélation entre les chiffres de hs-CRP et de troponine plasmatiques à la phase initiale des SCA, on constate aussi que dans le groupe des patients sans élévation de la troponine, sans nécrose myocytaire, la CRP reste un marqueur du pronostic immédiat et secondaire, suggérant que son élévation traduit l'inflammation à l'origine de la vulnérabilité de la plaque.

Le dosage de l'hs-CRP s'est ensuite, et peut-être surtout, révélé un marqueur très sensible de survenue d'événements cardiovasculaires en prévention primaire (tableau 3.12), où sa valeur pronostique s'ajoute à la seule mesure du LDL-cholestérol, mais aussi au calcul du score de risque de Framingham [152].

Tableau 3.12

Risque de survenue d'événements cardiovasculaires selon la CRP en prévention primaire.

Étude	Patients (n)	Critère	CRP seuil (mg/L)	RR
Ridker, 2000	28 263	Décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation	> 8,5 *vs* < 0,6	1,5
Harris, 1999	1 293	Décès	> 2,78	1,6
Ridker, 1997	543	Infarctus du myocarde	> 2,11 *vs* < 0,55	2,9
Tracy, 1997	5 201	Infarctus du myocarde	> 2,79 *vs* < 0,97	2,67
Ridker, 1998	122	Décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation	< 7,3 *vs* < 1,5	4,3
Ridker, 1998	144	Artérite des membres inférieurs	2,1 *vs* 0,55	2,1
Koeing, 1999	936	Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde	6,6 *vs* 0,4	2,4
Danesh, 2000	1 531	Maladie coronaire	> 2,4 *vs* < 0,9	2,13
Mendall, 2000	1 395	Maladie coronaire, décès cardiovasculaires	> 3,87 *vs* < 0,83	p = NS
Danesh, 2004	6 428	Maladie coronaire	> 2 *vs* < 0,78	1,45

CRP : C-réactive protéine ; NS : non significatif ; RR : risque relatif.

Ainsi, dans la *Women's Health Study*, les femmes ayant le tertile le plus élevé de hs-CRP ont un risque supérieur, dans chaque tertile de LDL-cholestérol et dans chaque quartile de score de Framingham [152]. En revanche, la combinaison des deux marqueurs montre que les femmes ayant un LDL et une CRP bas ont le meilleur pronostic à terme, celles ayant un LDL et une CRP élevés, le moins bon.

CRP, acteur de l'inflammation

La CRP n'est pas seulement un marqueur passif de l'inflammation vasculaire, c'est aussi un des acteurs les plus ubiquitaires, agissant sur les cellules, les cellules musculaires lisses, les monocytes-macrophages et les leucocytes.

Les taux plasmatiques de CRP sont inversement corrélés à la vasomotricité endothélium-dépendante, et l'administration de CRP entraîne une dysfonction endothéliale [149, 150, 153, 154]. L'incubation de cellules endothéliales coronaires en présence de CRP induit l'expression de molécules d'adhésion (E-sélectines, VCAM-1), de MCP-1, diminue la production de NO en réduisant l'expression de la eNOS.

La CRP agit aussi en aval, par l'intermédiaire d'une production d'anions superoxyde par la NAD(P)H-oxydase, qu'elle active par un mécanisme dépendant de la voie de la p38MAPK et du NFκB avec, en aval, la dégradation du NO par le superoxyde. Cette cascade d'actions est déclenchée par la fixation de la CRP sur un récepteur spécifique de la membrane cellulaire endothéliale lié Fcγ (CD32 et CD64), qui précède l'internalisation de la CRP et son action cellulaire [154].

Les autres effets de la CRP sur la cellule endothéliale comprennent :

- production réduite de prostacycline, limitant de fait ses actions vasodilatatrices, antiagrégantes plaquettaires et antiprolifératrices des cellules musculaires lisses ;
- inhibition de la fibrinolyse (expression réduite de tPA et augmentée de PAI-1) ;
- inhibition des cellules-souches endothéliales (EPC), en nombre diminué et de fonction altérée (fragilisation au stress oxydatif et à l'inactivation télomérique) ;
- expression accrue de CD40/CD40 ligand ;
- expression accrue des récepteurs des cellules endothéliales aux LDL oxydées (majoration de la dysfonction endothéliale).

La CRP potentialise l'action pro-inflammatoire du système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA), augmentant l'expression du récepteur AT1 des cellules musculaires lisses, favorisant leur prolifération et leur migration. Dans ce processus, la CRP potentialise aussi l'action identique de l'angiotensine 2, qu'elle majore. La CRP agit sur les monocytes macrophages dans lesquels, une fois internalisée, elle déclenche une production de radicaux peroxydes et, en aval, celle de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF-α). Enfin, en augmentant l'expression et l'activité des métalloprotéases MMP-1 et MMP-10, la CRP favorise la fragilisation et la rupture de plaque [154].

Vitesse de l'onde de pouls (VOP)

La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémoral (VOPcf) est définie comme l'étalon or de la mesure de la rigidité artérielle, car il s'agit d'une mesure non invasive simple et reproductible. La VOPcf fait partie de l'évaluation du risque cardiovasculaire global, en permettant de détecter une atteinte du système artériel en tant qu'organe cible. La mesure de la VOPcf repose sur le principe physique que la propagation d'une onde de pression dans un milieu solide est proportionnelle à sa rigidité. Dès lors, quand une onde de pression est mesurée sur deux sites artériels distants de dL avec un délai de dt, VOP = dL/dt (fig. 3.6). Un coefficient de correction avec une valeur de 0,8 doit être utilisé pour permettre d'être le plus proche de la distance réelle mesurée (0,8 × dL). La reproductibilité de la mesure de la VOPcf est bonne, avec un coefficient de variabilité d'environ 5 %. Dès lors, au moins deux mesures doivent être réalisées. Enfin, la valeur de la VOPcf mesurée chez un patient ne doit pas être un chiffre abstrait, mais comporter une indication sur le risque cardiovasculaire et tenant en compte le seuil de risque et les valeurs par décade d'âge.

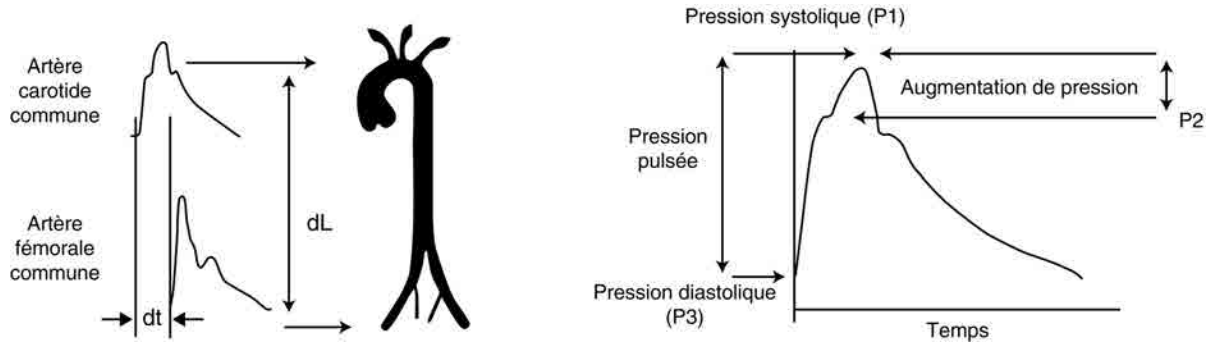


FIG. 3.6 **Calcul de la vitesse de l'onde de pouls.** D'après [155[3]].

De nombreux appareils, utilisant diverses méthodologies (signal de pression, diamètre ou vitesse sanguine) et divers axes artériels, sont actuellement disponibles pour mesurer la rigidité artérielle. Les conditions de mesure sont importantes en tenant compte du signal de pression et de la distance mesurée entre les deux sites.

Au total, des nombreuses études épidémiologiques ont démontré la valeur prédictive de la VOP pour de nombreux événements incluant la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et la survenue des évènements cardiovasculaires [155-157].

Références

[1] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.
[2] Reamy B.V., Williams P.M., Kuckel D.P. Prevention of Cardiovascular Disease. Prim Care. 2018;45:25–44.
[3] Siontis G.C., Tzoulaki I., Siontis K.C., Ioannidis J.P. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease : systematic review. BMJ. 2012;344: e3318.
[4] Kariuki J.K., Stuart-Shor E.M., Leveille S.G., Hayman L.L. Evaluation of the performance of existing non-laboratory based cardiovascular risk assessment algorithms. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:123.
[5] Pletcher M.J., Moran A.E. Cardiovascular risk assessment. Med Clin North Am. 2017;101(4):673–688.
[6] Redon J. Global cardiovascular risk assessment : strengths and limitations. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23:87–90.
[7] Maki K.C., Dicklin M.R. Assessing cardiovascular disease risk and responses to preventive therapies in clinical practice. Curr Atheroscler Rep. 2018;20:23.
[8] Ross R., Blair S.N., Arena R., et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice : a case for fitness as a clinical vital sign : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e653–e699.
[9] Parrinello C.M., Matsushita K., Woodward M., et al. Risk prediction of major complications in individuals with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Obes Metab. 2016;18:899–906.
[10] Wenger N. Tailoring cardiovascular risk assessment and prevention for women : One size does not fit all. Glob Cardiol Sci Pract. 2017;2017: e201701.
[11] Lecerf J.M. Acides gras saturés et risque cardio-métabolique. Médecine des Mal Métaboliques. 2016;10:421–429.
[12] Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., Krauss R.M. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010;91:502–509.
[13] Zong G., Li Y., Sampson L., et al. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. Am J Clin Nutr. 2018;107:445–453.

[14] Clifton P.M., Keogh J.B. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27:1060–1080.
[15] Ramsden C.E., Zamora D., Leelarthaepin B., et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death : evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. BMJ. 2013;346: e8707.
[16] Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., Kostapanos M.S., Elisaf M.S. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events : a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308:1024–1033.
[17] Thies F., Garry J.M.C., Yaqoob P., et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques : a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:477–485.
[18] Yang Q., Zhang Z., Gregg E.W., Flanders W.D., Merritt R., Hu F.B. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Intern Med. 2014;174:516–524.
[19] Mozaffarian D., Rimm E.B., Herrington D.M. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2004;80:1175–1184.
[20] Fumeron F., Bard J.M., Lecerf J.M. Plant sterols and stanols : physiology, metabolism and interindividual variability in the cholesterol-lowering effect of supplementation with plan sterols/stenols. Nutr Rev. 2017;75:134–145.
[21] Fung T.T., Chiuve S.E., McCullough M.L., Rexrode K.M., Logroscino G., Hu F.B. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med. 2008;168:713–720.
[22] Fazzari M., Trostchansky A., Schopfer F.J., et al. Olives and olive oil are sources of electrophilic fatty acid nitroalkenes. PLoS One. 2014;9: e84884.
[23] Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19:576–585.
[24] Rimm E.B., Appel L.J., Chiuve S.E., et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease : a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2018;138:e35–e47.
[25] Thorning T.K., Bertram H.C., Bonjour J.P., et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects : current evidence and knowledge gaps. Am J Clin Nutr. 2017;105:1033–1045.
[26] Bao Y., Han J., Hu F.B., et al. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. N Engl J Med. 2013;369:2001–2011.
[27] Nagata C., Wada K., Tamura T., et al. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults : the Takayama study. Am J Clin Nutr. 2017;105:426–431.
[28] Lecerf J.M. Ail et santé cardiovasculaire. Phytothérapie. 2016;14:154–158.
[29] Lecerf J.M. Les régimes végétariens et végétaliens : bons pour la nutrition et la santé ?. Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme. 2017;235–246.
[30] Estruch R., Ro E., Salas-Salvadó J., et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013;368:1279–1290.
[31] Fosse-Edorth Mandereau-Bruno L., Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en 2013. Synthèse et perspectives. Bull Epidémiol Hebd. 2015;34-35:619–625.
[32] The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention. Diabetes Care. 2002;25:2165–2171.
[33] Bauduceau B., Bordier L. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2. EMC Endocrinologie – Nutrition. 2018 10-366-R-20.

[34] Colette C., Monnier L. Mesures hygiénodiététiques et états diabétiques. In: Monnier L., ed. Diabétologie. 2e éd Paris: Elsevier Masson; 2014:91–107.
[35] Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–322.
[36] Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128.
[37] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. In: Recommandation de bonne pratique. 2013 janvier.
[38] Darmon P., Bauduceau B., Bordier L., et al. Société Francophone du Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2. Médecine des maladies Métaboliques. 2017;115:577–593.
[39] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703–713.
[40] Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580–591.
[41] Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. JAMA. 1987;257:2176–2180.
[42] Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Münster Heat Study (PROCAM). Result of follow-up at 8 years. Eur Heart J. 1998;19:A2–A11.
[43] Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S., Kuller L.H., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure and mortality. Implications from a cohorte of 361 662 men. Lancet. 1996;ii:933–936.
[44] Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population : guidance for clinicians to prevent coronary heart disease : consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478–3490.
[45] Castelli W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary heart disease. The Framingham Heart Study. Can J Cardiol. 1988;4:5A–10A.
[46] Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independant of high-density lipoprotein cholesterol. A meta-analysis of population based prospective studies. J Cardiovsc Risk. 1996;3:2143–2219.
[47] Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1: CD004816.
[48] Smilde T.J., van Wiessen S., Wollersheim H., et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet. 2001;357:577–581.
[49] Jun M., Foote C., Lv J., et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes : a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375:1875–1884.
[50] French Society of Endocrinology S., Francophone Society of Diabetes, New French Society of Atherosclerosis, Beliard, Bonnet F., Bouhanick B., et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Diabetes Metab. 2016;42:398–408.
[51] Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987–1003.
[52] Table de SCORE à bas risque (European Low Risk Chart) et Logiciel HeartScore®, disponibles sur le site de l'ESC (European Society of Cardiology).

[53] Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques. Rapport pour l'Académie Nationale de Médecine. Adopté le 22 mai 2018.
[54] Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. FOURIER Steering Comittee and investigators. Evolucumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–1722.
[55] Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595–1607.
[56] Lam D.W., Le Roith D. In: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K., Feingold K.R., Grossman A., Hershman J.M., et al., eds. Metabolic Syndrome. South Dartmouth: Endotext MDText.com; 2000. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/.
[57] Miller J.M., Kaylor M.B., Johannsson M., Bay C., Churilla J.R. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents : 2001-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Metab Syndr Relat Disord. 2014;12:527–532.
[58] Lau D.C.W., Dhillon B., Yan H., Szmitko P.E., Verma S. Adipokines : molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288:H2031–H2041.
[59] Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins : evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia. 2003;46:459–469.
[60] Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia : where are we ?. Diabetologia. 2015;58:886–899.
[61] Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome : a summary of the evidence. Diabetes Care. 2005;28:1769–1778.
[62] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management : standards of medical care in diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41:S86–104.
[63] French Society of Endocrinology (SFE) S., Francophone Society of Diabetes (SFD), New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard, Bonnet F., Bouhanick B., et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. Ann Endocrinol. 2017;78:43–53.
[64] Sacks F.M., Carey V.J., Fruchart J.C. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:692–694 author reply 694-5.
[65] Teo K.K., Ounpuu S., Hawken S., on behalf of the INTERHEART study investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study : a case-control study. Lancet. 2006;368:647–658.
[66] Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S., Tang J.L., Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke : meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. BMJ. 2018;360:j5855.
[67] Thomas D. Tabagisme passif. In: Reynaud P., Karila L., Benyamina A., Aubin H.J., eds. Traité d'addictologie. 2e éd Paris: Lavoisier; 2016.
[68] Critchley J.A., Capwell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review. JAMA. 2003;290:86–97.
[69] Cadier B., Durand-Zaleski I., Thomas D., Chevreul K. Cost effectiveness of free access to smoking cessation treatment in France considering the economic burden of smoking-related diseases. PLoS ONE. 2016;11: e0148750.
[70] Rigotti N.A., Clair C. Managing tobacco use : the neglected cardiovascular disease risk factor. Eur Heart J. 2013;34:3259–3267.
[71] Morris P.B., Ference B.A., Jahangir E., et al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1378–1391.
[72] Gambardella J., Sardu C., Sacra C., et al. Quit smoking to outsmart atherogenesis : Molecular mechanisms underlying clinical evidence. Atherosclerosis. 2017;257:242–245.

[73] Pirie K., Peto R., Reeves G.K., et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping : a prospective study of one million women in the UK. Lancet. 2013;381:133–141.
[74] Thomas D. Faut-il arrêter le tabac quand on est âgé ? Oui ! Le sevrage tabagique est bénéfique à tout âge. Presse Med. 2013;42:1019–1027.
[75] Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG : The SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1107–1115.
[76] Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., et al. EUROASPIRE IV : A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636–648.
[77] Aboyans V., Thomas D., Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. Curr Opin Cardiol. 2010;25:469–477.
[78] Taylor G., McNeill A., Girling A., et al. Change in mental health after smoking cessation : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g1151.
[79] HAS. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. In: Recommandations pour la pratique clinique. 2014 octobre.
[80] Maladie Assurance. L'arrêt du tabac : quelle prise en charge des substituts nicotiniques ? Site Ameli février. https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiniques. 2019.
[81] Franck C., Filion K.B., Eisenberg M.J. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2018;121:1105–1111.
[82] Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R., et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders [EAGLES] : a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016;387:2507–2520.
[83] Stead L.F., Koilpillai P., Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;10: CD009670.
[84] Booth F.W., Roberts C.K., Laye M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2:1143–1211.
[85] Lettre à l'éditeur : utilisation standardisée des termes « sédentarité » et « comportements sédentaires » Réseau de Recherche sur le Comportement Sédentaire Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2012;37:543–545.
[86] Pedersen B.K. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle – fat cross talk. J Physiol. 2009;587:5559–5568.
[87] Ross R., Blair S.N., Arena R., et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice : a case for fitness as a clinical vital sign. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e653–e699.
[88] Kones R., Rumana U. Cardiovascular prevention : components, levels, early origins, and metrics. Hosp Pract. 2014;42:84–95.
[89] Chau J.L., Grunseit A.C., et al. Daily sitting time and all-cause mortality : a meta-analysis. PLoS One. 2013;8: e80000.
[90] Ekelund, U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality ? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet 2106 ; 388 : 1302-10.
[91] Thijssen D.H.J., Rongen G.A., Smits P., Hopman M.T.E. Physical (in)activity and endothelium-derived constricting factors : overlooked adaptations. J Physiol. 2008;586:319–324.

[92] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.
[93] Patnode C.D., Evans C.V., Senger C.A., Redmond N., Lin J.S. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017;318:175–193.
[94] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. Lancet. 2004;364:937–952.
[95] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.
[96] Houppe J.P. Psychosocial stress and cardiology. Presse Med. 2013;42:1042–1049.
[97] Davidson K.W., Mostofsky E., Whang W. Don't worry, be happy : positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease : the Canadian Nova Scotia Health Survey. Eur Heart J. 2010;31:1065–1070.
[98] Tawakol A., Ishai A., Takx R.A., Figueroa A.L., Ali A., Kaiser Y., Truong Q.A., et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events : a longitudinal and cohort study. Lancet. 2017;389:834–845.
[99] Painter R.C., de Rooij S.R., Bossuyt P.M., Simmers T.A., Osmond C., Barker D.J., et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. Am J Clin Nutr. 2006;84:322–327.
[100] Larsen K.K., Agerbo E., Christensen B., Søndergaard J., Vestergaard M. Myocardial infarction and risk of suicide : a population-based case-control study. Circulation. 2010;122:2388–2393.
[101] Wikman A., Messerli-Bürgy N., Molloy G.J., Randall G., Perkins-Porras L., Steptoe A. Symptom experience during acute coronary syndrome and the development of posttraumatic stress symptoms. J Behav Med. 2012;35:420–430.
[102] Koizumi M., Ito H., Kaneko Y., Motohashi Y. Effect of having a sense of purpose in life on the risk of death from cardiovascular diseases. J Epidemiol. 2008;18:191–196.
[103] Steenen S.A., van Wijk A.J., van der Heijden G.J., van Westrhenen R., de Lange J., de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders : Systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol. 2016;30:128–139.
[104] Angermann C.E., Gelbrich G., Störk S., Gunold H., Edelmann F., Wachter R., et al. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression : The MOOD-HF randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:2683–2693.
[105] Brouwers C., Christensen S.B., Damen N.L., Denollet J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., et al. Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. Int J Cardiol. 2016;203:867–873.
[106] Gulliksson M., Burell G., Vessby B., Lundin L., Toss H., Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease : Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med. 2011;171:134–140.
[107] Herrmann-Lingen C. Steps towards integrated psychosomatic medicine-the example of psychocardiology. J Psychosom Res. 2011;70:111–115.

[108] World Health Organization. Needs and Action Priorities in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with Coronary Heart Disease. Geneva: WHO Regional Office for Europe; 1993.
[109] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.
[110] Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., et al. EUROASPIRE IV : A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636–648.
[111] Pavy B., Iliou M.C., Vergès-Patois B., et al. Exercise, Rehabilitation Sport Group (GERS), French Society of Cardiology. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105(5):309–328.
[112] Pavy B., Barbet R., Carré F., et al. Therapeutic education in coronary heart disease : Position paper from the working group of exercise rehabilitation and sport (GERS) and the therapeutic education commission of the French Society of Cardiology. Arch cardiovasc Dis. 2013;106:680–689.
[113] Iliou M.C., Pavy B., Martinez J., et al. Exercise training is safe after coronary stenting : a prospective multicentre study. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:27–34.
[114] Gabet A., de Peretti C., Nicolau J., Iliou M.C., Olié V. Évolution temporelle du recours à la réadaptation cardiaque après un infarctus du myocarde, France, 2010-2014. Bull Epidémiol Hebd. 2016;43:764–774.
[115] Turk-Adawi K.I., Oldridge N.B., Tarima S.S., et al. Cardiac rehabilitation enrollment among referred patients. Patient and organizational factors. J Cardiopulm Rehab Prev. 2014;34:114–122.
[116] Shanmugasegaram S., Gagliese L., Oh P., et al. Psychometric validation of the cadiac rehabilitation barriers scale. Clin Rehabil. 2012;26:152–164.
[117] Fernandez R.S., Salamonson Y., Juergens C., et al. Validation of the revised cardiac rehabilitation preference form in patients with post-percutaneous coronary intervention. J Cardiopulm Rehab Prev. 2007;27:390–394.
[118] Middeldorp S. Inherited thrombophilia : a double-edged sword. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:1–9.
[119] Trégouët D.A., Morange P.E. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. Br J Haematol. 2018;180:335–345.
[120] Garcia D., Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378:2010–2021.
[121] Connors J.M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017;377:1177–1187.
[122] Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C., Battie C., Gaucherand P., Huissoud C., et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis : a prospective clinical study. J Thromb Haemost. 2017;15:897–906.
[123] Chauleur C., Gris J.C., Laporte S., Chapelle C., Bertoletti L., Equy V., et al. Benefit of risk score-guided prophylaxis in pregnant women at risk of thrombotic events : a controlled before-and-after implementation study. Thromb Haemost. 2018;118:1564–1571.

[124] Bates S.M. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism : venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018;3317–3359.
[125] Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e691S–e736S.
[126] Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e227S–e277S.
[127] Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A., et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e195S–e226S.
[128] van Vlijmen E.F.W., Wiewel-Verschueren S., Monster T.B.M., Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2016;14:1393–1403.
[129] Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1986;315:1046–1051.
[130] Furchgott R.F., Zawadski J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288:373–376.
[131] Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111–1115.
[132] Debbabi H., Bonnin P., Ducluzeau P.H., Lefthériotis G., Levy B. Noninvasive Assessment od Endothelial Function in the Skin Microcirculation. Am J Hypertens. 2010;23:541–546.
[133] Vita J.A. Endothelial function. Circulation. 2011;124:906–912.
[134] Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., et al. The assessment of endothelial function. From research into clinical practice. Circulation. 2012;126:753–767.
[135] Lee J.H., lee R., Hwang M.H., et al. The effects of exercise on vascular function in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2018;10:15.
[136] Walther G., Obert P., Dutheil F., et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35:1022–1029.
[137] Touyz R.M., Herrmann S.M.S., Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. 2018;12:409–425.
[138] Pahkalaa K., Heinonen O.J., Simell O., et al. Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. Circulation. 2001;124:1956–1963.
[139] Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease : assessment, prognosis, and treatment. Coron Artery Dis. 2014;25:713–724.
[140] Lind L., Berglund L., larrson A, et al. Endothelial function and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. Circulation. 2011;125:1545–1551.
[141] Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function : cardiac events. Circulation. 2005;111:363–368.
[142] Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function : a critical determinant in atherosclerosis ?. Circulation. 2004;109: II-27-II-33.
[143] Matsuzawa Y., Gudetti R., Kwon T.G., et al. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. Progr Cardiovasc Dis. 2015;57:431–442.

[144] Boos C.J., Lip G.Y.H., Blann A.D. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2006;48:11538–11547.
[145] Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness : a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007;115:459–467.
[146] Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H., et al. Is carotid intima-thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk ? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Eur Heart J. 2010;31:2041–2048.
[147] Peters S.A.E., de Ruijter H.M., Bots M.L., et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis : a systematic review. Heart. 2012;98:177–184.
[148] Ikeda N., Kogame N., Ijima R., et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. Eur Heart J. 2012;33:113–119.
[149] Clapp B.R., Hirschfield G.M., Storry C., et al. Inflammation and endothelial function : direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. Circulation. 2005;111:1530–1536.
[150] Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K., et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increases oxidant stress. Cardiovasc Res. 2004;64:172–178.
[151] Kharbanda R.K., Walton B., Allen M., et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction : a novel vasculo-protective action of aspirin. Circulation. 2002;105:2600–2604.
[152] Tsimikas S., Willerson J.T., Ridker P.M. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. J Am Coll Cardiol. 2006;47:C19–C31.
[153] De Servi S., Mariani M., Mariani G., Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease. J Am Coll cardiol. 2005;46:1496–1502.
[154] Verma S., Devaraj S., Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit ? C-reactive protein promotes atherothrombosis. Circulation. 2006;113:2135–2151.
[155] Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588–2605.
[156] Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., et al. on behalf of the Artery Society, the European Society of Hypertension Working Group on Vascular and Function and the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30:445–448.
[157] Safar M. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. Nat Rev Cardiol. 2018;15:97–105.

---

[1] « Bien que tous les efforts aient été faits pour s'assurer que le contenu de cette publication est correct, ni les auteurs ni l'éditeur n'acceptent, et ils excluent expressément, dans toute la mesure permise par la loi applicable, toute responsabilité découlant du contenu publié dans cet article, y compris, sans limitation, de toute erreur, omission, inexactitude dans la traduction originale ou suivante, ou pour toute conséquence en résultant. Rien dans le présent avis n'exclut la responsabilité qui ne peut être exclue par la loi. L'information approuvée sur le produit doit être examinée avant de prescrire tout médicament au sujet. »

[2] Reproduit avec la permission de The American Society of Hematology.

[3] Avec la permission d'Oxford University Press.

CHAPITRE 4

Hypertension artérielle

Coordination : Jacques Blacher

PLAN DU CHAPITRE

Épidémiologie
- Prévalence
- Déterminants et complications de l'hypertension artérielle
- Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire
- Conclusion

Régulation physiologique de la pression artérielle
- Hémodynamique de la pression artérielle
- Genèse et évolution de la relation dysfonction endothéliale – pression artérielle
- Système nerveux sympathique et hypertension artérielle
- Système rénine – angiotensine dans l'hypertension artérielle
- Régulation rénale de la volémie et de la pression artérielle

Mesures de la pression artérielle
- Dépistage et surveillance
- Principes de la technique de mesure manuelle de la pression artérielle de consultation
- Apport de l'automesure dans le suivi
- Place et indications de la MAPA
- Apport de la MAPA dans le suivi du patient hypertendu
- Stratégie pratique pour le praticien

Atteinte des organes cibles
- Modifications de la structure et de la fonction du myocarde dans l'hypertension artérielle
- Le rein, organe cible de la maladie hypertensive
- Hypertension artérielle, facteurs de risque et déclin cognitif

Prise en charge
- Bases et justification du traitement
- Traitement non pharmacologique : alimentation
- Conduite du traitement
- Conduite à tenir face à une hypertension artérielle résistante
- Urgences hypertensives

Hypertensions artérielles secondaires
- Hypertension artérielle rénovasculaire

Sténoses athéromateuses de l'artère rénale
Sténoses de l'artère rénale : dysplasie fibromusculaire
Maladies rénales parenchymateuses (hors néphroangiosclérose)
Hypertension artérielle d'origine surrénalienne
Phéochromocytome et paragangliome
Incidentalome surrénalien
Situations particulières
Hypertension artérielle et diabète
Hypertension artérielle du sujet noir
Hypertension artérielle du syndrome d'apnée du sommeil
Les hypertensions de la femme
Hypertension artérielle chez le patient porteur d'une maladie vasculaire athérothrombotique
Hypotension orthostatique
Physiopathologie
Présentation clinique et démarche diagnostique
Étiologies
Bilan diagnostique
Traitement
Évolution et pronostic
Conclusion

L'hypertension artérielle touche 25 à 30 % de la population adulte mondiale. Elle représente donc la première maladie chronique au monde.

Les différentes modélisations épidémiologiques, utilisant notamment les fractions de risque attribuable, donnent à l'hypertension artérielle la responsabilité de plus de 10 millions de décès par an dans le monde. C'est plus de 200 millions d'années de vie perdues dont est responsable annuellement l'hypertension artérielle de par le monde.

En plus d'être une maladie vasculaire à part entière, l'hypertension artérielle est un facteur de risque de très nombreuses maladies cardio-neuro-vasculaires et rénales, notamment l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral qu'il soit ischémique ou hémorragique, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation atriale, l'insuffisance rénale, l'anévrisme de l'aorte abdominale, la démence, notamment d'Alzheimer, etc.

À partir de 1969, date de publication de l'essai thérapeutique dit des « Vétérans », plusieurs milliers d'essais thérapeutiques ont démontré, tout d'abord la possibilité de réduire les chiffres de pression artérielle à la fois par des moyens médicamenteux et non médicamenteux, mais aussi et surtout, la réduction du risque de complications de cette hypertension artérielle en association à la réduction des chiffres tensionnels. L'hypertension artérielle est donc devenue un facteur de risque cardiovasculaire et rénal quantitatif, indépendant et réversible.

Enfin, l'hypertension artérielle représente le premier diagnostic de consultation, à la fois en médecine générale mais aussi en cardiologie, ce qui signifie qu'une part importante des actes médicaux est réalisée chez des patients hypertendus dans le cadre de la prise en charge leur hypertension artérielle.

Les cinq points précédemment cités pourraient laisser penser que l'hypertension artérielle devrait avoir une position prioritaire en matière de formation médicale initiale et de formation médicale continue. Elle devrait aussi représenter une priorité de nos tutelles en vue d'améliorer l'état de santé de la population française. Malheureusement, il n'en est rien. L'hypertension artérielle représente le parent pauvre de l'enseignement médical à la fois en formation initiale et en formation continue.

Plusieurs éléments concourent à cette désaffection :

- l'hypertension artérielle est une maladie à la fois cardiaque, vasculaire, endocrinienne, rénale, etc. Elle n'appartient donc pas à une seule discipline et, en fonction des universités médicales, l'enseignement de cette maladie peut être pris en charge par différents universitaires ;

- l'hypertension artérielle est une maladie qui, le plus souvent, ne donne que peu ou pas de symptômes, ce qui n'aide pas bien entendu ni à son dépistage, ni à sa reconnaissance ;
- l'hypertension artérielle n'est pas une maladie « charismatique ». Il n'existe pas dans cette maladie d'associations de patients bien organisées comme cela peut être le cas pour le diabète ou pour la myopathie. Elle ne porte pas un combat politique et social comme cela peut être le cas avec le portage du virus VIH ;
- les tutelles ne considèrent pas l'hypertension artérielle comme une priorité de santé publique, malgré l'importance de son impact en termes de morbidité – mortalité. Il a été décidé en 2011 en France de ne plus prendre en charge l'hypertension artérielle sévère en ALD (exonération du ticket modérateur), il n'y a que très rarement de plan de santé publique pour agir sur l'hypertension artérielle ;
- les premiers antihypertenseurs développés l'ont été à la fin des années quarante ; il y a aujourd'hui plusieurs centaines de médicaments antihypertenseurs sur le marché. Il est extrêmement difficile pour un industriel de développer un nouvel antihypertenseur qui pourrait se comparer favorablement à ce qui existe déjà. Bref, très peu de recherche active est menée sur la création de nouveaux antihypertenseurs. Tous les antihypertenseurs, ou presque tous, sont dans le domaine public, générant donc peu de bénéfices industriels. Ce « désintérêt industriel » n'aide bien entendu pas à l'optimisation de la formation médicale continue qui, en France, est fortement portée par l'industrie du médicament.

Nous faisons donc face aujourd'hui, en France et dans le monde, à cette désaffection généralisée en matière d'hypertension artérielle.

En France, le dernier échantillon représentatif de la population française développé par l'agence étatique Santé publique France, l'étude Esteban, a montré que le dépistage de l'hypertension artérielle s'était détérioré dans notre pays sur ces 10 dernières années. Cette étude a aussi montré que la prise en charge de l'hypertension artérielle s'était dégradée avec notamment une part de plus en plus importante de la population hypertendue non traitée ou insuffisamment traitée, notamment les femmes jeunes. Finalement, cette étude a mis en évidence que 30 % de la population française adulte était hypertendue, que moins de la moitié de ces hypertendus était aujourd'hui traitée par des antihypertenseurs et, qu'en cas de traitement pris, moins de la moitié avait des chiffres de pression artérielle contrôlés par la thérapeutique antihypertensive. Une vision plus synthétique de ce problème est de montrer qu'aujourd'hui, 23 % de la population française vit avec des chiffres de pression artérielle au-dessus de la norme (140/90 mmHg) et ceci avec ou sans traitement antihypertenseur.

Dans ce chapitre, nous avons voulu tenter de remédier à cette situation insatisfaisante :

- nous abordons la quintessence des aspects physiopathologiques liés à l'hypertension artérielle ;
- il est étonnant de voir que plus de 100 ans après la première mesure médicalisée de la pression artérielle, cette question de la mesure restait d'actualité. Nous traitons de façon pratique et opérationnelle toute la problématique liée à la mesure de la pression artérielle ;
- nous abordons toutes les complications de l'hypertension artérielle, qu'elles soient vasculaires, cardiaques, rénales, cérébrales, etc. ;
- nous traitons bien entendu des questions épidémiologiques, à la fois en matière d'observation mais aussi d'intervention et de stratégies diagnostiques et thérapeutiques ;
- nous traitons de façon extrêmement large les différents aspects thérapeutiques, qu'ils soient médicamenteux ou non médicamenteux ;
- la prise en charge de l'hypertension artérielle fait rarement appel à l'urgence médicale ; néanmoins, dans certains cas, cette prise en charge doit être réalisée en urgence, voire parfois en extrême urgence et donc cet aspect a bien entendu été intégré ;
- par ailleurs, nous abordons de façon détaillée, pragmatique et opérationnelle tous les aspects liés aux hypertensions artérielles secondaires pour aider les collègues à dépister ces formes rares d'hypertension artérielle et à les prendre en charge au mieux ;
- enfin, l'hypertension artérielle peut être associée à toute une série de situations particulières et, là encore, ces différents points sont abordés dans ce chapitre.

Chers lecteurs, nous avons fait appel pour l'écriture des différents paragraphes de ce chapitre aux meilleurs experts français sur le sujet, meilleurs à la fois sur le plan scientifique mais aussi sur le plan de la vulgarisation et sur le plan pédagogique.

Vous verrez, ce chapitre est d'une richesse remarquable. Plongez-vous dedans. Imprégnez-vous-en du mieux que vous pouvez. Vos patients vous en seront reconnaissants !

Bonne lecture !

Épidémiologie

Alexandre Vallée, Marilucy Lopez-Sublet, Jacques Blacher

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg mesurées au cabinet médical et persistant dans le temps. Cette définition a été adoptée par l'Organisation mondiale de la santé et par quasiment toutes les recommandations internationales (2003) [1].

La plupart des recommandations internationales proposent une classification de l'hypertension artérielle pour en préciser le niveau de sévérité et adapter en conséquence la stratégie de prise en charge.

La classification utilisée selon les recommandations européennes de 2013 la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) est présentée dans le tableau 4.1 [1].

Tableau 4.1

Classification des recommandations européennes, ESH 2013 [1].

Catégorie	Pression artérielle systolique (mmHg)		Pression artérielle diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	et	< 90

La catégorie de pression artérielle est définie par le plus haut niveau de pression artérielle, qu'il soit systolique ou diastolique. L'hypertension artérielle systolique isolée doit être classée 1, 2 ou 3 selon les valeurs de pression artérielle systolique dans les plages indiquées. Toutefois, il faut noter que les nouvelles recommandations européennes de 2018, non encore publiées, ont décidé de ne pas suivre les récents seuils américains (130/80 mmHg).

L'hypertension artérielle est un facteur de risque rarement isolé : 46 % des hypertendus sont également traités pour un excès de cholestérol, 17 % sont diabétiques et 12 % sont fumeurs [2].

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui constitue le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent. Elle est en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'âge de la population : environ 12 millions de personnes hypertendues sont traitées en France en 2017 (8,6 millions en 2000), et plus d'un milliard de patients sont diagnostiqués hypertendus dans le monde.

Elle constitue le premier motif de consultation en médecine générale et cardiologie libérale en France.

Prévalence

Dans le monde

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de près de 17 millions de décès par an, soit environ un tiers de la mortalité totale. Sur ce constat, 9,4 millions de décès par an sont dus aux complications de l'HTA. L'hypertension artérielle est responsable d'au moins 45 % des décès par maladie cardiaque et de 51 % des décès par accident vasculaire cérébral. En 2008, près de 40 % des adultes de plus de 25 ans présentaient une hypertension diagnostiquée, portant ainsi le nombre total de personnes concernées dans le monde à 1 milliard contre 600 millions en 1980. La région africaine présente la prévalence de l'HTA la plus élevée (46 %) alors que dans les pays à revenu élevé, la prévalence de l'hypertension est plus faible (35 %) [3].

Aux États-Unis, la prévalence de l'HTA serait de 30,5 % pour les hommes et 28,5 % pour les femmes, tous âges confondus. Le taux de connaissance de la pathologie est de 69,7 % chez les hommes et 80,7 % chez les femmes mais le taux d'HTA contrôlée n'est que de 40,3 % chez les hommes et 56,3 % chez les femmes. Différents facteurs entrent en jeu pour la prévalence de l'HTA, tels que le groupe ethnique, l'âge, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation académique et le statut marital [4].

En France

De nombreuses études se sont portées sur la prévalence de l'HTA. La CNAM (Caisse nationale d'assurance maladie) a montré que les effectifs de patients hypertendus traités étaient passés de 8,6 millions en 2000 à 10,5 millions en 2006. Dans la population des 20 ans et plus, la fréquence de l'HTA traitée était de 19,6 % en 2000 et de 22,8 % en 2006 ; dans celle des 35 ans et plus, elle était de 26,6 % en 2000 et de 30,5 % en 2006 (source CNAM).

Dernièrement, en 2018, l'étude ESTEBAN (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), menée en France entre 2014 et 2016, s'est intéressée à un échantillon national de 3 021 adultes de 18 à 74 ans [5]. La prévalence de l'HTA en France ressortait à 30,6 % (36,5 % pour les hommes et 25,1 % chez les femmes, p = 0,0001) avec une augmentation significative avec l'âge, passant de 6,3 % chez les 18-34 ans à 67,8 % chez les 65-74 ans. Alors que 84 % des personnes déclaraient avoir eu une mesure de la pression artérielle, seuls 55 % des hypertendus avaient connaissance de leur maladie. Ainsi, indépendamment de la connaissance de la pathologie, seuls 47,3 % (IC 95 % : 45,1-54,8 %) des hypertendus étaient traités et, parmi eux, seulement 55,0 % étaient contrôlés (41,4 % des hommes contre 60,1 % des femmes). Malgré tout, même si depuis 2006, la prévalence, le niveau de connaissance et le contrôle tensionnel sont restés stables, il en ressort que la proportion de femmes traitées a diminué de façon importante (p = 0,008).

Au sein de l'enquête de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS), conduite entre 2006 et 2007, la prévalence de l'HTA s'est élevée à 31 % (IC 95 % : 28,3-33,6 %), dont 34 % pour les hommes et 27,8 % pour les femmes (p = 0,02) [*in* 5]. De même, la prévalence de l'HTA a augmenté avec l'âge pour atteindre 67,3 % chez les 65 à 74 ans. Seulement 52,2 % des hypertendus connaissaient leur hypertension, les femmes plus souvent que les hommes (respectivement 58,8 *vs* 46,9 %, p = 0,02). Malgré tout, la connaissance de l'HTA était corrélée avec l'âge : seulement 31,9 % des 18-44 ans contre 64,4 % des 65-74 ans (p = 0,0002). Cette même étude a montré que l'HTA était fortement liée au surpoids et à l'obésité et, pour les hommes seulement, elle était aussi liée à une consommation excessive d'alcool.

L'étude MONA LISA en 2011 s'est penchée sur la prévalence et la prise en charge de l'HTA en France entre 2005 et 2007 [*in* 5]. La prévalence de l'HTA a été retrouvée plus élevée chez les hommes (47 %) que chez les femmes (35 %). Elle augmentait aussi avec l'âge, passant de 23,9 % pour les hommes et 8,6 % pour les femmes de 35-44 ans à 79,8 % pour les hommes et 71,3 % pour les femmes de 65-74 ans. Quatre-vint pour cent des hypertendus avaient un traitement antihypertenseur, souvent sous forme d'une plurithérapie pour 53 % d'entre eux et concernant majoritairement la population des plus âgés (59 %). Toutefois, seulement 22 % des hommes et 38 % des femmes ont été considérés comme contrôlés, ces chiffres diminuant avec l'âge. Cette étude a mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs de l'HTA tels que l'âge, la domiciliation dans le nord de la France, l'obésité, le diabète, la dyslipidémie et l'élévation de la créatininémie. D'autres facteurs apparaissent plus fréquemment en cas d'HTA, comme un faible niveau d'éducation, un antécédent familial d'HTA ou encore la consommation d'alcool.

Les chiffres précités apparaissent proches de ceux observés par l'enquête FLASH (*the French League Against Hypertension Survey*) de 2002 [6]. En effet, 24 % des personnes interrogées avaient déclaré suivre un traitement antihypertenseur. Toutefois, la prévalence des hypertendus augmente avec l'âge, au point que 70 % des hypertendus traités ont plus de 60 ans. Suite à cette étude complétée des données de l'Insee, la prévalence totale des hypertendus en France a été estimée à 8 millions de personnes en 2002. En 2012, 30 %

des plus de 35 ans en France étaient traités par un médicament hypertenseur, soit environ 11,4 millions de personnes selon l'enquête FLASH [6]. Malgré tout, 54 % des hypertendus traités avaient une bonne observance thérapeutique. Ce chiffre est à mettre en parallèle aux 50 % des patients traités dits « contrôlés » et possédant un appareil d'automesure.

Plus récemment, en 2014, une étude observationnelle en France s'est intéressée aux personnes âgées de plus de 80 ans [7]. Elle avait pour objectif d'évaluer la prévalence et la prise en charge de l'HTA non contrôlée. Ainsi, la prévalence d'une HTA dite non contrôlée (pression artérielle systolique > 150 mmHg) était de 44,6 % chez les patients suivis par un cardiologue et de 34,4 % chez les patients suivis par un médecin généraliste. Cependant, de nombreuses limites à cette étude sont à considérer : les mesures obtenues ne l'ont été qu'au cours d'une seule visite médicale et dans des conditions de pratique quotidienne, c'est-à-dire sans contrôle ni standardisation des appareils de mesure.

Une étude du BEH s'est intéressée à analyser les différences de prévalence entre les Antilles-Guyane et la métropole [8]. Cette analyse transversale, menée entre 1998 et 2001, a montré que la prévalence de l'HTA est deux fois plus forte chez les femmes antillo-guyanaises que chez celles de la métropole (respectivement 18,9 *vs* 9,4 %, $p < 0{,}001$). De même, la différence de prévalence entre les Antilles-Guyane et la métropole se retrouvait aussi chez les hommes mais dans un moindre écart (19,5 *vs* 16,2 %, $p < 0{,}001$). Ces résultats sont à mettre en parallèle avec le pourcentage de patientes obèses plus élevé en Antilles-Guyane (16,0 *vs* 8,9 %, $p < 0{,}001$), tout comme chez les hommes (10 % *vs* 8,4 %, $p < 0{,}05$). Toutefois, à ce jour, la grande majorité des données concernant les populations noires vivant de longue date dans des pays à hauts revenus provient essentiellement des États-Unis. En dehors des HTA associées aux néphropathies chroniques, l'épidémiologie des HTA secondaires dans les populations noires est peu étudiée et sujette à un biais d'évaluation. Des variantes du gène de l'apolipoprotéine 1 (APOL 1), associées à une incidence accrue des glomérulopathies secondaires et à une dégradation plus rapide du débit de filtration glomérulaire, seraient également associées à l'élévation de la pression artérielle chez les sujets noirs.

Déterminants et complications de l'hypertension artérielle

La prévalence croissante de l'HTA est imputable à la croissance démographique, mais aussi au vieillissement et aux facteurs comportementaux comme l'alimentation, l'alcool, un manque d'activité physique, une surcharge pondérale ou encore l'exposition à un stress persistant.

Environ 95 % des cas d'HTA chez l'adulte sont d'origine essentielle. La cause de l'HTA essentielle n'est pas spécifiquement déterminée mais de nombreux facteurs affectant la pression artérielle ont été identifiés, tels que les facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs environnementaux incluent la consommation excessive de sel, l'obésité, ou encore la sédentarité. Certains facteurs génétiques interviendraient sur le système rénine – angiotensine et le système sympathique en modifiant la sensibilité de la pression artérielle à la consommation en sel. Une autre cause reconnue de l'HTA est la rigidité aortique qui augmente avec l'âge. Cet effet entraîne une élévation de la pression artérielle systolique particulièrement fréquente chez le sujet âgé (HTA systolique isolée). Par opposition, il existe entre 5 et 10 % d'HTA dites secondaires, dont les causes sont multiples. Enfin, chez les enfants et les adolescents, l'augmentation de la prévalence de l'obésité est en lien avec l'HTA.

Les conséquences négatives de l'HTA pour la santé sont d'autant plus aggravées que de nombreuses personnes présentent d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, augmentant ainsi leur risque d'être victime d'un accident cardiaque ou vasculaire, ou encore d'une insuffisance rénale.

Les différentes études portant sur la population des hypertendus ont démontré l'existence d'associations statistiques fortes, dans les deux sexes et à tous les âges, entre l'incidence des maladies coronariennes, des accidents vasculaires cérébraux, des démences, des artériopathies des membres inférieurs, de l'anévrisme de l'aorte et de l'insuffisance rénale chronique, et le niveau des pressions artérielles systolique et diastolique. Au niveau populationnel, les valeurs de distribution de la pression artérielle suivent une courbe continue sans rupture franche au regard des risques cardiovasculaires. Ainsi, les seuils de pression artérielle définissant une HTA ont donc été arbitrairement déterminés sur la base d'études démontrant un effet bénéfique et significatif pour le risque cardiovasculaire lorsque la pression artérielle est inférieure à ces valeurs.

Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire

La relation entre une pression artérielle élevée et le risque de complications cardiovasculaires et rénales a été démontrée dans de nombreuses études, faisant de l'HTA une maladie et l'un des principaux facteurs de risque vasculaire.

Ainsi, plus la pression artérielle est élevée et plus les risques d'accident vasculaire cérébral, d'arythmie cardiaque par fibrillation atriale, d'anévrisme, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie des membres inférieurs et des carotides, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique s'accentuent. Cette relation est linéaire et existe dès 110-115 mmHg pour la pression artérielle systolique et 70-75 mmHg pour la pression artérielle diastolique, quels que soient l'âge et l'origine ethnique. De même, ce risque est aggravé par la coexistence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire en plus de l'HTA, tels que le diabète, l'obésité etc. [1].

Une diminution de 10 mmHg de pression artérielle systolique et de 5 mmHg de pression artérielle diastolique est associée à une réduction de 20 % du risque de maladie coronarienne et de 32 % du risque d'accident vasculaire cérébral en un an [9]. La forte prévalence de l'HTA est soutenue par le vieillissement de la population et l'aggravation de la prévalence de l'obésité, qui s'accroît aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. De même, la consommation excessive de sel constitue un risque important. L'élévation de la pression artérielle systolique représente le principal risque de complications cardiovasculaires. Après 50 ans, la pression artérielle diastolique se stabilise, voire diminue, alors que la pression artérielle systolique continue d'augmenter. Ce phénomène est le reflet d'une rigidité vasculaire progressive. Ainsi, une pression artérielle systolique élevée chez la personne âgée représente un risque majeur d'événements cardiovasculaires [10].

La variabilité de la pression artérielle est un phénomène physiologique influencé par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques (consommation, tabac, activité physique, température ambiante, etc.). Cette variabilité se voit modifiée dans plusieurs états pathologiques dont l'hypertension artérielle. On distingue principalement la variabilité de la pression artérielle à long terme et celle à court terme. La variabilité de la pression artérielle est plus importante chez les femmes que chez les hommes. Aussi, plusieurs études ont montré une association entre une variabilité de pression artérielle accrue et l'augmentation de la prévalence mais aussi de la sévérité des atteintes d'organes cibles cardiovasculaires. S'il est admis que, chez des patients hypertendus, l'atteinte des organes cibles est d'autant plus importante que le niveau tensionnel augmente, il semble qu'à niveau tensionnel égal, les dommages soient supérieurs lorsque la variabilité est plus forte. La variabilité et le niveau tensionnel moyen seraient donc deux facteurs indépendants et déterminants pour le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus. Un traitement antihypertenseur optimal devrait réduire le niveau de pression artérielle moyen sur 24 heures sans provoquer d'hypotension symptomatique, mais aussi diminuer l'amplitude et la fréquence des fluctuations de pression artérielle tout en respectant le rythme circadien. Les médicaments à longue durée d'action, comme les inhibiteurs calciques de nouvelle génération, semblent avoir un rapport optimal, entraînant une légère diminution de la pression artérielle sur 24 heures avec un coefficient de variation qui est semblable, voire légèrement diminué comparativement aux valeurs préthérapeutiques, à la différence des antihypertenseurs à courte durée d'action. Une variabilité exagérée de la pression artérielle s'accompagne ainsi de répercussions délétères pour les organes cibles du système cardiovasculaire et doit donc être considérée comme un nouveau facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Elle devrait, tout comme le niveau tensionnel, être corrigée par un traitement antihypertenseur efficace pour garantir une bonne prévention cardiovasculaire.

Conclusion

En France, les causes cardiovasculaires sont le deuxième facteur de décès après les cancers. Plus d'un tiers de la population française adulte serait considéré comme hypertendu. Face à ce constat épidémiologique, l'HTA est une maladie chronique qui ne doit pas rester sous-estimée. Les grandes enquêtes épidémiologiques réalisées rappellent le rôle majeur que jouent les facteurs socio-économiques et comportementaux dans la survenue de l'HTA, comme la consommation de sel et d'alcool, l'obésité, ou encore la sédentarité. L'efficacité de sa prise en charge thérapeutique permet de diminuer la morbimortalité cardiovasculaire. Pourtant, la prise en charge des patients hypertendus reste imparfaite avec des objectifs tensionnels loin d'être atteints. Dépister et mieux prendre en charge l'HTA est un enjeu de santé publique auquel tous les professionnels de santé, et en particulier les médecins généralistes, peuvent souscrire pour lutter contre l'inertie thérapeutique et améliorer l'observance.

Régulation physiologique de la pression artérielle

Hémodynamique de la pression artérielle

Alexandra Yannoutsos, Pascal Priollet

La pression artérielle est un paramètre hémodynamique essentiel à la perfusion des organes. Elle est adaptée à leurs besoins métaboliques. Elle est finement régulée par des mécanismes nerveux et humoraux permettant son contrôle immédiat et à plus long terme. Les effecteurs de ces mécanismes de régulation sont le cœur, avec son activité rythmique, et les vaisseaux. Les grandes artères élastiques ont principalement une fonction de conduit et d'amortissement, transformant le débit sanguin pulsé naissant du cœur en débit continu au niveau des organes cibles. Les artères musculaires et les artérioles, de plus petit calibre, sont caractérisées par leur fonction de distribution et de résistance périphérique. Le versant artériel de la microcirculation est représenté par les plus petites artères (diamètre < 150 μm) et les artérioles précapillaires [11].

À chaque point de l'arbre artériel, la forme de l'onde de pression est déterminée par la somme de l'onde de pression incidente (secondaire à l'éjection ventriculaire) et des ondes de pression réfléchies provenant des bifurcations artérielles périphériques et des petites artères de résistance (fig. 4.1). La courbe de pression artérielle est définie par une composante continue, la pression artérielle moyenne (PAM), et une composante pulsatile, qui est la différence entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique. Le débit cardiaque (Qc), défini par le produit du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque (FC), et les résistances vasculaires périphériques (RVP) déterminent la composante continue de la pression artérielle selon la formule PAM = VES × FC × RVP. La pression pulsée dépend principalement du volume d'éjection systolique et des propriétés structurelles de la paroi aortique. Ainsi, l'hémodynamique de la pression artérielle peut-elle être illustrée par deux modèles physiologiques :

- le premier s'intéressant à la capacité d'amortissement des gros troncs artériels ;
- le deuxième s'intéressant au phénomène des ondes de réflexion.

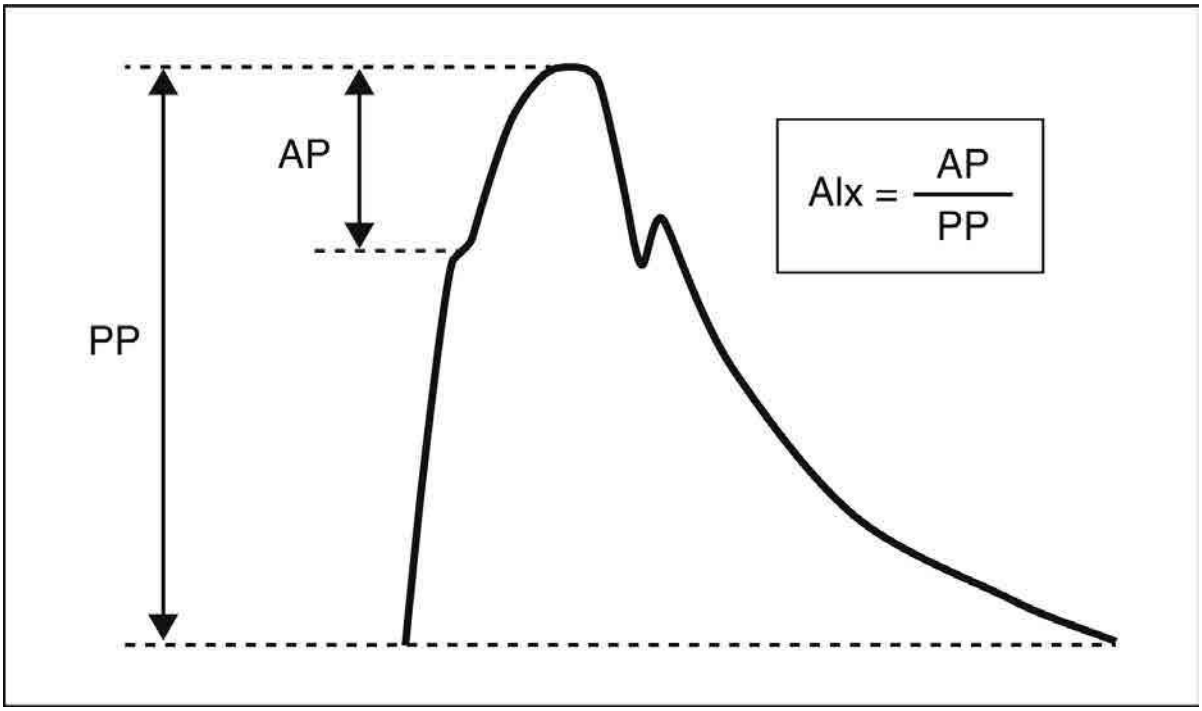


FIG. 4.1 **Profil de l'onde de pression, obtenue par tonométrie d'aplanation.**
AIx : index d'augmentation, mesure de l'importance des ondes de réflexion dans l'augmentation de la pression pulsée ; AP : augmentation de pression, différence entre les deux pics de pression (pic systolique précoce et pic systolique retardé) ; PP : pression pulsée.

Effet Windkessel et propriétés structurelles des gros troncs artériels

Le modèle de Windkessel a été proposé dès la fin du XIX^{e} siècle pour décrire l'interaction entre le ventricule gauche et l'aorte en faisant intervenir deux paramètres physiologiques qui sont la compliance artérielle et les résistances périphériques. Ce modèle a permis de modéliser la mécanique du cycle cardiaque et la transformation du flux sanguin pulsatile à la sortie de la pompe en un écoulement continu d'aval pendant la diastole.

La compliance et la distensibilité sont deux propriétés mécaniques physiologiques de la paroi aortique. Elles sont le reflet de la capacité d'amortissement de la pulsatilité artérielle entre le ventricule gauche et l'aorte proximale [12]. L'élasticité de la paroi aortique lui permet de se déformer de manière progressive, consécutivement à la contrainte mécanique liée à la pression. Le rapport entre contrainte appliquée (pression) sur déformation (étirement pariétal) est défini par le module de Young. Plus cet indice est élevé, plus la paroi de l'aorte est rigide. À la fin de la systole cardiaque, un tiers du volume sanguin éjecté est emmagasiné en périphérie au niveau de la paroi de l'aorte ascendante. Ce volume sanguin est ensuite restitué par la rétraction élastique de la paroi de l'aorte pendant la diastole cardiaque, assurant la perfusion coronaire et maintenant une perfusion continue des organes cibles pendant tout le cycle cardiaque. Ainsi, les propriétés structurelles de la paroi aortique lui permettent de résister à l'expansion systolique à la suite de l'éjection ventriculaire gauche et de réduire la contrainte pulsatile imposée à la microcirculation [12]. Un second mécanisme de protection de la microcirculation vis-à-vis de la pulsatilité du flux artériel est représenté par les disparités de calibre et de structure pariétale entre l'aorte et ses principales branches musculaires. Ces disparités physiologiques entre l'aorte compliante et ses branches musculaires sont à l'origine de la réflexion partielle de l'onde de pression incidente aux sites de bifurcations artérielles, limitant ainsi la transmission de l'énergie pulsatile à la microcirculation [13].

En réponse aux contraintes mécaniques liées au niveau de pression transmurale et à la répétition des cycles cardiaques au cours du vieillissement, des modifications de la structure de la paroi aortique associent augmentation de la densité des fibres de collagène, diminution et altération des fibres musculaires lisses, et modulation phénotypique des cellules musculaires lisses [14]. Il en résulte une augmentation de l'épaisseur pariétale et de la rigidité artérielle [14]. Selon l'équation de Laplace ($T = PR/h$, où T est la contrainte liée à l'étirement pariétal, P la pression transmurale, R le rayon interne de l'artère et h l'épaisseur de la paroi

artérielle), il existe ainsi une relation directe entre la contrainte mécanique pariétale liée à la pression et la structure de la paroi artérielle exposée.

Phénomène des ondes de réflexion

Le deuxième modèle physiologique qui rend compte de la forme de l'onde de pression est le phénomène des ondes de réflexion [15]. Lors de l'éjection ventriculaire, naît une onde de pression incidente qui circule le long de l'arbre artériel ; les principaux sites de réflexion sont représentés par les bifurcations artérielles et plus particulièrement les artérioles de résistances précapillaires. Ce phénomène de réflexion permet de protéger les petits capillaires fragiles en aval et de maintenir ainsi une réserve microcirculatoire. L'onde de pression présente donc un pic systolique précoce et un pic systolique tardif secondaire au retour des ondes réfléchies. Il existe de manière physiologique une amplification de la pression systolique et pulsée le long de l'arbre artériel du centre vers la périphérie, alors que les pressions artérielles diastolique et moyenne diminuent progressivement, bien que très modérément, de l'aorte vers les artères périphériques (fig. 4.2). Au niveau des sites périphériques, les ondes de pression réfléchies amplifient la pression artérielle systolique. Au niveau central (aorte thoracique ascendante), les ondes réfléchies arrivent en fin de systole cardiaque, assurant ainsi la perfusion coronarienne pendant la diastole et limitant la post-charge du ventricule gauche [16].

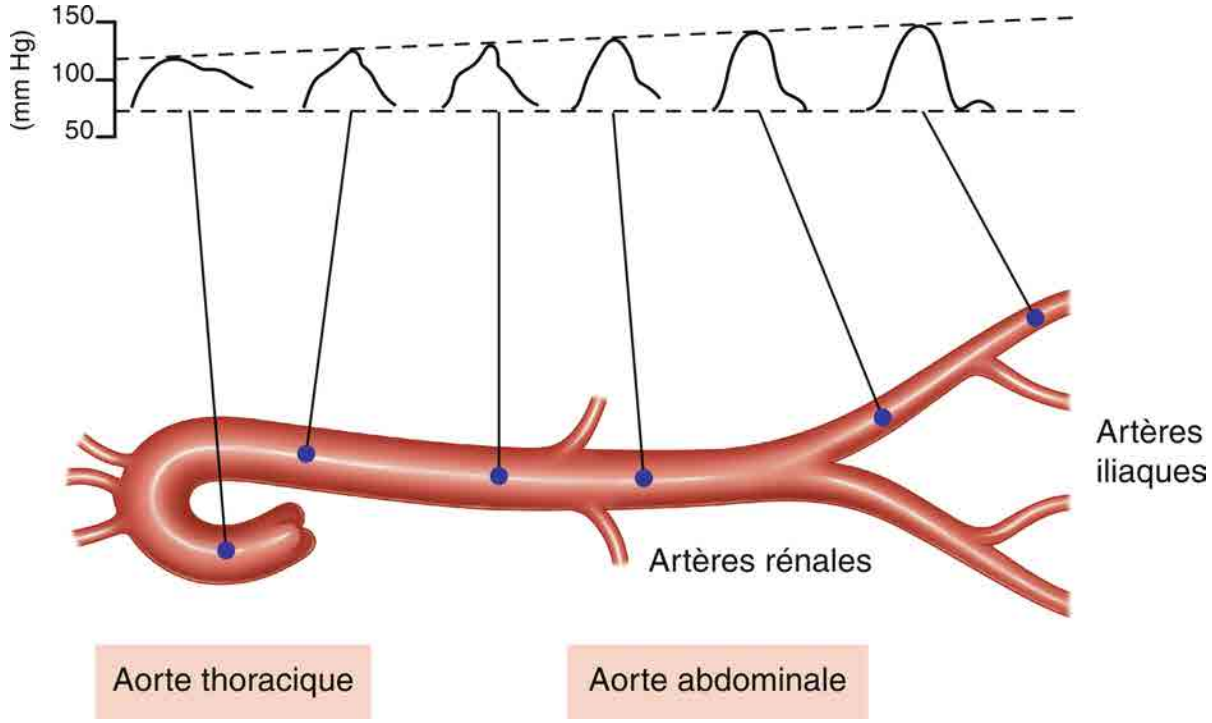


FIG. 4.2 Amplification de la pression artérielle systolique et pulsée le long de l'arbre artériel, de l'aorte thoracique ascendante vers les artères iliaques et les artères fémorales. Dessin : Eléonore Lamoglia.

L'amplification de la pression pulsée est définie par le rapport entre la pression pulsée périphérique (brachiale) et centrale (aortique ou carotidienne). Le phénomène d'amplification diminue physiologiquement avec l'âge et dépend du temps de transit et de l'amplitude des ondes réfléchies [16]. Le temps de transit est associé à la vitesse de propagation des ondes de pression et à la fréquence cardiaque. La vitesse (c) à laquelle les ondes de pression se propagent est physiologiquement liée à l'élasticité et à la géométrie de la paroi artérielle, et dépend donc du niveau de pression artérielle. Ce concept est illustré par les modèles mathématiques de Moens-Korteweg et de Bramwell-Hill :

- équation de Moens-Korteweg :

$$c^2 = (h \times E)/(2 \times r \times \rho)$$

où E est le module de Young, h l'épaisseur de la paroi, r le rayon de l'artère et ϱ la densité du sang ;

- équation de Bramwell-Hill :

$$c^2 = V/\rho \times 1/C$$

où V est le volume, C la compliance et ϱ la densité du sang.

L'amplitude des ondes réfléchies dépend en partie du tonus vasomoteur des artérioles de résistance et de la densité artériolocapillaire. La vasoconstriction adaptative liée au tonus myogénique est imperceptible au niveau des gros troncs artériels et augmente au fur et à mesure que le calibre artériel diminue, devenant maximale dans les artérioles précapillaires. Les plus petites artères et artérioles de résistance répondent de manière adaptée à l'augmentation des contraintes mécaniques pariétales par une réduction de leur lumière artérielle secondaire au tonus myogénique. Cette propriété physiologique inhérente et essentielle du muscle lisse vasculaire des petites artères de résistance rend compte de la capacité d'autorégulation de la perfusion d'organe, protège les petits capillaires et reflète en grande partie les résistances périphériques totales [17].

Au cours de la maladie hypertensive, la rigidité aortique est associée d'une part à une onde de pression incidente plus ample, et d'autre part au retour plus rapide et prématuré des ondes réfléchies au niveau central pendant la systole cardiaque. L'augmentation de la pression systolique et pulsée centrale paraît étroitement associée à l'atteinte des organes cibles. Au niveau du cœur, la réduction de la compliance aortique est corrélée à une augmentation de la post-charge et au degré d'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus [18]. Parallèlement à l'augmentation de la post-charge, la baisse de perfusion coronaire durant la diastole est une conséquence attendue de l'augmentation de la pression pulsée centrale. Le cerveau et les reins sont des organes présentant un débit de perfusion élevé systolodiastolique et apparaissent également particulièrement sensibles à la pression pulsée centrale [18, 19]. L'augmentation chronique des contraintes pariétales au niveau microcirculatoire est associée à une réduction de la lumière des artérioles. La disparition des contraintes mécaniques physiologiques exercées par l'écoulement du sang sur l'endothélium vasculaire (*shear stress*) entraîne une involution de ces microvaisseaux et donc une raréfaction structurale microvasculaire. Il en résulte une baisse de la réserve microcirculatoire ayant pour conséquence une plus grande susceptibilité à l'ischémie [20].

La fonction cardiaque, les propriétés élastiques de la paroi aortique et les résistances vasculaires périphériques permettent donc de moduler le niveau de pression artérielle moyenne et pulsée. Les modèles physiologiques de l'hémodynamique de la pression artérielle, illustrés par l'effet Windkessel et le phénomène des ondes de réflexion, permettent de rendre compte de la relation entre composante pulsatile de la pression artérielle et risque cardiovasculaire au cours du vieillissement artériel.

Genèse et évolution de la relation dysfonction endothéliale – pression artérielle

Véronique Regnault, Magnus Bäck, Pascal Challande, Takouhie Mgrditchian, Patrick Lacolley

L'endothélium vasculaire est une couche monocellulaire qui couvre l'ensemble de l'arbre vasculaire et se situe à l'interface entre le sang circulant et les cellules musculaires vasculaires. Si cette position de barrière anatomique lui confère un rôle de transport entre le sang et les tissus, l'endothélium vasculaire joue également un rôle essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire et de l'hémostase, la régulation du trafic des cellules circulantes, l'angiogenèse et la réparation des dommages vasculaires. La réponse à des stimuli autocrines, paracrines et aux facteurs hémodynamiques (pression artérielle, débit sanguin), la capacité à métaboliser certaines molécules circulantes, à synthétiser et libérer des médiateurs ainsi que l'expression de

molécules d'adhérence sont les déterminants majeurs qui influencent ces différentes fonctions des cellules endothéliales (CE).

L'endothélium présente une hétérogénéité morphologique et fonctionnelle le long de l'arbre vasculaire. Ainsi, l'endothélium de la paroi capillaire est davantage perméable alors que celui des grosses artères de conductance est très sensible aux contraintes mécaniques, plus spécifiquement aux contraintes de cisaillement. Cette diversité phénotypique des CE les rend très sensibles aux modifications de l'homéostasie vasculaire. La dysfonction endothéliale se caractérise par un déséquilibre de la balance des médiateurs vasoactifs avec une altération des fonctions vasodilatatrices et une augmentation des propriétés de vasoconstriction, un état pro-oxydant, une activation du système immunitaire inné et acquis et des interactions *de novo* plaquettes – endothélium ou leucocytes – endothélium [21]. La dysfonction endothéliale s'inscrit généralement dans un phénomène adaptatif mais, le plus souvent, elle contribue au vieillissement physiologique mais également au développement et à l'aggravation des maladies vasculaires telles que le vieillissement accéléré, l'athérosclérose, l'HTA et l'athérothrombose. Elle peut intervenir comme un mécanisme causal dans l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque. Le rôle de la CE dans l'HTA est indissociable de celui des cellules musculaires lisses vasculaires (CML).

Peptides vasoactifs de l'endothélium

Le concept traditionnel de l'oxyde nitrique (NO) comme principal peptide vasoactif a largement évolué vers un système plus complexe faisant intervenir de nombreuses molécules et interactions intercellulaires au sein de la paroi. Dans les conditions physiologiques, les principaux signaux vasodilatateurs sont la prostacycline, le NO, la bradykinine et l'hyperpolarisation dépendante de l'endothélium (EDH) dont l'action augmente avec la diminution du diamètre artériel. Un déséquilibre de la balance entre agents vasoconstricteurs, tels que l'endothéline et l'angiotensine 2, et agents vasodilatateurs joue un rôle prépondérant dans l'augmentation des résistances hémodynamiques et la dysfonction endothéliale au cours de l'HTA. Il a été démontré chez l'animal et chez l'homme qu'une augmentation de la diméthylarginine asymétrique serait responsable de la diminution de production de NO dans l'hypertension. L'hyperstimulation des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 contribue également à la formation des radicaux libres de l'oxygène en augmentant l'activation de la nicotinamide dinucléotide phosphate-oxydase. Le piégeage du NO par les radicaux libres entraîne une diminution de la biodisponibilité du NO et favorise ainsi la vasoconstriction.

Au cours de l'HTA, il existe également une diminution de l'EDH et de la relaxation dépendante de l'endothélium. L'augmentation de calcium intracellulaire dans la CE est l'évènement initial dans l'EDH, suivie de l'activation des canaux dépendants du calcium et de l'hyperpolarisation de la CE. Cette hyperpolarisation se propage vers la CML *via* les jonctions communicantes myoendothéliales. L'expression et la fonction de ces canaux ioniques endothéliaux sont modifiées dans l'HTA et contribuent à la diminution de l'EDH. Les mécanismes impliquent les canaux de faible conductance (SKCa) et les récepteurs TRPV4 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 4*) [22].

Rôle de l'immuno-inflammation sur les fonctions endothéliales et sa résolution

L'inflammation (plus justement appelée immuno-inflammation aujourd'hui) influence négativement les fonctions régulatrices des CE en altérant les taux de synthèse et de dégradation des agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs, diminuant ainsi la biodisponibilité du NO. Le diamètre interne des artères élastiques, musculaires et artérioles influence l'amplitude, la direction et la distribution spatiotemporelle des contraintes de cisaillement. Les CE exposées à des contraintes de cisaillement laminaires unidirectionnelles expriment des transcripts protecteurs (antioxydants, anti-inflammatoires et antiprolifératifs). Les contraintes de cisaillement induisent la transcription et l'expression de la NO-synthase endothéliale (eNOS), qui augmente la biodisponibilité du NO. Une altération des contraintes de cisaillement locales telle que l'exposition à un flux bidirectionnel, caractéristique des régions vasculaires sujettes au développement de l'hypertrophie intimale et des plaques, favorise l'expression de gènes et protéines pro-inflammatoires et diminue l'expression de l'eNOS.

Les variations de flux sanguin générées par les modifications des contraintes de cisaillement engendrent la formation de vésicules extracellulaires d'origine endothéliale (eEV). Ces eEV représentent un marqueur spécifique de la dysfonction endothéliale et sont de véritables effecteurs de l'immuno-inflammation. Les eEV diminuent la production de NO endothélial par un mécanisme faisant intervenir les radicaux libres oxydés produits par la sous-unité $p22^{phox}$ de la NADPH-oxydase. Dans un contexte de stress oxydatif induit par les acides gras libres, les eEV exercent un rôle protecteur contre la dysfonction endothéliale impliquant le facteur de transcription Nrf2 qui contrôle l'expression d'enzymes antioxydantes [23]. Les eEV exposent des

phospholipides oxydés responsables d'une augmentation de l'adhérence des monocytes et portent à leur surface des protéines marqueurs des CE comme les multimères du facteur von Willebrand responsables de l'interaction plaquettes – CE et de la formation d'agrégats plaquettaires stables. Les eEV ont également un potentiel procoagulant en exprimant le facteur tissulaire à leur surface. En se liant à d'autres types cellulaires comme les cellules immunitaires, elles ont la capacité de transférer ce facteur tissulaire actif, illustrant le nouveau concept d'immunothrombose. Ce dernier est relativement peu exploré dans l'HTA [24].

La défaillance de la résolution de l'inflammation chronique est une notion nouvelle. Les mécanismes de résolution de l'inflammation font appel à des processus actifs. Les médiateurs lipidiques dérivés des acides gras poly-insaturés sont pro-inflammatoires, comme les leucotriènes dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique, ou exercent des effets de résolution du processus inflammatoire comme les résolvines dérivées des oméga-3 (fig. 4.3) [25]. Les tout derniers essais cliniques ont montré l'efficacité des oméga-3 en prévention primaire et secondaire. Parmi ces médiateurs lipidiques prorésolutifs spécifiques (SPM), la résolvine D2 (RvD2), dérivée de l'acide docosahexaénoïque (DHA), a un fort potentiel anti-inflammatoire par l'intermédiaire de son récepteur GPR18. Elle diminue la production de cytokines pro-inflammatoires et limite les interactions leucocytes – CE en stimulant la production de NO et en modulant directement l'expression de récepteurs d'adhérence. En plus de favoriser la résolution de l'inflammation, la résolvine D2 stimule la migration des CE en activant la voie Rac/eNOS sans augmenter la prolifération et la perméabilité vasculaire [26].

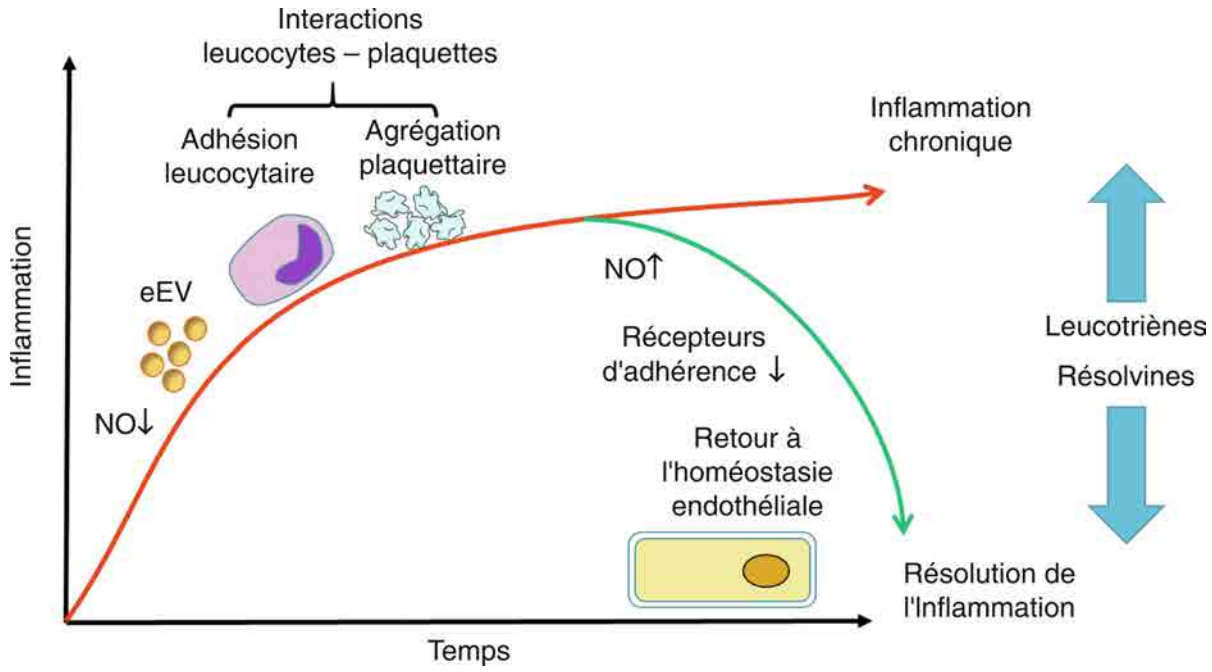


FIG. 4.3 Immuno-inflammation endothéliale et sa résolution.
La diminution de la biodisponibilité du NO, l'émission de vésicules extracellulaires (eEV) par les cellules endothéliales et les interactions leucocytes – cellules endothéliales sont des effecteurs de l'immuno-inflammation. Les médiateurs lipidiques dérivés des acides gras poly-insaturés peuvent être pro-inflammatoires, comme les leucotriènes, ou contribuer à la résolution du processus immuno-inflammatoire, comme les résolvines dérivées des oméga-3.

L'inflammation chronique de bas grade ou, plus justement, le stress oxydatif est la cause principale du remodelage (changement du diamètre interne tenant compte de l'épaisseur pariétale) de la macro et de la microcirculation dans l'HTA. Classiquement, les artérioles dont la paroi ne contient qu'une seule couche de CML vasculaires ne sont pas affectées par le processus de remodelage. Ce dernier dépend principalement de l'activation locale des systèmes rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA) et endothéliaux. Les mécanismes impliquent l'activation de l'endothéline, de l'aldostérone et de l'angiotensine 2, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène ainsi que l'inhibition de la capture du NO et de la noradrénaline. L'augmentation du stress oxydatif systémique est inhibée par les antagonistes des récepteurs du SRAA, du récepteur de l'endothéline et des récepteurs pour les espèces réactives de l'oxygène.

Mécanotransduction endothéliale

Les contraintes hémodynamiques de cisaillement et de pression pulsatiles conditionnent respectivement l'architecture des CE et des CML et régulent le tonus musculaire et le niveau des résistances vasculaires périphériques. La mécanotransduction endothéliale et musculaire contrôle *in fine* les débits sanguins régionaux. Elle s'exerce principalement au niveau des interactions cellules – cellules (jonctions intercellulaires endothéliales ou CML – CML au niveau des artères musculaires et artérioles) et cellules – matrice au travers des points focaux d'adhérence et des intégrines. Cette mécanotransduction implique des voies moléculaires inter et intracellulaires complexes (fig. 4.4) qui dépendent de l'environnement mécanique (concept de mécanobiologie) de chaque cellule individuelle et de sa localisation au niveau de l'arbre artériel.

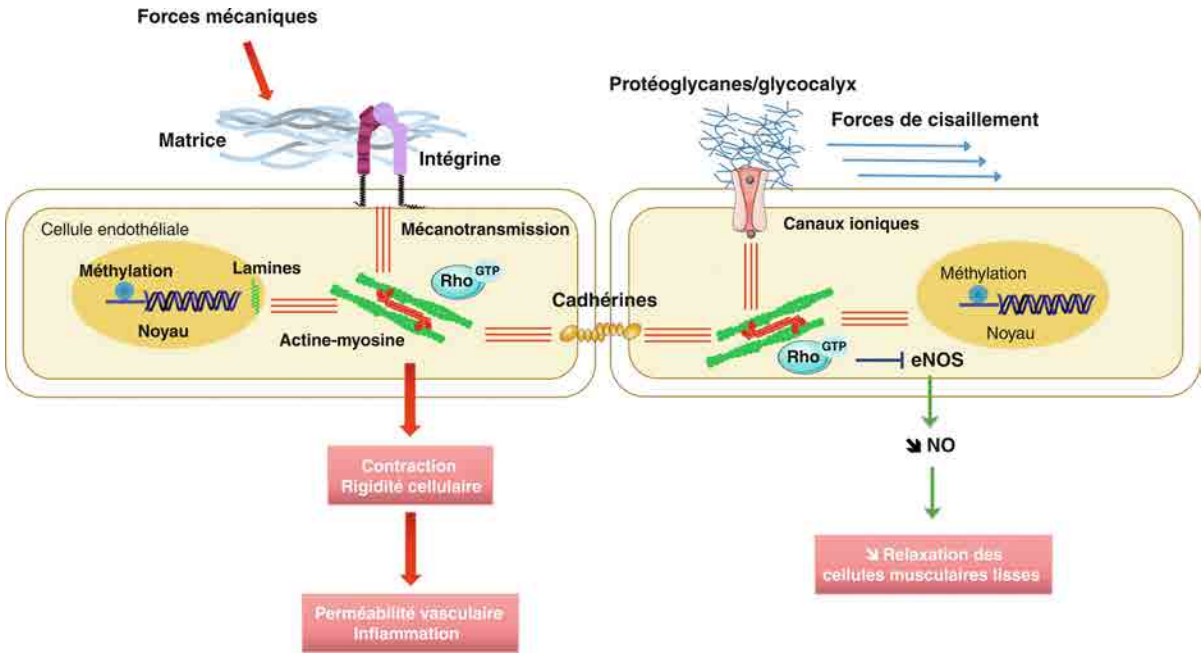


FIG. 4.4 Mécanotransduction endothéliale.
La régulation du cytosquelette d'actine par l'axe RhoA – Rho-kinase – myosine joue un rôle central dans la transmission des forces mécaniques. La mécanotransduction intervient au niveau de la membrane (*via* les canaux ioniques, les sites d'adhérence à la matrice extracellulaire, les jonctions intercellulaires, etc.) et du noyau (*via* les lamines et les empreintes épigénétiques). eNOS : *endothelial Nitric Oxyde Synthase* ; GTP : guanosine triphosphate ; NO : oxyde nitrique.

La mécanotransduction endothéliale est hiérarchisée de manière spatiotemporelle en quatre étapes majeures :

- la déformation physique de la surface endothéliale, impliquant plus particulièrement le glycocalyx, qui est une extension de la membrane plasmique riche en glycoprotéines et fortement chargée, ou les cils primaires, qui sont connectés à leur base au cytosquelette et abondants dans les régions de flux réduit ou perturbé. La déformation du glycocalyx pourrait contribuer à la transmission des forces et son épaisseur pourrait moduler le transport bidirectionnel des molécules entre la monocouche endothéliale et le sang, et l'adhérence des cellules circulantes ;
- la transmission intracellulaire des contraintes de cisaillement (mécanotransmission) *via* la déformation et des déplacements du cytosquelette. La transmission intervient également *via* les interactions entre intégrines des points focaux et l'actine du cytosquelette, ainsi qu'au niveau du noyau *via* les associations entre actomyosine et les complexes transmembranaires de l'enveloppe nucléaire ;
- la conversion des contraintes mécaniques en signaux biochimiques (mécanotransduction) par un effet direct des forces sur les canaux ioniques, la dissociation des jonctions intercellulaires, la déformation des structures cavéolaires et des changements de la dynamique des intégrines ;

- l'activation de voies de signalisation en aval avec des boucles de rétrocontrôle des propriétés endothéliales (mécanosignalisation).

Une altération de la mécanotransduction engendre une susceptibilité accrue aux pathologies artérielles liées à une dysfonction endothéliale, l'exemple type étant l'hypertension systolique du sujet âgé.

Dysfonction endothéliale et rigidité vasculaire

L'augmentation de la rigidité artérielle est à la fois la conséquence de l'HTA commune et la cause de l'hypertension systolique du sujet âgé [27]. La responsabilité directe de la dysfonction endothéliale est plus controversée. La rigidité vasculaire est la perte de l'homéostasie du tissu artériel qui repose sur des interactions cellule – matrice, des liaisons homo et hétérocellulaires impliquant non seulement les CE, les CML et les fibroblastes, mais également les plaquettes, les cellules immuno-inflammatoires. L'augmentation de la rigidité aortique caractérisée par une réduction de compliance a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de la mortalité cardiovasculaire. La recherche de ses déterminants cellulaires et moléculaires a révélé la contribution majeure des CML [28]. Ces dernières années ont révélé le rôle de la rigidité cellulaire, elle-même liée à l'organisation du cytosquelette et des adhésions focales. Sa contribution à la rigidité tissulaire reste à déterminer.

Du côté endothélial, les mécanismes impliqueraient l'activation des protéines G, en particulier l'axe RhoA – Rho-kinase et la désactivation de la NO-synthase. La diminution de production de NO induit la contraction des CML et une vasoconstriction. L'activateur le plus puissant de la contraction dépendante de RhoA est la thrombine qui agit *via* les récepteurs couplés aux protéines G (PAR). La rigidité vasculaire amplifie cette activation par la thrombine et augmente la perméabilité endothéliale et, par conséquent, la transmigration des leucocytes, amplifiant la dysfonction endothéliale [29]. Les radicaux libres de l'oxygène favorisent la polymérisation des filaments d'actine par l'intermédiaire des transglutaminases-2. Ces dernières favorisent la rigidité vasculaire en augmentant la dysfonction endothéliale, la contraction et prolifération des CML et les *crosslinks* matriciels.

Conséquences sur l'épigénétique endothéliale

Des perturbations locales du flux sanguin ont des conséquences sur les mécanismes épigénétiques régulant les réponses endothéliales et musculaires aux contraintes biomécaniques. Ces mécanismes, qui conduisent à des changements d'expression des gènes, englobent des différences de méthylation de régions ADN à des sites spécifiques, des modifications des histones qui régulent la conformation de la chromatine et des ARN non codants (microARN ou longs ARN non codants). Ainsi, la régulation de l'expression des gènes homéotiques par méthylation de l'ADN, en particulier le gène *HOXA5* qui présente une plasticité sélective au flux, constitue un mécanisme régulateur de l'hétérogénéité régionale endothéliale [30]. Parmi les microARN mécanosensibles, les microARN 143/145, produits par le facteur de transcription KLF2 (*Kruppel-Like Factor 2*) dont l'expression est induite par les forces de cisaillement, sont incorporés dans les eEV et exercent de façon paracrine des effets athéroprotecteurs sur les CML.

Le facteur de transcription KLF4 cible un réseau de gènes qui confèrent à l'endothélium ses propriétés athéroprotectrices, anti-inflammatoires et antithrombotiques. L'hyperméthylation du gène *KLF4* induite par un flux perturbé inhibe l'expression des gènes protecteurs codant pour la NOS3 (*Nitric Oxyde Synthase 3*) et la thrombomoduline, et augmente l'expression du gène codant pour la chémokine inflammatoire MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*). L'association du facteur de transcription Nrf2 aux histone-désacétylases-1/2/3 diminue l'expression de ce facteur antioxydant. Les modifications épigénétiques endothéliales influencent l'épigénétique des CML et *vice versa* (non décrite dans ce chapitre).

Conclusion

Les facteurs structuraux, la mécanotransduction, les voies de signalisation, les interactions intercellulaires et les marques épigénétiques de la CE (indissociables de la CML) doivent aujourd'hui être intégrés dans des réseaux de biologie des systèmes caractérisant l'HTA et ses complications. L'identification de circuits moléculaires communs à plusieurs ou spécifiques d'une population cellulaire représente la base des notions actuelles de traitements personnalisés appliqués à l'HTA résistante et/ou systolique du sujet âgé.

Système nerveux sympathique et hypertension artérielle

Pierre Lantelme, Pierre-Yves Courand

Physiologie du système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique est un système fondamental de la *régulation à court terme* de la pression artérielle. Il agit quasiment d'un battement cardiaque sur l'autre grâce à une boucle de régulation très fine, *le baroréflexe cardiaque*.

Organisation

Le système nerveux sympathique se distribue *via* les chaînes ganglionnaires latérovertébrales avec une organisation métamérique. La transmission se fait par deux neurones faisant synapse au niveau d'un ganglion situé dans la chaîne sympathique ou dans les ganglions prévertébraux. Les neurones préganglionnaires cheminent au sein de la moelle antérieure (corne intermediolateralis) et font synapse avec des neurones post-ganglionnaires qui, à leur tour, vont innerver l'organe cible (fig. 4.5).

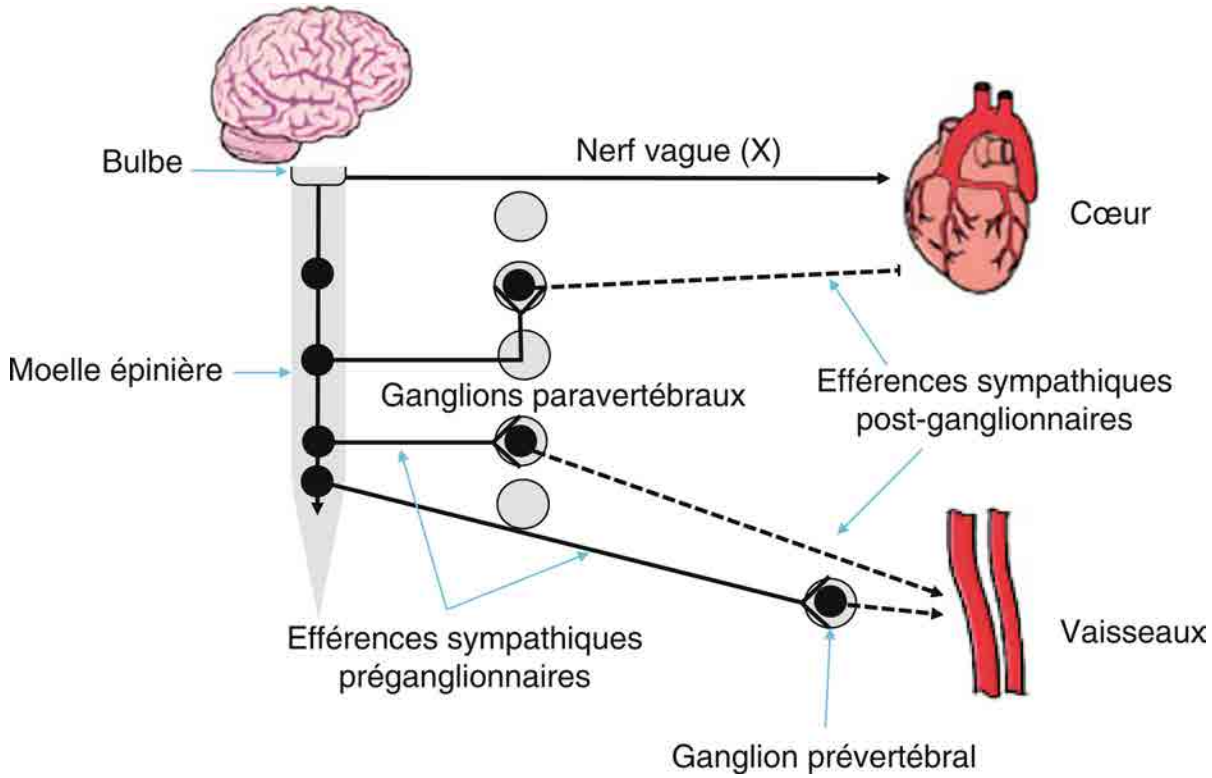


FIG. 4.5 **Innervation des organes cibles.**

Le neuromédiateur du neurone préganglionnaire est l'acétylcholine, et celui du neurone post-ganglionnaire, la noradrénaline. La noradrénaline est produite au niveau présynaptique, stockée dans des vacuoles, puis libérée dans l'espace intersynaptique pour produire ses effets biologiques. La noradrénaline interagit avec deux grandes catégories de récepteurs post-synaptiques, les récepteurs α et les récepteurs β. Des récepteurs particuliers, nommés $\alpha 2$, sont présents en présynaptique et vont permettre une recapture de la noradrénaline au niveau présynaptique. L'innervation sympathique se distribue au niveau de nombreux organes. On peut citer l'œil, les bronches, le tube digestif, le détrusor, etc. Ceux nous intéressant particulièrement dans le contrôle de la pression artérielle sont les innervations cardiaque, vasculaire et rénale. Les différentes catégories de récepteurs et leurs principaux effets sont détaillés dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2

Innervation et récepteurs sympathiques.

Organe	Effet	Récepteur
Cœur		
Nœud sinusal	Chronotrope positif	β1
Contractilité	Inotrope positif	β1
Muscle lisse vasculaire		
Peau, vaisseaux splanchniques	Contraction	α1
Vaisseaux musculaires	Relaxation	β2
Muscle lisse bronchiolaire	Relaxation	β2
Rein (appareil juxtaglomérulaire)	Stimulation	β1
Muscle lisse gastro-intestinal		
Parois	Relaxation	α2, β2
Sphincters	Contraction	α1
Muscle lisse génito-urinaire		
Parois	Relaxation	β2
Sphincters	Contraction	α1

Le baroréflexe joue un rôle essentiel dans l'activation et la modulation de ce système. L'origine de ce baroréflexe se situe au niveau de l'arche aortique et du glomus carotidien. Des récepteurs sensibles à l'étirement, ou barorécepteurs, y sont présents et sont capables de détecter des variations de pression artérielle. L'information est transmise *via* des afférences au niveau de centres intégrateurs localisés principalement au niveau du noyau du tractus solitaire situé dans le bulbe qui, en retour, vont moduler l'activité du système nerveux sympathique. La sensibilité ou gain de ce réflexe peut varier en fonction de différentes situations physiologiques (activité physique) ou pathologiques (HTA, insuffisance cardiaque). Il s'agit de la capacité à déclencher une réponse sympathique en fonction de la variation de pression artérielle ; plus cette réponse survient pour une faible variation de pression artérielle, plus le réflexe est sensible, et inversement. Lors du vieillissement, le gain du baroréflexe diminue, ce qui provoque l'hypotension orthostatique.

Fonction

Le système nerveux sympathique est un système qui, d'un point de vue phylogénétique, est destiné à répondre à des situations de danger imminent (attaque, fuite, etc.). Il augmente le débit cardiaque et la pression artérielle, et oriente le débit vers les territoires utiles au mouvement (vasoconstriction splanchnique et vasodilatation musculaire notamment). Il est activé lors de la dépense physique et joue un rôle majeur lors des changements posturaux. Ainsi, la baisse de la pression artérielle survenant lors du passage en position debout, en rapport avec la redistribution de la volémie, est détectée par les barorécepteurs carotidiens et entraîne une augmentation du tonus sympathique vasculaire (vasoconstriction) et cardiaque (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme et, par conséquent, du débit cardiaque). Inversement, une augmentation aiguë de la pression artérielle produit l'effet inverse. Un phénomène très important concernant l'activité du baroréflexe est le phénomène de *resetting*. Le réflexe opère autour d'un point d'équilibre vers lequel il tend à ramener le système lorsque des variations surviennent. En cas d'augmentation durable de la pression artérielle, ce point d'équilibre se modifie pour permettre à ce système de continuer d'opérer (si ce n'était pas le cas, un patient hypertendu aurait beaucoup plus systématiquement une hypotension orthostatique par défaut de fonctionnement du baroréflexe).

Le système nerveux sympathique joue également un rôle sur la régulation de la pression artérielle à moyen terme par la stimulation de la sécrétion de rénine au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire *via* les récepteurs β1. Le concept de baroréflexe rénal a progressivement été mieux compris avec des effets à long terme des fibres efférentes sympathiques sur la régulation du flux sanguin rénal et de la réabsorption tubulaire de sodium [31].

Rôle du système nerveux sympathique dans la pathologie

Plusieurs arguments laissent présager du rôle du système nerveux sympathique dans la genèse de l'hypertension artérielle essentielle : le tonus vasculaire basal alpha-adrénergique, les taux de dérivés méthoxylés plasmatiques élevés (phéochromocytome, HTA essentielle) [32], les effets sur la rétention hydrosodée [33], et l'efficacité des thérapeutiques antihypertensives ciblant ce système. Des liens ont été démontrés entre l'activation du système nerveux sympathique en présence d'une obésité et de l'apparition d'une HTA [34, 35]. Des études en microneurographie au niveau du nerf fibulaire ont démontré la relation progressive entre l'activité du système nerveux sympathique, le niveau de la pression artérielle et le profil dipper/non dipper [36].

Évaluation de l'activité du système nerveux sympathique

L'évaluation de l'activité du système nerveux sympathique est complexe en routine [37].

Dosages plasmatiques

Le dosage de la noradrénaline n'est pas un bon témoin de l'activité du système nerveux sympathique. En effet, son taux est largement influencé par le catabolisme, les phénomènes de recapture et sa demi-vie courte. Le catabolisme des différentes catécholamines est rappelé sur la figure 4.6.

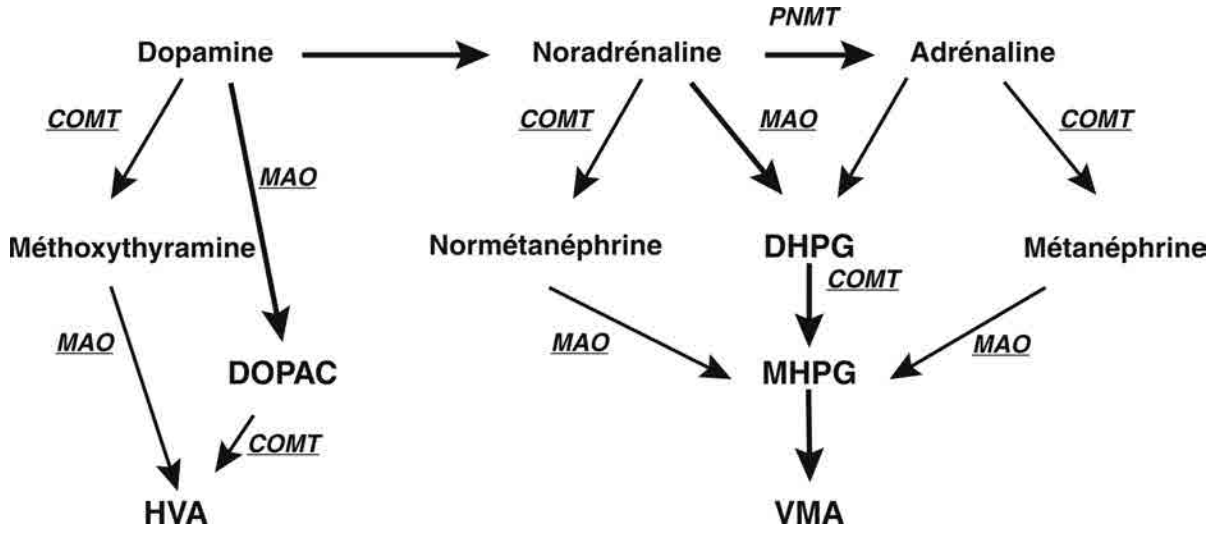


FIG. 4.6 **Catabolisme des catécholamines.**
COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; DHPG : dihydroxyphénylglycine ; DOPAC : 3,4-*Dihydroxyphenylacetic Acid* ; HVA : acide homovanillique ; MAO : monoamine-oxydase ; MHPG : 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol ; PNMT : phényléthanolamine N-méthyltransférase ; VMA : *Vanillylmandelic Acid*.

Le dosage des méthoxyamines totales représente la somme des produits de dégradation de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline. Le dosage des méthoxyamines libres mesure uniquement la quantité de métanéphrine et de normétanéphrine présente dans le sang. Leur demi-vie est plus longue de l'ordre de plusieurs heures en comparaison de la noradrénaline, pour laquelle la demi-vie n'est que de 2 minutes [38].

Mesure directe

L'activité du système nerveux sympathique peut être mesurée directement au niveau régional par microneurographie. Il s'agit d'une mesure directe de l'activité du nerf fibulaire. Cette technique n'est actuellement réalisée qu'en recherche et ne reflète qu'un territoire et pas forcément l'activité globale du système nerveux sympathique [39].

Variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

Les fluctuations spontanées de pression artérielle et de fréquence cardiaque sont en partie médiées par l'activité du système nerveux sympathique et sa régulation par le baroréflexe. Ces fluctuations peuvent

être par étudiées par décomposition du signal de pression en oscillations de fréquences caractéristiques par transformée de Fourrier (analyse spectrale). Certaines oscillations, les ondes de Mayer, sont associées à l'activité du système nerveux sympathique.

Les relations entre pression artérielle et fréquence cardiaque peuvent, quant à elles, permettre de caractériser le fonctionnement du baroréflexe cardiaque (analyse spectrale croisée ou étude des séquences discordantes de pression artérielle et de fréquence cardiaque). La fonction du baroréflexe a été étudiée dans de nombreux domaines de la cardiologie. Dans l'HTA, la qualité du baroréflexe spontané est corrélée à des variables de risque majeures incluant la pression artérielle, l'âge, le taux plasmatique de cholestérol et la fréquence cardiaque de manière indépendante [40].

Influence du système nerveux sympathique sur les atteintes d'organes cibles et le pronostic

De façon indépendante du niveau de pression artérielle, le système nerveux sympathique semble jouer un rôle délétère sur les atteintes des organes cibles, notamment le rein (baisse du débit de filtration glomérulaire) et le cœur (hypertrophie ventriculaire gauche) [41]. Son activation altère également le métabolisme glucidolipidique et favorise l'apparition d'une insulinorésistance [36]. L'altération de la sensibilité du baroréflexe cardiaque est aussi un marqueur indépendant d'événements cardiovasculaires [42]. Ces anomalies sont également observées en cas de syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une situation fréquemment associée avec l'HTA résistante [43].

Cibles thérapeutiques du système nerveux sympathique dans l'hypertension artérielle

Le système nerveux sympathique peut être une cible pour obtenir un meilleur contrôle de la pression artérielle. Les nerfs efférents peuvent être bloqués pharmacologiquement au niveau cardiaque (bêtabloquants) et au niveau artériolaire (alphabloquants : prazosine, doxazosine). Les centres intégrateurs peuvent être également ciblés par des antihypertenseurs dits centraux agissant au niveau bulbaire (clonidine, rilménidine, moxonidine, méthyldopa). En pratique, les effets pharmacologiques de ces différentes classes thérapeutiques ont souvent un effet insuffisant pour contrôler la pression artérielle et elles sont fréquemment prescrites en 5e ligne ou au-delà (si l'on exclut les indications préférentielles des bêtabloquants) [44]. Cependant, compte tenu de l'importance de ce système dans la régulation de la pression artérielle, la recherche clinique reste très active pour rechercher des thérapeutiques innovantes interventionnelles pouvant agir sur les nerfs afférents au niveau des barorécepteurs carotidiens (stimulation ou *stretching*) [45] ou sur les nerfs efférents en interrompant les fibres périartérielles rénales (dénervation endovasculaire des artères rénales) [46].

Conclusion

Le système nerveux sympathique est un des principaux systèmes de régulation de la pression artérielle ayant de fortes interactions avec le système rénine – angiotensine – aldostérone et la régulation de l'excrétion sodée rénale. De nombreux éléments physiopathologiques ont démontré son rôle dans l'apparition de l'HTA mais également des atteintes d'organes cible. L'analyse de son activité en pratique clinique est délicate. De nombreux traitements pharmacologiques ou interventionnels visent à bloquer son activation à des différents niveaux (afférences, centres intégrateurs, efférences).

Système rénine – angiotensine dans l'hypertension artérielle

Laurence Amar, Stéphanie Baron, Aurélien Lorthioir, Michel Azizi

Le système rénine – angiotensine est un système hormonal dédié à la conservation de l'eau et du sel de l'organisme, et à la régulation de la pression artérielle comme en témoignent les différentes actions de l'angiotensine 2 ou ANG II (effet vasoconstricteur direct puissant et immédiat, stimulation de la sécrétion d'aldostérone, de la réabsorption sodée, de la sécrétion de vasopressine, stimulation de la soif par action centrale, stimulation du système nerveux sympathique) ainsi que l'évolution phylogénique de ce système [47, 48]. Au cours des deux dernières décennies, de nombreux nouveaux composants du système rénine – angiotensine ont été découverts, comme le système rénine – angiotensine tissulaire fonctionnant indépendamment du système circulant, le récepteur (pro)rénine en tant que cible biologique directe

potentielle pour la rénine et la prorénine, et deux voies de contre-régulation, l'ACE-2-angiotensine (1-7), la cascade des récepteurs Mas et le récepteur AT2R, qui s'opposent généralement aux actions de ANG II. Le système rénine – angiotensine est donc beaucoup plus complexe que la cascade hormonale classique décrite ci-après.

Le système rénine – angiotensine est une cascade enzymatique (fig. 4.7).

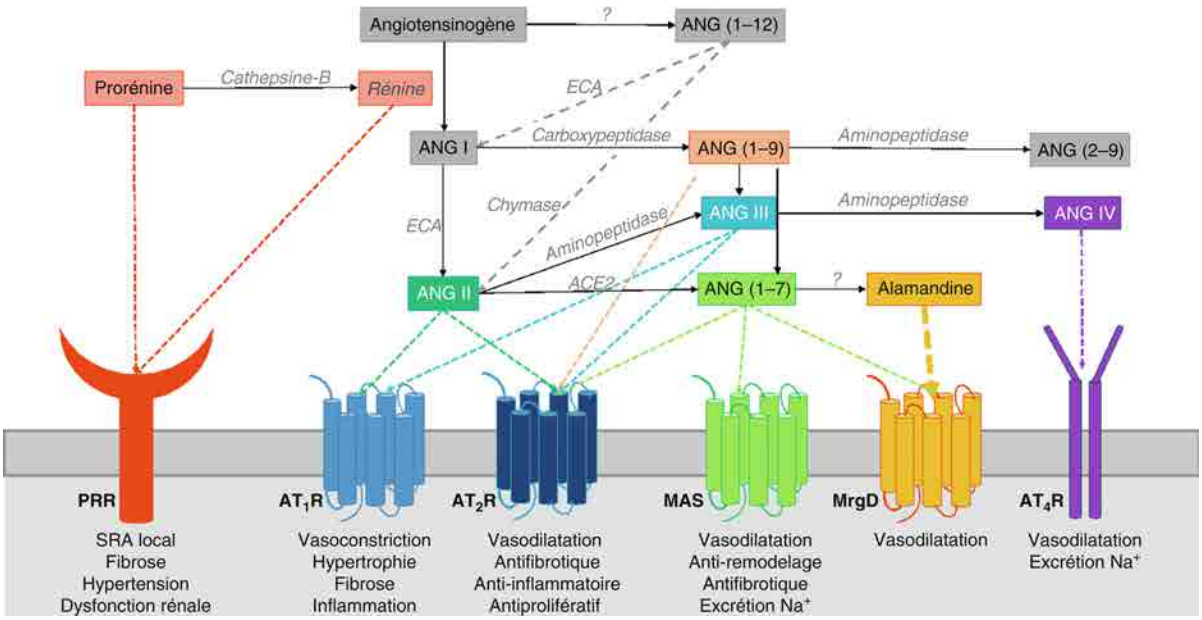


FIG. 4.7 Système rénine – angiotensine (SRA).
ANG : angiotensine ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; PRR : *(Pro)Renin Receptor*. Adapté d'après [50].

Le système rénine – angiotensine consiste en une suite complexe de réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un octapeptide biologiquement actif, l'ANG II.

Angiotensinogène

L'angiotensinogène, substrat spécifique de la rénine, est une glycoprotéine qui comporte l'angiotensine 1 (ANG I) à son extrémité N-terminale, est synthétisé principalement par le foie mais aussi au niveau d'organes potentiellement impliqués dans la régulation de la PA (cerveau, en particulier les astrocytes, rein, cœur, glandes surrénales, vaisseaux). La régulation de son expression est principalement hormonale. L'administration de glucocorticoïdes (en particulier la dexaméthasone), d'œstrogènes de synthèse et d'hormones thyroïdiennes stimule sa synthèse. La sécrétion d'angiotensinogène pendant la grossesse normale est progressivement croissante, parallèle à l'élévation des œstrogènes. L'angiotensinogène est considéré comme un réservoir d'ANG I pour l'action de la rénine. Sa concentration plasmatique est élevée, de l'ordre de la micromole. Son taux circulant est essentiellement le reflet de sa synthèse hépatique et de sa consommation par la rénine circulante.

Rénine

La rénine fait partie de la famille des aspartylprotéases (pepsine, cathepsine). Contrairement à d'autres enzymes de ce groupe, la rénine a un *degré de spécificité très élevé*. La rénine humaine ne scinde que la liaison Leu-Val située entre les acides aminés 10 et 11 de l'angiotensinogène humain pour former le décapeptide qu'est l'ANG I. La rénine est essentiellement sécrétée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal (AJG), soit directement sous forme de prorénine inactive (30 à 90 % de la rénine circulante en fonction de son état d'activation), soit sous forme de rénine active après stockage dans les granules des cellules myoépithélioïdes des artérioles glomérulaires afférentes. Dans le plasma, la réaction de la rénine sur l'angiotensinogène constitue l'*étape limitante de la génération d'ANG II* [47, 48]. Chez l'homme, la concentration circulante de la

rénine est de l'ordre de la picomole et peut varier d'un facteur 10 dans des circonstances physiologiques (variations de position, stress, variations de l'état sodé, blocage pharmacologique de la synthèse d'ANG II). Ces variations sont rapides (quelques minutes) et constituent donc à court terme le plus influent facteur sur l'efficacité de la réaction. La sécrétion et la libération de rénine sont sous la dépendance de nombreux facteurs, en particulier la pression de perfusion de l'artériole afférente du glomérule, le système nerveux sympathique et des catécholamines circulantes *via* le système bêta-1-adrénergique, la charge sodée au niveau de la macula densa, le rétrocontrôle négatif de l'ANG II *via* l'activation du récepteur AT_1 (AT_1R), les prostaglandines et le NO [49].

Enzyme de conversion de l'angiotensine 1

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ou ECA (dipeptidyl-carboxypeptidase I, kininase II, EC 3.4.15.1) est une ectopeptidase membranaire glycoprotéique à zinc, composée d'une seule chaîne polypeptidique qui contient un ou deux sites actifs (ou domaines) homologues N- et C-terminaux. On distingue deux formes de l'ECA :

- l'*ECA somatique* à deux domaines catalytiques N- et C-terminaux qui existe sous forme membranaire et soluble ;
- et l'*ECA germinale testiculaire* qui ne présente qu'un seul domaine catalytique.

L'ECA somatique est exprimée dans de nombreux tissus, en particulier au niveau de la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, fibroblastes) et au niveau des épithéliums absorptifs, tels que la bordure en brosse de l'intestin, du tubule proximal rénal, du placenta et des plexus choroïdes. L'ECA est présente en grande quantité au niveau de l'endothélium pulmonaire, où elle hydrolyse de nombreux substrats circulants dont l'ANG I. L'ECA est susceptible de cliver de nombreux autres substrats, tels que la bradykinine (BK) et le peptide hémorégulateur, N-acétyl-sérylaspartyl-lysyl-proline (AcSDKP). La conversion de l'ANG I en ANG II n'est pas une étape limitante de la formation de l'ANG II. La formation d'ANG II est proportionnelle à la concentration d'ANG I présente, et donc de rénine. Au niveau tissulaire cardiaque et vasculaire, une autre enzyme, la chymase, est susceptible de générer de l'ANG II de façon indépendante de l'ECA.

Récepteurs de l'angiotensine 2

L'ANG II agit sur ces tissus-cibles *via* deux types de récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G, récepteurs AT1 et AT2 [50].

Récepteur AT1

Il est responsable de la très grande majorité des effets cardiovasculaires de l'ANG II. Les récepteurs AT1 sont couplés à différentes isoformes de protéines G telles que Gq/11, Gi, Ga12 et Ga13, qui ont en commun d'être activées par la liaison du ligand sur son récepteur mais qui vont déclencher une série de réactions cellulaires différentes selon les isoformes auxquelles le récepteur AT1 sera couplé. On distingue en particulier l'activation possible de phospholipases et de protéines-kinases. La voie de signalisation par la phospholipase est notamment impliquée dans la réponse contractile des cellules musculaires lisses à l'ANG II. La voie de signalisation par la phospholipase D est de son côté impliquée dans les effets trophiques de l'ANG II (prolifération des cellules musculaires lisses, hypertrophie cardiaque). La liaison de l'ANG II au récepteur AT1 provoque aussi la phosphorylation de protéines-kinases (Src, JAK, STAT, MAP-kinases) impliquées dans l'expression génique et la synthèse protéique, et donc dans la médiation des effets hypertrophiques et profibrotiques cardiovasculaires [50]. Son activation au niveau des cellules glomérulées des glandes surrénales est un des déterminants de la sécrétion d'aldostérone *via* la voie de signalisation de la phospholipase C.

Récepteur AT2

Ce récepteur est exprimé essentiellement pendant la vie fœtale mais il est encore détecté chez l'adulte, en particulier dans les glandes surrénales, le myomètre, les ovaires, le cerveau. Son rôle physiologique est débattu. Ses effets vont dans le sens opposé des récepteurs AT1, avec notamment l'inhibition de la croissance cellulaire, l'induction de l'apoptose et la synthèse de NO. Les récepteurs AT2 pourraient être impliqués dans les processus de remodelage cardiovasculaire.

Autres angiotensines

La famille du système rénine – angiotensine s'est élargie pour inclure d'autres peptides tels que l'angiotensine-1-7 [ANG (1-7)], l'angiotensine-2-8 (ANG III), l'angiotensine-3-8 (ANG IV) et l'angiotensine 1-12 [ANG (1-12)] [50, 51].

- L'ANG (1-7) est un heptapeptide formé par l'action catalytique de l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), un homologue de l'ECA, et plus faiblement par l'ECA. Elle influence les fonctions de nombreux organes en se liant à son récepteur Mas couplé à une protéine G. La plupart des actions de l'ANG (1-7) (vasodilatation, cardioprotection, natriurèse et diurèse, inhibition de l'angiogenèse et effet antifibrotique) s'opposent à celles de l'ANG II. Il y a donc une balance entre la voie ECA/ANG II/AT1R et la voie ACE2/ANG (1-7)/Mas.
- L'ANG III est produite à partir de l'ANG II par l'aminopeptidase A, et a des effets proches de l'ANG II après liaison aux AT_1R et AT_2R. L'ANG IV est clivée de l'ANG III par une autre aminopeptidase et contribue à la régulation du débit sanguin cérébral et rénal, l'apprentissage et la mémoire, et le développement neuronal, augmente la synthèse protéique dans les fibroblastes cardiaques, et augmente l'excrétion urinaire de sodium. Le récepteur de l'ANG IV (récepteur AT4) est une enzyme membranaire appartenant à la famille des métallopeptidases à zinc (IRAP, EC 3.4.11.3, *Insulin-Regulated Aminopeptidase Enzyme*). Les ligands du récepteur AT4 exercent leurs effets physiologiques en se liant au site actif de l'IRAP et en inhibant ainsi l'activité catalytique de l'enzyme.
- L'ANG (1-12) serait un peptide précurseur de l'ANG I et ANG II indépendamment de la rénine dont les actions sont mal connues. Les enzymes impliquées dans la formation de l'ANG (1-12) à partir de l'angiotensinogène restent hypothétiques. L'ANG (1-9) est générée à partir de ANG I par plusieurs enzymes de type carboxypeptidase, comprenant la carboxypeptidase A, la cathepsine A et l'ACE2. L'ANG (1-9) peut être convertie en ANG (1-7) par l'ECA ou en ANG (2-9) par l'aminopeptidase A. L'ANG (1-9) exerce des actions directes qui contre-régulent celles de l'ANG II. L'ANG (1-9) pourrait également être un inhibiteur compétitif de l'ECA. L'alamandine [Ala1-ANG (1-7)] est synthétisée à partir de l'ANG (1-7) et partage nombre de ses propriétés après sa liaison à un autre récepteur Mas-rgD (*Mas-related G-protein-coupled receptor* : MrgD). L'angiotensine A (Ang A) a été identifiée dans le plasma humain et diffère de l'ANG II par substitution de l'aspartate pour l'alanine en position 1. L'Ang A se lie aux AT1R et AT2R et a des fonctions physiologiques similaires à l'ANG II dans le système cardiovasculaire [52].

Récepteur de la (pro)rénine ou PRR

Ce récepteur, appelé *(Pro)Renin Receptor* ou PRR, a la capacité à lier la rénine aussi bien que la prorénine. Le PRR est composé d'un domaine extracellulaire responsable de la liaison avec la (pro)rénine, d'un domaine transmembranaire unique et d'un domaine intracytoplasmique. Il existe aussi sous forme soluble (s(P)RR). Alors qu'initialement, le PRR avait été intégré à la régulation du système rénine – angiotensine, il semble avoir un autre rôle. En effet, il est nécessaire à l'assemblage et à la fonction de la proton-ATPase vacuolaire (V-ATPase). La V-ATPase est essentielle au *trafficking* des vésicules et à l'acidification de leur contenu intravésiculaire. Ces mécanismes sont particulièrement importants au métabolisme de la cellule neuronale et au *trafficking* des vésicules synaptiques [53].

Système rénine – angiotensine local

L'existence d'un système rénine – angiotensine local a été documentée dans plusieurs tissus, en particulier rénaux, dont la régulation est indépendante du système rénine – angiotensine systémique. Le système rénine – angiotensine intrarénal pourrait contribuer à l'hypertension artérielle. Il est sous le contrôle de réseaux de système rénine – angiotensine complexes constitués de régulateurs du récepteur (pro)rénine, de la signalisation Wnt/bêtacaténine et du récepteur PGE2/PGE2 sous-type EP4, et de régulateurs négatifs de Klotho, du récepteur de la vitamine D [54].

Aldostérone

L'aldostérone joue un rôle physiologique majeur dans la régulation du métabolisme hydrosodé et potassique en stimulant la réabsorption sodée et la sécrétion potassique au niveau du néphron distal. En contrôlant l'absorption de sodium au niveau de la partie terminale du néphron, l'aldostérone tient sous sa dépendance

l'excrétion de sodium dans l'urine finale. Au niveau tubulaire distal, la liaison de l'aldostérone au récepteur minéralocorticoïde induit la synthèse et l'insertion à la membrane :

- du canal sodique amiloride sensible (ou ENaC, responsable de la réabsorption distale du sodium) au niveau de la membrane apicale ;
- du canal potassique (ou ROMK, responsable de la fuite potassique dans la lumière tubulaire) au niveau de la membrane apicale ;
- de la pompe Na-K-ATPase au niveau basolatéral de la cellule tubulaire.

Au niveau du tube distal, l'activation du récepteur minéralocorticoïde est principalement induite par l'aldostérone et est protégée d'une activation par le cortisol par la 11βHSD2 (11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 2), enzyme qui métabolise le cortisol en cortisone inactive, et dont le déficit est responsable d'une forme sévère d'hypertension artérielle [55].

L'aldostérone a aussi des effets profibrosants et prolifératifs spécifiques et directs aux niveaux cardiaque, vasculaire, rénal et choriorétinien. Elle a également des effets indépendants du récepteur minéralocorticoïde et non bloqués par la spironolactone dont le rôle physiopathologique reste débattu.

Une hypersécrétion d'aldostérone d'origine tumorale ou non tumorale, ou observée au cours d'une des formes monogéniques d'HTA ou par mutation somatique, s'accompagne d'une hypertension artérielle parfois sévère avec hypokaliémie. À l'inverse, les déficits en minéralocorticoïdes (insuffisance surrénalienne) s'accompagnent d'une perte sodée pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'aldostérone est aussi impliquée dans les désordres métaboliques neurohormonaux associés à l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus. Les résultats de plusieurs essais ont montré les effets bénéfiques du blocage des récepteurs minéralocorticoïdes sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires au cours de l'insuffisance cardiaque et dans le post-infarctus. Les antagonistes de récepteurs minéralocorticoïdes ont prouvé aussi leur efficacité en 4^{e} ligne de traitement dans l'HTA résistante.

Régulation rénale de la volémie et de la pression artérielle

Olivier Steichen

Le niveau de pression artérielle dépend :

- d'un rapport entre le contenu de l'appareil circulatoire (volémie) et son contenant (tonus vasculaire) ;
- d'un rapport entre le débit (cardiaque) et les résistances (vasculaires).

Ces deux rapports sont interdépendants. Ainsi, le débit cardiaque dépend de la volémie par l'intermédiaire de la précharge et du volume d'éjection systolique qu'elle détermine au niveau cardiaque (loi de Frank-Starling). Autre exemple : les résistances vasculaires dépendent en grande partie du tonus artériel.

Le rein joue un rôle central dans le contrôle de la volémie, en régulant l'excrétion urinaire d'eau et de sodium, et intervient aussi dans le contrôle du tonus artériel [56].

Déterminants de la volémie

La volémie désigne le volume contenu au sein de l'appareil circulatoire (*cf.* encadré 4.1 pour la distinction entre volémie vraie et volémie efficace). Elle est, classiquement, la composante régulée du secteur liquidien extracellulaire même si des mécanismes de régulation du secteur interstitiel sont actuellement démembrés (encadré 4.1).

Encadré 4.1

Régulation du volume interstitiel

Une part importante du sodium interstitiel est liée à des glycosaminoglycanes (GAG) qui jouent un rôle de tampon [57]. Les propriétés mécaniques du réseau de GAG empêchent une rétention d'eau associée. Il est, de ce fait, possible d'avoir une rétention sodée sans rétention hydrique, c'est-à-dire sans œdème et sans hypervolémie. L'hyperosmolarité interstitielle résultante stimule le système lymphatique, qui

draine l'excès d'osmoles. Une consommation de sodium excessive et prolongée altère le tampon GAG interstitiel, qui n'est plus capable de compartimenter le sodium. Le transfert interstitiel du sodium est alors associé à un transfert d'eau. L'environnement interstitiel iso-osmolaire ne stimule pas le système lymphatique et des œdèmes se forment.

La volémie est conditionnée par les différences entre les entrées et les sorties de sodium et d'eau. Le tableau 4.3 indique un bilan entrées – sorties typique pour un adulte en situation physiologique. La régulation fine du bilan hydrosodé se fait au niveau des sorties urinaires. Les variations de volémie et de pression artérielle induisent des modifications de filtration glomérulaire de l'eau et du sodium et, surtout, de leur réabsorption dans la suite du néphron. Le tableau 4.3 indique les quantités typiques d'eau et de sodium filtrées et réabsorbées en 24 heures pour un adulte en situation physiologique.

Tableau 4.3

Quantités de sodium et d'eau filtrées et réabsorbées par les reins en 24 heures, valeurs indicatives chez l'adulte en situation physiologique.

	Sodium	Eau
Quantités filtrées	27 000 mmol	180 L
Quantités réabsorbées		
tube contourné proximal	16 200 mmol (60 %)	108 L (60 %)
anse de Henle	8 100 mmol/L (30 %)	36 L (20 %)
tube contourné distal	1 300 à 2 700 mmol/L (5-10 %)	27 à 36 L (15-20 %)
canal collecteur		
Finalement dans les urines	100 à 200 mmol (0,4 à 0,7 %)	1 000 à 1 500 mL (0,5 à 1 %)

Il existe des volorécepteurs dans la composante à basse pression de l'appareil circulatoire (oreillettes) et des barorécepteurs dans sa composante à haute pression (aorte, carotides, artérioles rénales). En cas d'hypovolémie captée par les volorécepteurs ou d'hypotension captée par les barorécepteurs, le système nerveux sympathique, le système rénine – angiotensine – aldostérone et la sécrétion d'hormone antidiurétique (*Antidiuretic Hormone*, ADH) sont stimulés et provoquent une diminution de l'excrétion hydrosodée par le rein et une vasoconstriction artérielle (fig. 4.8). Réciproquement, en cas d'hypervolémie ou d'augmentation de la pression artérielle, ces systèmes sont réprimés avec, comme conséquences, une augmentation de l'excrétion hydrosodée et une vasodilatation artérielle.

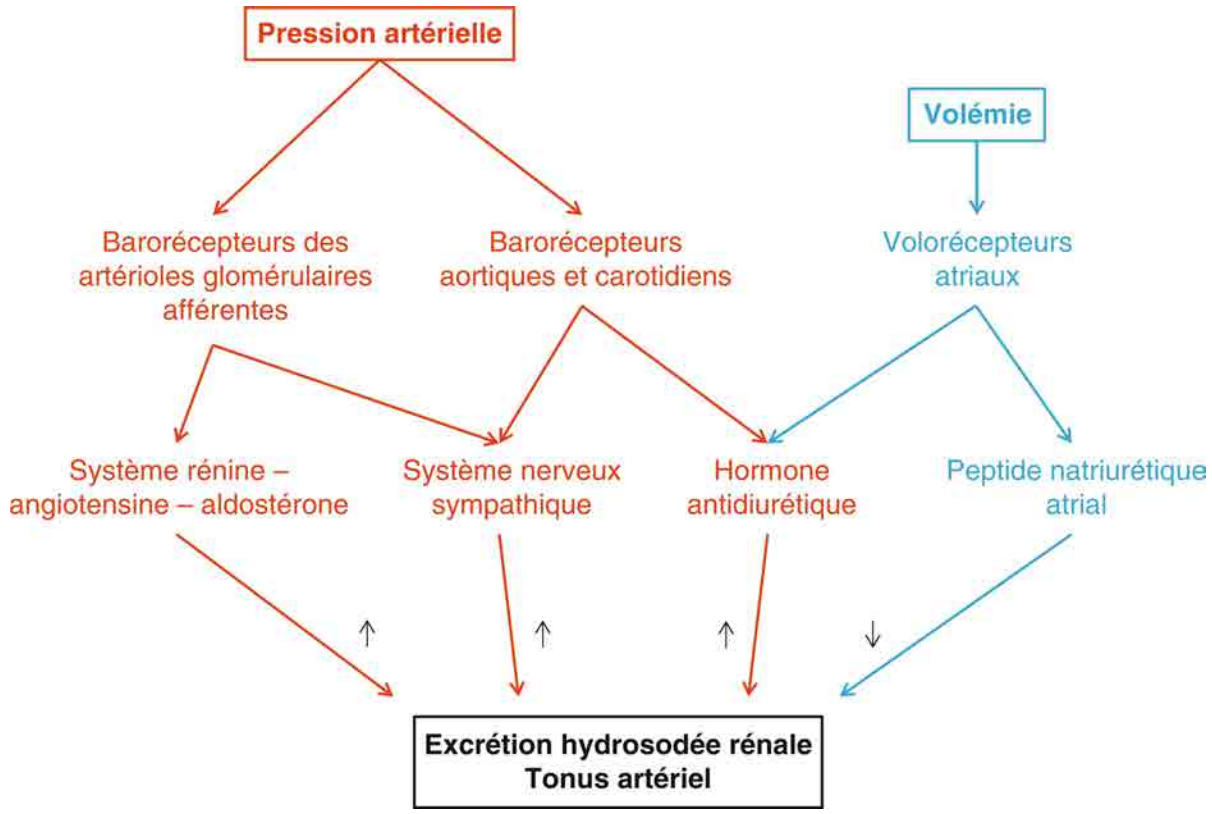


FIG. 4.8 **Vue d'ensemble des systèmes de régulation de la volémie.**

L'hypertension artérielle résulte de l'inadaptation de ces mécanismes de régulation, que les traitements pharmacologiques visent à restaurer : blocage du système nerveux sympathique, blocage du système rénine – angiotensine – aldostérone, vasodilatation artérielle, majoration de l'excrétion (hydro)sodée.

Rein et contrôle du bilan sodé

Le contrôle du bilan sodé se résume au contrôle de l'excrétion urinaire de sodium, c'est-à-dire le contrôle de la quantité de sodium filtré au niveau glomérulaire et surtout le contrôle de la quantité de sodium réabsorbé au niveau du néphron (fig. 4.9) [58].

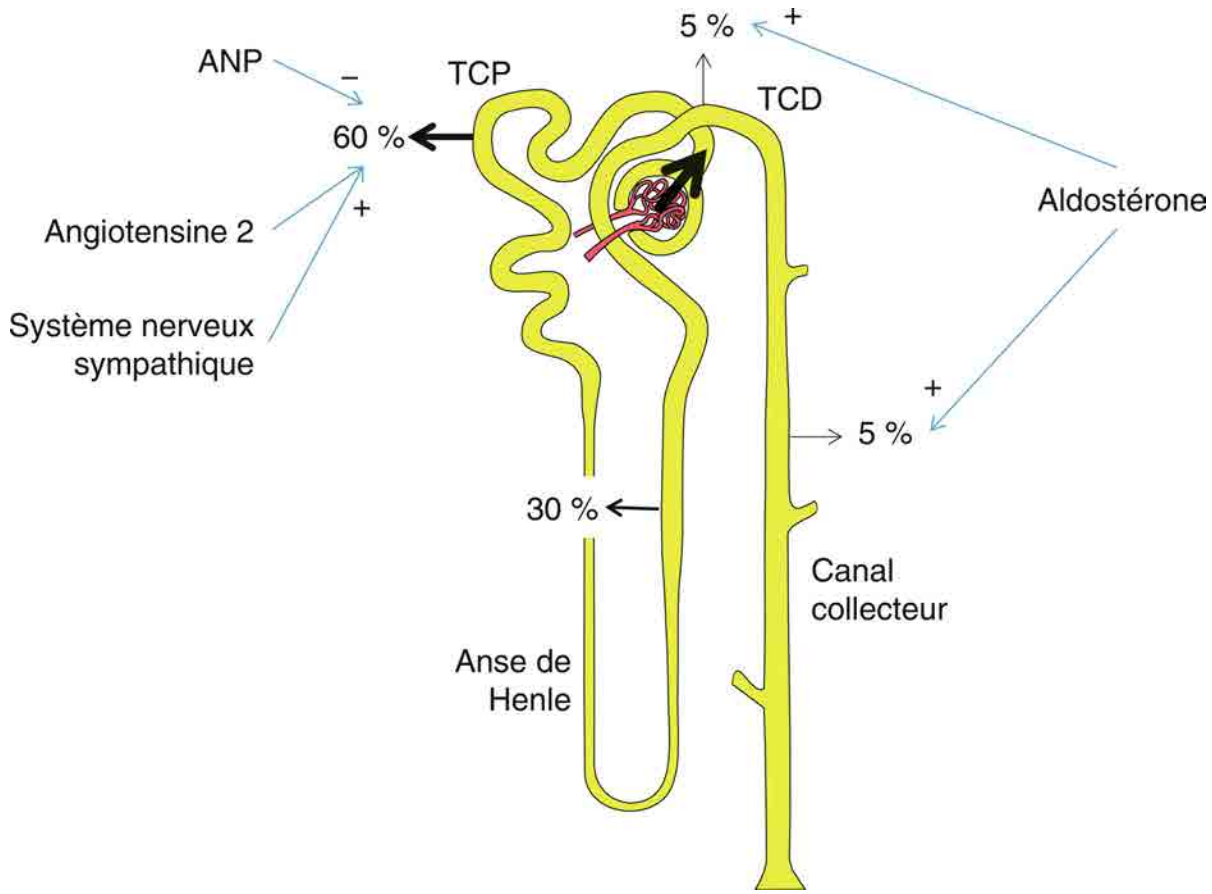


FIG. 4.9 **Déterminants de la réabsorption sodée dans le néphron.**
ANP : *Atrial Natriuretic Peptide* ; TCD : tubule contourné distal ; TCP : tubule contourné proximal.

Une hypovolémie importante diminue la perfusion rénale et ainsi le débit de filtration glomérulaire, et donc la quantité de sodium filtré. Elle occasionne surtout une diminution de pression artérielle perçue par les barorécepteurs aortiques et carotidiens. Il en résulte une stimulation du système nerveux sympathique qui provoque une réabsorption sodée au niveau du tubule contourné distal et une stimulation de la sécrétion de rénine (fig. 4.10). La sécrétion de rénine est également stimulée par la diminution de pression artérielle perçue par les barorécepteurs des artérioles glomérulaire afférentes et par la diminution du sodium filtré dans l'urine primitive. Le système rénine – angiotensine – aldostérone est fortement activé par ces trois stimuli concomitants (fig. 4.11). L'angiotensine 2 accroît la réabsorption sodée au niveau du tubule contourné proximal et l'aldostérone au niveau du tubule contourné distal et du canal collecteur (ces deux dernières structures sont conjointement désignées par le terme « néphron distal »).

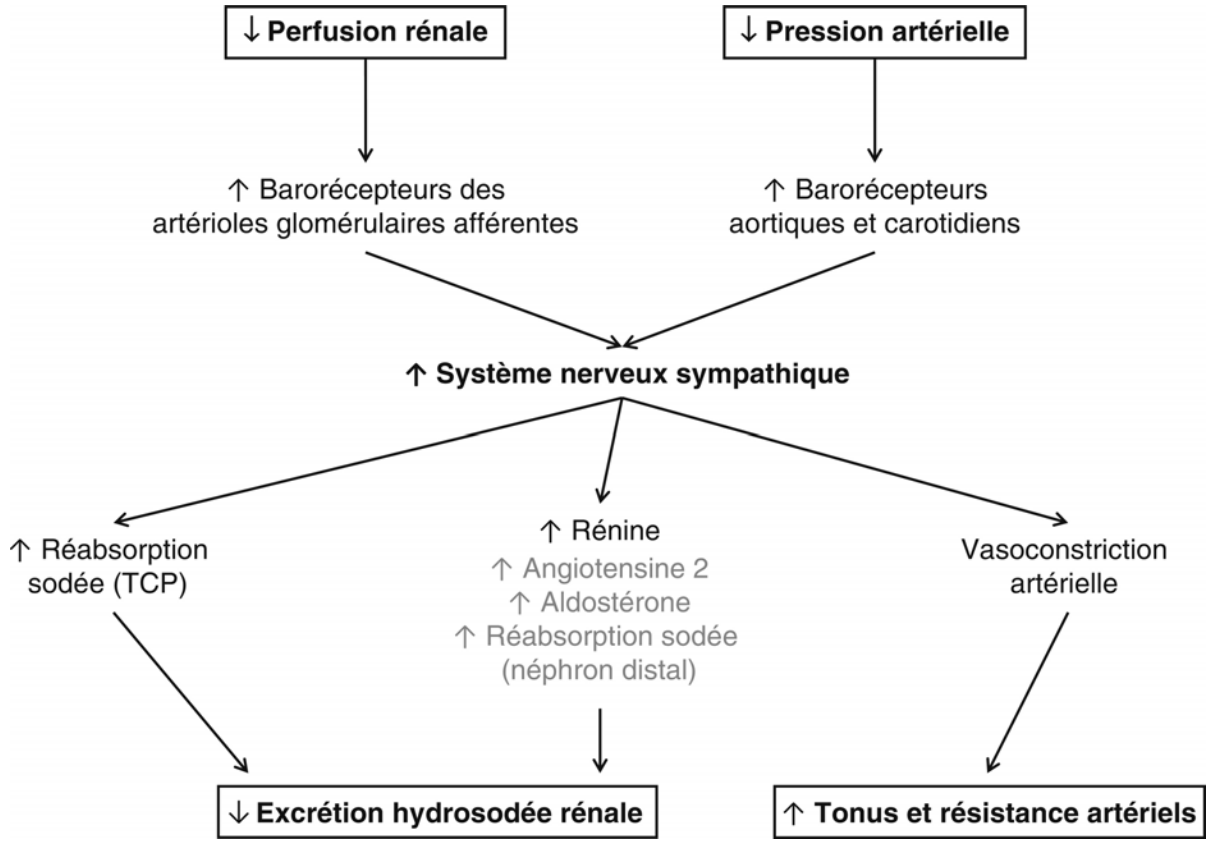


FIG. 4.10 Rôle du système sympathique dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle.
TCP : tubule contourné proximal.

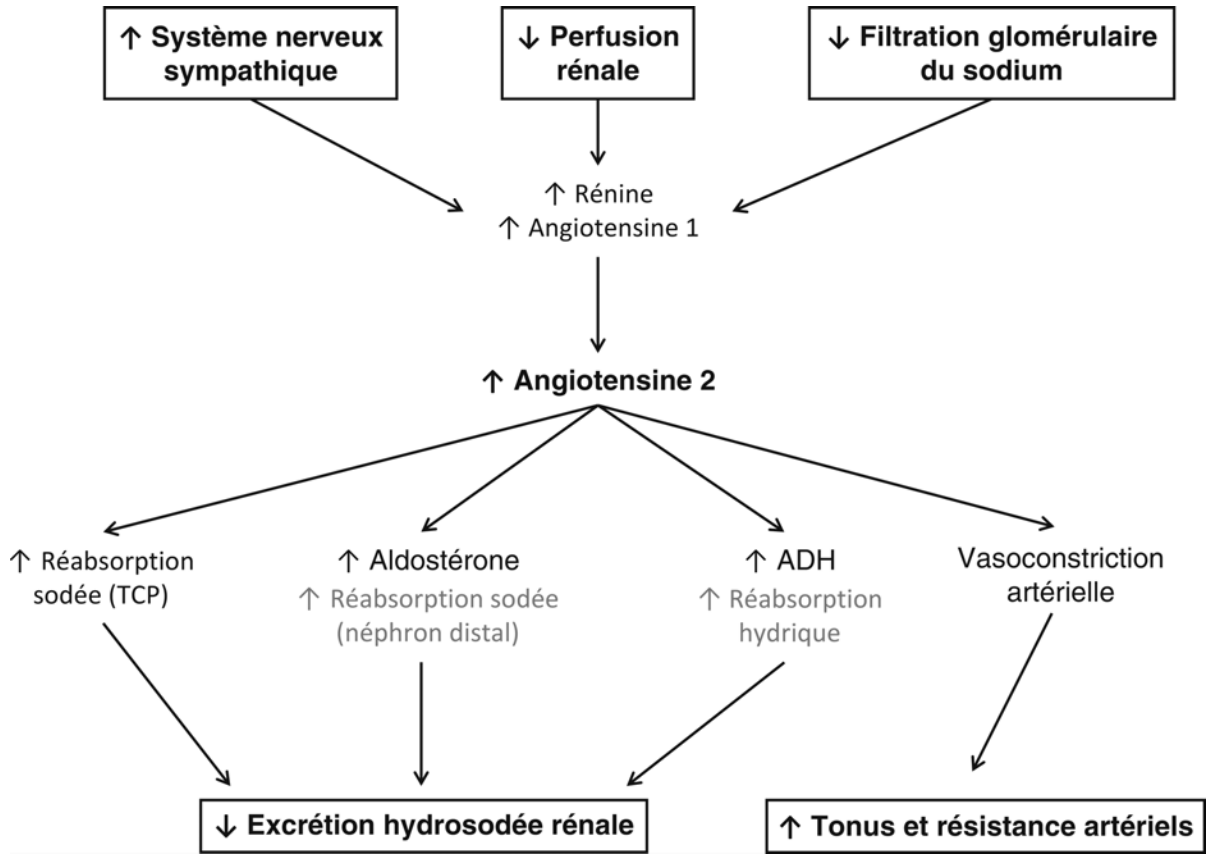


FIG. 4.11 **Rôle de l'angiotensine 2 dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle.**
ADH : *Antidiuretic Hormone* ; TCP : tubule contourné proximal.

À l'inverse, le système sympathique et le système rénine – angiotensine – aldostérone sont inactivés en cas d'hypervolémie. De plus, les volorécepteurs des oreillettes stimulent la sécrétion du peptide natriurétique atrial (*atrial natriuretic peptide*, ANP). L'ANP provoque une diminution de la réabsorption de sodium au niveau du tubule contourné proximal et du néphron distal [59]. Il inhibe en outre la sécrétion de rénine et celle d'aldostérone (fig. 4.12).

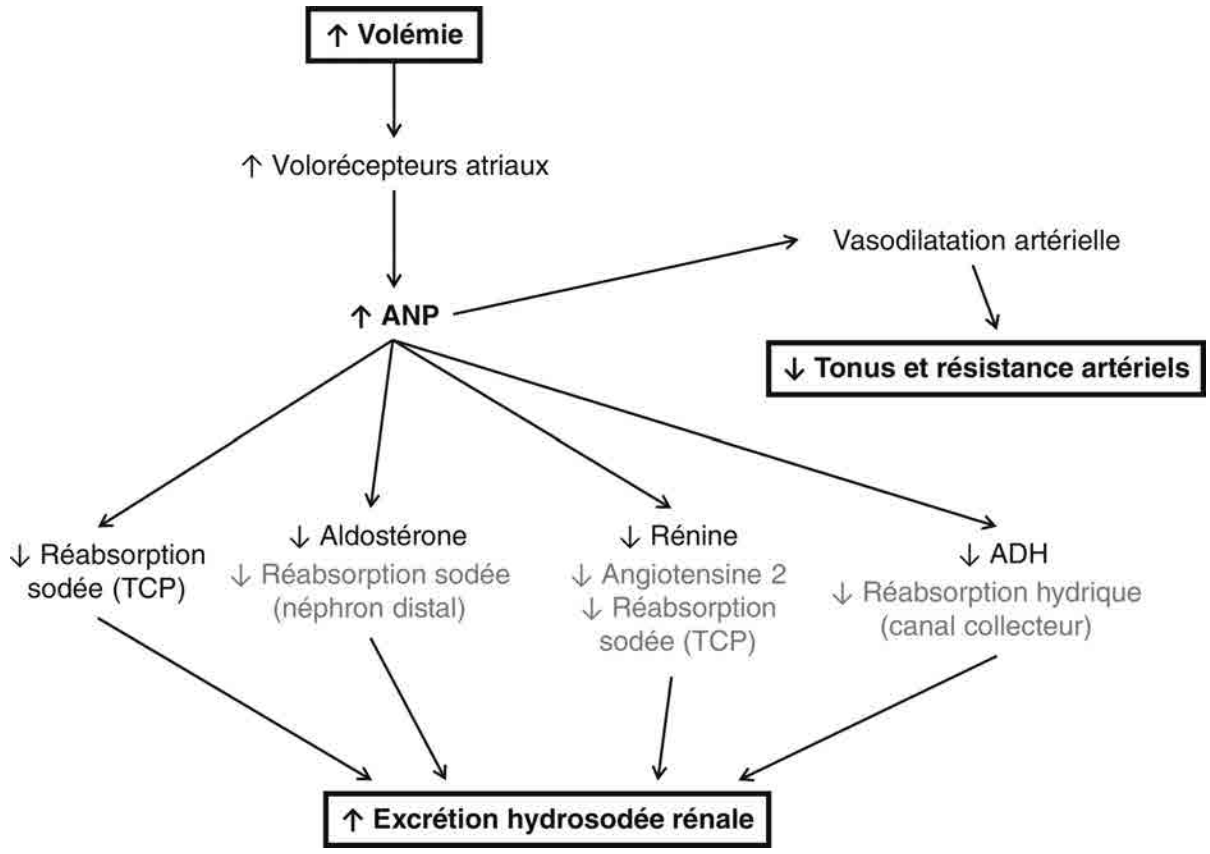


FIG. 4.12 **Rôle du peptide natriurétique atrial (ANP) dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle.**
ADH : *Antidiuretic Hormone* ; TCD : tubule contourné distal ; TCP : tubule contourné proximal.

Rein et contrôle du bilan hydrique

Le contrôle du bilan hydrique résulte à la fois du contrôle des entrées (soif) et de celui des sorties urinaires, c'est-à-dire le contrôle de la quantité d'eau filtrée au niveau glomérulaire et surtout celui de la quantité d'eau réabsorbée au niveau du néphron.

Une hypovolémie importante diminue la pression de perfusion rénale, et ainsi le débit de filtration glomérulaire, donc la quantité d'eau filtrée. La réabsorption du sodium qui résulte de l'hypovolémie augmente l'osmolarité plasmatique. L'hypovolémie (perçue par les volorécepteurs des oreillettes), l'hypotension (perçue par les barorécepteurs aortiques et carotidiens) et l'augmentation de l'osmolarité plasmatique (perçue par les osmorécepteurs hypothalamiques) stimulent la soif et la sécrétion d'ADH. L'ADH entraîne alors la réabsorption d'eau au niveau du canal collecteur (fig. 4.13). L'angiotensine 2 produite en cas d'hypovolémie ou d'hypertension stimule aussi directement la soif et la sécrétion d'ADH, alors que l'ANP produit en cas d'hypervolémie les réprime.

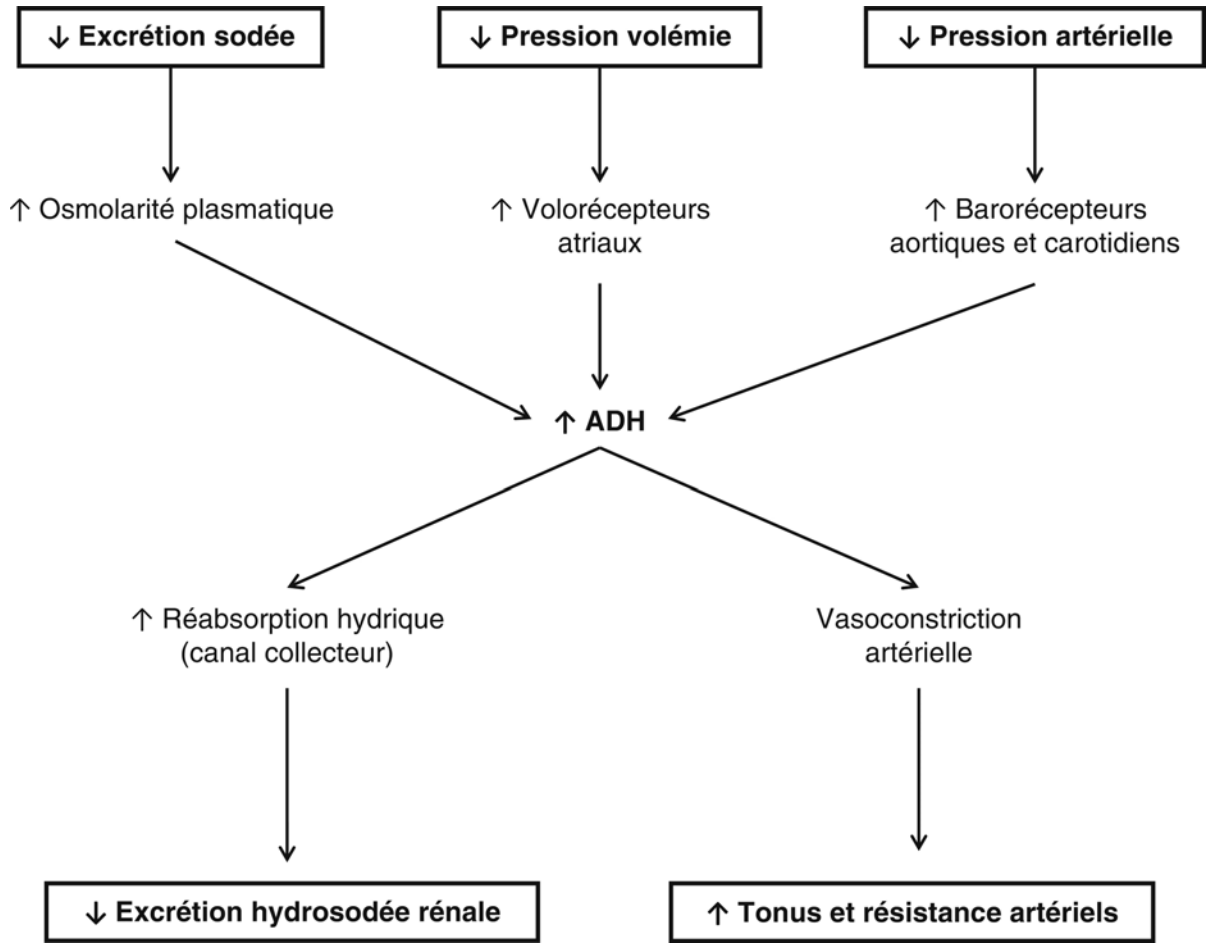


FIG. 4.13 Rôle de l'hormone antidiurétique dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle.
ADH : *Antidiuretic Hormone*.

Rein et contrôle du débit cardiaque et de la vasoconstriction artérielle

L'hypovolémie et l'hypotension diminuent la perfusion rénale, ce qui stimule le système sympathique par le biais des barorécepteurs des artérioles glomérulaires afférentes [60]. L'activité sympathique favorise la rétention hydrosodée, par plusieurs mécanismes déjà vus, mais aussi l'augmentation du débit cardiaque et la vasoconstriction artérielle. L'angiotensine 2 et l'ADH (aussi appelée vasopressine) sont également vasoconstrictrices artérielles, alors que l'ANP est vasodilatateur artériel.

Volémie et sensibilité au sel

Les systèmes de régulation que nous avons inventoriés expliquent l'existence d'une relation pression – natriurèse : toute élévation de la PA est suivie d'une augmentation d'excrétion sodée (par la mise au repos du système sympathique et du système rénine – angiotensine – aldostérone, par l'activation de l'ANP). Cette augmentation de l'excrétion sodée est suivie d'une diminution de la volémie et du débit cardiaque, et donc, si le tonus vasculaire est constant, de la pression artérielle.

Certaines personnes ont une pression artérielle dite sensible au sel : leur pression artérielle s'élève de façon significative (au moins 10 mmHg pour la systolique) dans les heures suivant un apport sodé important. La sensibilité au sel concerne un quart des adultes normotendus ; ces personnes risquent de devenir hypertendues si elles ont des apports sodés excessifs de manière chronique, en raison du remodelage vasculaire induit par l'élévation répétée de la pression artérielle. La sensibilité au sel concerne également la moitié des adultes hypertendus, avec un niveau de pression artérielle plus élevé et un risque augmenté d'HTA résistante.

L'explication classique de la sensibilité au sel est un défaut d'excrétion sodée nécessitant d'élever la pression artérielle de façon plus importante pour excréter une quantité de sel donnée [61]. Mais il est probable que la sensibilité au sel soit également, et peut-être essentiellement, favorisée par une dysfonction endothéliale, compromettant la vasodilatation attendue pour des apports sodés importants (encadré 4.2).

Encadré 4.2

Controverses dans la physiopathologie de la sensibilité de la pression artérielle au sel

Les personnes dont la pression artérielle est sensible au sel n'ont pas de défaut quantifiable d'excrétion du sodium mais leur vasorelaxation artérielle, normalement occasionnée par une charge sodée, est déficiente [62], en raison d'une dysfonction endothéliale [63]. Un des mécanismes de cette dysfonction endothéliale implique le glycocalyx, couche de GAG couvrant l'endothélium dans la lumière vasculaire. Des apports sodés excessifs chargent le glycocalyx en sodium et cet environnement hyperosmolaire n'est pas propice à une bonne fonction endothéliale [64].

Mesures de la pression artérielle

Bernard Vaisse

Selon les données de la Haute autorité de santé (HAS) dans son rapport de septembre 2016 [65], l'hypertension artérielle est définie de manière consensuelle comme une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg mesurée en consultation et persistante dans le temps.

Dépistage et surveillance

Il est recommandé que le médecin généraliste mesure régulièrement la pression artérielle de consultation afin de dépister précocement l'apparition d'une hypertension artérielle et surveiller l'évolution des chiffres tensionnels chez un patient hypertendu. D'autres professionnels de santé peuvent également participer à ce dépistage et à cette surveillance en mesurant la pression artérielle des patients : ce sont les médecins spécialistes, les médecins de santé au travail, les pharmaciens d'officine et les infirmier(e)s.

La constatation des chiffres de pression artérielle supérieurs ou égaux à 140 et/ou 90 mmHg par ces professionnels de santé nécessite que le patient soit orienté vers son médecin traitant.

Principes de la technique de mesure manuelle de la pression artérielle de consultation

Selon les recommandations de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) de 2013 [66] et le rapport de l'HAS de septembre 2016 [65], il convient :

- d'utiliser de préférence un appareil brachial électronique et validé (liste des appareils validés sur le site de l'ANSM), plus précis qu'un appareil auscultatoire ;
- d'effectuer au minimum deux mesures avec un brassard adapté à la circonférence du bras ;
- de mesurer la pression artérielle la première fois aux deux bras ;
- de considérer le bras où la mesure est la plus haute comme le bras de référence ;
- de mesurer également la fréquence cardiaque ;
- d'effectuer les mesures chez un patient en position assise ou allongée au repos durant au moins 3 à 5 minutes dans le calme et sans parler ;
- de rechercher, lors de la mesure initiale et au cours du suivi, une hypotension orthostatique après 1 à 3 minutes au moins en position debout (baisse de la pression systolique ≥ 20 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique ≥ 10 mmHg).

Mesure automatique de consultation

De nombreuses études publiées montrent que la plupart des mesures auscultatoires réalisées en pratique clinique et en consultation sont inexactes. De ce fait, la mesure électronique de la pression artérielle à l'aide d'une technique oscillométrique a été instituée et validée à plusieurs reprises. Ces appareils éliminent bon nombre d'erreurs liées aux mesures auscultatoires non standardisées (dégonflement trop rapide du brassard, arrondissement des résultats, difficulté d'audition des bruits de Korotkoff, etc.).

Un type particulier de mesure de la pression artérielle, appelé **mesure automatique au cabinet médical en l'absence du soignant**, peut être utilisé. Ce type d'appareil est programmé pour prendre automatiquement une série de 3 à 6 mesures sur 4 à 7 minutes et d'en calculer la moyenne. Si cette technique est appliquée correctement, le patient est laissé seul au repos dans une pièce calme [67].

Cet enregistrement permet de diminuer significativement le syndrome de l'effet « blouse blanche ». Cette mesure automatique est fortement corrélée à la moyenne diurne de la pression ambulatoire [68]. La limite supérieure de la mesure automatique de la pression artérielle est de 135/85 mmHg.

Cette méthode est largement utilisée aux États-Unis et notamment dans la récente étude SPRINT [69] qui a démontré le bénéfice d'une baisse de pression artérielle à moins de 120 mmHg en mesure automatique par rapport à un niveau supérieur à 140/90 mmHg sur 9 000 hypertendus nord-américains à haut risque cardiovasculaire (diminution de 30 % du risque composite d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, et baisse de 25 % de la mortalité totale).

Cette méthode est également très utilisée en pratique quotidienne chez les médecins généralistes canadiens, ce qui permet notamment de mieux affiner le niveau de pression artérielle lorsque la MAPA est indisponible ou lorsque l'automesure tensionnelle ne peut pas être ou est mal utilisée : 26 % des cas dans l'étude PASTIS [70].

L'amélioration technique de certains appareils automatiques oscillométriques, initialement destinés à l'automesure à domicile, a permis leur utilisation au cabinet médical. La majorité de ces appareils ne permettent pas toujours de débuter les mesures après une période de repos (3-5 minutes), de répéter les mesures à intervalle régulier et/ou de moyenner les valeurs des mesures réalisées.

Le développement récent de certains appareils dits « professionnels » a permis d'obtenir une mesure oscillométrique, automatique, répétée de la pression artérielle (3 à 5 mesures en général), mesure qualifiée de **mesure automatique de la pression artérielle au cabinet médical** ou ***Automatic Office Blood Pressure* (AOBP)**.

Parmi les appareils les plus populaires, on peut citer : Omron 907 XL™, BP Tru™, Watch BP Office™ [71].

La réalisation de cette AOBP (3 à 5 mesures avec un intervalle de 30-60 secondes) requiert 3 à 7 minutes, ce qui est l'équivalent de deux mesures auscultatoires après 5 minutes de repos puisque cette AOBP ne nécessite pas un repos préalable.

Certains avantages à l'AOBP ont été rapportés dans des études notamment nord-américaines [72] : niveau tensionnel plus bas que celui observé avec la méthode auscultatoire, meilleure corrélation avec la mesure ambulatoire (en particulier avec le niveau de la période diurne), meilleure corrélation avec certaines atteintes organiques (épaisseur intima – média carotidienne, hypertrophie ventriculaire gauche, etc.).

Confirmation du diagnostic d'une hypertension artérielle

Pour la SFHTA [66] et l'HAS [65], il est recommandé de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical, au domicile du patient, afin de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle par automesure tensionnelle ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

Il est nécessaire de confirmer le diagnostic d'hypertension d'artérielle avant d'instaurer un traitement antihypertenseur médicamenteux sauf en cas d'urgence hypertensive ou d'hypertension artérielle sévère (pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg).

En pratique, l'automesure tensionnelle est plus adaptée en soins primaires et favorise la participation du patient dans sa prise en charge. Cependant, la MAPA apporte des informations complémentaires dans certaines situations : exploration d'une variabilité tensionnelle importante, suspicion d'absence de baisse tensionnelle nocturne ou d'une dysautonomie, etc.

La constatation d'une hypertension artérielle en consultation associée à une pression artérielle normale en dehors du cabinet médical (pression artérielle diurne moyenne < 135/85 mmHg) est appelée hypertension artérielle « blouse blanche ».

L'hypertension artérielle « blouse blanche » ne requiert habituellement pas de recours à un traitement antihypertenseur. Elle nécessite une surveillance tensionnelle annuelle ainsi que la mise en œuvre de mesures hygiénodiététiques car le risque de passage à une hypertension artérielle permanente est élevé.

Modalités de l'automesure tensionnelle

- Utiliser un appareil validé et de préférence avec un brassard huméral.
- Former le patient à la technique de l'automesure tensionnelle et si besoin son entourage.
- Prendre des mesures en position assise, au repos avec l'avant-bras posé sur la table.
- Effectuer 3 mesures le matin avant le petit-déjeuner et la prise de médicament, 3 mesures avant le coucher 3 jours de suite (règle des 3) en espaçant les mesures de quelques minutes.
- Demander au patient de noter par écrit les mesures de pression artérielle systolique, diastolique et de la fréquence cardiaque observées.

Les valeurs moyennes de pression artérielle en automesure ou en MAPA diurne correspondant à une hypertension artérielle sont une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 135 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg.

Une méta-analyse comparant les trois techniques de mesure en termes d'efficacité conclut que, comparée à la MAPA, la mesure au cabinet a une sensibilité de 75 % et une spécificité de 75 % pour le diagnostic d'hypertension artérielle alors que l'automesure a une sensibilité de 86 % et une spécificité de 62 % [73]. Ainsi, la mesure au cabinet peut diagnostiquer par erreur une hypertension chez 25 % des patients non hypertendus et l'automesure chez 38 % des patients. En ce qui concerne la spécificité, 25 % des patients hypertendus ont été diagnostiqués à tort par la mesure au cabinet et 14 % avec l'automesure tensionnelle.

Si l'hypertension est confirmée, une consultation d'information et d'annonce doit être réalisée [66].

Apport de l'automesure dans le suivi

Une importante application de l'automesure repose sur la faisabilité de son utilisation au long cours chez le patient hypertendu afin d'adapter le traitement antihypertenseur. Ainsi, dans le *TASMINH2 trial* [74], 72 % des patients ont réalisé au moins 90 % des mesures demandées sur l'année et 83 % étaient suivis dans l'étude TASMINH4 [75] à 12 mois contre 88 % dans le groupe contrôle. Plusieurs recommandations nationales et internationales ont mis en avant cet avantage.

Meilleur contrôle de la pression artérielle

Différentes études et méta-analyses comparant l'efficacité de la prise en charge par automesure *versus* une prise en charge classique ont démontré une réduction de la pression artérielle significative à 6 mois mais diminuant et devenant non significative à 12 mois [76, 77].

Cette efficacité paraît plus importante lorsque l'automesure tensionnelle est associée à d'autres supports (pharmacie, télétransmission, éducation thérapeutique, supports écrits ou par courrier, contacts téléphoniques ou par internet, etc.).

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, l'automesure avec auto-titration du traitement s'accompagne d'un bénéfice tensionnel à 12 mois dans l'étude TASMIN SR [78].

Cette efficacité est associée à une augmentation du nombre de médicaments prescrits, à une diminution de l'inertie thérapeutique et, de manière plus discutée, à une meilleure observance. Ceci est obtenu sans effets secondaires ou anxiété plus fréquents, ni augmentation du nombre de consultations, ni par un suivi plus strict des règles hygiénodiététiques.

Autres critères d'efficacité

Aucune étude n'a permis jusqu'à présent de démontrer d'efficacité sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire. Une amélioration de la qualité de vie par questionnaire est retrouvée dans certaines méta-analyses.

Enfin, il a été démontré un bénéfice en termes de coût/efficacité en utilisant l'automesure par rapport au suivi classique.

Dépistage d'un effet « blouse blanche » et d'une hypertension artérielle masquée sous traitement

L'utilisation de l'automesure tensionnelle sous traitement, en particulier en présence d'une hypertension artérielle non contrôlée, permet de dépister un effet « blouse blanche » particulièrement fréquent [79]. Ceci permet ainsi parfois de diminuer le nombre de médicaments. Inversement, mais moins fréquemment, il est possible de retrouver une hypertension artérielle masquée (automesure tensionnelle élevée alors qu'en consultation, la pression artérielle clinique est normale). Ainsi, près de la moitié des patients est mal classifiée en utilisant la mesure clinique par rapport à l'automesure tensionnelle [77].

Néanmoins, l'automesure, à l'inverse de la MAPA, ne permet pas d'évaluer la pression artérielle nocturne et permet plus difficilement d'estimer la chronothérapie.

Place et indications de la MAPA

La MAPA permet la mesure automatique de la pression artérielle au moyen d'un appareil oscillométrique, le plus souvent sur une période de 24 heures. Les mesures sont effectuées automatiquement et en moyenne toutes les 15 minutes en journée et toutes les 30 minutes la nuit [66]. Cette technique permet de disposer des valeurs moyennes et de bien observer la journée et la nuit. Il est demandé aux patients de garder une activité normale durant l'examen, de tenir un journal en renseignant la période de sommeil, du lever et les événements marquants de la journée.

L'interprétation des mesures obtenues repose sur les valeurs moyennes de 24 heures et des valeurs diurnes et nocturnes. La définition de l'hypertension artérielle avec la MAPA est indiquée dans le tableau 4.4 [66].

Tableau 4.4

Seuils de pression artérielle qui définissent l'hypertension en MAPA [66].

Mesure	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
MAPA des 24 heures	130	80
MAPA de jour	135	85
MAPA de nuit	120	70

Les recommandations anglaises du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) proposent la mesure ambulatoire comme la meilleure méthode pour confirmer une hypertension artérielle [73].

Apport de la MAPA dans le suivi du patient hypertendu

Un intérêt spécifique de la MAPA dans le suivi du patient hypertendu est d'identifier un potentiel effet « blouse blanche », qui concernerait près d'un tiers des patients traités [78], et de dépister l'HTA non contrôlée masquée, qui pourrait concerner également 30 à 60 % des patients hypertendus traités apparemment contrôlés en mesure clinique [72, 80, 81, 82]. L'utilisation de la MAPA permettait de reclassifier comme HTA contrôlée près de 17 % de patients supplémentaires, faisant passer le contrôle tensionnel de 37 à 54 % chez le sujet hypertendu de plus de 60 ans [83].

Plusieurs études ont montré une amélioration du contrôle tensionnel par la pratique de la MAPA *versus* la mesure clinique seule dans le suivi du patient hypertendu, en autorisant une meilleure adaptation des thérapeutiques antihypertensives au profil tensionnel du patient sur les 24 heures [83].

Une étude comparant la MAPA à la mesure clinique dans le suivi des patients hypertendus a ainsi montré une réduction significative des prescriptions de traitements antihypertenseurs pour un contrôle tensionnel et une atteinte des organes cibles comparable à 6 mois grâce à l'utilisation de la MAPA [84]. Sur le plan pharmacoéconomique, cette stratégie se révélait financièrement équivalente malgré le coût additionnel de la MAPA.

Il est désormais bien démontré que les PA mesurées en MAPA chez le sujet hypertendu traité sont mieux corrélées à la survenue d'atteintes d'organes cibles et à la morbimortalité cardiovasculaire et ce, de façon indépendante des PA obtenues au cabinet médical [85]. Une méta-analyse portant sur plus de 23 800 patients hypertendus a montré que la PA diurne mesurée en MAPA n'était plus significativement associée à la

morbimortalité cardiovasculaire après ajustement sur la PA nocturne [80]. En revanche, la PA nocturne reste un facteur de risque significatif de complications cardiovasculaires après ajustement sur la PA diurne. La valeur pronostique indépendante de la MAPA semble donc essentiellement liée à sa capacité d'analyse des PA nocturnes.

Stratégie pratique pour le praticien

En 2018, la mesure manuelle de la pression artérielle par le praticien en consultation demeure un outil de dépistage d'une éventuelle hypertension artérielle. En revanche, l'affirmation du diagnostic d'hypertension artérielle permanente doit être portée par une mesure automatique en dehors du cabinet médical :

- par la pratique d'une automesure tensionnelle (AMT) au domicile du patient avec un appareil validé et une méthodologie précisée par le professionnel de santé (règle des 3) ; actuellement, il existe en France 4 millions d'appareils d'automesure tensionnelle et 12 millions d'hypertendus traités ;
- par une MAPA dont la mise en œuvre est moins pratique que l'AMT mais qui a le mérite d'enregistrer la pression artérielle pendant 24 heures (valeur pronostique importante de la pression artérielle ambulatoire nocturne) ; la MAPA sera privilégiée :
  - pour la recherche d'une HTA masquée pendant l'activité professionnelle,
  - pour l'évaluation de l'efficacité sur le nycthémère des médicaments en cas d'HTA sévère nécessitant une plurithérapie,
  - chez le sujet diabétique (HTA masquée plus fréquente : 30 à 40 % des cas),
  - chez le sujet dysautonomique pour détecter une variabilité tensionnelle importante ;
- en cas d'automesure non ou mal réalisée (sujet anxieux notamment) et/ou en cas d'impossibilité d'une MAPA, la mesure automatique de consultation permet de préciser le niveau tensionnel du patient, d'éliminer l'effet « blouse blanche » et de se rapprocher du niveau tensionnel ambulatoire de jour. La mesure automatique, fréquemment réalisée en médecine générale aux États-Unis et au Canada, devrait se développer dans les années futures. Elle nécessite un local adapté afin de permettre un repos de quelques minutes du patient dans un endroit calme avant la consultation médicale.

La Société européenne d'hypertension artérielle et la Société française d'hypertension artérielle (CFLHTA) vont prochainement mettre à jour leurs recommandations sur la mesure tensionnelle et, dans le sens de ce que fait dire Marcel Pagnol à Marius : *« laisse un peu mesurer les autres ! »*.

Atteinte des organes cibles

Modifications de la structure et de la fonction du myocarde dans l'hypertension artérielle

Philippe Gosse, Antoine Cremer

L'hypertension artérielle entraîne des modifications importantes dans la structure et la fonction du myocarde du ventricule gauche (VG). Ces modifications ont longtemps été considérées comme une adaptation du muscle cardiaque à l'élévation de la pression artérielle (PA) et de la post-charge. Aujourd'hui, il est clair que ces modifications ne se limitent pas à la réaction hypertrophique des cardiomyocytes, telle que constatée chez les athlètes, mais font intervenir des remaniements importants de l'ensemble du tissu myocardique et de sa vascularisation qui, finalement, retentissent négativement sur la fonction cardiaque. L'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) apparaît aujourd'hui comme un marqueur puissant et indépendant du risque cardiovasculaire et peut-être comme un critère intermédiaire puisque sa régression s'accompagne d'une amélioration du pronostic.

Hypertrophie ventriculaire gauche de l'hypertendu [86]

L'augmentation de la contrainte pariétale liée à l'HTA provoque une réaction hypertrophique des cardiomyocytes. Le degré d'hypertrophie est modulé par de nombreux facteurs : génétique, alimentaire (sel), hormonaux (catécholamines, angiotensine 2, aldostérone, etc.). Mais ce qui fait le caractère pathologique de l'hypertrophie du ventricule gauche de l'hypertendu est sans doute lié d'une part au développement excessif du secteur interstitiel avec une fibrose diffuse favorisée, en particulier par la stimulation du système rénine – angiotensine – aldostérone et, d'autre part, au développement insuffisant de la microcirculation coronarienne. Ces anomalies retentissent sur la fonction systolique et le remplissage du ventricule gauche. L'hyperaldostéronisme primaire s'accompagne d'un surrisque d'hypertrophie du ventricule gauche et doit être évoqué en cas d'hypertrophie du ventricule gauche paraissant disproportionnée avec le niveau et la durée d'évolution de l'hypertrophie du ventricule gauche [87].

La détection de l'hypertrophie ventriculaire gauche permet de classer le patient dans une population à haut risque cardiovasculaire.

- L'électrocardiogramme fait partie des examens réalisés systématiquement chez les hypertendus. Il permet une détection de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec des critères qui sont en général spécifiques mais malheureusement insuffisamment sensibles. De nombreux critères de voltage ont pu être proposés dans le passé. La simple mesure de l'onde R en AVL permet déjà de suspecter la possibilité d'une hypertrophie ventriculaire gauche lorsqu'elle dépasse 6 m (sensibilité : 60 %, spécificité : 76 %) [88]. L'indice de Cornell (RaV + SV3 + 8mvolt si sexe féminin) supérieur à 28 est aussi un indice sensible et spécifique. Le classique Sokolow manque de sensibilité (tableau 4.5). L'existence d'anomalies diffuses de la repolarisation confère un risque supplémentaire. Elles peuvent exister en l'absence de lésion significative sur les troncs coronaires et témoigner d'anomalie de la microcirculation et/ou d'une fibrose importante [89].

Tableau 4.5

Sensibilité et spécificité de différents critères ECG d'HVG et de différents seuils en comparaison à la détection échocardiographique d'une HVG et à la prédiction des événements cardiovasculaires dans la cohorte bordelaise d'hypertendus [88].

	HVG échographie		Complications		Population concernée (%)
	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	
RaVL 4 mm	78	53	78	39	56
RaVL 6 mm	59	76	56	59	36
RaVL 8 mm	38	87	36	76	21
RaVL 9 mm	27	91	26	83	14
RaVL 10 mm	18	94	18	89	9
Sok 35 mm	10	92	8	91	7
Sok 38 mm	6	96	4	96	3
Cornell F20 mm, M 28 mm	12	93	12	90	8
Cornell product 2 440 mm × ms	13	93	11	91	9

- L'échocardiographie est certainement une méthode plus sensible et aussi plus spécifique. Elle permet par ailleurs d'apprécier la fonction cardiaque. L'hypertrophie ventriculaire gauche doit être affirmée sur l'augmentation de la masse ventriculaire gauche. Celle-ci doit être indexée soit par la surface corporelle, soit sans doute mieux chez les patients en surpoids, par la taille élevée à la puissance 2,7. Pour ce dernier mode d'indexation, le seuil de 50 $g/m^{2,7}$ est aujourd'hui bien validé.
- L'IRM cardiaque est certainement la méthode la plus sensible et la plus spécifique pour dépister l'hypertrophie ventriculaire gauche mais aussi pour évaluer les qualités du muscle cardiaque (ischémie, fibrose) et sa valeur fonctionnelle mais, pour des raisons évidentes, elle n'est aujourd'hui réalisée que dans le cadre d'études ou lorsque l'hypertrophie ventriculaire gauche paraît trop importante pour n'être expliquée que par l'HTA.

L'hypertrophie ventriculaire gauche d'hypertendus peut régresser sous traitement hypertenseur. Cette régression s'accompagne d'une amélioration du pronostic, ce qui positionne la masse ventriculaire gauche comme possible critère de substitution aux études de morbimortalité. Cependant, au niveau individuel, il n'est pas recommandé de réaliser des échocardiographies itératives pour surveiller l'évolution de la masse ventriculaire gauche car l'échocardiographie n'est pas suffisamment reproductible pour permettre une surveillance fiable des patients. Cependant, si un jour l'IRM myocardique devenait beaucoup plus accessible et moins onéreuse, il est possible d'imaginer qu'un suivi de la masse ventriculaire gauche puisse avoir un intérêt. Il faudrait bien sûr le confirmer.

Fonction ventriculaire gauche de l'hypertendu

Il a longtemps été considéré que l'hypertrophie ventriculaire gauche permettait à l'hypertendu de garder une bonne fonction systolique. Effectivement, lorsque l'on observe la fraction d'éjection de ces patients, elle est souvent normale. Si l'HTA est indiscutablement un facteur d'insuffisance cardiaque, il s'agit souvent d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Cependant, à présent que nous disposons d'indices plus fiables pour apprécier la fonction systolique du ventricule gauche, cette vision est remise en question. En effet, le raccourcissement longitudinal du ventricule gauche, apprécié par la mesure du *strain*, est fréquemment altéré chez les hypertendus et, parfois, de façon très importante. Ceci peut sans doute expliquer une bonne part des tableaux d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Le *strain* global longitudinal apparaît aujourd'hui comme beaucoup plus fiable que la fraction d'éjection pour évaluer la fonction systolique du ventricule gauche [90]. Si une échocardiographie doit être réalisée chez un hypertendu, la mesure de cet indice doit désormais faire partie du résultat.

L'HTA perturbe aussi la part dite « diastolique » de la fonction ventriculaire gauche. Plusieurs anomalies peuvent contribuer à ralentir et à limiter le remplissage du ventricule gauche de l'hypertendu : le ralentissement de la relaxation du myocarde, l'augmentation de la rigidité de la chambre ventriculaire du fait de l'hypertrophie, et la diminution de la compliance pariétale du fait de la fibrose. Ces anomalies réduisent le remplissage rapide et imposent à la systole atriale une participation plus importante. La conséquence en est une dilatation de l'oreillette qui augmente les risques de fibrillation atriale.

Au total, l'insuffisance cardiaque de l'hypertendu connaît souvent plusieurs mécanismes intriqués : altération de la fonction systolique, mais souvent avec une fraction d'éjection préservée, anomalie du remplissage ventriculaire, troubles du rythme atrial, diminution de la réserve coronaire ou véritable coronaropathie.

Évolution sous traitement

Le traitement hypertenseur permet de faire régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ceci a été l'objet de multiples études faites avec l'échocardiographie et, plus récemment, avec l'IRM. Les méta-analyses de ces études ont souvent mis en avant l'efficacité des bloqueurs du système rénine – angiotensine par rapport aux autres classes thérapeutiques. Cependant, les résultats de ces méta-analyses doivent être pris avec beaucoup de précautions étant donné les biais de publications et la grande hétérogénéité des essais publiés. Il y a en fait très peu d'études suffisamment puissantes pour comparer réellement deux classes d'antihypertenseurs, et celles publiées ne sont pas toujours à l'avantage des bloqueurs du système rénine – angiotensine [91]. De toute façon, les patients avec hypertrophie ventriculaire gauche ont le plus souvent besoin d'une association thérapeutique et non d'une monothérapie. Au stade de la bithérapie, l'association bloqueur du système rénine – angiotensine avec un diurétique thiazidique est sans doute la plus efficace [92]. Quelles que soient les thérapeutiques utilisées, le premier objectif reste le bon contrôle des chiffres tensionnels [93].

Il y a encore assez peu d'études sur la relation entre régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et pronostic. Les travaux publiés sont en faveur d'un bénéfice de la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur le pronostic [94]. Ceci mérite encore d'être confirmé avec de plus larges études mais permet de penser que les études de régression d'hypertrophie ventriculaire gauche pourraient éventuellement remplacer celles de morbimortalité (longues et coûteuses) dans la recherche des stratégies thérapeutiques les plus efficaces pour protéger les hypertendus.

En pratique

La recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche fait partie du bilan de tout hypertendu. Pour le moment, seul l'ECG est reconnu universellement comme examen devant être absolument systématique. Il faut donc utiliser des critères d'hypertrophie ventriculaire gauche suffisamment sensibles, quitte à perdre un peu en spécificité, pour ne pas méconnaître le surrisque cardiovasculaire qu'entraîne l'hypertrophie

ventriculaire gauche. L'échocardiographie est souvent pratiquée chez les hypertendus même si nous n'avons pour le moment aucune preuve que sa réalisation systématique améliore effectivement la prise en charge de ces patients. Quoi qu'il en soit, si cet examen est réalisé, il doit aujourd'hui comporter les éléments susceptibles de guider la prise en charge de ces patients et d'apprécier le risque futur : mesure de la masse ventriculaire gauche indexée, fonction systolique appréciée par le stress global longitudinal, volume de l'oreillette gauche lié au risque de fibrillation atriale, diamètre de l'aorte ascendante et abdominale lié au risque de dissection et d'anévrisme. L'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche doit conduire à une exigence accrue dans la réduction du risque cardiovasculaire de l'hypertendu. Cela suppose une détection des HTA secondaires et en particulier des hyperaldostéronismes primaires qui relèveront d'un traitement spécifique, une prise en charge de tous les facteurs de risque cardiovasculaires et, sans doute, des objectifs tensionnels plus ambitieux, comme le suggère l'étude SPRINT [95].

Le rein, organe cible de la maladie hypertensive

Jean Ribstein, Laetitia Zerkowski, Pierre Fesler

L'atteinte des organes cibles de l'hypertension artérielle qualifie la maladie hypertensive et sa sévérité au-delà des seules valeurs manométriques. L'atteinte rénale est définie par une altération du débit de filtration glomérulaire et/ou une albuminurie. Dans le registre français de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale [96], la néphropathie hypertensive représente un quart des cas incidents. Ce taux, identique à celui de la néphropathie diabétique, augmente depuis des années. Il faut noter que le diagnostic de néphroangiosclérose (fig. 4.14) est habituellement porté sur quelques arguments indirects, plus rarement documenté sur biopsie que celui de glomérulosclérose diabétique.

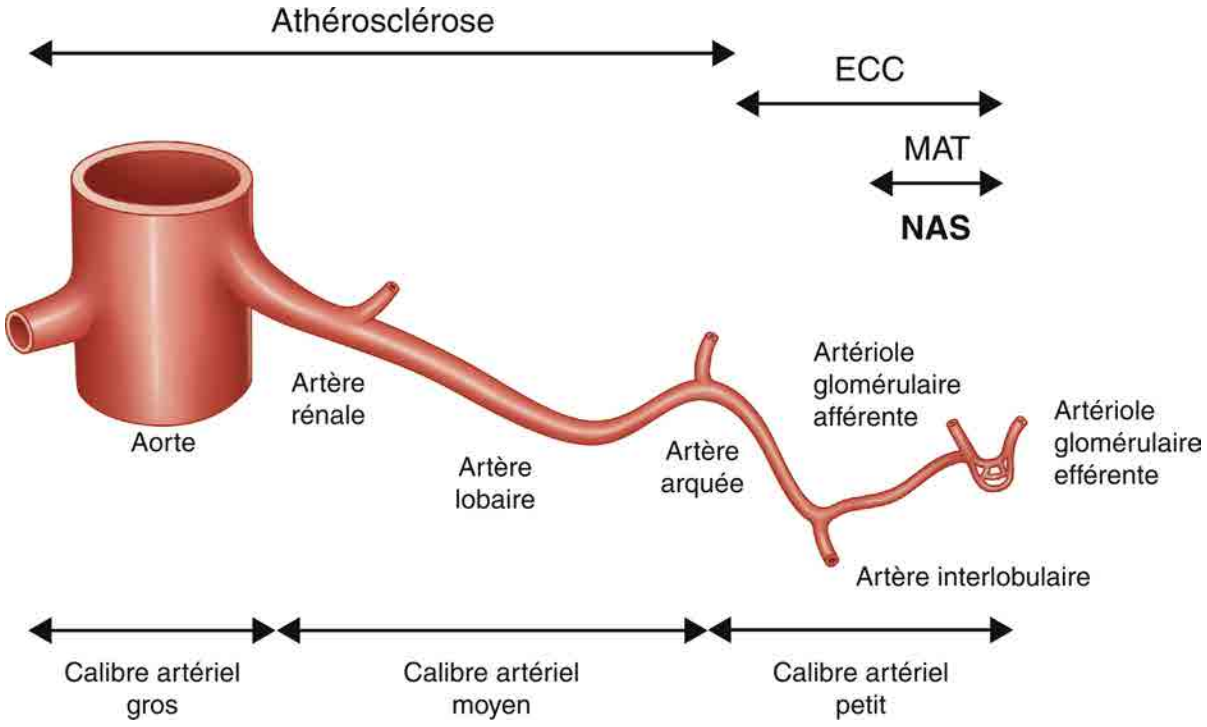


FIG. 4.14 Localisation des lésions artérielles et artériolaires rénales associées à l'hypertension artérielle.
ECC : embolies de cristaux de cholestérol ; MAT : microangiopathie thrombotique (en cas d'hypertension artérielle maligne) ; NAS : néphroangiosclérose. Dessin : Eléonore Lamoglia.

D'un autre côté, la maladie rénale constitue la cause la plus fréquente d'HTA « secondaire » et une dysfonction rénale altérant la natriurèse de pression est quasi nécessaire à la pérennisation de toute HTA, quelle qu'en soit la cause [97-99].

Le caractère essentiel et bidirectionnel du lien entre rein et HTA participe de la difficulté à appréhender, en théorie comme en pratique, l'atteinte rénale du sujet hypertendu.

De quoi la néphroangiosclérose est-elle le nom ?

Le terme néphrosclérose – littéralement : durcissement du rein – renvoie à un état où domine la fibrose. Volhard et Fahr l'ont introduit en 1914 en proposant de classer la maladie de Bright (de nos jours maladie rénale chronique) en dégénérative (néphrose), inflammatoire (néphrite) ou artériosclérotique. La néphrosclérose était dite simple (lésions des artères interlobulaires et artérioles afférentes sur HTA de longue date) ou combinée (atteinte rénale et neurorétinienne sur HTA majeure évolutive). Dans un deuxième temps, Fahr proposait de distinguer une néphrosclérose bénigne compensée (faite des seules lésions vasculaires) d'une néphrosclérose sévère décompensée (avec lésions de glomérulosclérose, qu'il attribuait pour partie à un processus inflammatoire). Cliniquement, Volhard distinguait une HTA pâle avec vasoconstriction artériolaire diffuse et insuffisance rénale évolutive, et une HTA rouge avec anomalie de la distensibilité artérielle, sans symptôme jusqu'à la survenue d'accidents vasculaires.

De plus, Volhard et Fahr notaient que la néphrosclérose pouvait être primitive et ne prenaient pas parti dans le débat opposant les conceptions rénocentriques (Johnson) et systémiques (Gull et Sutton). De façon générale, la néphrosclérose a été considérée par la suite comme une néphropathie secondaire à l'HTA, le plus souvent associée à d'autres atteintes d'organes cibles. Mais sa spécificité est restée problématique car elle peut être observée chez un sujet normotendu, avec glomérulopathie identifiée ou sans néphropathie avérée. De fait, la néphrosclérose est probablement multifactorielle. À un stade avancé d'insuffisance rénale, la biopsie ne permet pas, le plus souvent, d'identifier la maladie initiale. Et chez un sujet sain (donneur de rein ou mort accidentellement), la prévalence de la néphrosclérose (définie par la présence d'au moins deux des lésions d'artériosclérose, glomérulosclérose, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire) est liée au vieillissement – sans préjuger ici de la part respective d'une sénescence « naturelle » et d'une exposition durable à des facteurs délétères, identifiés ou non.

Étiqueter néphrosclérose hypertensive/néphroangiosclérose non maligne une réduction du débit de filtration glomérulaire, une élévation des « résistances » parenchymateuses rénales en doppler, ou un aspect isolé de néphrosclérose en biopsie chez un sujet hypertendu de longue date est une simplification abusive, qui empêche entre autres une appréciation fiable de la fréquence des complications rénales spécifiquement liées à l'HTA essentielle. Les registres de traitement de l'insuffisance rénale terminale estiment l'incidence des cas liés à l'HTA entre 1/6 000 (Europe) et 1/2 000 (États-Unis). Avant l'ère des traitements efficaces, sur 500 hypertendus « primitifs » suivis par Perera jusqu'au décès (~ 20 ans), un patient sur cinq souffrait de rétention azotée et un sur dix mourait d'urémie. Un demi-siècle plus tard, sur environ 100 000 hypertendus apparemment « essentiels » de la Kaiser Permanente en Californie, moins d'un sur cent parvient au stade d'insuffisance rénale terminale. Même si, dans cette cohorte comme les suivantes, il existe clairement un gradient entre niveau tensionnel basal et survenue ultérieure d'insuffisance rénale terminale, l'incidence des événements rénaux au cours des essais thérapeutiques récents est inférieure à 5/1 000, 10 à 100 fois moindre que celle des événements cardiaques ou cérébraux. La réduction de l'incidence des accidents cardiovasculaires liée aux progrès réalisés dans leur prise en charge et leur prévention explique en partie le paradoxe d'une augmentation continue de l'insuffisance rénale (et cardiaque) attribuée à l'HTA [100-105].

Caractérisation de la néphroangiosclérose

La définition de la néphroangiosclérose est en principe anatomique.

- La néphroangiosclérose **maligne** s'inscrit dans le cadre d'une HTA sévère avec atteinte marquée des organes cibles et évolution dramatique en l'absence de réduction tensionnelle. Actuellement rare du fait de la diffusion des traitements antihypertenseurs, elle survient plutôt chez un homme jeune, tabagique, hypertendu méconnu et/ou négligé, et peut révéler une HTA secondaire. L'atteinte rétinienne (exsudats, hémorragies, œdème papillaire) qui l'identifie objective la faillite de l'autorégulation au niveau des artérioles de résistance. Il peut s'y ajouter une insuffisance cardiaque gauche aiguë, un œdème cérébral, une microangiopathie thrombotique. Dans ce contexte, la constatation d'une insuffisance rénale progressive sur quelques semaines avec protéinurie de degré variable et activation constante du système rénine – angiotensine évoque ce diagnostic, avant même la biopsie qui la définit – exsudation et nécrose fibrinoïde artériolocapillaires, prolifération intimale artériolaire oblitérante, ischémie glomérulaire.
- L'aspect typique, non pathognomonique, de la néphroangiosclérose **non maligne** est fait de :

– fibrose intimale, épaississement médial artériel, dépôts hyalins artériolaires ;
– lésions glomérulaires focales (membrane basale épaissie et ridée, effacement des pédicelles en microscopie électronique), glomérulosclérose globale ou segmentaire ;
– atrophie tubulaire et fibrose interstitielle proportionnelles.

Une forme afro-américaine de néphroangiosclérose peut être mise à part. Chez un hypertendu nord-américain, l'origine africaine plutôt que caucasienne rend l'atteinte rénale huit fois plus fréquente, plus précoce, hors contexte athéromateux. En biopsie, l'artériolosclérose est marquée, les lésions glomérulaires sont importantes (glomérulosclérose globale « solidifiée » ou segmentaire, touchant seulement une partie du bouquet capillaire). Chez un sujet caucasien, à même niveau tensionnel et protéinurique, les lésions artériolaires sont moindres, la glomérulosclérose globale de type obsolescent.

Les études de néphroangiosclérose non maligne montrent peu de corrélations entre niveau tensionnel et lésions vasculaires, ainsi qu'entre lésions vasculaires et glomérulaires et, donc, l'ambiguïté du terme néphrosclérose hypertensive. Tracy a identifié la fibroplasie intimale comme la lésion la plus spécifique de néphroangiosclérose et montré qu'elle peut précéder la survenue de l'HTA et qu'elle est majorée chez des Sud-Américains migrant aux États-Unis par rapport aux natifs [106]. Deux types de glomérulosclérose liés au vieillissement ont été proposés : par ischémie et par perte d'autorégulation (majoré par l'HTA) (fig. 4.15).

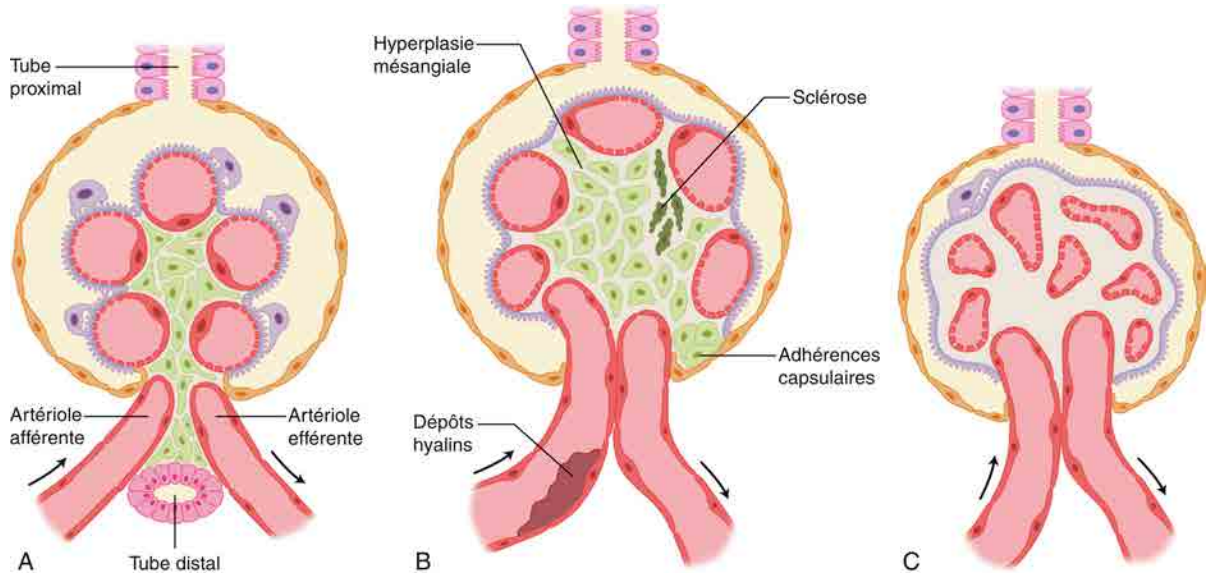


FIG. 4.15 Lésions artériolaires et glomérulaires de néphroangiosclérose.
A. Glomérule normal, artérioles afférente et efférente normales. B. Atteinte glomérulaire segmentaire (une partie du glomérule) et focale (certains glomérules seulement) avec hyperplasie mésangiale, sclérose, adhérences capsulaires par perte d'autorégulation afférente, avec dépôts hyalins. C. Atteinte ischémique avec collapsus d'anses capillaires par hyperplasie myo-intimale sténosante préglomérulaire. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Le pronostic d'une néphroangiosclérose non maligne avérée (biopsiée) n'est pas bénin : un événement rénal ou cardiovasculaire éventuellement mortel survient chez 1 sujet sur 2 à 5 ans et 2 sur 3, voire 3 sur 4 à 10 ans dans le suivi de plusieurs cohortes européennes.

Facteurs de risque d'un déclin fonctionnel rénal chez l'hypertendu

■ Les **facteurs hémodynamiques** ont été incriminés en premier lieu. Des observations anciennes (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*) ont suggéré qu'au-delà d'un seuil (PA systolique 140 mmHg), la fonction rénale décline avec l'âge, hors toute néphropathie. Récemment, ce déclin apparaît plutôt lié à la rigidité artérielle (et à la pression différentielle ou centrale en mesure directe). Quelques travaux ont suggéré un lien avec la variabilité tensionnelle [106, 107].

- Au-delà de l'opposition binaire (rein coupable/victime de l'HTA), l'apparition et la progression d'une insuffisance rénale par néphroangiosclérose semblent surtout liées à des facteurs de **vulnérabilité rénale**.
- Une origine **génétique** de cette vulnérabilité est suggérée par les particularités de la néphrosclérose afro-américaine, notamment l'agrégation familiale (clairement indépendante de facteurs socio-économiques) : il a été ainsi noté une association entre lésions vasculaires et variants des gènes *MYH9* et surtout *APOL1*, sans que les mécanismes sous-jacents soient précisément identifiés. D'autres déterminants génétiques (liés au système rénine par exemple) pourraient avoir un rôle [102].
- Une **réduction du capital néphronique** pourrait être un autre déterminant constitutif de l'HTA et de l'atteinte rénale. Le nombre de néphrons, qui varie d'un facteur 10 ou plus entre populations et entre individus (du fait de facteurs pré/périnataux, génétiques ou acquis), est corrélé avec la densité de glomérules hypertrophiés. Chez l'adulte sain candidat au don de rein, la réduction du débit de filtration glomérulaire est corrélée avec la réduction du capital néphronique et pas avec le degré de néphrosclérose ajusté sur l'âge.
- La glomérulosclérose du **vieillissement**, plutôt globale et focale (touchant l'ensemble du bouquet capillaire et une fraction des glomérules seulement), de type obsolescent, majorée par l'HTA, est attribuée à la perte d'un nombre critique de podocytes [105].
- Indépendamment de la coexistence d'un diabète sucré, l'importance des déterminants **nutritionnels et métaboliques** dans la vulnérabilité rénale semble majeure :
  - obésité et/ou syndrome métabolique avec insulinorésistance, hyperleptinémie, réaction inflammatoire du tissu adipeux, hyperfiltration glomérulaire, raréfaction microvasculaire ;
  - apport sodé excessif avec impact sur les réactions immunitaires ;
  - hyperuricémie (simple témoin d'une hypoperfusion rénale relative ou toxique *per se*).

De façon générale, les déterminants du risque cardiovasculaire – comme le tabagisme – sont aussi ceux du risque rénal.

Prise en compte du risque rénal chez le sujet hypertendu

La maladie rénale chronique – définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2 et/ou une albuminurie au moins égale à 3 mg/mmol de créatinine – touche plus d'un adulte sur 10 dans la population générale. Les sociétés savantes et autorités de santé recommandent de la détecter chez le sujet hypertendu. Il est fréquent, et fréquemment erroné, de l'attribuer à une néphroangiosclérose non maligne sur des critères cliniques et biologiques simples. Dans plusieurs séries avec biopsie, ce diagnostic n'a été confirmé qu'une fois sur deux. Un diagnostic alternatif – néphropathie primitive non suspectée, séquelle de néphroangiosclérose maligne d'évolution interrompue par la mise en place d'un traitement antihypertenseur, néphropathie ischémique athéromateuse par maladie rénovasculaire ou embolies de cholestérol (*cf.* fig. 4.14) – peut avoir des implications thérapeutiques particulières.

La constatation d'une atteinte rénale chez un patient hypertendu a pour première conséquence une augmentation du risque cardiovasculaire, qui justifie à elle seule une réduction tensionnelle stricte. Le bénéfice rénal d'une cible tensionnelle systolique inférieure à 140 mmHg n'est pas démontré dans des essais durant moins de 4 ans (essais MDRD, REIN-2, AASK, SPRINT). Une réduction tensionnelle s'accompagne volontiers d'une majoration de la créatininémie, mais l'expérience acquise dans le diabète sucré suggère qu'une baisse initiale du débit de filtration glomérulaire est souvent associée à une protection rénale à long terme. Une cible inférieure (130 mmHg, voire 120 mmHg dans les conditions de mesure de SPRINT ?) pourrait être justifiable en cas de protéinurie. Les inhibiteurs du système rénine semblent modérément supérieurs aux autres antihypertenseurs en cas de protéinurie, mais n'ont pas interrompu le déclin rénal progressif dans le seul essai dédié à la néphrosclérose (AASK).

Au cours des dernières décades, le tiers hypertendu de la population adulte a bénéficié d'une réduction notable d'accidents vasculaires et en même temps souffert d'une augmentation soutenue d'insuffisances rénale et cardiaque. Constater une anomalie de la filtration glomérulaire et/ou de l'excrétion urinaire d'albumine chez un sujet hypertendu requiert à la fois une évaluation précise de l'atteinte rénale et des facteurs du risque cardiovasculaire/rénal, et une normalisation tensionnelle stricte à titre préventif – cardiovasculaire toujours, rénal aussi en cas de protéinurie marquée notamment. Faute de mieux, le terme de néphropathie hypertensive désigne (sans grande précision) le statut de maladie rénale chronique au

cours d'une HTA apparemment essentielle, celui de néphro(angio)sclérose ne devrait être utilisé qu'après biopsie faute de biomarqueur établi. La survenue d'un déclin fonctionnel rénal est liée au niveau tensionnel (indirectement sauf en cas d'HTA maligne) et à des facteurs de vulnérabilité rénale, souvent imprécis (statut oxydatif/inflammatoire lié éventuellement à une obésité ou un excès d'apport sodé) ou invérifiables (capital néphronique).

Hypertension artérielle, facteurs de risque et déclin cognitif

Jean-Jacques Monsuez

L'évolution démographique, marquée par le vieillissement de la population et l'allongement régulier de l'espérance de vie, a augmenté de façon considérable le nombre de sujets âgés atteints de troubles cognitifs et de démences. Les facteurs de risque cardiovasculaires, et en premier lieu l'hypertension artérielle, majorent considérablement le risque de voir se développer ultérieurement des troubles cognitifs ou une démence. Ce sont aussi les principales cibles sur lesquelles la prévention du déclin cognitif peut agir [108-110].

Démences vasculaires

Si les démences survenant à un âge avancé de la vie étaient initialement considérées comme des affections dégénératives (maladie d'Alzheimer), il est apparu à partir des années 1970 qu'un certain nombre d'entre elles survenaient chez des patients ayant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, qu'ils se soient manifestés cliniquement [111] ou qu'ils soient restés asymptomatiques [112]. Les malades atteints de ces démences qualifiées de vasculaires se distinguaient des autres par leur âge plus jeune, leur atteinte pluriartérielle souvent associée et la présence de facteurs de risque cardiovasculaires plus marqués, en particulier l'HTA. Le concept s'est ensuite étendu aux malades atteints de troubles cognitifs sans antécédent d'accident vasculaire cérébral mais dont l'imagerie en résonance magnétique (IRM) cérébrale montrait la présence de lésions sous-corticales particulières : hypersignaux de la substance blanche (fig. 4.16), lacunes et micro-hémorragies [113].

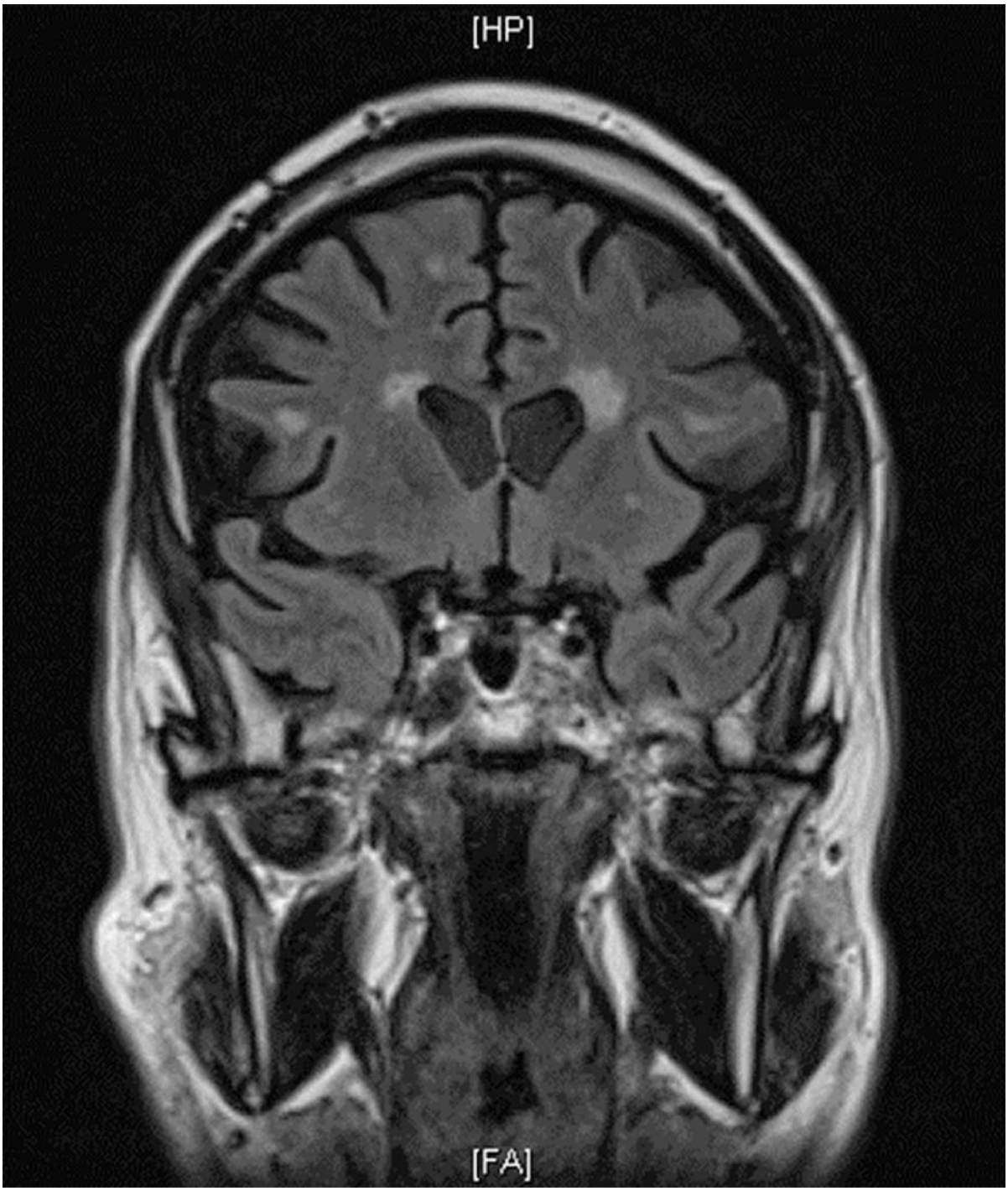


FIG. 4.16 **Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et sous-corticale frontale droite en IRM, séquence T2, flair.**

L'étape suivante a été marquée par la constatation que ces lésions de la substance blanche sous-corticale étaient beaucoup plus répandues dans la population âgée que les démences elles-mêmes, en particulier chez les hypertendus [114, 115], mais qu'elles étaient souvent associées à des troubles cognitifs mineurs et à la maladie d'Alzheimer, ce qui aboutissait au paradoxe qu'un critère distinctif des démences vasculaires était aussi retrouvé dans la maladie d'Alzheimer, non vasculaire. En fait, plusieurs travaux ont ensuite constaté que des antécédents d'accident vasculaire cérébral et/ou des micro-infarctus cérébraux constituaient aussi un facteur de risque de maladie d'Alzheimer, de sa survenue prématurée et d'une évolutivité plus rapide [116-120]. On a aussi mis en évidence la coexistence fréquente de lésions anatomopathologiques des deux formes de démence [121] et des troncs physiopathologiques communs ou autoaggravants dans les deux

variétés [122]. Enfin, une corrélation a pu être établie dans plusieurs études épidémiologiques entre le risque de survenue ultérieure d'une maladie d'Alzheimer et la présence d'une hypertension artérielle et/ou de facteurs de risque cardiovasculaire à l'âge adulte [123, 124].

Si bien qu'au concept de démence vasculaire, défini par des critères distinctifs précis [125], s'est actuellement substitué un *continuum* entre les deux principales formes de démence du sujet âgé, maladie d'Alzheimer « pure » (sans composante vasculaire) et démence vasculaire « pure » (uniquement liée à des épisodes d'accident vasculaire cérébral), où le risque et la précocité de survenue de la maladie d'Alzheimer ainsi que sa sévérité évolutive sont favorisés par la présence d'une athérosclérose ou de facteurs de risque cardiovasculaire [126]. Cette conception physiopathologique nouvelle a bien entendu pour corollaire l'intervention thérapeutique sur les facteurs de risque cardiovasculaire avec l'objectif de réduire le risque de survenue de troubles des fonctions supérieures et de démences du sujet âgé, principalement liées à la maladie d'Alzheimer.

La présence de facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, dyslipidémie, HTA) chez un adulte d'âge moyen majore le risque de survenue de troubles cognitifs et de maladie d'Alzheimer à un âge plus avancé [108-110].

Hypertension artérielle

Le suivi tardif de cohortes constituées il y a une quarantaine d'années en aval de l'étude de Framingham a permis de corréler la fréquence des démences des survivants, devenus âgés et très âgés, à leurs chiffres tensionnels mesurés des années auparavant. Ainsi, le classement des 392 survivants de la NHLBI Twin study en fonction de leur pression artérielle (PA) systolique mesurée en 1970, 1980 et 1985 met en évidence une plus grande proportion de démences et une plus grande extension d'hypersignaux de la substance blanche chez ceux du groupe à PA élevée, comparativement à ceux à PA moyenne ou basse [127]. Les mêmes corrélations entre chiffres tensionnels aux âges moyens de la vie et prévalence ultérieure des démences et lésions de la substance blanche sont observées dans plusieurs autres études longitudinales [128-130]. Une quantification du risque de démence en fonction de l'extension des hypersignaux de la substance blanche chez les hypertendus a pu être obtenue sur une période plus courte dans l'étude ancillaire de PROGRESS portant sur le risque cognitif de l'hypertendu (tableau 4.6) [130].

Tableau 4.6

Survenue de démence au cours en 4 ans en fonction de la présence d'hypersignaux IRM de la substance blanche sous-corticale chez les hypertendus de l'étude PROGRESS d'après[130].

Hypersignaux substance blanche sous-corticale	Déments/total (n/N)	RR (IC 95 %)
Absence	4/95	1
Minimes/modérés	7/87	1,6 (0,4-6,0)
Sévères	13/44	7,7 (2,1-28,6)

La progression de ces hypersignaux sous-corticaux est plus marquée lorsque les chiffres tensionnels, systoliques ou diastoliques, sont plus élevés [129, 131]. Une corrélation semblable est observée entre la réduction de volume des hippocampes observée en IRM chez 543 survivants à un âge avancé de la *Honolulu-Asia Aging study* (HAAS) et leurs chiffres de pression artérielle systolique ou diastolique élevée à l'âge adulte auparavant [132].

Le bénéfice potentiel du traitement antihypertenseur sur la survenue et/ou la progression des troubles cognitifs de l'hypertendu âgé a été pris en compte dans les critères de jugement de plusieurs essais cliniques. Dans SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), les 4 964 hypertendus (160 < PAS < 179 mmHg ; 90 < PAD < 99 mmHg) âgés de 70 à 89 ans sont traités par candésartan ou placebo, complétés par un traitement antihypertenseur destiné à normaliser les chiffres tensionnels et laissé au libre choix des prescripteurs dans chacun des deux groupes. Si la réduction de pression artérielle est plus marquée dans le bras candésartan (21,7/10,8 *vs* 18,5/9,2 mmHg), à l'origine d'une réduction de 23,6 % d'accident vasculaire cérébral au décours du suivi (moyenne : 3,7 ans), la réduction de score MMS (*Mini-Mental State examination*) et la proportion de patients qui dégradent leur MMS sont identiques dans les deux groupes [133]. En revanche, lorsqu'on stratifie les patients en fonction de leur score MMS initial, ceux dont les fonctions sont déjà altérées à l'inclusion (24 < MMS < 28) ont un risque de démence accru au décours de l'étude, par rapport

à ceux dont le MMS initial est conservé (MMS > 28). Dans ce sous-groupe de malades à atteinte cognitive initiale, la dégradation ultérieure de MMS est réduite par le candésartan (de 0,49, p = 0,04) [134].

L'essai thérapeutique HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), conduit chez 3 336 hypertendus (160 < PAS < 200 mmHg, PAD < 110 mmHg) âgés de plus de 80 ans et traités par indapamide (1,5 mg) ± périndopril (2-4 mg) ou placebo, n'a pas permis de conclure de manière formelle non plus, dans la mesure où il a été interrompu prématurément en 2,2 ans en raison d'une réduction de survenue d'accident vasculaire cérébral et de mortalité globale dans le groupe traité. L'incidence des démences (n = 263) qui surviennent au cours de ce bref suivi, de 33 pour 1 000 patients-années sous traitement et de 38 pour 1 000 patients-années sous placebo, ne diffère en effet pas de façon statistiquement significative. En revanche, en couplant leurs résultats à ceux des autres essais ayant pris en compte les fonctions supérieures dans les critères de jugement du traitement antihypertenseur, les auteurs atteignent la significativité [135].

La protection des fonctions cognitives par le traitement antihypertenseur a surtout été établie à partir des données de PROGRESS et de SYST-EUR.

L'essai PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) a inclus 6 105 malades (âge moyen : 64 ans) ayant présenté un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire, avec l'objectif de comparer la survenue d'une démence (vasculaire) ou un déclin cognitif (réduction > 2 points de score MMS) en fonction du traitement par périndopril-indapamide comparé au placebo. Au décours d'un suivi moyen de 3,9 ans, le traitement réduit de 12 % la survenue d'une démence, de 19 % celle d'un déclin cognitif et de 34 % le critère combiné récidive d'accident vasculaire cérébral ou déclin cognitif (tableau 4.7) [136].

Tableau 4.7

Réduction du risque de démence et de déclin cognitif dans PROGRESS [136].

	Traitement par périndopril + indapamide (n = 3 051)	Placebo (n = 3 054)	Réduction du risque
HTA à l'inclusion	48 %	48 %	
Démence	197 (6,3 %)	217 (7,1 %)	12 %
Déclin cognitif	276 (9 %)	334 (11 %)	19 %

Le suivi en IRM de 192 malades de l'étude, qui a comparé l'évolution des hypersignaux de la substance blanche sous-corticale en fonction du traitement, a pu corréler la réduction de pression artérielle sous périndopril-indapamide à leur moindre progression, comparativement au placebo (tableau 4.8) [137].

Tableau 4.8

Apparition de nouveaux hypersignaux de la substance blanche sous-corticale (SBSC) en fonction du traitement antihypertenseur dans PROGRESS [137].

		Traitement par périndopril + indapamide (n = 89)	Placebo (n = 103)	p
À l'inclusion	HTA	53 %	50 %	
	Hypersignaux SBSC : absents/ minimes/modérés/sévères (%)	47/28/10/15	38/24/15/ 23	0,21
À 36 mois	Hypersignaux SBSC apparus	8 (9 %)	16 (16 %)	0,17
	Volume des nouveaux hypersignaux (mm^3)	0,4 ± 0,8	2 ± 0,7	0,012

À la différence de PROGRESS qui, en enrôlant des patients en post-accident vasculaire cérébral, ciblait les démences vasculaires, l'essai SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe Study*) a une portée beaucoup plus générale, qui évalue l'action du traitement antihypertenseur sur la survenue de démence quelle qu'en soit la nature, chez des sujets de plus de 60 ans dont le critère d'inclusion était une HTA de type systolique (160 < PAS < 219 mmHg, PAD < 95 mmHg). L'étude initiale, qui portait sur 579 malades et dont le suivi était

de 2 ans [138], a été complétée secondairement par la poursuite du traitement en ouvert chez 2 902 patients avec un suivi moyen de 3,9 ans [139]. L'augmentation du nombre de malades et du temps de suivi a permis d'atteindre les seuils de significativité, le nombre de démences diagnostiquées étant doublé (32 dans l'étude randomisée initiale, 64 à la fin de l'étude complétée en ouvert). L'adjonction complémentaire du traitement ouvert ne réduit que progressivement et incomplètement l'écart de chiffres tensionnels entre les deux groupes, une différence persistant encore à la dernière visite (tableau 4.9).

Tableau 4.9

Réduction de l'incidence des démences par le traitement antihypertenseur dans SYST-EUR (étude complétée en ouvert) [139].

	Groupe actif initial (n = 1 485)	Groupe témoin initial (n = 1 417)
Traitement à la dernière visite (%)		
Nitrendipine 10-40 mg/j	70,2	48,1
Énalapril 5-20 mg/j	35,4	26,4
Hydrochlorothiazide 12,5-25 mg/j	18,4	11,4
PA à la dernière visite (mmHg)	149 ± 9,7/79 ± 6	156 ± 12/82,5 ± 6
Incidence démence (/1 000 patients-années)		
Toutes causes	3,3	7,4
Alzheimer	1,9	5
Mixte ou vasculaire	1,1	2,1

Quoi qu'il en soit, les résultats sont sans ambiguïté, le traitement de l'HTA systolique réduit le risque de démence, même à relativement court terme (3,9 ans) : le traitement de 1 000 patients pendant 5 ans permet d'éviter 20 cas. La médiane d'âge des patients chez lesquels une démence apparaît est de 79 ans.

Hypertrophie ventriculaire gauche

Si l'association de troubles cognitifs et de démence à l'insuffisance cardiaque et/ou à une histoire personnelle d'hypertension artérielle est connue, l'impact sur les fonctions cognitives et le risque de démence de la dysfonction ou de l'hypertrophie ventriculaires gauches asymptomatiques ne l'est pas. L'étude MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) a évalué la structure et la fonction ventriculaire gauche en IRM de 4 999 sujets de la cohorte indemnes de maladie cardiovasculaire et de démence à l'inclusion entre 2000 et 2002 [140]. Au décours d'un suivi prolongé (médiane 12 ans), une démence est apparue chez 130 participants, qui se caractérisent par une masse ventriculaire gauche (rapport masse/volume ventriculaire gauche) plus élevée que celle des participants qui en sont restés indemnes (HR = 2,37). De même, le déclin cognitif, mesuré par tests neuropsychologiques, est plus marqué en présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche à l'inclusion, y compris après ajustement sur les événements et les facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'HTA. L'apparition d'un déclin cognitif ou d'une démence n'est en revanche pas corrélée à la présence de troubles de contraction asymptomatiques sur l'examen IRM d'inclusion.

Hypotension orthostatique

La cohorte des trois cités (Bordeaux, Dijon Montpellier) a suivi 7 425 sujets de plus de 65 ans pendant 12 ans avec une visite médicale tous les 2-3 ans [141]. Au cours du suivi, une hypotension orthostatique a été notée lors d'une de ces visites chez 978 sujets (13 %). Une démence est survenue chez 760 sujets, soit 512 démences de type Alzheimer et 151 démences de type vasculaire. La proportion d'hypertendus n'était pas identique chez les sujets avec ou sans hypotension orthostatique (47,4 *vs* 39,7 %, $p < 0,0001$). Néanmoins, en analyse multivariée, la présence d'une hypotension orthostatique a majoré le risque de maladie d'Alzheimer de 19 % (HR = 1,19) et celui de démence vasculaire de 42 % (HR = 1,42).

Diabète

Les troubles cognitifs sont plus fréquents chez les diabétiques que dans la population générale, en particulier lorsqu'ils ont des antécédents d'accident vasculaire cérébral [142].

Le bilan cognitif et les IRM cérébrales de sujets très âgés ont été analysés en fonction de la présence ou non d'un diabète de type 2 parmi les 3 734 survivants de la cohorte de la HAAS commencée en 1965 [143]. La prévalence du diabète de type 2 et de l'insulinorésistance y a atteint 38 % lorsque l'étude IRM était réalisée (2004-2006). L'insulinorésistance et le diabète ont majoré le risque d'atrophie des hippocampes (RR = 1,7), de lacunes multiples (RR = 1,6), de micro-infarctus (RR = 1,9), et doublé la fréquence de survenue d'une démence vasculaire (tableau 4.10).

Tableau 4.10

Démences vasculaires et lésions cérébrales en IRM en fonction du diabète dans la *Honolulu-Asia Aging Study* d'après[143[1]].

	Non diabétique (n = 204)	Insulinorésistance (n = 137)	Diabète type 2 (n = 202)
Âge (ans)	81,3	81,8	81,7
Démence vasculaire (%)	2,9	3,6	5,4
Atrophie hippocampe (%)	22	23	27
> 2 lacunes (%)	18,6	22,6	27
> 4 hypersignaux substance blanche sous-corticale (%)	26,5	30,7	25,2
Micro-infarctus cérébraux (%)	9,8	13	13,4
Atrophie diffuse (%)	41,1	41,6	46

Si les troubles cognitifs sont plus fréquents au cours du diabète, ils se constituent très lentement, restant longtemps mineurs (*mild cognitive impairment*), y compris chez des sujets âgés [144].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés [145] :

- hyperinsulinémie : l'insuline, qui franchit la barrière hématoencéphalique, inhibe compétitivement la dégradation de l'amyloïde β, elle aussi métabolisée par l'*insulin degradating enzyme*. Ce rôle délétère de l'hyperinsulinémie est majoré chez les sujets présentant l'allèle de risque APOE-ε4. La rosiglitazone, qui réduit l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance, limiterait la progression de la maladie d'Alzheimer chez les diabétiques [146] ;
- *Advanced Glycosylation End products* (AGE) : on retrouve des produits de glycosylation avancée dans les plaques séniles et les dépôts neurofibrillaires observés dans les lésions de la maladie d'Alzheimer. L'amyloïde β se fixe sur les récepteurs cellulaires de ces produits de glycosylation avancée (RAGE), majorant les lésions neuronales [145].

Dyslipidémies

L'élévation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, associée au risque vasculaire cérébral et à celui des démences vasculaires, n'a pas été retrouvée parmi les facteurs de risque de survenue de maladie d'Alzheimer [147]. En revanche, une corrélation a pu être établie (par les mêmes investigateurs) entre ces deux paramètres et la progression de la maladie d'Alzheimer, une fois le diagnostic établi, chaque augmentation de 100 mg/L de cholestérol ou de LDL-cholestérol étant associée à une réduction annuelle supplémentaire de 0,10 DS du score cognitif [148].

L'incidence des démences a été analysée en fonction de la prise de statines dans plusieurs bases de données de grande échelle, avec des conclusions cependant différentes des unes aux autres. Les liens entre incidence des démences et prescription de lovastatine, simvastatine et atorvastatine ont été évalués à partir des 4,5 millions de sujets répertoriés dans l'*US Veterans Affairs*. L'incidence était divisée par 2 (HR = 0,46) sous simvastatine, réduite de 9 % sous atorvastatine (HR = 0,91), et non modifiée sous lovastatine [149].

Des résultats semblables ont été obtenus à partir de l'analyse en cas-contrôle des 309 démences survenues entre 1997 et 2001 parmi les affiliés de l'*US Veteran Affairs* de Birmingham, où la prise de statine réduisait le risque de démence de 39 % [150]. À l'inverse, l'analyse conduite dans le registre des démences de la Cochrane database en utilisant les données des deux essais cliniques randomisés HPS et PROSPER n'a pas confirmé ces conclusions. Le nombre de démences apparues chez les 5 804 patients âgés de 70 à 82 ans de PROSPER était identique sous pravastatine ou placebo. De la même façon, aucune différence de survenue de démence ni de déclin cognitif aux tests neuropsychologiques n'a été mise en évidence chez les 5 806 patients de HPS âgés de plus de 70 ans et traités soit par simvastatine soit par placebo [151]. Et finalement, malgré des arguments physiopathologiques et épidémiologiques indéniables [152], aucune certitude ne démontre aujourd'hui qu'un traitement par statine diminue le risque de démence dans une population non sélectionnée, aucun essai clinique n'ayant encore été conduit avec cet objectif spécifique.

Diététique, exercice

Si l'impact de règles hygiénodiététiques bien observées sur le risque de démence est suspecté de longue date aussi, il reste encore difficile à dégager de facteurs protecteurs confondants non négligeables, parmi lesquels figurent principalement le niveau socio-éducatif et le bénéfice de l'exercice et d'une alimentation saine sur le risque vasculaire.

La cohorte WHICAP (*Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*), qui suit depuis 1992 les bénéficiaires de *Medicare* de trois quartiers du nord de Manhattan, compte 1 880 participants, dont 282 sont devenus déments depuis l'inclusion. Les participants suivent un régime de type méditerranéen, avec quantification de son degré d'observance (de 0 à 9). Leurs activités physiques sont également quantifiées périodiquement (durée, intensité). Des tests neuropsychologiques sont contrôlés tous les 18 mois. L'observance rigoureuse du régime méditerranéen et d'activités physiques réduit le risque de survenue de démences (HR 0,60 et 0,75, respectivement), dans un modèle ajusté pour l'âge, le niveau socio-éducatif, le génotype de l'apolipoprotéine E, le tabagisme, les apports caloriques et l'indice de masse corporelle. Le risque absolu de démence, de 19 % chez les non-observants sans activité physique, diminue à 12 % chez ceux qui s'astreignent à cette double discipline [153].

La cohorte de Bordeaux a inclus 1 410 sujets en 2001-2002 et corrélé l'évolution de leurs fonctions cognitives à 5 ans en fonction de la qualité de l'observance du régime méditerranéen (quantifié de 0 à 9). Les patients ayant la meilleure observance se distinguaient par la moindre dégradation de leur MMS avec, là aussi, les mêmes ajustements sur les facteurs confondants [154]. Néanmoins, aucune corrélation analogue ne peut être établie pour les autres tests neuropsychologiques, ni pour la survenue de démence elle-même (ce qui doit cependant être nuancé par la faible puissance statistique de l'effectif, qui rendait ce résultat impossible à obtenir). Enfin, la corrélation entre observance diététique et moindre dégradation intellectuelle peut évidemment être le fait d'un biais, l'une ne faisant que refléter l'autre, comme l'indiquent les investigateurs dans leur discussion.

Perspectives et incertitudes

Le vieillissement de la population, l'évolution épidémiologique de la maladie d'Alzheimer, qui représente de 70 à 90 % des démences du sujet de plus de 80 ans, et l'identification des facteurs de risque de la maladie (dont le principal est l'âge) ont amené à reconsidérer sa prévention, ce d'autant que la maladie est longtemps précédée de troubles mnésiques et cognitifs mineurs (*amnestic mild cognitive impairment*), qui atteignent 20 % des sujets de plus de 85 ans et évoluent vers la démence au rythme de 10-15 % par an [155].

L'incidence des démences vasculaires et celle de la démence d'Alzheimer sont réduites par le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier celui de l'HTA, qui en ralentit aussi la progression. On estime ainsi que sur les 106 millions de maladies d'Alzheimer que compterait l'année 2050, 23 millions pourraient être évités par cette prise en charge cardiovasculaire, qui retarderait de 2 ans en moyenne l'apparition de la maladie [156].

Prise en charge

Bases et justification du traitement

Caroline Dourmap

L'hypertension artérielle est une maladie chronique et le facteur de risque cardiovasculaire modifiable le plus fréquent, en constante augmentation, et associé à une mortalité précoce dans les pays développés. C'est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique, de déclin cognitif et de décès [157].

Il existe des preuves solides issues de grands essais cliniques permettant de conclure avec certitude qu'une baisse prolongée de la pression artérielle est associée à une réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, en particulier chez les patients les plus à risque [158].

Une analyse médicoéconomique menée en France en 2013 conclut qu'il est efficient de traiter l'hypertension artérielle en prévention primaire avec un coût de traitement inférieur à celui de prise en charge des complications [159].

En conséquence, toutes les recommandations internationales et nationales s'accordent à définir la prise en charge de l'hypertension artérielle comme un objectif prioritaire.

Histoire des essais cliniques dans l'hypertension artérielle

Les grands essais cliniques dans l'hypertension artérielle datent des années soixante-dix, le plus souvent contrôlés, randomisés, comparant une intervention thérapeutique par rapport au placebo ou deux interventions thérapeutiques. D'autres essais ont comparé des stratégies thérapeutiques reposant le plus souvent sur des combinaisons de différentes modalités d'intervention pharmacologique.

La durée des essais cliniques n'excède généralement pas 5 ans, devant conduire à extrapoler les résultats des essais au-delà de cette période pour une maladie chronique dont la durée se mesure en plusieurs dizaines d'années le plus souvent.

Après avoir établi le bénéfice de la baisse de la pression artérielle par un traitement actif par rapport au placebo, certains essais ont exploré l'hypothèse qu'au-delà de la baisse tensionnelle, certaines classes médicamenteuses pouvaient être plus bénéfiques que d'autres, sans réellement parvenir à répondre à cette problématique.

Pour conclure à un effet indépendant de la baisse tensionnelle, il faut s'assurer que les médicaments comparés produisent exactement les mêmes effets sur la pression artérielle, en tenant compte du fait que d'une part la pression artérielle a longtemps été mesurée de façon casuelle et que d'autre part la pression artérielle brachiale n'est qu'un pâle reflet de la pression artérielle aortique.

Des études plus récentes ont intégré l'évaluation tensionnelle par automesure et/ou mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). C'est le cas l'étude DENER-HTN dont le critère de jugement principal était la baisse de pression artérielle systolique diurne en MAPA à 6 mois entre le groupe intervention (dénervation) et le groupe contrôle [160].

L'étude CAFE, qui est une étude ancillaire de l'essai ASCOT, a pu montrer que les médicaments antihypertenseurs peuvent avoir des effets différents sur la pression aortique et les paramètres hémodynamiques malgré un impact semblable sur la pression artérielle brachiale [161].

D'autre part, il est souvent nécessaire d'associer d'autres médicaments à la monothérapie initiale, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile concernant le réel bénéfice clinique d'un médicament ou d'une classe de médicaments par rapport à une autre au-delà de la différence tensionnelle.

Reposant initialement sur des événements durs comme l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral, les essais récents ont dû faire appel de plus en plus à des critères composites associant plusieurs événements cardiovasculaires afin de limiter le nombre de patients nécessaires à inclure dans ces essais. Pour la même raison, les patients sélectionnés dans les essais récents sont à haut risque cardiovasculaire. Malgré l'utilisation de critères composites et la sélection de patients à haut risque, les tailles des populations de patients inclus dans les essais cliniques de l'hypertension artérielle ont dû augmenter au fil des années, pouvant atteindre plusieurs dizaines de milliers de patients.

Dans l'étude ALLHAT publiée en 2002, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus, ayant une hypertension artérielle légère à modérée et un autre facteur de risque cardiovasculaire, ont été inclus et randomisés en double aveugle pour recevoir un diurétique thiazidique (chlortalidone), un antagoniste calcique (amlodipine) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (lisinopril) [162]. Au terme de près de 5 ans de suivi, il n'y a pas eu de différence entre les groupes concernant la réduction des événements coronaires, critère principal de l'étude, ou de la mortalité totale.

Dans l'étude ASCOT qui regroupait près de 20 000 patients hypertendus à haut risque, ceux traités par amlodipine ± périndopril ont fait moins d'événements que ceux traités par aténolol ± thiazidique [163]. Dans l'étude ACCOMPLISH, l'association bénazépril-amlodipine fait un peu mieux que celle de bénazépril et hydrochlorothiazide chez les patients à haut risque cardiovasculaire [164].

Méta-analyses des essais de médicaments antihypertenseurs

Les méta-analyses permettent d'obtenir une plus grande puissance statistique et une plus grande fiabilité des interprétations et conclusions, avec des analyses pouvant porter sur des sous-groupes de patients.

La méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2003 par le *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborative* (BPLTTC) a inclus 29 essais cliniques contrôlés chez 162 341 patients, âge moyen 65 ans, 52 % de sexe masculin, avec une durée moyenne de suivi de 2 à 8 ans [165]. Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes classes d'antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques, diurétiques thiazidiques et bêtabloquants) pour réduire les accidents vasculaires cérébraux, les événements coronaires, les événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale.

En 2009 est publiée dans le *British Medical Journal* une méta-analyse de 147 études randomisées dans la prévention des maladies cardiovasculaires [166]. Une baisse de 10 mmHg de la PAS ou de 5 mmHg de la PAD était associée à une réduction d'environ 20 % des événements coronaires et 40 % des accidents vasculaires cérébraux. Les antagonistes calciques et les bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone étaient plus efficaces que les bêtabloquants pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Toutes les familles étaient équivalentes pour la prévention du risque coronaire.

En 2014, le BPLTTC publie à nouveau dans le *Lancet* une méta-analyse issue des données individuelles de patients [158]. L'analyse des données confirme le bénéfice du traitement antihypertenseur avec une réduction du risque proportionnel au niveau de risque initial du patient.

Prévention de la maladie coronaire et des accidents vasculaires cérébraux

Les résultats de la méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2003 montrent donc que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes calciques, les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants réduisent de façon similaire la fréquence des évènements coronaires [166]. Le bénéfice semble être dépendant de la baisse tensionnelle. Cette conclusion est en accord avec les résultats de l'essai ALLHAT [162].

En 2006, a été publiée une revue systématique des essais HOPE, EUROPA et PEACE (29 805 patients) venant confirmer le bénéfice des inhibiteurs des enzymes de conversion chez le patient coronarien ou à haut risque cardiovasculaire [*in* 167].

Il a fallu attendre 2008 et la publication dans le *New England Journal of Medicine* des résultats de l'essai ONTARGET pour définir la place des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 [167]. Il s'agit en effet d'une étude ayant comparé pour la première fois un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 à un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez des patients à haut risque. Le telmisartan est apparu équivalent au ramipril concernant les événements coronaires, le risque d'accident vasculaire cérébral et la mortalité toute cause, dans cette population de patients comprenant environ 70 % d'hypertendus. L'association des deux n'a apporté aucun bénéfice sur les événements cardiovasculaires.

Contrairement à la prévention des accidents coronaires, il apparaît des différences entre les classes de médicaments antihypertenseurs concernant la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral. Les résultats de la méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2009 montrent que les antagonistes calciques et les bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone sont plus efficaces que les bêtabloquants pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux [166].

Selon l'analyse médicoéconomique menée en France par l'HAS en 2013, les méta-analyses publiées depuis 2005 confirment la moindre protection en termes de prévention de l'accident vasculaire cérébral des bêtabloquants *versus* les autres antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2) [159]. Les diurétiques thiazidiques apparaissent aussi efficaces que les inhibiteurs calciques sur la prévention de l'accident vasculaire cérébral.

Cible tensionnelle

Lorsqu'un traitement est instauré, il convient de définir une cible tensionnelle. Il est communément admis que l'objectif en population générale adulte est une PAS inférieure à 140 mmHg et une PAD inférieure à 90 mmHg.

En 2011, le NICE n'a pas retrouvé de différence en termes de bénéfice clinique en comparant des études recherchant une baisse tensionnelle importante *versus* moins importante (*more vs less*). L'étude américaine SPRINT publiée a fait débat en 2015 [168]. C'est un essai randomisé contrôlé en ouvert ayant inclus 9 361 patients indemnes de diabète ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. Deux bras ont été comparés : groupe « traitement intensif » avec un objectif de PAS inférieur à 120 mmHg et groupe

« traitement standard » avec un objectif de PAS inférieur à 140 mmHg. Après un peu plus de 3 ans de suivi, l'essai a été arrêté en raison d'une réduction significative du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire dans le groupe traitement intensif. La PAS moyenne dans le groupe a été de 121,5 mmHg contre 134,6 mmHg dans le groupe standard. Il y a eu plus d'événements indésirables dans le groupe traitement intensif.

Seuil d'instauration du traitement

Il a été suggéré également ces dernières années la possibilité qu'un traitement antihypertenseur pouvait bénéficier aux patients ayant un risque élevé et pas seulement aux hypertendus. Cette question a en particulier été soulevée à nouveau par le groupe de travail du *NICE* [165] en se fondant sur la méta-analyse publiée dans le *British Medical Journal* en 2009. En 2016 ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* les résultats de l'étude HOPE-3, étude randomisée contrôlée en double aveugle visant à évaluer l'intérêt d'un traitement antihypertenseur (candésartan-hydrochlorothiazide) chez 12 705 patients à risque cardiovasculaire intermédiaire avec une PAS inférieure à 140 mmHg et un LDL-C inférieur à 1,3 g/L à l'inclusion [169]. Malgré une diminution tensionnelle de 6 mmHg de systolique et 3 mmHg de diastolique et après 5,6 ans de suivi moyen, il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes d'événements cardiovasculaires. Dans cette même étude, la statine qui diminuait le LDL-C de 26,5 % réduisait significativement les événements cardiovasculaires par rapport au placebo.

Des essais cliniques aux recommandations de pratique

Les recommandations des sociétés savantes ainsi que celles des autorités sanitaires reposent largement, voire exclusivement sur les résultats des essais cliniques. Ces recommandations sont une excellente synthèse de ce qu'il faut retenir des résultats des grands essais. Au-delà de la baisse tensionnelle, objectif qui doit rester prioritaire, il faut également prendre en compte le risque cardiovasculaire global du patient hypertendu. Si la statine est rentrée dans l'arsenal thérapeutique de l'hypertendu à risque, il n'est plus recommandé de traiter l'hypertendu en prévention primaire par aspirine.

Traitement non pharmacologique : alimentation

Hélène Lelong

On estime que le niveau de pression artérielle des individus et donc la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) devraient augmenter dans toutes les régions du monde d'ici 2025, en raison non seulement du vieillissement de la population mais également de l'exposition croissante à des facteurs environnementaux et comportementaux. Dans ce contexte, plusieurs mesures non médicamenteuses, en particulier nutritionnelles, sont largement préconisées dans les recommandations des sociétés savantes et dans celles des organismes de santé publique pour améliorer le niveau de pression artérielle en population, prévenir ou retarder l'apparition de l'hypertension artérielle.

Les cinq mesures ayant démontré leur capacité à réduire la pression artérielle à travers des essais randomisés, quel que soit le niveau tensionnel initial et donc largement recommandées pour traiter et/ou prévenir l'HTA sont : le maintien d'un poids « normal » ou la réduction pondérale, la limitation de la consommation de sel, l'adoption d'une alimentation de type DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* – riche en fruits et légumes, en produits laitiers non gras et pauvre en graisses saturées, notamment d'origine animale), la pratique d'une activité physique et la réduction de la consommation d'alcool. D'autres facteurs notamment alimentaires pourraient avoir un effet sur la pression artérielle mais leur association avec cette dernière ne s'appuie pas sur des niveaux de preuves suffisants pour apparaître dans les textes de recommandations (tableau 4.11).

Tableau 4.11

Sens de l'effet et niveau de preuve des différentes mesures non médicamenteuses sur la pression artérielle (PA).

Facteurs nutritionnels	Effet sur le niveau de PA	Niveau de preuve
Surpoids	Néfaste	++
Consommation excessive de sel	Néfaste	++
Apports en potassium	Bénéfique	++
Consommation excessive d'alcool	Néfaste	++
Régime DASH	Bénéfique	++
Exercice physique	Bénéfique	++
Régime méditerranéen	Bénéfique	+
Protéines végétales	Bénéfique	+
Protéines animales	Néfaste	+
Acides gras mono-insaturés	Bénéfique	+
Acides gras poly-insaturés	Bénéfique	+
Graisses saturées	Néfaste	±
Magnésium	Bénéfique	±
Fibres	Bénéfique	±
Calcium	Bénéfique	±
Vitamine D	Bénéfique	±

++ indique une association avec un niveau de preuves scientifiques robuste fondé sur des essais randomisés, des méta-analyses.

+ indique une association probable aux vues de données observationnelles ou d'essais cliniques.

± indique une association possible mais avec des données de la littérature non concluantes ou discordantes.

Relation entre pression artérielle et apports en sel et en potassium

De nombreuses données de la littérature issues des études épidémiologiques, de migration et des essais d'intervention montrent une corrélation étroite entre consommation de sel et pression artérielle, que ce soit au niveau populationnel ou individuel.

En effet, dans plusieurs tribus indigènes à travers le monde vivant à l'écart de la société industrialisée et consommant moins de 3 g/j de sel, la pression artérielle n'augmente pas avec l'âge. De plus, les individus de telles tribus ayant migré en zone urbaine voient leur niveau de pression artérielle augmenter en quelques années pour rejoindre celui des populations vivant où ils se sont installés.

L'étude Intersalt, observationnelle transversale, qui a inclus plus de 10 000 sujets appartenant à 52 populations réparties dans 32 pays, rapporte une corrélation positive dose dépendante entre niveau de pression artérielle moyen et excrétion urinaire de sodium évaluée à partir d'un recueil urinaire de 24 heures, méthode considérée comme *gold standard* pour l'estimation de la consommation de sel [170]. Sous condition d'une relation causale, les résultats d'Intersalt suggèrent qu'une diminution des apports en sodium de 100 mmol/j (correspondant à 2,3 g/j de sodium et à 5,8 g/j de sel) serait associée à une baisse des pressions artérielles de 3,5 mmHg pour la systolique et de 1,5 mmHg pour la diastolique après ajustement sur l'âge et le sexe, et de 2,2-0,1 mmHg après ajustement supplémentaire sur l'IMC et la consommation d'alcool, suivant une courbe dose-réponse.

Au-delà des données épidémiologiques, de nombreux essais d'intervention ont montré le bénéfice d'une réduction des apports sodés. La méta-analyse la plus récente ayant étudié l'effet d'une réduction des apports sodés sur la pression artérielle, regroupant les données de 34 études (3 230 participants) d'une durée

minimum de 4 semaines, rapporte qu'une réduction moyenne des apports sodés de 4,4 g/j est associée à une baisse de 4,18 mmHg de PAS et de 2,06 mmHg de PAD [171]. Cependant, les analyses en sous-groupes montrent que la baisse tensionnelle est plus importante chez les hypertendus : 5,39 et 2,83 mmHg respectivement pour la PAS et la PAD, que chez les sujets normotendus chez qui la baisse était de 2,42 et 1 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement.

Ces données, épidémiologiques et issues d'essais, ont poussé depuis quelques décennies les politiques de santé publique à prôner une diminution de la consommation de sel en population dans certains pays. Cependant, l'intérêt d'une telle politique est actuellement remis en cause par les résultats d'autres études récentes. Tout d'abord, une étude réalisée dans la population de deux villes de Belgique n'a pas retrouvé de baisse significative du niveau de pression artérielle après réduction de l'apport en sel dans une des deux villes (réduction de consommation confirmée par des recueils urinaires de 24 heures) [172], remettant en question l'efficacité d'une baisse de la consommation de sel à l'échelle populationnelle. Puis en 2011, l'étude *European Project on Genes in Hypertension* (EPOGH), incluant plusieurs cohortes européennes, rapporte que s'il y a bien une augmentation significative de la pression artérielle (1,72 mmHg pour chaque augmentation de 100 mmol/j de sodium), les individus qui consomment le moins de sel ont une augmentation importante de mortalité cardiovasculaire [173].

Plus récemment, les résultats de l'étude PURE, méta-analyse à partir des données individuelles des études conduites par Salim Yusuf, rapportent que si, comme attendu, le niveau de pression artérielle augmente avec la consommation de sel (évalué à partir d'un spot urinaire), il existe une relation inverse entre l'excrétion urinaire de sodium et la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs en dessous d'un seuil de 10 à 12,5 g de sel par jour, ce qui correspond à la moyenne de consommation dans la population française [174].

Concernant la relation négative entre les apports en potassium et la pression artérielle, si les preuves épidémiologiques semblent importantes [171], les résultats des essais randomisés ayant testé l'effet d'une supplémentation en potassium ont des résultats discordants. Cependant, leur méta-analyse montre que la supplémentation en potassium est bien associée à une réduction de la pression artérielle, à la fois chez des normotendus et chez des hypertendus avec une baisse moyenne de la PAS et de la PAD de respectivement 4,4/2,5 mmHg chez les sujets hypertendus et de 1,8/1,0 mmHg chez les normotendus pour chaque augmentation de 50 mmol/j d'excrétion urinaire de potassium [175]. Selon les résultats de l'étude PURE, le bénéfice sur la pression artérielle de l'élévation des apports en potassium augmente avec la diminution des apports en sodium [174]. Ces résultats intéressants suggèrent que l'effet des apports de chacun des deux électrolytes n'est pas indépendant et que le niveau de pression artérielle est plus étroitement lié au rapport sodium/potassium qu'aux apports de ces nutriments considérés individuellement.

En France, les analyses de l'étude Nutrinet-Santé retrouvent bien un risque d'HTA augmentant avec la consommation de sel [176]. Cependant, le surrisque n'est significatif que pour les participants ayant une forte consommation de sel (soit autour de 9,9 g/j de sel sans tenir compte de la salière) par rapport aux participants dont la consommation moyenne « était faible » (4,4 g/j sans tenir compte de la salière), cette dernière correspondant aux recommandations les plus strictes. De plus, ces analyses rapportent que le ratio sodium/potassium est un marqueur plus fort du niveau de pression artérielle et est associé à un plus grand risque de survenue d'HTA. Ces résultats concordants avec ceux de l'étude PURE suggèrent que l'effet d'une consommation excessive en sel est d'autant plus délétère que la consommation de potassium (donc une alimentation pauvre en fruits et légumes) est basse.

En conclusion, la consommation de sel ne doit pas être considérée de façon isolée et, en termes de thérapeutique, une augmentation des apports en potassium (donc en fruits et légumes frais ou surgelés) doit être encouragée au même titre que la limitation de la consommation de sel.

Relation entre alimentation globale et pression artérielle

L'essai DASH pour *Dietary Approach to Stop Hypertension* s'est déroulé à la fin des années quatre-vingt-dix, époque à laquelle les mesures non médicamenteuses recommandées pour améliorer le niveau de pression artérielle se limitaient au contrôle du poids, à la réduction de la consommation de sel et d'alcool et, possiblement (avec un niveau de preuve faible), l'augmentation de la consommation de potassium par une alimentation riche en fruits et légumes essentiellement [177]. Les raisons qui ont poussé les investigateurs à mener l'essai DASH reposaient sur la discordance entre les données observationnelles qui retrouvaient que l'augmentation de la consommation d'autres nutriments tels que le magnésium, le calcium, les protéines et les fibres était bénéfique sur la pression artérielle, et les résultats des essais d'intervention qui avaient testé l'effet de ces nutriments, le plus souvent à travers une supplémentation par des compléments alimentaires, qui étaient inconsistants sur la réduction du niveau de pression artérielle. Pour les investigateurs, les hypothèses pouvant expliquer ces discordances étaient que :

- l'effet individuel sur le niveau de pression artérielle d'un nutriment considéré isolément pouvait être trop faible pour être détecté dans un essai thérapeutique ;
- la consommation simultanée de ces nutriments ayant de petits effets pour réduire la pression artérielle pourrait être détectable à travers un effet cumulatif ;
- l'effet hypotenseur pouvait venir d'autres nutriments que ceux testés dans les essais et présents dans les mêmes aliments ;
- les nutriments apportés par des compléments alimentaires pouvaient ne pas avoir les mêmes effets que ceux issus de l'alimentation pour des raisons d'interaction avec d'autres nutriments et/ou pour des raisons de biodisponibilité.

Après 8 semaines, les participants du groupe régime DASH avaient une baisse de 5,5/3 mmHg (respectivement pour la PAS [p < 0,001] et pour la PAD [p < 0,001]) par rapport aux participants du groupe contrôle.

L'effet bénéfique hypotenseur du régime DASH a été confirmé dans d'autres essais randomisés conduits dans différentes populations. Une méta-analyse récente, ayant inclus 17 essais, rapporte un effet hypotenseur moyen du régime DASH de 6.74/3.59 mmHg de PAS et de PAD respectivement [178] avec cependant une grande hétérogénéité des études liée à la composition exacte des régimes, le statut hypertensif ou non des sujets, une perte de poids associée ou non au régime et la durée des essais. Finalement, les analyses en sous-groupes suggèrent un effet du régime DASH indépendant d'une perte de poids et de la consommation de sodium. Comme dans l'étude princeps, l'effet du régime DASH est plus important chez les hypertendus (baisse moyenne de 6,82/3,59 mmHg de PAS et de PAD respectivement) que chez les normotendus (2,44/1,69 mmHg de PAS et de PAD respectivement).

D'autres régimes « sains », notamment le « régime méditerranéen » et le « régime nordique », sont associés à une amélioration du niveau de pression artérielle. Ces régimes ont de nombreuses similarités entre eux et avec le régime DASH, notamment une richesse en fruits et légumes, en oléagineux et en céréales complètes et une diminution des apports en viandes rouges et transformées et en graisses saturées. Une méta-analyse regroupant 17 essais contrôlés ayant testé l'effet des régimes DASH, nordique et méditerranéen montre qu'une alimentation globale saine est associée à une diminution moyenne de 4,26 mmHg de PAS et 2,38 mmHg de PAD par rapport aux alimentations habituelles des populations dans lesquelles ils ont été testés [180].

En population française, les analyses de Nutrinet chez des participants indemnes d'HTA à l'inclusion rapportent que l'adhésion à un régime DASH est associée à une diminution de 34 % du risque de survenue d'une HTA [176].

En conclusion, l'association entre alimentation et pression artérielle n'est plus à prouver et la mise en place, trop souvent négligée, de mesures diététiques dans la prévention ou le traitement de l'hypertension devrait être largement prônée tant au point de vue individuel qu'au niveau populationnel.

Conduite du traitement

Olivier Ormezzano, Jean-Luc Cracowski

Avant de commencer le traitement antihypertenseur

Prise en charge initiale

L'hypertension artérielle (HTA) est habituellement asymptomatique (on parle de *silent killer*) ; aussi, en raison de sa prévalence élevée, il est conseillé de contrôler la pression artérielle chez tous les adultes au minimum tous les 5 ans, et de façon plus fréquente chez les personnes présentant une pression artérielle normale haute.

En l'absence de pressions artérielles sévères (définies comme des PAS/PAD > 180/110 mmHg) ou d'HTA mal supportée ou compliquée qui justifie la prescription rapide d'un traitement pharmacologique, il est recommandé de confirmer systématiquement l'élévation des chiffres tensionnels détectée en consultation par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou MAPA) (*cf. supra* Mesures cliniques, automesure, MAPA).

Dès la prise en charge initiale, il faut revoir avec le patient et mettre en place les mesures hygiénodiététiques nécessaires (alimentation, activité physique, etc.). En l'absence d'HTA sévère ou de

risque cardiovasculaire élevé, il faut attendre quelques mois pour évaluer l'effet des mesures hygiénodiététiques avant d'envisager, si la pression artérielle reste non contrôlée, l'instauration d'un traitement antihypertenseur (*cf. supra* Bases et justification du traitement) [108-183].

Bilan à réaliser avant traitement

Le bilan initial préconisé par l'OMS est réalisé.

Une HTA secondaire doit avoir été recherchée en cas d'éléments cliniques ou biologiques évocateurs (*cf. infra* Hypertensions artérielles secondaires).

Il est nécessaire de rechercher d'éventuelles atteintes des organes cibles de l'HTA, des critères de gravité de l'HTA et d'évaluer le risque cardiovasculaire du patient qui sera un élément essentiel pour déterminer la stratégie de prise en charge [182, 183].

Consultation d'annonce

La Société française d'HTA propose selon une forme volontairement « pratique et synthétique » une prise en charge de l'HTA de l'adulte comportant plusieurs « rendez-vous de l'hypertendu » : le diagnostic, la prise en charge initiale, les soins sur le long terme.

Les experts français proposent, lorsque l'HTA est confirmée et en début de prise en charge initiale, l'organisation d'une consultation d'information et d'annonce de l'HTA au cours de laquelle les résultats des mesures de la pression artérielle en dehors du cabinet médical (automesure ou MAPA) et le bilan biologique initial sont interprétés. Les risques liés à l'HTA, les bénéfices de la prise en charge sont expliqués au patient en évitant de dramatiser ou au contraire de minimiser l'importance de ce diagnostic. Il s'agit aussi de présenter les objectifs du traitement, ses difficultés ou effets secondaires éventuels.

Cette étape d'information du patient est essentielle pour obtenir son adhésion qui augmente l'observance aux traitements, et améliore le succès du contrôle de la pression artérielle et l'amélioration du pronostic.

Définition d'un plan de prise en charge

Il faut mettre en place avec le patient un véritable plan de prise en charge précisant les objectifs, les éléments de surveillance et d'adaptation de ce traitement.

L'objectif est de réussir le contrôle de la pression artérielle dans les 3 à 6 mois qui suivent la prise en charge. Au-delà de ces 6 premiers mois, l'HTA doit être contrôlée et le plan de soins correspond à la surveillance au long cours d'un hypertendu traité efficacement.

Si les cibles tensionnelles à 6 mois ne sont pas atteintes malgré la mise en place d'une trithérapie comportant un diurétique, il faut évoquer une HTA résistante qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique (fig. 4.17).

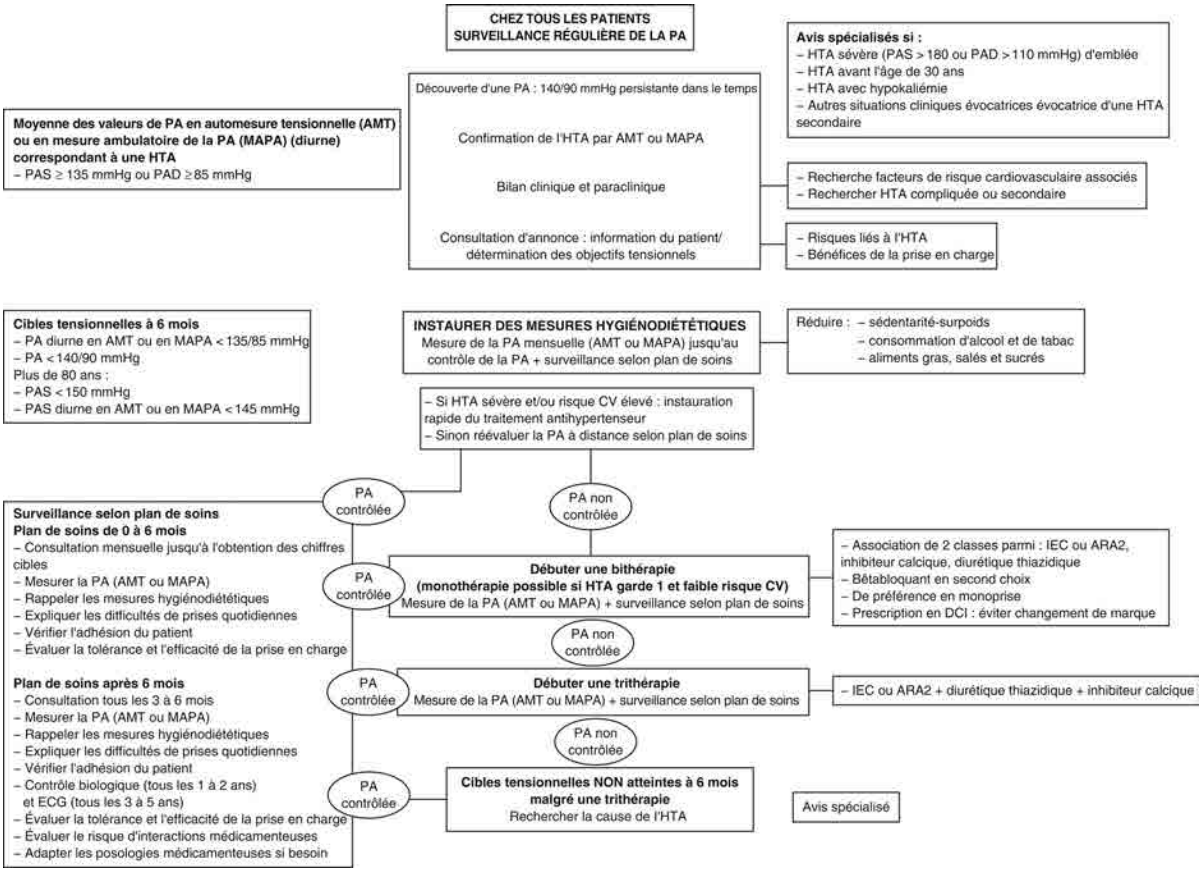


FIG. 4.17 **Prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) de l'adulte, hors grossesse.**
ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; CV : cardiovasculaire ; DCI : dénomination commune internationale ; ECG : électrocardiogramme ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; PA : pression artérielle ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique. D'après [186].

Objectifs du traitement

Les seuils d'intervention et les objectifs sont définis en fonction du patient, de son risque cardiovasculaire et des pathologies associées. Ils peuvent différer en fonction du contexte clinique et des recommandations américaines et européennes (*cf. supra* Bases et justification du traitement).

- Les recommandations américaines proposent un seuil de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg pour les patients à haut risque, si le traitement est bien supporté, sans effets secondaires significatifs [184, 185].
- Les dernières recommandations européennes présentées au congrès de la Société européenne d'HTA en juin 2018, en cours de publication [186], conserveraient les seuils d'intervention (PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg) et les objectifs définis dans les recommandations de 2013. L'objectif pour les hypertendus serait une PAS entre 130 et 140 mmHg et une PAD < 90 mmHg, et pour les personnes âgées une PAS entre 140 et 150 mmHg et une PAD < 90 mmHg.

Traitements médicamenteux [182, 187-189]

Instauration du traitement

La rapidité d'introduction d'un traitement médicamenteux antihypertenseur dépend du niveau de pression artérielle et du risque cardiovasculaire. En cas d'HTA grade 1 avec un risque cardiovasculaire bas ou modéré sans atteinte des organes cibles, l'efficacité d'un traitement hygiénodiététique doit être évaluée après 3 à 6 mois avant l'introduction éventuelle d'un traitement médicamenteux antihypertenseur. Si le risque cardiovasculaire est élevé ou en cas d'atteinte d'un organe cible, le traitement doit être instauré rapidement.

En cas d'HTA de grade 2 ou 3, le traitement doit être commencé avec comme objectif un contrôle de la pression artérielle obtenue dans les 3 mois [186].

Choix de la classe thérapeutique

L'instauration du traitement se fait avec une des 4 classes majeures d'antihypertenseurs : diurétiques thiazidiques, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2).

Les bêtabloquants semblent moins efficaces que les autres classes dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et sont moins bien supportés sur le plan métabolique ; ils ne sont donc plus conseillés en 1re intention en dehors de contexte particulier (existence d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque ou de trouble du rythme sous-jacent).

Le choix de la classe pharmacologique utilisée en 1re intention dépend du patient, de l'existence ou non de pathologies associées ou de traitements préexistants, et de la présence d'une atteinte des organes cibles de l'HTA (*cf. supra* Mesures de la pression artérielle et atteinte des organes cibles).

Mono ou bithérapie

La plupart des patients requièrent une combinaison de traitements antihypertenseurs car la monothérapie est habituellement insuffisante. L'approche traditionnelle commençant par une monothérapie avec augmentation progressive du traitement a pour conséquence qu'un grand nombre de patients reste avec une monothérapie insuffisante pour contrôler la pression artérielle.

L'initiation d'un traitement antihypertenseur par une bithérapie d'emblée à doses réduites est préférable et conseillée dans les dernières recommandations européennes et américaines, en particulier chez les patients ayant une pression artérielle élevée ou un haut risque cardiovasculaire. Une monothérapie initiale peut néanmoins être proposée en cas d'HTA modérée de classe 1 à faible risque cardiovasculaire.

L'utilisation d'association fixe d'antihypertenseurs dans un seul comprimé est conseillée car, en réduisant le nombre de prises par jour, elle améliore l'observance qui est souvent abaissée chez ces patients polymédicamentés. Elle permet aussi de favoriser l'utilisation par les prescripteurs des associations les plus synergiques.

Choix d'une association thérapeutique

La bithérapie doit comporter de façon préférentielle l'association de deux des trois classes suivantes : bloqueur du système rénine – angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] ou ARA2), inhibiteur calcique, diurétique thiazidique et, en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies (doses, principes actifs) peuvent être proposées. L'association inhibiteurs de l'enzyme de conversion et ARA2 est contre-indiquée.

- L'association IEC + inhibiteur calcique ou ARA2 + inhibiteur calcique a prouvé son efficacité sur la diminution des événements cardiovasculaires tout en ayant une très bonne tolérance métabolique.
- L'association IEC + diurétique thiazidique ou ARA2 + diurétique thiazidique est synergique sur le contrôle de la pression artérielle et a aussi montré son efficacité sur la diminution des événements cardiovasculaires.
- L'association bêtabloquant + inhibiteur calcique (dihydropyridinique) est synergique, le bêtabloquant permettant de contrôler l'accélération cardiaque réflexe provoquée par l'inhibiteur calcique avec un effet puissant sur la pression artérielle mais avec moins d'études et moins de preuves sur l'efficacité en termes de diminution des événements cardiovasculaires. L'association des bêtabloquants est contre-indiquée avec les inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem et vérapamil).
- L'association bêtabloquant + diurétique est efficace en termes de contrôle de la pression artérielle et de diminution des événements cardiovasculaires mais est souvent moins bien supportée sur le plan métabolique et augmente le risque de survenue d'un diabète.

En cas de contrôle insuffisant de la pression artérielle, une trithérapie antihypertensive peut être instituée comportant en 1re intention un bloqueur du système rénine angiotensine, un diurétique thiazidique et un inhibiteur calcique. Les bêtabloquants peuvent être utilisés dans une trithérapie antihypertensive en cas d'indication clinique particulière (troubles du rythme, insuffisance cardiaque, mauvaise tolérance d'un autre traitement, etc.).

Plan de soins de 0 à 6 mois

Surveillance de la pression artérielle

Une consultation mensuelle est mise en place jusqu'à l'obtention du contrôle de la pression artérielle selon les objectifs définis initialement, l'objectif étant d'obtenir un contrôle de la pression artérielle dans les 3 à 6 premiers mois de la prise en charge.

La pression artérielle est mesurée en consultation. Une recherche de l'apparition d'une hypotension orthostatique est réalisée à chaque nouveau palier de traitement dans les populations à risque (sujets âgés, diabétiques, etc.).

L'automesure doit être proposée si un effet « blouse blanche » est suspecté. L'automesure permet une plus forte implication du patient, ce qui augmente son observance et améliore le contrôle de la pression artérielle. La MAPA est intéressante en phase initiale pour confirmer l'HTA mais habituellement difficilement répétable car pas toujours bien supportée par les patients.

L'objectif tensionnel est d'obtenir une PAS entre 130 et 139 mmHg et une PAD inférieure à 90 mmHg, éventuellement confirmée par une mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical. Des objectifs différents peuvent être proposés chez certains types de patients et sont discutés plus loin dans ce chapitre.

Prise en charge globale du patient

Chaque consultation est l'occasion de rappeler les mesures hygiénodiététiques et de motiver le patient. L'aide d'un diététicien, d'un tabacologue, d'un club « Cœur et santé » ou de tout organisme/structure d'éducation des patients peut être la bienvenue.

Des éventuels contrôles biologiques sont à organiser selon les classes médicamenteuses utilisées, en particulier kaliémie et créatinémie avec les bloqueurs du système rénine – angiotensine ou les diurétiques.

Adaptation du traitement médicamenteux

À chaque consultation, l'efficacité, la tolérance et les éventuels effets indésirables du traitement sont évalués.

Les possibles difficultés de prise quotidienne sont abordées avec le patient. Il faut estimer l'observance en questionnant le patient et éventuellement selon des critères cliniques ou biologiques indirects.

Si besoin, le traitement est intensifié en augmentant progressivement les doses jusqu'à la posologie maximale de chaque composé en cas de bithérapie. En cas d'inefficacité, une autre association en bithérapie peut être tentée, sinon il faut tenter une trithérapie antihypertensive.

Plan de soins au-delà de 6 mois

Lorsque les objectifs du traitement ont été atteints, les consultations pour l'HTA peuvent être espacées tous les 3 à 6 mois en fonction des antécédents et du risque cardiovasculaire du patient.

La mesure de la pression artérielle en consultation reste la référence. Mais l'automesure garde sa place, en particulier lorsqu'un effet « blouse blanche » a été confirmé. Cette automesure ne doit dans ce cas être utilisée que ponctuellement avant chaque consultation, selon « la règle des trois » pour vérifier l'efficacité du traitement.

Les règles hygiénodiététiques sont rappelées régulièrement en cherchant à renforcer la motivation et l'observance du patient.

En cas de patients polymédicamentés, il faut évaluer le risque d'interaction médicamenteuse. Les posologies médicamenteuses sont adaptées si besoin.

Une éventuelle évolution du retentissement de l'HTA est recherchée cliniquement. Des contrôles biologiques réguliers peuvent être imposés par l'utilisation de certains traitements antihypertenseurs, comme la kaliémie et la créatininémie avec les traitements agissant sur le système rénine – angiotensine – aldostérone. Un contrôle biologique tous les 1 ou 2 ans et un ECG tous les 3 à 5 ans en dehors de l'existence de pathologies associées doivent aussi être réalisés.

L'HTA est considérée comme résistante si elle n'est pas contrôlée au terme de 6 mois de suivi, confirmée par une mesure ambulatoire de la pression artérielle, malgré une trithérapie à dose maximale tolérée dont un diurétique. Dans ce cas, une mauvaise observance thérapeutique doit être recherchée et éliminée en premier (*cf. infra* Conduite à tenir face à une hypertension artérielle résistante).

Conclusion

La conduite du traitement de l'HTA doit suivre un certain nombre d'étapes et doit être personnalisée et progressive. Il s'agit d'une démarche qui s'étend souvent sur plusieurs mois, qui nécessite une forte implication du médecin, gage dans la majorité des cas du succès du contrôle de l'HTA.

Conduite à tenir face à une hypertension artérielle résistante

Thierry Denolle

Suivant la recommandation de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) pour la prise en charge de l'HTA résistante [190] : une HTA résistante est une HTA non contrôlée en consultation et confirmée par une automesure ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiénodiététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive depuis au moins 4 semaines, à dose optimale, incluant un diurétique. Définir une HTA non contrôlée comme résistante se justifie par l'augmentation de l'atteinte des organes cibles et du risque cardiovasculaire et rénal observée chez ces patients, et la nécessité de leur proposer une prise en charge adaptée. La prévalence de l'HTA résistante est très variable, selon la définition utilisée et la population étudiée. Comme le suggère une étude rétrospective, la prévalence passe de 30,9 %, si l'on considère comme « résistants » les patients non contrôlés sous une trithérapie ou contrôlés sous une quadrithérapie, à seulement 3,4 % si l'on prend comme définition une HTA non contrôlée malgré trois médicaments à dose maximale comprenant un diurétique. Il est probable qu'en utilisant la définition de la SFHTA, cette prévalence soit encore beaucoup plus faible [*in* 190].

Prise en charge

Devant une HTA non contrôlée sous trithérapie, il convient de suivre un algorithme décisionnel (fig. 4.18 et 4.19) qui doit être rigoureux avant de proposer d'autres alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou éventuellement des techniques non médicamenteuses.

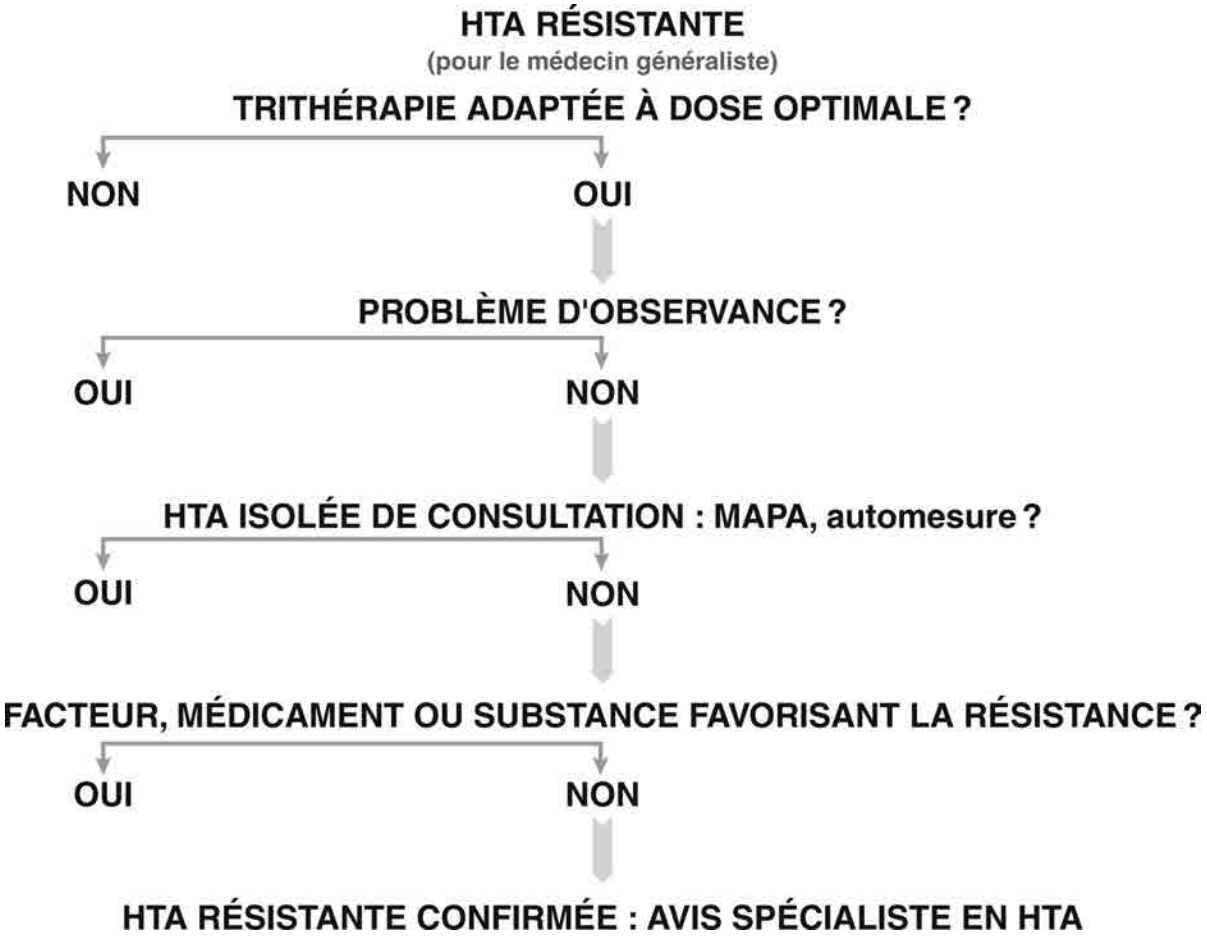


FIG. 4.18 **Étapes de la prise en charge d'une HTA résistante pour le médecin généraliste.** D'après [190[2]].

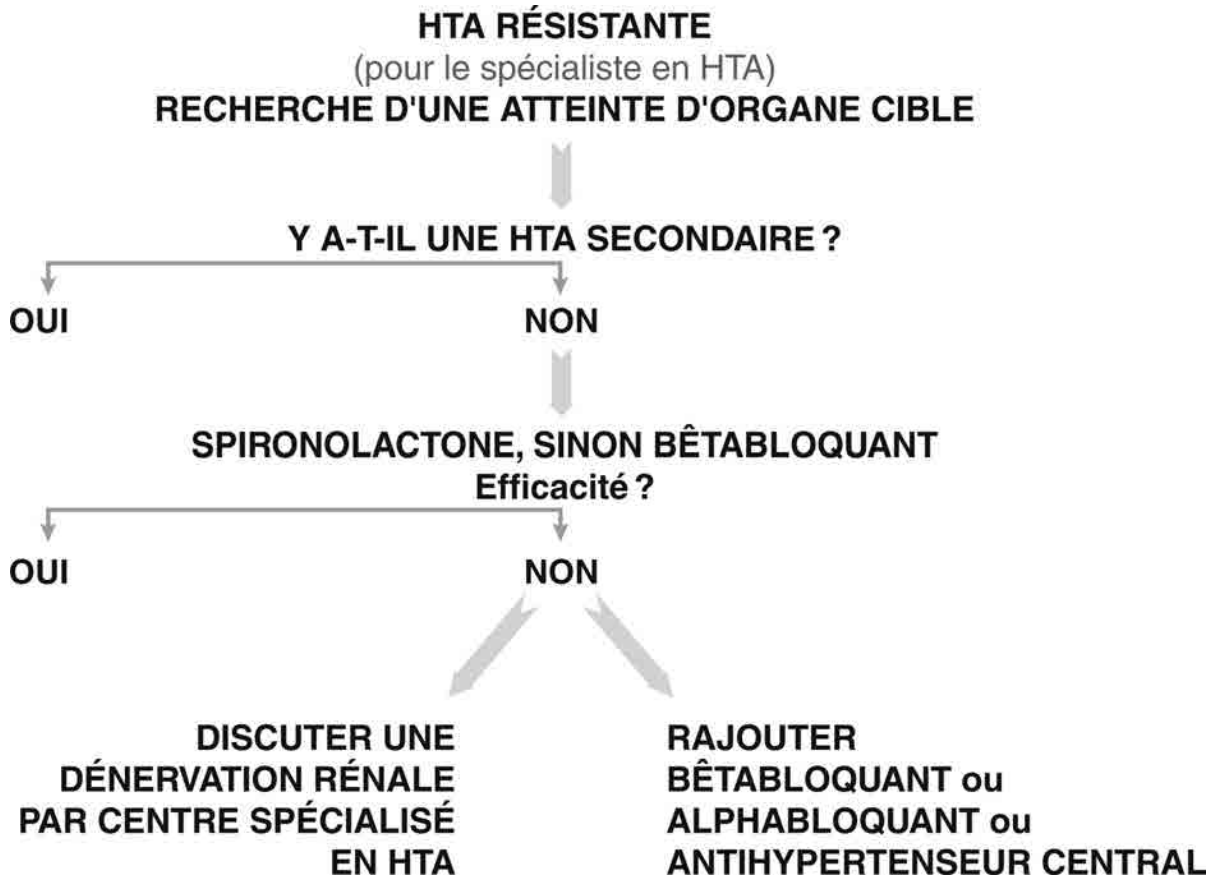


FIG. 4.19 **Étapes de la prise en charge d'une HTA résistante pour le médecin spécialiste.** D'après [190[2]].

Vérifier que les règles hygiénodiététiques sont bien comprises et respectées

Les différentes recommandations s'accordent pour conseiller une modification des habitudes de vie comme d'ailleurs pour tout patient hypertendu (perte de poids en cas de surpoids ; restriction des apports sodés, modération de la consommation d'alcool, pratique d'un exercice physique régulier, enrichissement de l'alimentation en légumes et diminution des apports de graisses animales). La réalisation d'un ionogramme urinaire des 24 heures permet de quantifier la natriurèse qui ne devrait pas dépasser 100 mmol/24 h, soit environ une consommation de 6 g/j de NaCl. Pour évaluer la quantité de sel consommée, il faut en effet appliquer la formule suivante : sel (g/j) = Na urinaires des 24 heures (mmol)/17. Selon l'analyse des consommations alimentaires réalisées chez des hypertendus vivant en France en 2014, il a été observé que la quasi-totalité du sel consommé provenait :

- d'une consommation quotidienne et excessive de pain et/ou de fromage ;
- d'une consommation pluri hebdomadaire de charcuterie et/ou d'aliments riches en sel caché (pizza, quiche, hamburger, crevettes, chips, olives) ;
- d'un usage de cubes pour bouillon et/ou de préparations industrielles exhausteurs de goût.

Vérifier que la prescription comporte une trithérapie antihypertensive à posologie optimale

La SFHTA comme le NICE britannique en 2011 recommande que la trithérapie comporte, outre un diurétique thiazidique, un bloqueur du système rénine – angiotensine (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique [190]. Dans l'HTA résistante, un diurétique thiazidique doit être utilisé : l'hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide. En cas d'insuffisance rénale de stade 4 ou 5 (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2), le thiazidique doit être remplacé par un diurétique de l'anse (furosémide, bumétanide) prescrit à

une posologie adaptée à la fonction rénale. Le taux de patients hypertendus suivis par les cardiologues sous au moins une trithérapie et ayant un diurétique ne serait que de 64 % d'après l'assurance maladie.

Vérifier la bonne observance

Dans l'HTA non contrôlée sous trithérapie, une mauvaise observance constitue un problème fréquent. Les dosages urinaires des médicaments dans l'étude Dener HTN révèlent que 53 % des patients étaient de mauvais observants et que 16 % ne prenaient aucun médicament alors même qu'ils venaient régulièrement en consultation afin d'équilibrer leur HTA [191] ! La SFHTA recommande sur son site (http://www.sfhta.eu) de rechercher une mauvaise observance en utilisant le questionnaire d'observance Eval-Obs, le calculateur de risque de mauvaise observance Flash-observance, et l'historique de dispensation de médicaments antihypertenseurs à partir de la carte vitale du patient. Un outil de dépistage objectif et direct de la mauvaise observance a été récemment mis au point utilisant une chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La méthode est sensible, spécifique, rapide et peu onéreuse. Elle permet de dépister la présence simultanée d'une vingtaine d'antihypertenseurs dans un échantillon urinaire. Enfin, il est recommandé d'évaluer les caractéristiques principales du profil psychologique (syndrome dépressif, recherche de bénéfices secondaires, mauvaise observance intentionnelle). L'aide d'un psychiatre ou au moins d'un psychologue est souhaitable chez ces patients [192].

Il est suggéré que l'information du patient, l'éducation thérapeutique et l'automesure contribuent à améliorer le contrôle tensionnel.

Mesurer la pression artérielle de manière adéquate et avoir une confirmation de la résistance par une mesure en dehors du cabinet médical

Avant de parler d'HTA résistante, il convient de vérifier que la mesure clinique a été réalisée de manière correcte, avec un brassard adapté au diamètre du bras et un appareil homologué, et d'éliminer un effet « blouse blanche » (pression artérielle élevée en consultation mais normale par MAPA et/ou automesure). Dans un registre espagnol, la prévalence d'HTA non contrôlée diminue également de 38 % après réalisation d'une MAPA. Si l'automesure est maintenant reconnue comme une technique intéressante dans la prise en charge de l'HTA résistante, la MAPA reste la méthode de choix en particulier pour mieux adapter la répartition horaire des médicaments [*in* 190].

Éliminer une HTA secondaire

Une fois le diagnostic d'HTA résistante confirmé, il est suggéré de rechercher un facteur favorisant la résistance aux traitements (excès de sel, alcool, dépression et interférences médicamenteuses) ou des médicaments et substances ayant une action vasopressive (http://www.sfhta.eu), puis d'éliminer une cause d'HTA éventuellement curable ou modifiable.

En effet, si l'existence d'une HTA secondaire est rare dans la population générale des hypertendus (< 5 %), elle est beaucoup plus fréquente en présence d'une HTA résistante. Une étude d'observation publiée en 2011 a évalué la prévalence des HTA secondaires dans une population de patients ayant une HTA résistante [193]. Tous les patients ont eu une recherche d'HTA secondaire avec le même bilan. La prévalence des HTA secondaires était la suivante : 64 % de syndrome d'apnée du sommeil, 6 % d'hyperaldostéronisme primaire, 2 % de sténose des artères rénales et autant de néphropathies. Dans une étude réalisée en Bretagne en 2003 par l'assurance maladie chez des patients non contrôlés par une trithérapie chez leurs médecins généralistes, l'enquête étiologique réalisée essentiellement en ambulatoire par les cardiologues avait retrouvé seulement 5 % d'HTA secondaires : néphropathies et atteintes rénovasculaires (2 %), hyperaldostéronisme primaire (1 %) et syndrome d'apnée du sommeil (1 %) [194]. Mais il faut noter que seulement 26 % de ces patients avaient eu une exploration des artères rénales, le plus souvent par échodoppler, et 15 % des dosages de rénine et d'aldostérone plasmatiques alors que la première étiologie à dépister est l'hyperaldostéronisme primaire. Il est donc recommandé de façon consensuelle d'adresser plutôt ces patients dans des centres de référence (centre d'excellence européen en HTA, *ESH blood pressure clinics* : liste sur http://www.sfhta.eu), une fois confirmé le diagnostic d'HTA résistante vraie.

Passage à la quadrithérapie

Une fois éliminées toutes ces fausses HTA résistantes par problèmes d'observance, d'effet « blouse blanche », liées à un facteur vasopresseur ou à une cause bien définie, si la trithérapie ne permet pas l'atteinte des objectifs tensionnels, une quadrithérapie peut être proposée. Cependant, si cette prise en charge est bien réalisée, cela ne devrait représenter qu'une minorité de patients mal contrôlés sous trithérapie. Le mécanisme souvent suspecté est la persistance d'une surcharge volémique. L'association de la

spironolactone à une trithérapie est effectivement la mieux évaluée [195, 196]. L'étude contrôlée, randomisée, Pathway II a permis de montrer la supériorité de l'administration de spironolactone par rapport au bêtabloquant à un alphabloquant et au placebo en 4e position [196]. Cette efficacité était d'autant plus importante que le dosage de rénine plasmatique sous traitement était bas, confirmant l'efficacité supérieure de l'association de diurétiques de mécanisme différent chez ces patients.

Ainsi, la SFHTA recommande, en l'absence d'étiologie curable retrouvée chez le sujet de moins de 80 ans, de mettre en place une quadrithérapie comportant en 1re intention la spironolactone à 12,5 à 25 mg/j en l'absence de contre-indication. Une surveillance de la kaliémie et de la créatinémie est nécessaire. Le choix d'un bêtabloquant peut être préféré en fonction de la situation clinique. En cas de contre-indication, de non-réponse à la spironolactone ou en présence d'effets indésirables, il est suggéré de prescrire un bêtabloquant ou un alphabloquant, ou un antihypertenseur central, ceci de manière empirique sans aucune étude démontrant l'efficacité d'une telle stratégie.

Et après ?

Alors que les premières études non contrôlées sur la dénervation rénale dans l'HTA résistante étaient très favorables, cette technique a vu sa diffusion interrompue à la suite de l'étude américaine Symplicity 3 ne retrouvant aucun effet sur la pression artérielle de la dénervation par rapport à un bras Sham [197]. Depuis, de nombreuses critiques ont été émises concernant cette étude et trois essais dont l'étude française Dener HTN [198] dans l'HTA résistante ont démontré une efficacité tensionnelle de la dénervation. C'est la raison pour laquelle un consensus d'experts français suggérait déjà en 2012 de n'envisager cette technique que dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire comprenant un spécialiste en HTA, et d'en limiter l'indication aux hypertendus essentiels, résistant à une quadrithérapie comprenant un diurétique et 25 mg/j de spironolactone, avec une PAS clinique supérieure à 160 mmHg et/ou une PAD clinique supérieure à 100 mmHg, une automesure ou une MAPA d'activité supérieure à 135/85 mmHg et une anatomie des artères rénales compatible avec la technique [199].

La stimulation du baroréflexe carotidien est une autre technique instrumentale dans l'HTA résistante. Les premières études réalisées ont confirmé la faisabilité mais surtout l'efficacité et la sécurité de cette nouvelle technique avec leur nouveau matériel. Cependant, ce système n'est disponible en France que dans le cadre d'un essai thérapeutique et nécessite une évaluation plus importante avant d'être diffusé, de même que d'autres techniques récemment proposées comme la création d'une fistule artérioveineuse.

Urgences hypertensives

Alexandre Cinaud, Jacques Blacher

L'urgence hypertensive représente 5 ‰ des consultations aux urgences [200]. Un quart représente des vraies urgences hypertensives, avec souffrance aiguë d'organe pouvant mettre en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge hospitalière. Les trois quarts restants sont représentés par les fausses urgences hypertensives, sans souffrance viscérale, relevant d'un traitement ambulatoire.

Définitions

La vraie urgence hypertensive implique une élévation tensionnelle aiguë :

- responsable directement d'une souffrance viscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme dans l'hypertension artérielle maligne, l'encéphalopathie hypertensive, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, le syndrome coronarien aigu, la dissection aortique, l'insuffisance cardiaque gauche aiguë, les crises hypertensives liées à une hyperstimulation sympathique (phéochromocytome, cocaïne, LSD, ecstasy, amphétamine) ou l'éclampsie ;
- ou survenant dans une situation où l'absence de prise en charge serait responsable de complications majeures (cas des hypertensions artérielles périopératoires).

La poussée tensionnelle est souvent supérieure à 180/110 mmHg mais pas obligatoirement.

L'HTA maligne (ou HTA accélérée) est une forme particulière d'urgence hypertensive caractérisée par une poussée hypertensive associée à une rétinopathie hypertensive (hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire au fond d'œil). Non traitée, son pronostic est sombre avec un taux de décès à 2 ans de 80 %

et elle peut évoluer vers une atteinte multi-organe, le plus fréquemment encéphalopathie hypertensive, néphroangiosclérose accélérée et microangiopathie thrombotique [201].

Dans les fausses urgences hypertensives, il n'y a pas de souffrance viscérale associée à la poussée tensionnelle. Des signes fonctionnels aspécifiques, souvent communs aux vraies urgences hypertensives, peuvent être associés : céphalée, confusion, épistaxis, acouphène, dyspnée, douleur thoracique, agitation. La fausse urgence hypertensive relève d'un traitement *per os* puis d'une prise en charge ambulatoire.

Démarche diagnostique devant une élévation tensionnelle brutale

Elle consiste à :

- confirmer une élévation tensionnelle brutale ;
- identifier une situation de vraie urgence hypertensive ;
- rechercher un déficit neurologique focal car sa présence justifie une imagerie cérébrale avant de débuter tout traitement antihypertenseur (fig. 4.20).

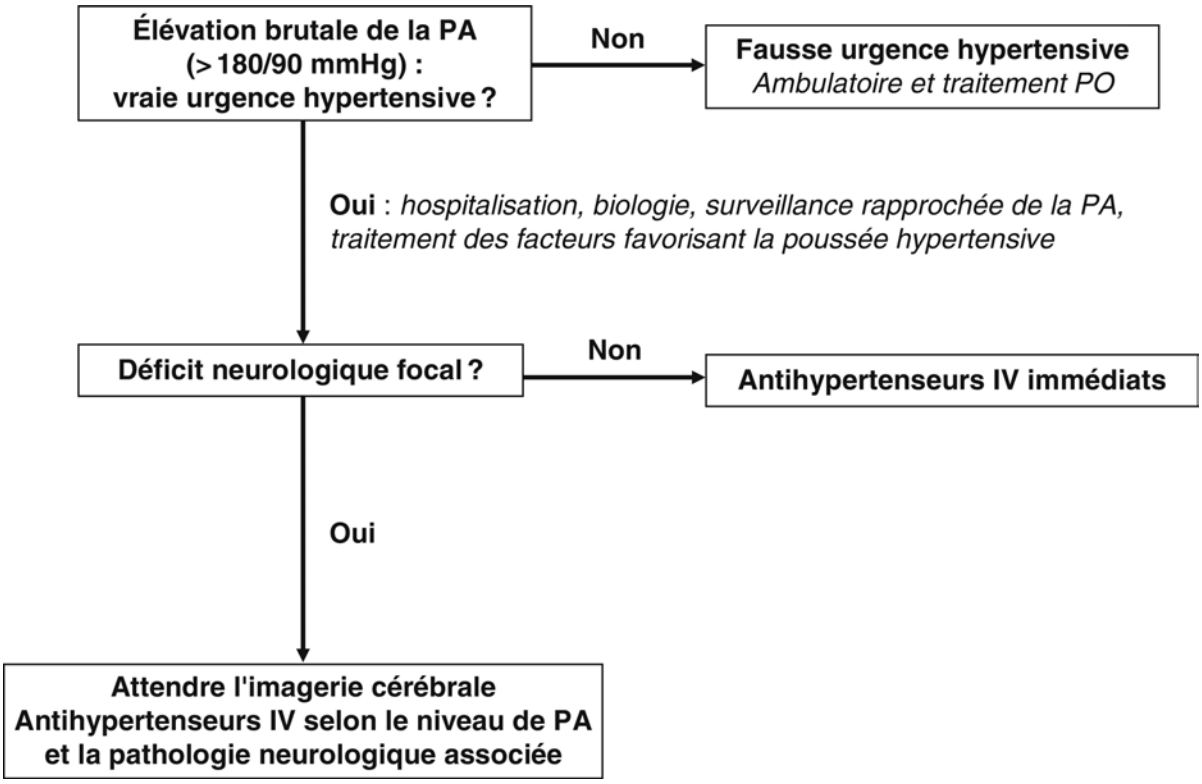


FIG. 4.20 Arbre décisionnel face à une urgence hypertensive.
IV : intraveineuse ; PA : pression artérielle ; PO : *per os*.

L'HTA est confirmée par la mesure avec un brassard adapté, aux deux bras, en retenant la pression artérielle la plus élevée.

Il faut ensuite s'orienter vers la recherche d'une souffrance viscérale aiguë et de facteurs favorisant la poussée hypertensive.

L'interrogatoire recherche des antécédents cardiaques, neurologiques et rénaux, un antécédent d'hypertension artérielle, la prise ou l'arrêt de traitements antihypertenseurs et la prise de produits vasopresseurs : sympathomimétique, corticoïdes, anti-inflammatoire ou toxique (cocaïne, LSD, alcool, amphétamine, ecstasy).

L'examen clinique recherche des signes :

- de rétinopathie hypertensive au fond d'œil, en pratique rarement disponible [202] ;

- d'HTA maligne ou d'encéphalopathie hypertensive, aspécifique : fatigue, céphalée, trouble de la vigilance, perte de poids, polyuro-polydypsie (effet dypsogène de l'hyperangiotensinémie), troubles visuels, nausée, vomissement, douleur thoracique, dyspnée ;
- d'atteinte neurologique : signes neurologiques de localisation, syndrome méningé ;
- d'atteinte cardiovasculaire : douleur thoracique, dyspnée, anisotension, asymétrie de pouls, souffle d'insuffisance aortique, signes d'insuffisance cardiaque.

L'examen physique est systématiquement complété par la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie, d'un électrocardiogramme, d'un ionogramme sanguin avec créatininémie et d'une numération formule sanguine.

Selon le contexte, un bilan d'hémolyse (schizocytes, LDH, haptoglobine, bilan hépatique), un dosage des enzymes cardiaques (troponine, BNP ou NT-proBNP), une échographie cardiaque, une radiographie thoracique, ou une imagerie cérébrale ou aortique peuvent être demandés. Le dosage des métanéphrines ou rénine et aldostérone plasmatiques peut être réalisé si le contexte est évocateur de phéochromocytome ou d'hyperaldostéronisme primaire.

Prise en charge

Lorsque le diagnostic de vraie urgence hypertensive est posé :

- le patient doit être hospitalisé ;
- un traitement antihypertenseur intraveineux d'action rapide, de demi-vie courte et titrable est débuté selon la pathologie aiguë associée. Il est instauré sans délai dans toutes les vraies urgences hypertensives sauf en présence d'un déficit neurologique focal où l'instauration du traitement antihypertenseur se fait après imagerie cérébrale s'il est justifié. L'objectif de pression artérielle dépend de la souffrance viscérale associée ;
- la pression artérielle doit être surveillée étroitement (au moins toutes les 15 minutes) pour vérifier l'efficacité du traitement et éviter les hypotensions artérielles pouvant aggraver l'état clinique du patient ;
- les facteurs favorisants d'hypertension artérielle (douleur, anxiété, rétention aiguë d'urine) sont traités conjointement ;
- le patient est ensuite orienté vers une unité de soins intensifs adaptée à l'organe atteint pour une prise en charge spécifique (unité de soins intensifs neurologiques, cardiologiques, réanimation, maternité de niveau 3).

Les objectifs de pression artérielle sont résumés dans le tableau 4.12.

Tableau 4.12

Objectifs de pression artérielle selon l'organe cible.

Pathologie	Objectifs de pression artérielle
AVC ischémique avec revascularisation ou DA ou IDM	Si PA > 185/110 mmHg, réduction de 15 % de la PA sur 24 heures PA cible < 185/105 mmHg
AVC ischémique sans revascularisation	Si PA > 220/110 mmHg, réduction de 15 % de la PA sur 24 heures
Hémorragie intracrânienne	Si PA > 150 mmHg, réduction en une heure de la PA PAS cible < 140 mmHg
Hémorragie méningée	Si PA > 160 mmHg, réduction prudente de la PA PAS cible < 160 mmHg
Dissection aortique	Réduction en 10 minutes de la PA PAS cible 100-120 mmHg, FC cible < 60 bpm
Autres vraies urgences hypertensives	Réduction de la PA de 25 % en quelques heures PA cible < 140/90 mmHg à 24-48 heures

AVC : accident vasculaire cérébral ; DA : dissection aortique ; FC : fréquence cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique.

Dans la plupart des vraies urgences hypertensives, l'objectif à court terme n'est pas la normalisation mais une réduction suffisante de la pression artérielle : elle doit être de 25 % sur les premières heures suivant le diagnostic pour un objectif tensionnel inférieur à 140/80 mmHg sur 24-48 heures [203].

- En cas de dissection aortique, une réduction agressive de la pression artérielle systolique (pression artérielle systolique à 100-120 mmHg sur 10 minutes) ainsi que de la fréquence cardiaque (< 60/min) est requise pour limiter la progression de la dissection [204].
- En cas de syndrome coronarien aigu ou d'œdème aigu du poumon, une réduction rapide de la pression artérielle systolique est requise (PAS < 140 mmHg) [203].
- Dans les urgences neurologiques avec déficit neurologique focal, la réduction de la pression artérielle est fonction de la nature de l'urgence neurologique, déterminée par l'imagerie cérébrale et le niveau de pression artérielle : l'hypertension artérielle est souvent respectée dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques [205] sauf en cas de revascularisation (thrombolyse ou thrombectomie) et de PA > 185/110 mmHg, de PA > 220/120 mmHg sans revascularisation et d'une autre urgence hypertensive associée menaçant le pronostic vital et nécessitant une réduction tensionnelle. Dans les hémorragies intra-cérébrales, l'HTA n'est traitée qu'au-delà de 220 mmHg de systolique [203].

Dans tous les cas, la surveillance tensionnelle et neurologique est primordiale sous antihypertenseur, en particulier dans les urgences neurologiques afin d'éviter les hypotensions artérielles (risque d'extension de la zone de pénombre dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques) et les à-coups tensionnels (risque de récidive hémorragique dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes), pouvant aggraver l'état neurologique.

Le tableau 4.13 résume les principales molécules disponibles et utilisées en France en situation d'urgence hypertensive avec leurs posologies.

Tableau 4.13

Traitement antihypertenseur et posologie.

Antihypertenseur	Posologie
Nicardipine	IVSE : débuter à 5 mg/h, augmentation par paliers de 2,5 mg, maximum : 15 mg/h
Urapidil	Bolus IV de 25 mg en 20 s, renouvelable après 5 minutes, puis IVSE 9 à 30 mg/h
Labétalol	Bolus IV de 0,25 à 1 mg/kg, renouvelable après 15-30 minutes, puis 0,1 à 0,3 mg/kg/h IVSE
Dinitrate d'isosorbide	IVSE 2 à 5 mg/h, jusqu'à 15 mg/h
Furosémide	20 à 80 mg IVD

IV : intraveineux ; IVD : intraveineux direct ; IVSE : intraveineux à la seringue électrique.

Aucune classe d'antihypertenseur utilisée en contexte d'urgence hypertensive ne réduit la morbidité ou la mortalité [206]. Le choix de l'antihypertenseur dépend finalement du mécanisme physiopathologique impliqué dans la maladie aiguë associée, des contre-indications des traitements antihypertenseurs et des habitudes du médecin prescripteur.

- La nicardipine, inhibiteur calcique dihydropyridinique, est vasodilatatrice artérielle sans activité inotrope négative. Elle est particulièrement adaptée aux urgences hypertensives, n'ayant pas de contre-indication formelle et sa posologie étant indépendante du poids. Son utilisation doit être prudente chez le coronarien en raison du risque de tachycardie réflexe.
- L'urapidil est un antagoniste des récepteurs α1-postsynaptiques périphériques et agoniste des récepteurs 5-HT1A centraux. Vasodilatateur, il diminue la pré et la post-charge sans induire de tachycardie réflexe. L'urapidil est adapté à toutes les situations d'urgence hypertensive, en cas d'hypertension artérielle périopératoire et lors des crises hypertensives liées aux phéochromocytomes.
- Le labétalol est à la fois bêta et alphabloquant, donc inotrope négatif, chronotrope négatif et vasodilatateur périphérique. Son utilisation doit respecter les contre-indications des bêtabloquants (asthme, bloc atrioventriculaire de type 2 ou 3, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë). Il est notamment indiqué dans la dissection aortique pour ses propriétés antihypertensives et bradycardisantes.
- L'isosorbide dinitrate n'est utilisé que dans le syndrome coronarien aigu et l'œdème aigu du poumon. Dans l'œdème aigu pulmonaire, un traitement par diurétique de l'anse (furosémide, bumétanide) est associé pour diminuer la volémie.

La réduction de la pression artérielle doit s'accompagner d'un traitement étiologique dépendant de la pathologie aiguë associée :

- sulfate de magnésium (bolus de 4 g puis 1 g/h) et arrêt de la grossesse dans l'éclampsie ;
- chirurgie dans la dissection aortique Stanford A ou Stanford B compliquée ;
- diurétique de l'anse dans l'insuffisance cardiaque ;
- revascularisation dans le syndrome coronarien aigu et l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Dans les vraies urgences hypertensives, le pronostic et la survie dépendent de la nature de l'urgence hypertensive. Tout organe atteint confondu, le taux de mortalité intra-hospitalière est de 11 % et le taux de mortalité à 3 mois de 4,9 %. La réhospitalisation pour urgence hypertensive est fréquente (37 %) [202]. Au décours, un suivi au long cours de l'HTA associé au moindre doute à la recherche d'une cause secondaire d'HTA est indispensable.

La fausse urgence hypertensive relève d'un traitement ambulatoire et *per os*, par introduction ou majoration du traitement antihypertenseur et surtout d'un suivi à long terme de l'HTA. En effet, le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs à court terme chez ces patients est très faible (< 1 % à 6 mois) et

leur hospitalisation est associée à une majoration des dépenses de santé sans amélioration du pronostic. En revanche, les fausses urgences hypertensives peuvent être le mode d'entrée dans l'HTA ou révéler une HTA non contrôlée et nécessitent une prise en charge au long cours pour réduire le risque cardiovasculaire à long terme [207].

Conclusion

L'urgence hypertensive est une situation fréquente, dominée par les fausses urgences hypertensives relevant d'un traitement ambulatoire. Les vraies urgences hypertensives peuvent mettre en jeu le pronostic vital : le traitement est hospitalier, associant la prise en charge spécifique de la souffrance d'organe et, selon sa nature, un traitement antihypertenseur avec un objectif tensionnel adapté à l'organe cible. En dehors de la présence d'un déficit neurologique focal, le traitement antihypertenseur intraveineux doit être immédiatement instauré. Au décours, les urgences hypertensives nécessitent un suivi à long terme et éventuellement la recherche d'une HTA secondaire.

Hypertensions artérielles secondaires

Hypertension artérielle rénovasculaire

Sténoses athéromateuses de l'artère rénale

Florence Sens, Laurent Juillard, Jean-Pierre Fauvel

L'hypertension artérielle rénovasculaire est une HTA secondaire à une sténose athéromateuse d'une artère rénale ; c'est une cause rare d'hypertension artérielle (1 %), mais fréquente parmi les HTA secondaires. Il est important d'en faire le diagnostic car :

- c'est une cause potentiellement curable d'HTA ;
- elle est associée à un haut risque cardiovasculaire ;
- la fonction rénale est menacée à moyen terme.

L'approche diagnostique permet à la fois de porter le diagnostic de sténose athéromateuse d'une artère rénale et d'en estimer sa sévérité et son imputabilité dans l'HTA, prérequis indispensable à la décision thérapeutique. L'échographie doppler peut être proposée en 1re intention, sous réserve d'être réalisée par un opérateur entraîné.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par angioplastie-*stenting* est controversé. Trois essais randomisés multicentriques ont échoué à démontrer sa supériorité par rapport au traitement médical [*in* 208]. Néanmoins, ces résultats ne sont pas extrapolables à tous les profils de patients en raison d'une sélection partiellement inadéquate de la population d'étude. Ces résultats négatifs ont conduit à la publication de recommandations américaines (2013) [209] et européennes (2017) [208] peu favorables à la revascularisation. Dans ce contexte d'incertitude, lorsqu'une revascularisation est envisagée face à une sténose significative et serrée, le recours à la pluridisciplinarité peut apporter une aide notoire. La décision thérapeutique repose sur le niveau de pression artérielle (PA) atteint sous une thérapeutique médicamenteuse bien conduite, la fonction rénale et son évolution, la symptomatologie du patient, la fonctionnalité du rein controlatéral, l'accessibilité à la dilatation et le choix éclairé du patient. Quelle que soit la décision, la prise en charge du risque cardiovasculaire et un suivi néphrologique sont indispensables.

Épidémiologie

Bien que les sténoses d'artères rénales de l'adulte puissent résulter de mécanismes divers, 90 % sont d'origine athéromateuse [210] ; les 10 % restants sont dominés par les fibrodysplasies (9 %) et 1 % sont de causes plus rares.

Avec une prévalence de 1 à 5 % chez les patients hypertendus, la sténose athéromateuse d'une artère rénale s'avère en constante augmentation, notamment en raison du vieillissement de la population [210]. Elle constitue un marqueur de haut risque cardiovasculaire : la présence d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale est associée à la présence d'une coronaropathie, d'une cardiopathie ischémique ou

hypertrophique et de maladies athéromateuses, qu'elles soient aortiques, des membres inférieurs ou des troncs supra-aortiques.

Physiopathologie et évolution

La réduction de la pression de perfusion en aval de la sténose provoque une activation du système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA), avec production de rénine. L'augmentation secondaire de l'angiotensine 2 provoque l'hypertension et une réduction de l'excrétion sodée, une modification de l'activité sympathique rénale et de la production de prostaglandines et de monoxyde d'azote. L'aggravation du degré de sténose est constatée chez la moitié des patients, avec une occlusion complète dans 3 à 16 % des cas après 5 ans d'évolution. L'atrophie rénale survient chez 21 % des patients présentant une sténose supérieure à 60 %.

La revascularisation rénale par angioplastie ne s'accompagne pas systématiquement d'une amélioration tensionnelle et de la fonction rénale, dans la mesure où :

- l'HTA et l'insuffisance rénale présentées par les patients peuvent ne pas être secondaires à la sténose athéromateuse d'une artère rénale (d'où la nécessité d'argumenter l'imputabilité de la sténose athéromateuse d'une artère rénale dans la problématique clinicobiologique) ;
- l'HTA et l'insuffisance rénale, même si elles sont secondaires à la sténose athéromateuse d'une artère rénale, peuvent perdurer en cas d'ischémie prolongée et de souffrance du rein d'aval.

Diagnostic d'une sténose athéromateuse d'artère rénale

Indications de dépistage

D'après les recommandations européennes et américaines [208, 209], une sténose athéromateuse d'artère rénale doit être recherchée dans les situations suivantes :

- HTA diagnostiquée après l'âge de 55 ans associée à une insuffisance cardiaque ou rénale ;
- HTA avec souffle vasculaire para-ombilical ;
- aggravation rapide d'une HTA antérieurement contrôlée ;
- HTA réfractaire (résistante à une trithérapie comprenant au moins un diurétique) ;
- HTA sévère (PAS > 200 mmHg) ou maligne ;
- HTA avec hypokaliémie non attribuable à un traitement ;
- insuffisance rénale ou hypotrophie rénale inexpliquée ;
- dégradation de la fonction rénale après institution d'un bloqueur du SRAA ;
- œdème pulmonaire récidivant ou flash, d'autant plus que la fonction ventriculaire gauche est normale.

Examens de dépistage

L'échographie doppler, l'angio-TDM et l'angio-IRM estiment le degré de sténose de l'artère rénale et son impact sur la vascularisation. Ces trois examens sont envisageables en 1re intention d'après les recommandations américaines de 2013 [209], tandis que les recommandations européennes de 2017 [208] privilégient l'échographie doppler en 1re intention.

L'artériographie des artères rénales est réservée à des indications retenues de revascularisation et n'a plus sa place à titre diagnostique.

La scintigraphie rénale, avec ou sans épreuve au captopril, ainsi que les dosages de rénine et d'aldostérone, n'ont aujourd'hui plus leur place en raison de leur faible valeur prédictive positive.

Échographie doppler pulsé couleur des artères rénales

Outre son caractère non irradiant, accessible et peu coûteux, cet examen offre l'avantage de combiner une approche diagnostique (**signes directs**, visualisés directement au niveau de la sténose, qui est le plus souvent ostiale ou tronculaire proximale) et d'estimer le retentissement hémodynamique (*via* les **signes indirects** ou d'aval, au niveau des artères interlobulaires [intra-parenchymateuses]) [211]. Sa réalisation nécessite, pour qu'il soit fiable et reproductible, un opérateur rompu à la technique. Les échecs techniques sont relativement fréquents notamment chez les sujets obèses (20 à 50 %). L'examen peut méconnaître une sténose d'une artère polaire.

Sur une artère rénale normale, l'ascension systolique est rapide, la décélération diastolique est en pente douce, laissant persister un flux diastolique. Les critères diagnostiques d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale significative (> 70 %) ont des seuils qui varient selon l'équilibre visé entre la sensibilité et la spécificité. Ils associent :

- une augmentation du pic de vélocité (> 160-200 cm/s, le plus sensible et spécifique) (diagnostic direct) ;
- un rapport aorto/rénal > 3,3-3,5 (diagnostic direct) ;
- des index de résistance intraparenchymateux diminués, < 0,7 ou asymétriques (diagnostic indirect) ;
- un temps d'ascension systolique allongé supérieur à 60-70 ms (diagnostic indirect, d'apparition tardive).

Ces données, analysées au regard de l'impact clinicobiologique de la sténose, peuvent suffire à la décision thérapeutique : absence d'intervention en situation de sténose peu serrée sans impact clinique marqué, revascularisation en situation de sténose serrée sur rein unique avec souffrance rénale et retentissement clinique ou biologique certain. Chez certains patients (doute diagnostique, anomalies anatomiques, athéromatose marquée justifiant une évaluation en coupe, etc.), les investigations sont poursuivies.

Angiographie rénale en RMN (IRM) [212] avec utilisation de gadolinium

Elle a une sensibilité proche de 100 %, mais une spécificité moindre en raison de la surestimation fréquente de la sténose. Elle est peu gênée par les calcifications, mais évalue difficilement les sténoses intrastents (artefacts). L'indication de choix est la recherche d'une sténose d'une artère rénale chez un patient diabétique hypertendu chez lequel le doppler n'a pas été informatif.

Angioscanner hélicoïdal [213] avec injection de produit de contraste iodé

Bien que très performant, l'angio-TDM est d'usage souvent limité par l'insuffisance rénale et en raison des difficultés d'interprétation au niveau des calcifications.

Le scanner sans injection n'évalue pas la sténose, mais est souvent proposé pour l'évaluation du risque embolique des plaques athéromateuses si une revascularisation est envisagée.

Diagnostic de l'imputabilité d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale dans l'HTA

Au-delà du diagnostic positif de sténose athéromateuse d'une artère rénale, il est important de savoir si la sténose identifiée est responsable de l'HTA. Aucun examen ne permet de certifier la responsabilité d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale dans la genèse de l'HTA, ni de prédire la réduction de la pression artérielle après dilatation. Il s'agit donc d'un faisceau d'arguments ayant, chacun indépendamment, une sensibilité et une spécificité très imparfaites : apparition récente et/ou sévérité de l'HTA, tendance hypokaliémique, dégradation inexpliquée de la fonction rénale, réponse explosive aux bloqueurs du SRAA, signes indirects au doppler, caractère serré sur les imageries en coupe, etc.

Les techniques d'IRM fonctionnelle pourraient apporter dans l'avenir des informations clés sur le retentissement rénal d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale.

Prise en charge thérapeutique

Buts du traitement

Les buts théoriques de la prise en charge sont :

- la normalisation/amélioration de la **pression artérielle** ;
- la réduction du risque de décompensation **cardiaque** ;
- la préservation de la fonction **rénale** ;
- la prise en charge du **risque cardiovasculaire**.

Pour un patient donné et selon son tableau clinicobiologique, la décision de revascularisation peut viser un ou plusieurs des trois premiers objectifs. Le quatrième objectif est surtout le résultat des adaptations médicamenteuses et de l'hygiène de vie. Cet élément pourrait expliquer en partie la négativité des essais randomisés récents, dans lesquels tous les patients ont été considérés dans l'analyse de chacun des critères de jugement, indépendamment de leur priorité thérapeutique propre.

Traitement médical

Les patients porteurs d'une sténose athéromateuse d'une artère rénale ont un risque cardiovasculaire très élevé. Une prévention optimale doit être systématiquement proposée. Elle associe un bloqueur du SRAA (IEC ou ARA2), une statine, l'aspirine et d'éventuels autres antihypertenseurs pour atteindre les cibles tensionnelles (< 140/90 mmHg, 130/80 mmHg en cas d'insuffisance rénale chronique, de diabète ou de risque cardiovasculaire > 10 % à 10 ans).

- Les **IEC/ARA2** diminuent la mortalité dans cette indication [214]. La tolérance est satisfaisante (92 %), sous réserve que les règles d'introduction et de surveillance soient respectées [214]. Ils sont parfois transitoirement évités en présence de sténoses préthrombotiques (> 90 %) en attente de revascularisation, afin d'éviter que l'hypodébit ne conduise à une thrombose complète. L'insuffisance rénale aiguë est rare, quasiment toujours réversible à l'arrêt de l'exposition et le plus souvent associée à une sténose athéromateuse d'une artère rénale bilatérale serrée. Elle peut participer aux arguments en faveur d'une revascularisation, afin de permettre la réintroduction d'un bloqueur du SRAA.
- Les **statines** diminuent de 72 % le risque de progression des lésions, résultat similaire à celui retrouvé dans les autres localisations de l'athérosclérose [215].
- La **prescription systématique d'antiagrégants plaquettaires** (aspirine en particulier) n'est pas étayée par des données spécifiques, mais paraît justifiée au vu du haut risque cardiovasculaire des patients.
- La nécessité d'un **contrôle de la pression artérielle en dessous du seuil de 140/90 mmHg** (130/80 mmHg en cas d'insuffisance rénale chronique ou de diabète) peut imposer le recours à une combinaison de traitements antihypertenseurs. Aucun n'est spécifiquement contre-indiqué et les recommandations européennes sur la prise en charge de l'hypertension artérielle doivent être considérées. Chez les patients ayant une sténose, il faut en moyenne 3 à 4 traitements antihypertenseurs pour normaliser la pression artérielle.

Revascularisation endovasculaire : angioplastie-*stenting*

Toute angioplastie doit s'accompagner d'une pose de stent, en raison d'un risque élevé de resténose en cas d'angioplastie simple [216].

Les principaux essais randomisés ayant évalué le bénéfice de la revascularisation par rapport à un traitement médical seul sont les études STAR, ASTRAL et CORAL (tableau 4.14) [212, 213, 217]. Ces études ont échoué à démontrer le bénéfice de la revascularisation sur les critères suivants : préservation de la fonction rénale, contrôle de la pression artérielle, évènements cardiovasculaires, survie (en dehors de l'étude CORAL qui retrouve une pression artérielle systolique moindre dans le groupe angioplastie). Dans l'étude CORAL, 20 sous-groupes ont été considérés ; dans aucun d'entre eux, les auteurs n'ont pu démontrer une réduction du risque de mortalité rénale ou cardiovasculaire chez les patients revascularisés.

Tableau 4.14

Principaux essais randomisés évaluant le bénéfice de l'angioplastie-*stenting* dans la prise en charge de la sténose d'une artère rénale.

Étude	Nombre de patients inclus	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Caractéristiques des patients	Résultats
STAR (2009) 10 centres Suivi 2 ans [217]	Traitement médical : 76 Angioplastie-*stenting* : 64	– DFGe < 80 mL/min (Cockcroft) – Sténose d'une artère rénale > 50 %, toute imagerie – PA contrôlée 1 mois après l'inclusion	– Rein < 8 cm – Diamètre artère rénale < 4 mm – DFG < 15 mL/min – Diabète et protéinurie > 3 g/j – HTA maligne	– Âge 67 ± 9 ans – PAS 161 ± 26 mmHg, 2,9 traitements anti-HTA – DFGe 46 mL/min/1,73 m^2 – 30 % diabète – 11 % insuffisance cardiaque – 68 % degré de sténose > 70 % – 48 % sténose athéromateuse d'une artère rénale bilatérale	– Pas de différence en termes de baisse du DFG (CJP : variation DFG ≥ 20 %), mais nombreuses angioplasties annulées car sténose d'une artère rénale < 50 % à l'angiographie – Manque de puissance
ASTRAL (2009) 57 centres Suivi 5 ans [212]	Traitement médical : 403 Angioplastie-*stenting* : 403	Sténose d'une artère rénale « significative anatomiquement » accessible à l'angioplastie **et** médecin incertain du bénéfice de l'angioplastie	– Haute probabilité d'angioplastie dans les 6 prochains mois – Antécédent d'angioplastie – Fibrodysplasie	– Âge 70 ans [extrêmes : 43-87] – PAS 150 [extrêmes : 87-270] mmHg, 2,8 traitements anti-HTA – DFGe 40 mL/min/1,73 m^2 [extrêmes : 5-124] – 30% diabète – % insuffisance cardiaque non chiffré	– CJP : réduction de 20 % de la courbe de diminution du DFG – Pas de différence sur le DFG, la pression artérielle, la mortalité, le nombre d'évènements cardiovasculaires

Étude	Nombre de patients inclus	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Caractéristiques des patients	Résultats
				– 60 % degré de sténose > 70 % – % sténose athéromateuse d'une artère rénale bilatérale non chiffré	
CORAL (2014) 109 centres Suivi 5 ans [218]	Traitement médical : 480 Angioplastie-*stenting* : 467	– PAS > 150 mmHg avec ≥ 2 antihypertenseurs – Sténose d'une artère rénale ≥ 60 % + gradient de pression systolique ≥ 20 mmHg – **ou** ≥ 80 % – Amendement au protocole : HTA non nécessaire si MRC au moins stade 3	– Créatininémie > 352 µmol/L – Taille rein < 7 cm – > 1 stent utilisé – Fibrodysplasie	– Âge 69 ± 9 ans – PAS 150 ± 23 mmHg, 73 % non contrôlés – DFGe 58 mL/min/1,73 m^2 – 32 % diabète – 13 % insuffisance cardiaque – Degré de sténose 67 ± 11 % – 20 % bilatérales	– Pas de différence sur le CJP : mortalité rénale ou d'origine cardiovasculaire – Meilleur contrôle de la PAS dans le groupe angioplastie – Études en sous-groupes toutes négatives – Complications : 5,5 % des procédures

CJP : critère de jugement principal ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; HTA : hypertension artérielle ; MRC : maladie rénale chronique ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique.

Cependant, aucune de ces trois études n'a ciblé spécifiquement les patients pour lesquels une angioplastie est le plus souvent considérée dans nos services de cardiologie, néphrologie ou médecine vasculaire, c'est-à-dire des patients présentant une sténose d'une artère rénale de plus de 70, voire 80 % associée à une HTA maligne ou résistante, une intolérance aux IEC/ARA2, un rein unique, une insuffisance rénale chronique avancée, des œdèmes pulmonaires flashs ou d'autres problématiques cliniques sévères. Ces patients, pour lesquels le bénéfice d'une angioplastie était à l'époque considéré comme évident, étaient le plus souvent exclus, soit par les investigateurs, soit *via* les critères d'inclusion. De fait, le résultat de ces études ne peut pas être extrapolé à un profil de patients qui n'y étaient pas inclus.

D'après les recommandations américaines de 2013 [209], une revascularisation est recommandée face à une sténose athéromateuse d'une artère rénale significative (les critères de significativité ne sont malheureusement pas précisés dans la recommandation) avec :

- atteinte bilatérale ou sur rein unique ;
- HTA accélérée, résistante, maligne, ou avec hypotrophie rénale ou intolérance au traitement médical ;
- œdème pulmonaire flash, insuffisance cardiaque congestive ou angor instable.

Ces indications, bien que peu précises, semblent globalement pertinentes.

Les recommandations européennes de 2017 sont nettement plus restrictives et résultent d'une extrapolation *ad integrum* des résultats négatifs [208]. La seule indication retenue de revascularisation dans la sténose athéromateuse d'une artère rénale est l'œdème pulmonaire flash ou récurrent.

Dans sa pratique, le praticien se retrouve face à des recommandations très restrictives et trop « grossières », qui prennent insuffisamment en compte la complexité et la variété des situations cliniques rencontrées. Il doit prendre une décision, pour la majorité de ses patients, sans disposer de données scientifiques qui leur soient applicables, faute de représentativité des patients inclus dans les essais cliniques de référence. Face à cet impératif d'individualisation, l'approche décisionnelle collégiale apparaît indispensable, par exemple sous la forme de réunions de concertation pluridisciplinaire. Il existe un certain consensus pour envisager une revascularisation, après discussion et décision multidisciplinaire (néphrologues, radiologues, voire chirurgiens vasculaires) seulement chez des patients présentant des sténoses athéromateuses d'une artère rénale avec un impact double :

- hémodynamique : imagerie en faveur de sténose d'une artère rénale serrée et/ou avec signes indirects au doppler [219] ;
- et clinique et/ou biologique : HTA résistante, dégradation inexpliquée de la fonction rénale, insuffisance rénale sévère ou rein unique (objectif de protection néphronique), œdème pulmonaire, etc.

Les risques associés à revascularisation endovasculaire sont le plus souvent peu sévères et concerneraient 1,5 à 4,8 % des patients selon les études récentes [214]. Les complications les plus fréquentes sont en rapport avec l'abord vasculaire (hématome, fistule, pseudo-anévrisme, thrombose veineuse). Les dissections ou thromboses d'artères rénales sont rares. Le risque de pluies d'emboles de cristaux de cholestérol est minimisé par une évaluation aortique (TDM sans injection) à la recherche de plaques instables en amont de la décision thérapeutique. Le risque d'insuffisance rénale aiguë avec nécessité de dialyse est très rare et concerne quasi exclusivement les revascularisations de reins uniques anatomiques ou fonctionnels.

Revascularisation chirurgicale

Le traitement chirurgical est réservé aux cas difficiles, lorsqu'une indication de revascularisation est retenue mais que le patient n'apparaît pas accessible à une approche endovasculaire (risque élevé d'emboles de cristaux de cholestérol, anomalie anatomique, échec de revascularisation endovasculaire), ou si un autre geste vasculaire abdominal est envisagé (cure d'anévrisme aortique abdominal, etc.).

Sténoses de l'artère rénale : dysplasie fibromusculaire

François Silhol

La dysplasie fibromusculaire est une maladie non inflammatoire, non athéromateuse [220], touchant de façon diffuse [221] les artères de moyen calibre, essentiellement les artères rénales et carotidiennes. Elle

peut entraîner une sténose parfois accompagnée d'anévrisme, une dissection ou une occlusion de l'artère atteinte, ou rester asymptomatique. L'hypertension artérielle est une complication fréquente de la dysplasie fibromusculaire des artères rénales. L'évaluation de la sténose et la sélection des patients à revasculariser sont essentielles car la guérison après angioplastie concerne une minorité de patients [222].

Épidémiologie

Elle touche préférentiellement les femmes avec un ratio de 9 pour 1. La fréquence de la migraine est importante dans la population des patients atteints de dysplasie fibromusculaire. Les études récentes évaluent sa prévalence dans la population générale à plus de 1 %. En cas d'hypertension artérielle, la prévalence de la dysplasie fibromusculaire est évaluée à environ 4 % dans cette population [223].

La prévalence de la maladie a considérablement augmenté ces dernières années du fait de son dépistage, du perfectionnement des outils diagnostiques radiologiques (échodoppler, angioscanner, IRM) mais aussi de la mise en place de centres de compétence. Ce dépistage a fait diagnostiquer un plus grand nombre de formes dont certaines asymptomatiques.

L'origine de la maladie, son évaluation ainsi que son évolution font l'objet d'études dans les équipes spécialisées. La dysplasie a un déterminisme génétique dont l'expression dépend probablement de facteurs associés, notamment hormonaux [224].

Bilan d'extension

La dysplasie fibromusculaire est une maladie systémique et diffuse pouvant atteindre de nombreux sites artériels. Elle s'exprime préférentiellement au niveau des artères rénales et des artères carotidiennes. Les principales autres localisations de la maladie sont les artères viscérales et iliaques. Les dissections coronaires sont associées à la présence d'une dysplasie fibromusculaire [223]. La découverte d'une dysplasie des artères rénales chez un patient doit systématiquement faire réaliser un bilan de dépistage des autres localisations. Un angioscanner des artères cérébrales, un échodoppler de l'aorte thoracique, des artères viscérales et iliaques sont réalisés systématiquement dans notre centre quelle que soit la sévérité de l'atteinte rénale. En cas de découverte de la dysplasie sur un autre segment artériel, le bilan est identique et inclut un dépistage des artères rénales même en cas de pression artérielle normale. Également, s'agissant d'une maladie génétique non identifiée, un dépistage systématique des collatéraux du 1er degré doit être réalisé [220, 223].

Présentation de la dysplasie fibromusculaire

La classification de la dysplasie repose sur l'aspect radiologique des lésions permettant de différencier deux variétés [225] :

- la dysplasie multifocale (fig. 4.21), qui représente plus de 80 % des cas avec un aspect caractéristique en collier de perles ou en piles d'assiettes entraînant une succession de sténoses parfois accompagnées d'anévrisme ; c'est la forme que l'on retrouve chez les patients après 30 ans ;

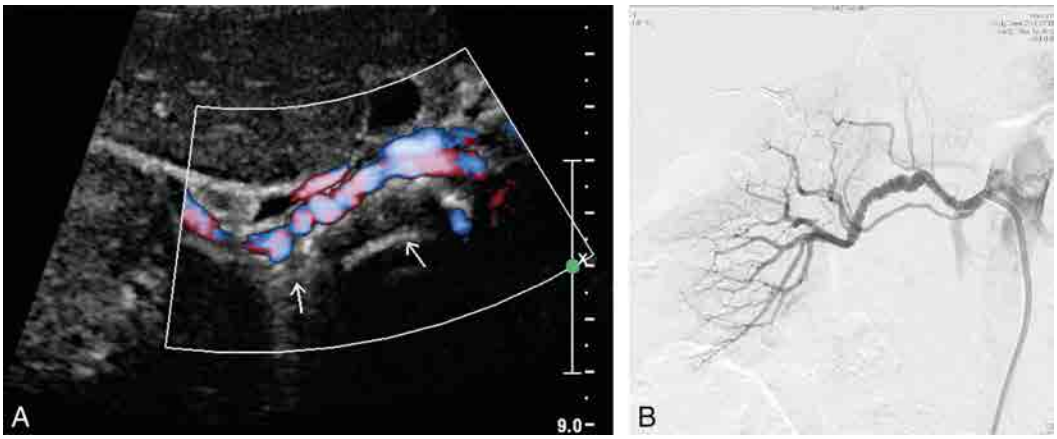


FIG. 4.21 **Dysplasie multifocale de l'artère rénale droite : aspect échographique (A) et artériographie (B).**

- la dysplasie focale (fig. 4.22), moins fréquente, qui entraîne une sténose tubulaire courte typiquement diagnostiquée chez les patients jeunes et les adolescents.

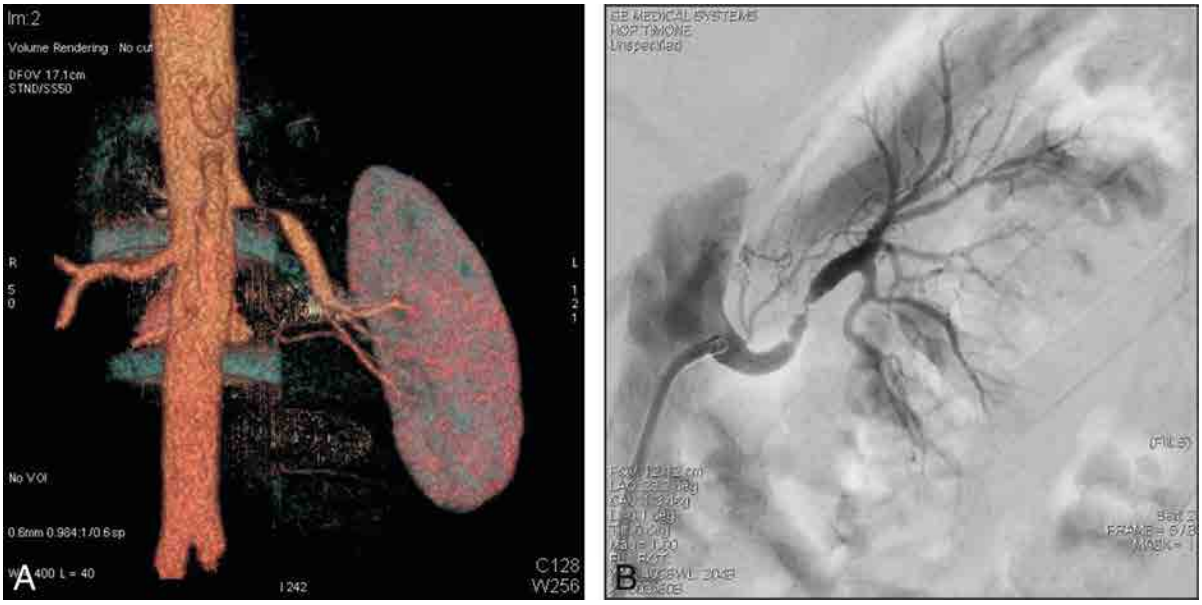


FIG. 4.22 **HTA sévère récente chez une patiente de 16 ans : sténose focale de l'artère rénale gauche.**
A. Angioscanner. B. Artériographie.

Il existe des caractéristiques fonctionnelles particulières de la dysplasie : l'artère dysplasique a un comportement spastique comme en témoigne l'aspect par échographie IVUS (fig. 4.23).

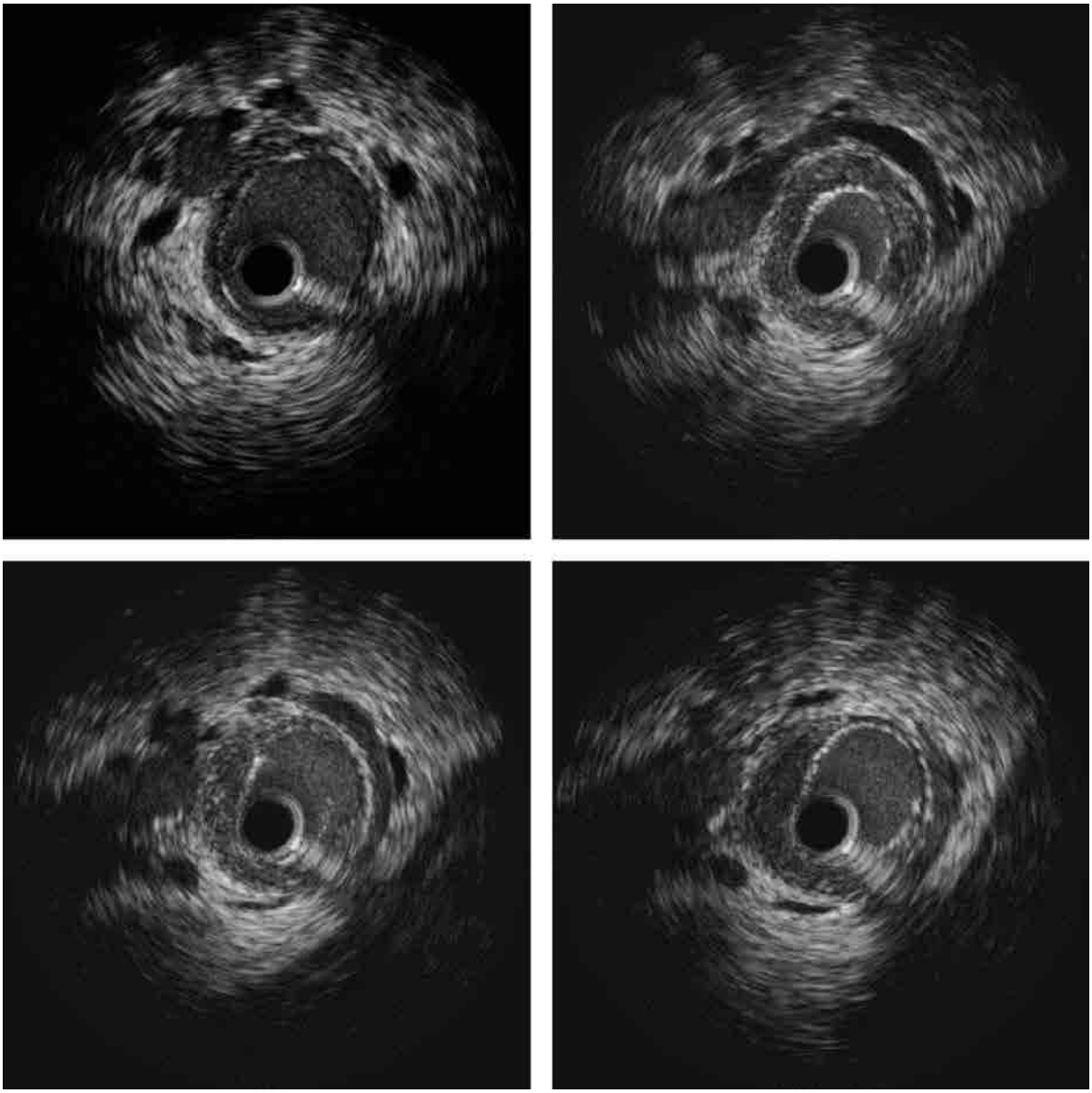


FIG. 4.23 Aspect d'échographie endovasculaire IVUS d'une dysplasie de l'artère rénale : hyperplasie et spasme de la paroi. Collection Jean-Michel Bartoli et François Silhol, CHU Timone, Marseille.

On remarque également en histologie le caractère désorganisé de la média [226] : les coupes microscopiques (fig. 4.24) témoignent de la présence d'une hypertrophie fibreuse et des dissections.

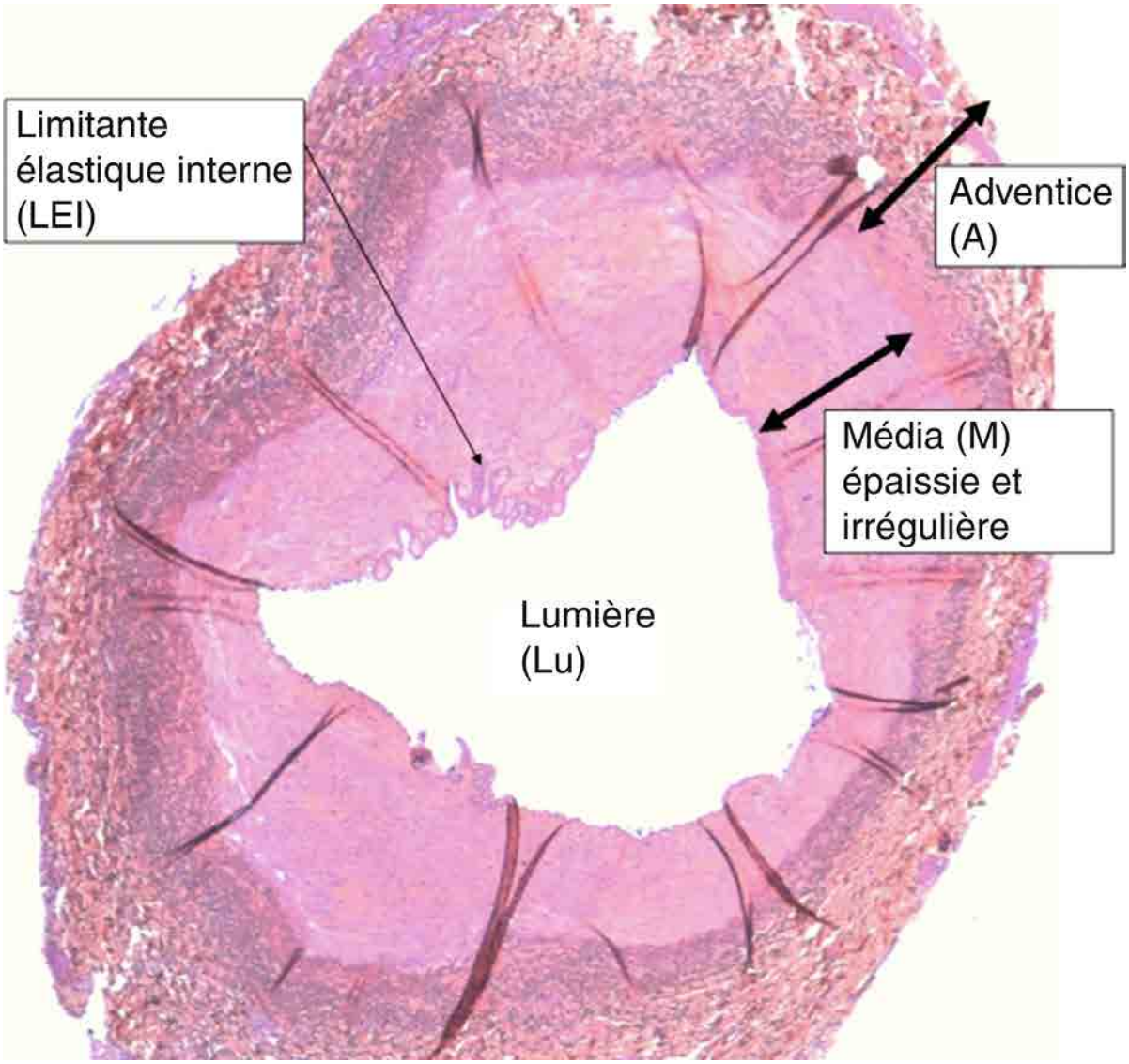


FIG. 4.24 Aspect histologique de la dysplasie fibromusculaire : coupe histologique photomicroscopique d'une dysplasie médiale (Leica DMD 108 digital photomicroscope). Hypertrophie fibreuse, rupture de la limitante élastique interne. On note une épaisseur variable de la média parfois hypertrophiée dans certaines zones. Certaines cellules musculaires lisses sont remplacées par de la matrice extracellulaire. Dans d'autres zones, on observe une atrophie ou une disparition de la média permettant le développement d'anévrismes ou de dissections. Les cellules musculaires lisses apparaissent globalement désorganisées dans l'espace. Collection François Silhol, CHU Timone, Marseille.

Diagnostic de la dysplasie fibromusculaire

Le diagnostic de dysplasie fibromusculaire multifocale se pose de façon pathognomonique devant la présence d'un aspect de perles enfilées. La présence d'une dissection ou d'un anévrisme artériel isolé, en l'absence d'atteinte associée évoquant une dysplasie fibromusculaire, ne permet pas de retenir avec certitude le diagnostic de la maladie. Il faut alors rechercher d'autres territoires atteints, des antécédents, une histoire familiale, susceptibles d'orienter le diagnostic. La présence de tortuosités artérielles a été décrite dans les registres de suivi.

En cas de forme focale, l'élimination d'un athérome associé est souvent suffisante dans le contexte pour établir le diagnostic. Parfois, le diagnostic est posé en urgence devant un tableau clinique brutal : accident vasculaire cérébral, dissection artérielle (fig. 4.25).



FIG. 4.25 Dissection inaugurale chez un homme de 43 ans, découverte devant une HTA sévère récente.
Présence d'un anévrisme du tronc moyen de l'artère et d'une branche distale. Lésions de dysplasie des branches pré et rétropyéliques. Absence d'autre localisation notamment cérébrale au bilan d'extension. L'enquête familiale a révélé la présence d'une dysplasie fibromusculaire multifocale asymptomatique carotidienne chez la mère du patient et d'une dysplasie fibromusculaire rénale chez son père hypertendu. La tante du patient a été dépistée et un anévrisme de l'aorte ascendante de 68 mm a été découvert. L'enquête familiale se poursuivra chez les enfants à leur majorité. Collection François Silhol, CHU Timone, Marseille.

Évaluation quantitative

La présence d'une hypertension artérielle chez un patient jeune fait souvent l'objet d'une recherche de dysplasie fibromusculaire. Lors de la découverte d'une dysplasie fibromusculaire lors du bilan, la décision de revasculariser est parfois délicate. Elle repose essentiellement sur le grade de l'hypertension, son caractère résistant au traitement, l'histoire de la maladie, les constantes biologiques, notamment de la fonction rénale, et sur le degré apparent de sténose.

Il n'y a pas de données publiées permettant l'évaluation quantitative des sténoses des artères rénales dysplasiques. D'un côté, la grande prévalence de la maladie chez des sujets asymptomatiques expose à la découverte d'une dysplasie de façon fortuite sans rapport avec l'HTA et, de l'autre, les techniques ne

permettent pas d'apprécier la sévérité de la sténose : l'angioscanner montre parfaitement les lésions de dysplasie et les anévrismes mais reste incapable de quantifier précisément la dysplasie fibromusculaire.

L'échodoppler, très souvent utilisé, diagnostique facilement une sténose serrée focale mais aucun critère de sévérité n'a été publié pour les dysplasies multifocales où il existe une succession de sténoses sur un long segment artériel. L'étude DYSART, regroupant 4 centres de référence et de compétences en France, a été mise en place pour répondre à cette question [227].

L'échographie permet, tout comme l'angioscanner, le diagnostic de dysplasie : l'utilisation de réglages spécifiques pour la dysplasie montre un ensemble d'aspects et une sémiologie échographique caractéristiques de la dysplasie fibromusculaire : irrégularités du diamètre de l'artère, succession d'épaississements et d'amincissements de la paroi artérielle, présence de diaphragmes intraluminaux donnant un aspect « peigné » (fig. 4.26). En doppler, la succession d'augmentation des vélocités doppler très focalisée au niveau de ces diaphragmes est caractéristique. L'audition d'un « coup de râpe acoustique » signe la présence d'une sténose serrée. En attendant les résultats de DYSART, les critères échodoppler quantitatifs reposent sur l'expérience des opérateurs.



FIG. 4.26 **Aspect échographique « peigné » intraluminal, variations de l'épaisseur de la paroi caractéristiques d'une dysplasie fibromusculaire de l'artère rénale.**

Diagnostic différentiel

La première difficulté lors de la suspicion d'une dysplasie est d'affirmer le diagnostic. Dans les cas les plus fréquents de dysplasie fibromusculaire multifocale, l'aspect en « collier de perles » ou de « perles enfilées » est pathognomonique. Toutefois, on a décrit des aspects de sténose multifocale au cours de l'intoxication par les sympathomimétiques et les dérivés de l'ergot de seigle.

Le diagnostic différentiel d'une dysplasie fibromusculaire focale proximale de l'artère rénale est essentiellement la sténose athéroscléreuse. Les éléments cliniques, l'âge, l'absence de facteurs de risque ou de plaques d'athérosclérose sont souvent déterminants. Une sténose rénale focale peut être également liée à d'autres étiologies : une artérite de Takayasu (composante inflammatoire non présente en cas de dysplasie fibromusculaire), une sténose radique de l'artère rénale (fig. 4.27), une autre maladie systémique (Elher-

Danlos, Marfan, Alport) ou une médiolyse artérielle segmentaire. Parfois, on observe des lésions artérielles focales lors d'un phéochromocytome.

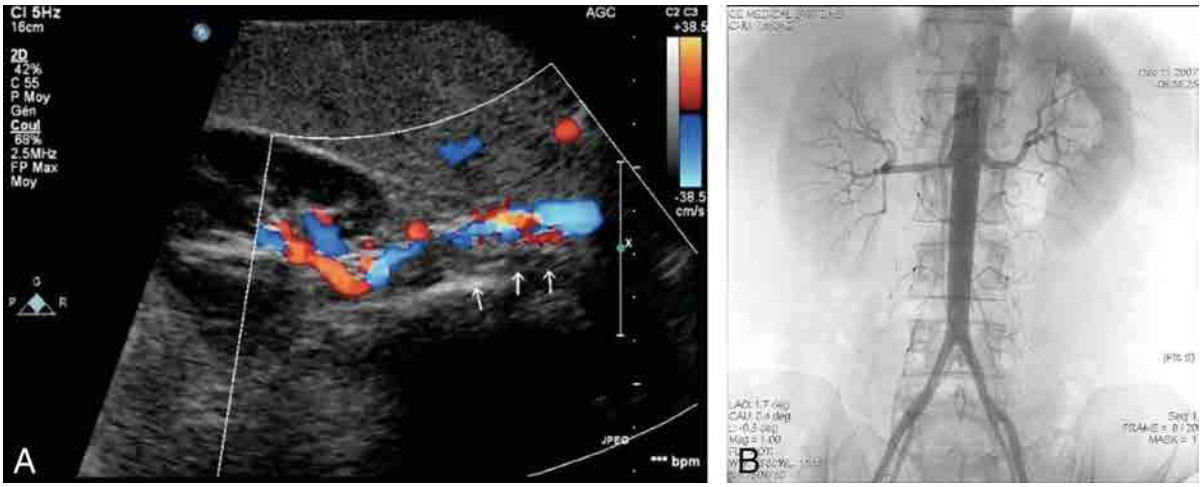


FIG. 4.27 Sténose de l'artère rénale droite chez un homme 49 ans se présentant à la consultation pour HTA sévère récente : dysplasie fibromusculaire focale ou sténose radique ?
Antécédent familial : dysplasie fibromusculaire bilatérale chez la mère. Antécédent personnel : maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie sous-diaphragmatique 7 ans auparavant. Le diagnostic de sténose radique a été retenu après analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. Extrait de : A : Bali L, Silhol F, Kateb A, Vaisse B. Renal artery stenosis after abdominal radiotherapy. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2009 ; 58 (3) : 183-6.

Prise en charge thérapeutique de la dysplasie fibromusculaire

Le diagnostic établi, l'indication d'une revascularisation d'une dysplasie fibromusculaire rénale répond au double objectif de contrôler l'HTA et l'évolution de la fonction rénale. Il peut s'agir d'un traitement médicamenteux, d'une angioplastie ou d'une chirurgie.

L'indication du type de traitement repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et d'imagerie qu'utilisent les centres de compétences et de référence en fonction de l'expérience de chacun d'eux [220]. Les données de l'étude en cours DYSART nous permettront de définir les critères échodoppler et aider les praticiens à connaître avec précision le degré de sténose des dysplasies fibromusculaires multifocales afin d'homogénéiser la prise en charge et d'éviter des revascularisations par excès : actuellement, moins de 40 % des patients hypertendus bénéficiant d'une revascularisation sont guéris. Une meilleure sélection des patients est nécessaire.

En cas d'hypertension artérielle résistante, d'une diminution de la taille d'un rein ou d'hypertension sévère survenant brutalement chez un patient jeune, l'angioplastie au ballonnet est la règle (fig. 4.28). Le ballon d'angioplastie dilate les diaphragmes de la dysplasie multifocale ou la sténose isolée d'une dysplasie fibromusculaire focale. Le stent est inutile et pose parfois problème en cas de spasme artériel ou de la nécessité ultérieure d'un pontage chirurgical. Le résultat sur la pression artérielle est souvent très rapide en quelques heures après le geste. Une évaluation de la pression artérielle ambulatoire réalisée ultérieurement permet de constater la guérison ou l'amélioration de la pression artérielle ou, parfois, l'absence d'amélioration. En cas de nécessité, un traitement médicamenteux peut être prescrit pour contrôler l'HTA.



FIG. 4.28 **Angioplastie au ballonnet d'une sténose focale de l'artère rénale droite.**

Prise en charge des anévrismes associés à la dysplasie fibromusculaire des artères rénales

Malgré un principe répandu, la rupture des anévrismes des artères rénales n'est pas fréquente, même pour un diamètre de plus de 20 mm, seuil habituel de la décision chirurgicale. L'évolution est souvent très lente et régulière [228]. Ces observations incluent des anévrismes de toutes origines et on ne connaît pas le risque de rupture des anévrismes liés spécifiquement à une dysplasie fibromusculaire. Le seuil de 20 mm et/ou une augmentation rapide du diamètre restent donc des indications de cure. Un autre élément intervient en pratique : la faisabilité technique de traiter ces anévrismes par voie endovasculaire lorsqu'une procédure d'angioplastie est programmée. Si l'anatomie de l'anévrisme est défavorable, un traitement chirurgical est préféré (fig. 4.29).

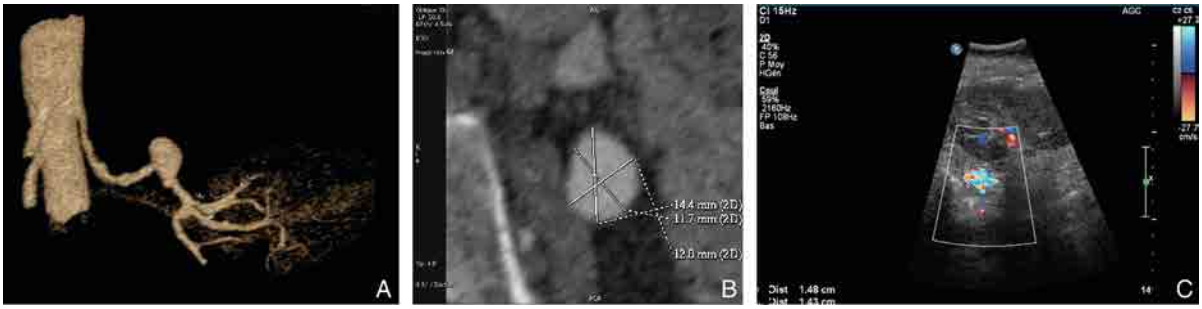


FIG. 4.29 **Correspondance angioscanner (A) et échographie (B, C) d'un anévrisme de l'artère rénale gauche.** Collection Jean-Michel Bartoli (A) François Silhol (B) et Gabrielle Sarlon-Bartoli (C), CHU Timone, Marseille.

Suivi et évolution après revascularisation

L'arrêt du tabac et le respect des règles hygiénodiététiques communes à la prise en charge des hypertendus ne doivent pas être négligés. Il existe une corrélation entre l'importance des lésions de dysplasie et le tabagisme [229].

Dans la série française de Trinquart, après revascularisation endovasculaire ou chirurgie, respectivement 46 et 58 % des patients n'auront plus besoin d'un traitement antihypertenseur [222]. Dans une courte série de notre équipe, la moyenne tensionnelle mesurée par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) de jour était de 153/93 mmHg avant angioplastie, à 139/83 mmHg à J + 1 et ce résultat s'est consolidé à 3 mois à 128/82 mmHg en moyenne de jour. On a également observé une diminution du nombre de médicaments de 2,33 avant angioplastie à 1,53 à J + 1 et 0,75 à 3 mois. La sélection des patients sur le plan tensionnel et sur la quantification précise de la sténose est déterminante du résultat tensionnel. Lorsqu'un traitement médical est nécessaire, il n'y a pas de recommandation publiée pour le choix d'une classe thérapeutique. Nous utilisons préférentiellement les inhibiteurs calciques du fait de la nature spastique de ces artères et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans pour la protection rénale.

Après l'intervention, un contrôle clinique, échographique et biologique est réalisé systématiquement dans le centre d'HTA à 24-48 heures, 1, 3, 6 mois, puis annuellement. Le suivi doit être poursuivi au long cours.

Les lésions minimes peuvent évoluer ou une dysplasie peut survenir dans l'évolution sur un segment considéré sain initialement (fig. 4.30).

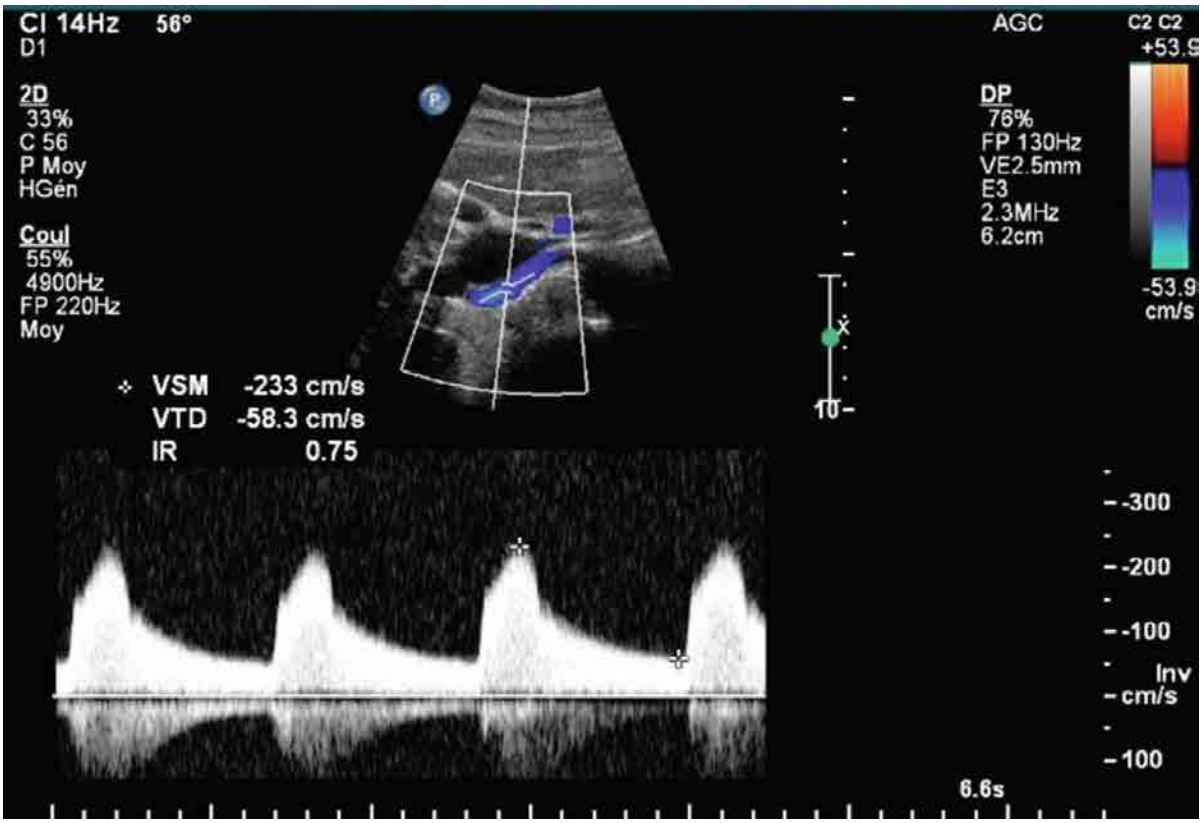


FIG. 4.30 **Contrôle échodoppler après angioplastie.**
Noter les vélocités à 233 cm/s au niveau de la zone dilatée, correspondant à un bon résultat.

Le pronostic des patients n'est pas connu. Le protocole national ARCADIA a déjà démontré l'aspect systémique et diffus de la maladie [221] et son pendant évolutif PROFILE permettra probablement de répondre à cette question. Il est certain que la dysplasie est grevée d'événements dans le suivi pour le patient et sa famille. Le registre de Olin montre en moyenne la survenue d'accidents vasculaires transitoires (13,4 %), d'accidents vasculaires cérébraux (9,8 %) chez un patient atteint de dysplasie fibromusculaire au cours du suivi [223]. Chez les collatéraux des 1er et 2e degrés d'un patient atteint de dysplasie fibromusculaire, on note la présence d'anévrisme (20 %) et de mort subite (20 %). Ces chiffres soulignent la sévérité de la maladie et la sous-évaluation diagnostique dans les familles et la population générale.

Conclusion

La dysplasie fibromusculaire est une maladie vasculaire qui n'est plus rare mais souvent ignorée des praticiens. Sa nature diffuse rend nécessaire une évaluation complète et son caractère génétique une enquête familiale. L'objectif du praticien est d'explorer les patients, de préciser la sévérité et le pronostic de leurs lésions, d'explorer leur famille et d'assurer un suivi en collaboration avec les centres de compétences pour décider éventuellement d'une intervention. L'établissement de critères quantitatifs de sténose des artères rénales permettra une meilleure sélection des patients et une amélioration du résultat tensionnel.

Maladies rénales parenchymateuses (hors néphroangiosclérose)

Jean-Michel Halimi

Les maladies rénales aiguës et chroniques constituent la première cause d'hypertension artérielle secondaire (entre 3 et 5 %).

- Avant le stade d'insuffisance rénale chronique, la prévalence de l'hypertension artérielle est fonction du type de maladie rénale et la localisation intrarénale prédominante des lésions rénales.
- Au stade d'insuffisance rénale chronique, la prévalence de l'hypertension artérielle est fonction du degré d'insuffisance rénale chronique et de la maladie sous-jacente. Plus la fonction rénale sera altérée et plus la prévalence de l'hypertension artérielle sera importante (100 % environ au stade d'insuffisance rénale chronique terminale) [230-232].

Hypertension artérielle au cours des maladies glomérulaires

Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)

Cette maladie glomérulaire est souvent associée à une hypertension artérielle, en particulier lorsque sa présentation clinique est une glomérulonéphrite rapidement progressive ou une protéinurie associée à une hématurie chronique, mais plus rare lorsque la présentation est une hématurie macroscopique à répétition. C'est une des maladies glomérulaires pouvant le plus souvent entraîner une hypertension artérielle sévère maligne et les stigmates de microangiopathie thrombotique.

Glomérulonéphrite membranoprolifératives

Cette atteinte histologique est constituée d'un mélange de prolifération endocapillaire, prolifération mésangiale, de doubles contours, avec parfois prolifération extracapillaire. Elle se rencontre dans un contexte d'auto-immunité (maladie de Gougerot-Sjögren, lupus, etc.), dans le cadre de maladies hématologiques (liée à un clone B : myélome, lymphome, Waldenström, etc.), dans le cadre d'infections virales ou bactériennes (hépatite C, endocardite, etc.) et parfois au cours des maladies par anomalie de régulation de la voie alterne du complément. Ce sont des maladies sévères qui entraînent habituellement une altération de la fonction rénale rapide avec une protéinurie et une hématurie.

La pression artérielle est souvent élevée et nécessite habituellement une polythérapie antihypertensive. Le traitement par diurétique de l'anse est rendu nécessaire par la rétention hydrosodée fréquente.

Glomérulonéphrite extra-membraneuse

Cette maladie glomérulaire associe souvent syndrome néphrotique, hématurie, altération modérée de la fonction rénale et hypertension artérielle. Cette hypertension artérielle est rarement sévère et l'hypertension n'est que rarement résistante.

Glomérulonéphrite post-streptococcique

Il existe ici une prolifération endocapillaire à l'histologie rénale. Cette maladie rénale est associée à une rétention sodée, avec des œdèmes des membres inférieurs fréquents, et à une hypertension artérielle habituelle pouvant mener dans certains cas au développement d'un œdème aigu du poumon.

Le traitement diurétique de l'anse est nécessaire le plus souvent.

Hyalinose segmentaire et focale

Il s'agit ici d'une sclérose glomérulaire qui n'atteint pas tous les glomérules et, au sein de chaque glomérule, n'atteint pas tout le glomérule. Les causes en sont variables : génétique (mutation de peu de signes par exemple, etc.), elle peut être l'aboutissement de l'évolution terminale de néphropathies glomérulaires variées et elle se rencontre enfin dans certains cas de maladies comme le reflux urétérovésical, l'obésité morbide, l'infection par le VIH et en cas d'utilisation de drogues comme l'héroïne ou de pamidronate.

L'hypertension artérielle est habituelle et le mécanisme en cause dans cette hypertension est essentiellement une rétention sodée. Elle est expliquée par une anomalie de la réabsorption au niveau du type collecteur. Il existe une résistance relative l'action des peptides natriurétiques avec dégradation plus rapide du GMPc et une augmentation de l'activité Na-K-ATPase.

Le traitement initial de cette hypertension artérielle associée à une rétention hydrosodée repose sur l'administration de diurétique de l'anse dont la dose peut être très élevée rapidement et ce, d'autant plus que la fonction rénale est très altérée.

Hypertension au cours des néphropathies vasculaires (hors néphroangiosclérose bénigne ou maligne) [233]

Les maladies en cause ici sont très variées mais elles ont toutes en commun l'altération de la fonction rénale associée à des anomalies de l'arbre vasculaire intrarénal.

Crise rénale de sclérodermie

La crise rénale de sclérodermie se caractérise par l'apparition d'une hypertension artérielle sévère dans la plupart des cas mais parfois absente. Cette hypertension artérielle est associée à une dégradation de la fonction rénale d'aggravation progressive sur 22 mois qui intervient souvent pendant l'hiver ou le printemps. Elle se produit généralement chez un patient dont la sclérodermie est connue depuis moins de 3 ans.

Les antécédents d'hypertension artérielle ne prédisent pas la crise rénale de sclérodermie. Le facteur de risque de crise rénale de sclérodermie est constitué par l'exposition à un traitement par corticoïdes à une dose supérieure à 15 mg/j et l'existence de certains autoanticorps particuliers. En l'absence de traitement, le pronostic de la crise rénale est catastrophique sur le plan rénal.

L'utilisation d'un IEC est indispensable le plus précocement possible (le plus habituellement utilisé est le captopril). Quand cela est nécessaire, le patient peut être dialysé mais il est indispensable d'obtenir un contrôle tensionnel parfait (PAS < 130 mmHg) quel que soit le degré d'insuffisance rénale. Les ARA2 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette indication.

On s'accorde actuellement pour penser qu'il n'est pas utile de traiter les patients par IEC pour prévenir la crise rénale de sclérodermie ; cette mesure thérapeutique est inefficace et peut-être dangereuse : certaines études ont montré une dégradation de la fonction rénale. En effet, les lésions intrarénales au cours de la crise rénale de sclérodermie sont des lésions de néphroangiosclérose sévère et on considère qu'il existe une ischémie rénale qui peut être aggravée par l'utilisation des bloqueurs du système rénine en dehors de la crise rénale sclérodermique.

Maladie des emboles de cholestérol

Il s'agit une affection systémique du sujet âgé athéromateux avec des ulcérations aortiques athéromateuses. Les facteurs déclenchants sont connus : traumatisme aortique extrinsèque ou intrinsèque chirurgical ou endovasculaire, traitement anticoagulant ou thrombolytique. L'altération de la fonction rénale s'accompagne d'une hypertension artérielle volontiers sévère liée à une ischémie rénale.

La mortalité à un an est relativement élevée, tout comme le risque de dialyse définitive. Le contrôle tensionnel est nécessaire mais il n'y a pas d'étude démontrant l'intérêt d'une classe thérapeutique spécifique vis-à-vis de la prévention du risque cardiovasculaire ou de dialyse. De petites doses de corticoïdes sont souvent utilisées ici sans preuve évidente. Les bloqueurs du système rénine sont souvent utilisés.

Vascularites

Les vascularites avec atteinte rénale représentent des maladies rares mais graves caractérisées par une altération progressive de la fonction rénale, une protéinurie et une hématurie microscopique, une hypertension artérielle qui reste souvent modérée.

Les causes sont diverses : vascularite à ANCA, anticorps antimembranes basales glomérulaires, néphropathie à IgA avec prolifération souvent dans le cadre d'un purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie. À l'histologie rénale, il existe souvent une prolifération extracapillaire.

Le traitement de cette hypertension artérielle repose souvent en 1re intention sur un anticalcique et/ou un diurétique. Les bloqueurs du système rénine dans ce contexte ne sont habituellement pas utilisés compte tenu de l'évolutivité de l'altération de la fonction rénale.

Micro-angiopathies thrombotiques [234]

Ce groupe très hétérogène de maladies sévères est caractérisé par l'existence d'une anémie hémolytique mécanique (élévation des LDH, anémie, thrombopénie, haptoglobine basse et présence de schizocytes). Il existe habituellement une altération de la fonction rénale de gravité variable. Les causes de ces micro-angiopathies thrombotiques sont diverses. On peut citer :

- les micro-angiopathies dites primaires :
  - purpura thrombopénique thrombocytopénique en rapport le plus souvent avec des autoanticorps anti-Adams13,

– syndrome hémolytique et urémique typique (en rapport avec une Shiga toxine due à une infection à *Escherichia coli*) ;

- les micro-angiopathies thrombotiques secondaires :
  – associées à la grossesse : HELLP, prééclampsie sévère, saignement majeur,
  – syndromes hémolytique et urémique atypiques (souvent en rapport avec des anomalies de la voie alterne du complément),
  – pathologies auto-immunes : Gougerot, lupus, etc.,
  – médicaments toxiques pour l'endothélium : gemcitabine, anticorps anti-VEGF, etc.,
  – infections : grippe, CMV, EBV, pneumocoque, etc.,
  – cancers : cancers solides ou hémopathies,
  – hypertension artérielle maligne.

Les causes les plus fréquentes d'HTA sévère au cours des micro-angiopathies thrombotiques sont constituées des pathologies auto-immunes, du syndrome hémolytique et urémique et d'hypertension artérielle maligne. Dans ces trois cas, il existe habituellement une altération de la fonction rénale sévère. Quelle que soit la cause de la micro-angiopathie thrombotique, il est absolument indispensable d'obtenir un contrôle tensionnel adéquat (PAS < 130 mmHg) afin de réduire le *shear stress* qui aggrave les lésions de micro-angiopathie thrombotique.

Il n'y a cependant pas de recommandation concernant l'utilisation des différentes classes de médicaments antihypertenseurs dans cette pathologie. Les inhibiteurs calciques et les diurétiques sont souvent utilisés.

Le patient étant souvent dans un état cardiovasculaire, rénal et parfois cérébral grave, un traitement antihypertenseur par urapidil ou nicardipine (parentéral) est la règle.

Il est à noter que certains patients ayant une anomalie de régulation de la voie alterne du complément se présentent parfois comme ayant une hypertension artérielle maligne.

Hypertension artérielle au cours des autres maladies rénales

Polykystose hépatorénale familiale [235]

Il s'agit de la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. L'hypertension artérielle se développe comme un des tout premiers signes, avant l'apparition de l'insuffisance rénale chronique. L'apparition de l'hypertension artérielle avant l'âge de 30 ans est un facteur de risque de dégradation ultérieure de la fonction rénale.

La prévalence de l'hypertension artérielle est plus fréquente lorsque la mutation touche plutôt le gène *PKD1* (par rapport au gène *PKD2*). Classiquement, il s'agit d'une hypertension artérielle dite rénine-dépendante secondaire à l'ischémie rénale due aux kystes intrarénaux.

Le traitement initial de cette hypertension artérielle est le blocage du système rénine habituellement par IEC. Il est nécessaire de contrôler la pression artérielle à la fois pour des raisons rénales et cardiovasculaires. Parfois, ces patients peuvent avoir des anomalies artérielles intracérébrales sous forme d'anévrisme et le contrôle tensionnel est un élément important de la prise en charge globale.

En revanche, la baisse de la pression artérielle sous IEC ne permet pas de modifier fondamentalement l'évolutivité de l'altération de la fonction rénale.

Néphropathie de reflux

L'HTA est fréquemment présente dans cette pathologie. Le plus souvent, il s'agit d'un sujet jeune, d'âge moyen. L'évaluation rénale montre habituellement des petits reins bosselés (unilatéraux ou bilatéraux). La bandelette urinaire et l'ECBU montrent une leucocyturie. Parfois, il peut s'associer une hypoplasie segmentaire. Le scanner retrouve des cicatrices d'atrophie corticale en regard de calices dilatés avec des aspects d'hypoplasie segmentaire. Il peut exister une hypertrophie compensatrice du rein controlatéral. Le diagnostic est porté par la cystographie rétrograde.

Cette HTA nécessite souvent une polythérapie antihypertensive. Les IEC et les ARA2 sont utilisées en 1re intention car il existe souvent une ischémie rénale, associée à une hypersécrétion de rénine.

Dans quelques cas, on peut effectuer une ablation de son hypoplasie. La néphrectomie ne doit être conseillée que lorsque le rein n'est plus fonctionnel et que la pression artérielle n'est pas contrôlable. C'est donc une situation qui reste très rare.

Il existe des situations d'hypertension artérielle sévère notamment dans le cas d'hydronéphrose : l'hypertension artérielle peut alors disparaître lorsque l'obstacle est levé ou lorsque la néphrectomie effectuée.

Hématome sous-capsulaire

Dans le cadre d'un traumatisme du rein d'hématome sous-capsulaire, on assiste habituellement à une élévation tensionnelle qui peut être sévère et qui va s'amender d'elle-même en quelques mois en l'absence de thrombose artérielle.

Tumeurs à rénine

La tumeur est souvent localisée au niveau du rein, mais la rénine peut aussi être sécrétée par d'autres organes (cancer du poumon, des ovaires, sarcome, cancer du rein, etc.). L'hypertension artérielle peut être sévère et elle est toujours très dépendante du blocage du système rénine : la baisse de la pression artérielle sous IEC (ou ARA2) chez un patient normovolémique est suggestive du diagnostic (en l'absence de sténose de l'artère rénale).

Néphropathie aux analgésiques

C'est une maladie rare liée à l'utilisation de doses considérables d'analgésiques. Une hypertension artérielle sévère peut se développer lorsqu'il existe des nécroses papillaires ou lorsque l'insuffisance rénale est à un stade avancé.

Infarctus rénaux

La pression artérielle est volontiers élevée au stade aigu de l'infarctus rénal dont la cause peut être multiple (emboles cruoriques, dissection artérielle rénale, athérome, fibrodysplasie syndromique ou non, syndrome des anticorps antiphospholipides). Le contrôle tensionnel fait volontiers appel aux bloqueurs du système rénine. Il persiste souvent une hypertension artérielle à distance, notamment lorsque l'infarctus rénal a concerné une grande partie du parenchyme rénal.

Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal

Aspects thérapeutiques spécifiques

- Au cours des maladies glomérulaires aiguës et des maladies vasculaires aiguës, il existe souvent une rétention hydrosodée et par conséquent les diurétiques de l'anse sont souvent utilisés en 1re intention.
- En revanche, au cours de la crise rénale de sclérodermie, les IEC doivent être toujours utilisés.
- Au cours des néphropathies chroniques, les IEC ou les ARA2 doivent être utilisés en 1re intention (au moins chez le sujet protéinurique lorsque le débit de filtration glomérulaire est > 30 mL/min/1,73 m^2). Le double blocage par IEC et ARA2 est prohibé car il aboutit souvent à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. À mesure que la fonction rénale s'aggrave, il est indispensable de normaliser la volémie, ce qui nécessite l'utilisation de doses croissantes de diurétique et une polythérapie est souvent nécessaire.

Recommandations

Il est nécessaire de réduire la pression artérielle aux alentours de 130/80 mmHg et de réduire la protéinurie, si possible inférieure à 0,5 g/24 h. Le traitement par un IEC ou par un ARA2 est nécessaire le plus tôt possible : au cours de la néphropathie dès le stade de micro-albuminurie chez un patient diabétique, et dès le stade de macroalbuminurie chez un patient non diabétique. En l'absence d'albuminurie pathologique, il n'est pas sûr que les bloqueurs du système rénine soient absolument indispensables.

Selon les recommandations européennes et américaines, la cible tensionnelle chez le patient insuffisant rénal doit être la même que celle du patient non insuffisant rénal mais il existe une controverse sur l'objectif thérapeutique précis chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5 (c'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m^2). En effet, les recommandations suggèrent une cible tensionnelle identique à celle des patients sans insuffisance rénale. Cependant, il est souvent difficile de contrôler la pression artérielle et l'utilisation de polythérapie antihypertensive peut se solder par une altération plus importante de la fonction rénale et des effets indésirables. Peu de patients hypertendus ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 ont une pression artérielle contrôlée en consultation et en dehors du cabinet médical.

La surveillance de la créatinine et de la kaliémie est indispensable avant l'administration des traitements antihypertenseurs et dans les 7 à 10 jours après l'instauration d'un IEC ou d'un ARA2. Elle est également nécessaire chez le patient ayant des troubles digestifs ou lors d'une situation de déshydratation (canicule, grippe, etc.). L'arrêt de ces médicaments en situation de déshydratation permet souvent d'éviter des épisodes d'insuffisance rénale aiguë très dangereux.

Le traitement par antialdostérone est possible chez les patients ayant une kaliémie initiale inférieure à 4,0 mmol/L et un débit de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 45 mL/min/1,73 m^2 (une surveillance étroite de la créatinine et de la kaliémie est cependant nécessaire). En revanche, le risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie est habituellement très élevé lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2. À ces mesures pharmacologiques, il est indispensable d'ajouter la normalisation de l'apport sodé.

Hypertension artérielle d'origine surrénalienne

Phéochromocytome et paragangliome

Erika Cornu, Anne Paule Gimenez-Roqueplo, Laurence Amar

Définitions

- Les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines d'origine neuroectodermique développées aux dépens des ganglions sympathiques et parasympathiques.
- Les phéochromocytomes sont des paragangliomes des surrénales.

Ces tumeurs sont fonctionnelles dans environ 85 % des cas, c'est-à-dire qu'elles sécrètent des catécholamines en excès (adrénaline, noradrénaline, dopamine) [236]. Cependant, les paragangliomes de la région cervicale et de la base du crâne (glomus carotidien, vagal, tympanique ou jugulaire) sont non fonctionnels dans 90 % des cas.

Épidémiologie

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs rares, leur prévalence est évaluée entre 0,1 et 0,6 % [237]. La prévalence du phéochromocytome chez les patients ayant un incidentalome surrénal est estimée à 5 %.

Symptomatologie et indications du dépistage

Clinique

La symptomatologie peut être liée à l'hypersécrétion de catécholamines et/ou au syndrome tumoral. L'hypertension artérielle est le signe clinique le plus fréquent ; elle peut être permanente (50-60 % des cas), paroxystique (35 % des cas) ou accompagnée d'une hypotension orthostatique. Une décharge brutale de catécholamines peut être à l'origine de malaises caractérisés par des céphalées (60-90 % des cas), des sueurs (55-75 % des cas) et des palpitations (50-70 %). D'autres symptômes peuvent également être rapportés (altération de l'état général, anxiété, labilité émotionnelle, pâleur, nausées, hyperglycémie ou diabète récent, constipation).

Le syndrome tumoral s'observe principalement dans les formes cervicales qui sont le plus souvent non fonctionnelles. Le paragangliome peut alors se manifester par une tuméfaction parfois pulsatile, des acouphènes ou une hypoacousie, une atteinte des nerfs crâniens.

Complications cardiologiques aiguës

Dix à 15 % des phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels sont diagnostiqués dans les suites d'une complication cardiologique aiguë, la plus fréquente étant la cardiomyopathie adrénergique dite de tako-tsubo (*cf.* chapitre 5). La recherche d'un PPGL est donc recommandée chez tout patient se présentant avec une cardiopathie de tako-tsubo. Le dosage des métanéphrines étant peu fiable en situation de stress aigu, la réalisation d'un scanner abdominopelvien est préconisée [238].

Les autres complications cardiologiques aiguës des PPGL, moins fréquentes, sont la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, la cardiopathie ischémique, les troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire, la dissection aortique, l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et la mort subite.

Indications du dépistage

Selon les recommandations internationales [236] et des données plus récentes [239], il faut rechercher un PPGL chez les patients ayant :

- une HTA associée à des troubles adrénergiques vasomoteurs paroxystiques ;
- une labilité tensionnelle constatée sur une mesure ambulatoire de pression artérielle ;
- une HTA résistante ;
- une HTA associée à un diabète chez un patient de moins de 50 ans ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m^2 [240] ;
- un incidentalome surrénal ;
- une maladie génétique prédisposant aux PPGL ;
- une HTA juvénile ;
- un antécédent de cardiopathie de tako-tsubo ;
- un antécédent de poussée hypertensive ou d'instabilité hémodynamique lors d'une anesthésie générale ou après la prise de médicaments pouvant induire une libération de catécholamines.

Diagnostic biologique

Parmi tous les dosages disponibles, les dosages recommandés sont ceux des métanéphrines libres plasmatiques ou des métanéphrines fractionnées urinaires, produits de dégradation des catécholamines, car ils ont une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [241]. Le diagnostic est très probable lorsque le taux est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la norme. Le profil sécrétoire (normétanéphrine seule ou association métanéphrine et normétanéphrine) peut permettre d'orienter le diagnostic génétique. Il n'est pas nécessaire de refaire les dosages sur plusieurs jours consécutifs ni de prescrire un régime alimentaire particulier.

Il n'y a pas d'indication à doser les catécholamines plasmatiques et/ou urinaires, en particulier parce que leur demi-vie est très brève ; leurs sensibilité et spécificité sont donc faibles.

Diagnostic par imagerie

Une fois le diagnostic biologique établi, un bilan d'imagerie est nécessaire afin de localiser la tumeur initiale et de réaliser un bilan d'extension à la recherche de lésions associées. Ce bilan associe de l'imagerie conventionnelle et de l'imagerie nucléaire. En cas de lésion évocatrice de PPGL, la biopsie est formellement contre-indiquée compte tenu du risque de décharge adrénergique.

Imagerie conventionnelle

L'examen de 1re intention est la tomodensitométrie (TDM) sans et avec injection de produit de contraste iodé. La présentation typique est celle d'une tumeur solide de grande taille (5 cm en moyenne), de densité spontanée supérieure à 10 UH, d'aspect hétérogène avec de possibles zones nécrotiques et/ou kystiques (fig. 4.31). En cas d'allergie aux produits de contraste iodés, de grossesse ou d'insuffisance rénale chronique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée. Classiquement, la lésion est hétérogène en hypersignal T2, mais cet aspect n'est ni sensible, ni spécifique. L'IRM n'apporte pas d'aide au diagnostic lorsqu'une TDM a déjà été réalisée.



FIG. 4.31 **TDM injectée en coupe axiale : phéochromocytomes bilatéraux avec un aspect hétérogène, tumeur bilobée à droite.**

Pour les paragangliomes de la tête et du cou, l'angio-IRM a une meilleure sensibilité que la TDM [242].

Imagerie nucléaire

Elle est indispensable afin de rechercher une atteinte multifocale et/ou des lésions secondaires qui peuvent être présentes dès le diagnostic.

Plusieurs examens sont disponibles : scintigraphie au ^{123}I-méta-iodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG), tomographie par émission de positons au ^{18}fluorodésoxyglucose (TEP-^{18}FDG), à la ^{18}fluoro-dopa (TEP-^{18}F-DOPA) ou aux analogues de la somatostatine (DOTATOC, DOTANOC). Au vu de la multiplicité des traceurs proposés, les recommandations proposent de guider le choix au cas par cas, en fonction du phénotype et du génotype des patients [236].

Diagnostic génétique

Un test génétique doit être proposé de manière systématique à tout patient ayant un diagnostic de PPGL. En effet, les études de génotypage menées sur de grandes cohortes ont montré qu'environ 40 % des PPGL surviennent dans un contexte de maladie familiale à transmission autosomique dominante. De plus, environ 30 % des tumeurs sporadiques peuvent être le siège de mutations somatiques dans les mêmes gènes de prédisposition [243].

À ce jour, plus de 15 gènes de prédisposition ont été identifiés, les principaux étant : *NF1*, *VHL*, *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SLC25A11*, *GOT2*, *MDH2*, *FH*, *TMEM127*, *MAX* (gènes suppresseurs de tumeurs) et le proto-oncogène *RET*. La mise en évidence d'une mutation peut être un facteur de risque de malignité, notamment si la mutation est sur *SDHB*.

Le test génétique est indispensable car il permet, lorsqu'une mutation est identifiée, d'adapter la surveillance des patients en fonction du gène muté. De plus, cela permet de guider le conseil génétique et de proposer un dépistage aux apparentés du 1er degré. La mise en évidence d'une mutation chez un apparenté permet d'instaurer une surveillance clinico-bio-radiologique présymptomatique et une prise en charge précoce en cas de détection de lésions.

Traitement

La prise en charge thérapeutique (médicale, chirurgicale, anesthésique) nécessite une grande expertise et doit être réalisée par un centre de référence. Un bilan préopératoire, notamment cardiaque, est recommandé.

Dans la majorité des cas, la prise en charge est chirurgicale. Toutefois, le risque de décharge de catécholamines en peropératoire nécessite une préparation médicamenteuse. Elle doit être instaurée 7 à 15 jours avant l'intervention et repose sur une expansion volémique (par du sérum physiologique et un régime normosodé) et sur un bon contrôle de la pression artérielle [236]. Les traitements antihypertenseurs recommandés en 1re intention sont les alphabloquants à dose progressivement croissante.

La chirurgie doit être réalisée par une équipe entraînée en raison du risque hémorragique et du risque de décharge adrénergique. De plus, l'exérèse doit être réalisée en monobloc.

Suivi

Chez les patients ayant un PPGL fonctionnel opéré, un dosage des métanéphrines est recommandé 2 à 6 semaines en postopératoire. Selon les recommandations internationales [244], en cas de normalisation, le suivi doit ensuite être annuel et comprend une consultation médicale et un dosage des métanéphrines. Toutefois, il est usuel de réaliser en plus un contrôle d'imagerie à 6 mois en postopératoire. Par ailleurs, si une hypersécrétion persiste sur le bilan postopératoire, un bilan d'imagerie doit être réalisé à 3 mois afin d'identifier les lésions persistantes.

Un suivi sur le long terme est indispensable, notamment en cas de forme génétiquement déterminée, compte tenu du risque de récidive locale ou à distance (métastases) et du risque de développer de nouveaux PPGL. Ce suivi doit être réalisé par une équipe experte de la maladie.

Conclusion

Les PPGL sont des tumeurs rares, le plus souvent bénignes et pouvant être à l'origine d'une hypersécrétion de catécholamines. Cette hypersécrétion entraîne un risque d'hypertension artérielle, de malaises mais aussi de complications cardiovasculaires aiguës sévères. Un test génétique est indispensable car une forme familiale est diagnostiquée dans 40 % des cas. La prise en charge thérapeutique consiste le plus souvent en une exérèse chirurgicale, après une préparation médicamenteuse portant essentiellement sur l'expansion volémique et le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques. Un suivi à long terme est nécessaire compte tenu du risque de récidive et de dissémination métastatique. Une prise en charge multidisciplinaire en centre de référence est indispensable.

Incidentalome surrénalien

Theodora Bejan-Angoulvant, Denis Angoulvant

La problématique de l'incidentalome surrénalien tient en deux grandes questions :

- qui et quand faut-il opérer ? L'indication opératoire est généralement justifiée par l'existence d'une sécrétion hormonale anormale, la suspicion d'une nature maligne de l'incidentalome surrénalien ou une taille de l'incidentalome surrénalien > 6 cm ;
- en absence de chirurgie, quelle surveillance proposer et pour qui ?

Définition

L'incidentalome surrénalien est une masse surrénalienne asymptomatique découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie abdominale non motivé par l'exploration d'une pathologie surrénalienne [245, 246]. Cette définition exclut les masses surrénaliennes découvertes lors du bilan d'HTA secondaire ou du bilan d'extension d'un cancer extra-surrénalien. Un seuil de 1 cm (10 mm) est habituellement retenu pour définir un incidentalome [245].

Épidémiologie, étiologie, évolution

La prévalence des incidentalomes surrénaliens dépend de la taille considérée, du type d'études et de la résolution du scanner utilisé : 2 % dans les séries autopsiques, environ 1 % dans les séries anciennes d'imagerie par scanner [245] et 5 % dans les séries plus récentes [246]. Elle augmente avec l'âge (< 1 % avant

30 ans, > 7 % après 70 ans), avec la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, et est similaire dans les deux sexes [245]. La localisation des incidentalomes surrénaliens est unilatérale dans 90 % des cas [245].

La majorité des incidentalomes surrénaliens sont des adénomes bénins (55 à 80 %), non sécrétants (environ 70-75 % des adénomes). Viennent ensuite les adénomes bénins sécrétant du cortisol (12 à 30 % des incidentalomes surrénaliens sécrétants), les phéochromocytomes et les adénomes de Conn. D'autres masses non néoplasiques sont possibles : kystes, myélolipomes, hématomes, ganglioneuromes.

La prévalence des incidentalomes surrénaliens néoplasiques est plus élevée dans les séries chirurgicales ou oncologiques (45 à 73 %). La probabilité d'un carcinome primitif de la surrénale (de prévalence très rare) augmente avec la taille de l'incidentalome surrénalien (2 % si ≤ 4 cm, 25 % si > 6 cm).

L'évolution des incidentalomes surrénaliens dans le temps est peu connue. Dans de petites séries d'incidentalomes surrénaliens non sécrétants, moins de 30 % vont grossir de 1 cm ou plus et environ 20 % vont devenir sécrétants, surtout si leur taille est supérieure à 3 cm.

Ces considérations épidémiologiques sont à considérer avec prudence :

- la prévalence des incidentalomes surrénaliens néoplasiques est possiblement biaisée car estimée sur des populations très sélectionnées ;
- la prévalence des incidentalomes surrénaliens est estimée à partir d'études ayant utilisé du matériel d'imagerie aujourd'hui obsolète, les techniques modernes plus performantes ne pouvant qu'augmenter cette prévalence.

Bilan diagnostique

Le bilan d'un incidentalome surrénalien devrait être réalisé sans délai chez les enfants et les adolescents, les femmes enceintes ou les adultes de moins de 40 ans.

Imagerie pour déterminer la nature bénigne ou maligne de l'incidentalome surrénalien

Scanner

Le scanner sans injection de produits de contraste iodé (PCI) est l'examen de 1re intention.

Il doit être réalisé en coupes suffisamment fines, 3 à 5 mm en général (l'épaisseur devant être d'autant plus fine que l'incidentalome surrénalien est de petite taille), jointives, par technique multicoupe permettant de faire des reconstructions. Les paramètres d'intérêt sont :

- la densité de la masse (mesurée en unités Hounsfield, UH). Elle doit être analysée sur des coupes non injectées selon des règles bien définies (lésion non calcifiée, homogène, sur une coupe passant par le plus grand diamètre, sur une surface d'au moins 50 % du volume de la lésion). Si l'incidentalome surrénalien est < 4 cm et si le scanner montre une densité graisseuse ≤ 10 UH compatible avec une masse bénigne, aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire [246]. Une taille > 6 cm ou une densité > 42 UH sont en faveur de la nature maligne de l'incidentalome surrénalien ;
- l'analyse du rehaussement après injection et mesure du *wash-out*. Celle-ci est également codifiée : quantité d'injection du PCI ≥ 1 mg d'iode/kg, acquisitions précoces (60-90 secondes) puis plus tardives (10-15 minutes). Les mesures de densité doivent être faites sur les mêmes zones qu'avant l'injection. Un *wash-out* absolu > 60 % et un *wash-out* relatif > 40 % sont en faveur d'une nature bénigne de la lésion.

Les critères permettant de distinguer une masse bénigne d'une masse maligne sont importants à connaître (fig. 4.32) mais ils ont des limites du fait qu'ils ont été établis à partir d'études rétrospectives, plus ou moins récentes, sans nécessairement une reproductibilité et une homogénéité de la technique d'imagerie.

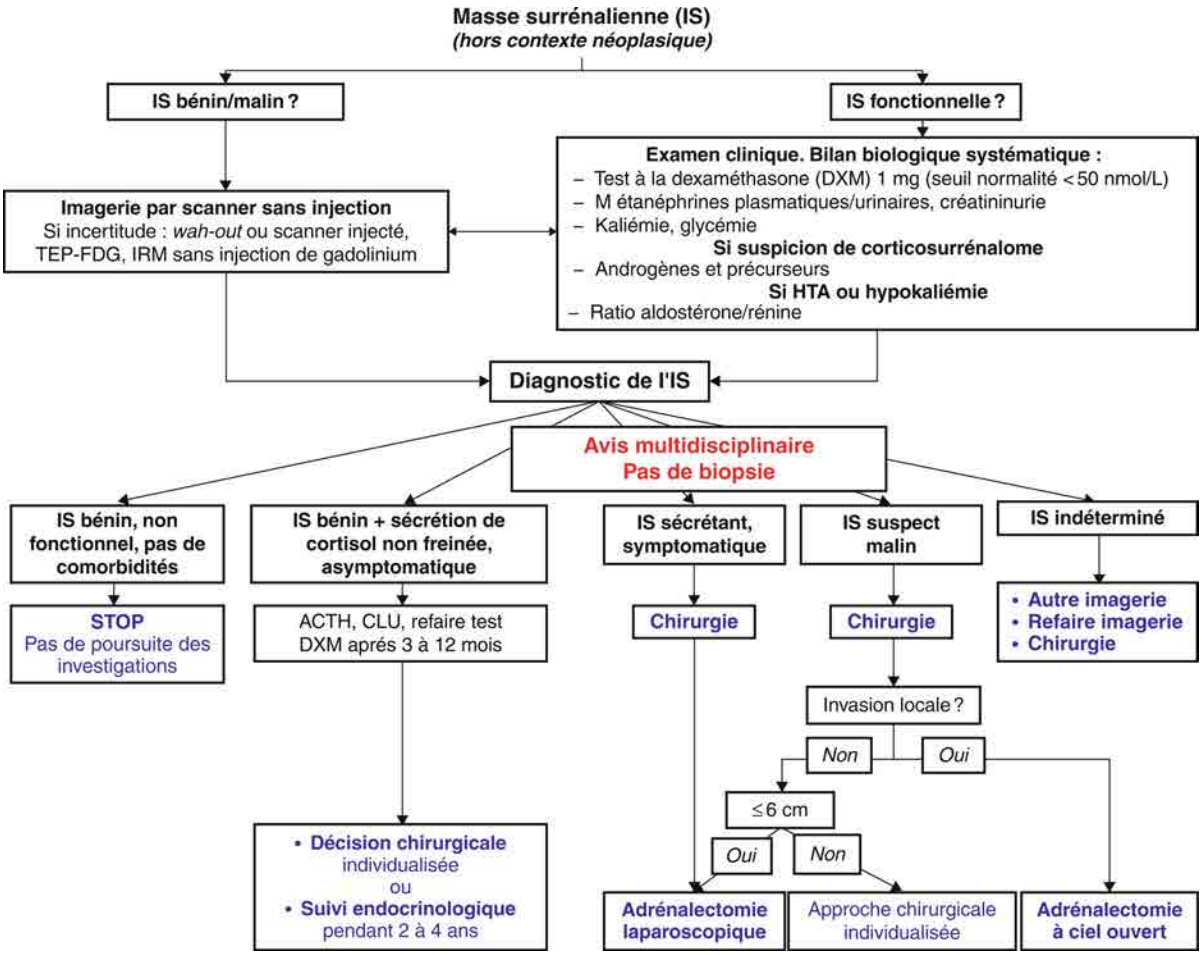


FIG. 4.32 Critères permettant de distinguer une masse surrénalienne bénigne d'une masse surrénalienne maligne (hors contexte néoplasique).
ACTH : *Adrenocorticotropic Hormone* ; CLU : cortisol libre urinaire ; HTA : hypertension artérielle ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; IS : incidentalome surrénalien ; TEP-FDG : tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose. D'après [247].

IRM

C'est l'examen de 2e intention proposé si la densité de la masse est supérieure à 10 UH, sauf chez les enfants/adolescents, femmes enceintes ou adultes jeunes. On mesure la diminution du signal de la lésion sur la séquence en opposition de phase par rapport à la séquence en phase (également appelée imagerie de déplacement chimique). Une diminution franche supérieure à 20 % du signal de la lésion sur la séquence en opposition de phase (soustraction) par rapport à la séquence en phase (addition) est en faveur d'une nature bénigne de la lésion.

Bilan biologique

Il a pour objectif d'éliminer une hypersécrétion surrénalienne, notamment de cortisol ou de catécholamines, et d'éliminer une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'incidentalome surrénalien bilatéral [245]. La mise en évidence d'une sécrétion anormale implique le suivi de recommandations spécifiques à chaque type d'hypersécrétion.

Il est recommandé d'explorer systématiquement :

- l'hypersécrétion de catécholamines : dosage des dérivés méthoxylés sur les urines de 24 heures avec mesure de la créatininurie, ou dosage des métanéphrines libres plasmatiques. Il n'est pas recommandé de réaliser à titre systématique le dosage de chromogranine A pour le dépistage du phéochromocytome ;
- l'hypersécrétion de cortisol par un test de freinage rapide par 1 mg de dexaméthasone :

– le test de freinage est normal si la cortisolémie est < 50 nmol/L (18 µg/L),
– il existe une sécrétion autonome certaine si la cortisolémie est > 138 nmol/L (50 µg/L),
– et une sécrétion autonome possible si la cortisolémie est intermédiaire, entre 50 et 138 nmol/L (18-50 µg/L).

Cette exploration peut être complétée par une mesure de la cortisolurie (CLU), du cortisol sanguin ou salivaire à minuit et de l'ACTH ;

- une hypokaliémie, une hyperglycémie.

D'autres explorations peuvent être pertinentes en fonction des antécédents du patient, de sa symptomatologie, de l'examen clinique et de l'imagerie :

- test de stimulation au Synacthène® ordinaire (tétracosactide 250 µg) sur la cortisolémie et la 17-hydroxyprogestérone, ainsi qu'un dosage sanguin d'ACTH afin de dépister une insuffisance surrénalienne sont recommandés en cas d'incidentalome surrénalien bilatéral ;
- dosage plasmatique de rénine et d'aldostérone en cas d'hypertension artérielle et/ou d'hypokaliémie.
- dosage des androgènes (testostérone, DHEA ou DHEAS) ou des précurseurs (17-hydroxyprogestérone, composé S, DOC) devant une suspicion de corticosurrénalome.

Imagerie fonctionnelle isotopique

Scintigraphie à la MIBG ou à l'iodométhylnorcholestérol

Elle n'est pas recommandée à titre systématique [245, 248].

La métaiodobenzylguanidine (MIBG) est un analogue de la guanéthidine capté dans les granules de sécrétion de la médullosurrénale. L'iodométhylnorcholestérol (Norchol®) est un analogue du cholestérol radiomarqué qui s'accumule dans la corticosurrénale. Ces examens sont irradiants : 68-105 mSv chez le sujet adulte pour le Norchol® à l'iode 131, et 2,6 mSv pour la MIBG à l'iode 123.

La MIBG marquée est captée de façon intense dans le phéochromocytome. La réalisation d'une scintigraphie à la MIBG est recommandée :

- en cas d'élévation nette des dérivés méthoxylés pour rechercher en préopératoire des arguments en faveur de phéochromocytomes multiples et/ou malins ;
- avant la chirurgie d'une masse indéterminée au scanner avec des dérivés méthoxylés limites ou variables sur des prélèvements répétés.

La réalisation d'une scintigraphie au Norchol® (iodométhylnorcholestérol) peut être indiquée pour les tumeurs de 2 à 5 cm de nature indéterminées au scanner et afin de participer au diagnostic d'adénome cortisolique.

TEP au ^{18}F-FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18)

Cet examen n'a d'intérêt diagnostique que chez un patient ayant une néoplasie connue, dans le bilan d'extension, situation en principe exclue de la définition de l'incidentalome surrénalien.

Biopsie de la masse surrénalienne

Elle nécessite d'avoir réalisé un bilan biologique auparavant afin d'éliminer un phéochromocytome. Le risque de complication est d'environ 3 %. Elle doit rester exceptionnelle (suspicion de malignité chez les patients ayant des antécédents néoplasiques, situation exclue de la définition de l'incidentalome surrénalien) et seulement si le résultat de l'analyse histologique est susceptible de modifier la prise en charge.

Prise en charge chirurgicale

La décision chirurgicale doit être prise :

- par une équipe pluridisciplinaire ;
- obligatoirement après réalisation du bilan morphologique et biologique recommandé ;
- après prise en compte des facteurs individuels (âge, espérance de vie, comorbidités majeures, équipe chirurgicale entraînée, etc.).

Un suivi médical peut être parfois nécessaire avant une prise de décision.

Il existe une indication chirurgicale indiscutable en cas d'incidentalome surrénalien avec caractéristiques de malignité ; l'indication chirurgicale peut être considérée pour des incidentalomes surrénaliens ayant une taille supérieure à 4 cm. L'adrénalectomie est également recommandée pour l'incidentalome surrénalien unilatéral fonctionnel (adénome de Conn, phéochromocytome, adénome cortisolique sauf pour la sécrétion infraclinique). La chirurgie est également proposée en cas d'incidentalome surrénalien à risque de complications liées à sa localisation (rare).

Le choix d'une chirurgie doit être fait en tenant compte de l'expertise de l'équipe chirurgicale sur la prise en charge des risques spécifiques, notamment des tumeurs sécrétantes. La chirurgie est généralement laparoscopique, sauf en cas d'incidentalome surrénalien de nature probablement maligne, surtout s'il existe des signes d'invasion locale et/ou si la taille tumorale est supérieure à 6 cm.

Les risques chirurgicaux sont liés à la nature sécrétante (phéochromocytome, adénomes cortisoliques) ou à la nature tumorale, avec risque d'ensemencement locorégional en cas de rupture capsulaire (même en cas de phéochromocytomes bénins).

Suivi médical

Concernant le suivi des patients avec un incidentalome surrénalien de nature indéterminée non opéré, il est recommandé de réaliser une autre imagerie (scanner ou IRM) à 6-12 mois. Une chirurgie est à discuter en cas d'augmentation significative de taille (> 20 % et augmentation absolue > 0,5 cm) ou une autre imagerie de contrôle à 6-12 mois dans le cas contraire.

Un suivi endocrinologique annuel est recommandé en cas d'incidentalome surrénalien avec sécrétion autonome de cortisol chez un patient asymptomatique non opéré, suivi d'une rediscussion de la décision chirurgicale selon les résultats du nouveau bilan.

Situations particulières

Hypertension artérielle et diabète

Béatrice Bouhanick

L'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sont 2 des 9 facteurs explicatifs de la morbimortalité cardiaque et confèrent aux patients victimes de cette double pathologie un haut niveau de risque vasculaire [249]. La prise en charge de l'individu comprend ainsi un contrôle intensif de la glycémie, des paramètres lipidiques et des chiffres tensionnels. Cette stratégie d'approche globale est payante puisqu'elle s'accompagne d'une baisse des complications liées au diabète de moitié [250]. Au-delà du bon contrôle des chiffres, la stratégie thérapeutique est double : améliorer le pronostic cardiovasculaire et assurer la néphroprotection, enjeux de taille si est prise en compte l'augmentation croissante de l'incidence du diabète prévue pour doubler d'ici 2020.

Définition de l'hypertension artérielle chez le diabétique et pour quels objectifs ?

Les recommandations ne cessent de changer. Aujourd'hui, la Société française d'hypertension artérielle propose des valeurs cibles de pression artérielle systolique/pression artérielle diastolique comprises entre 130-140 et 80-90 mmHg chez tous les hypertendus y compris les diabétiques [251] ; les recommandations américaines préconisent chez la plupart des patients diabétiques de traiter si les pressions artérielles sont supérieures à 140/90 mmHg (et il s'agit d'une recommandation de grade A) même si des objectifs inférieurs à 130/80 mmHg chez les diabétiques à risque cardiovasculaire élevé sont proposés à condition de limiter les effets indésirables liés à l'intensification du traitement [252]. Les récentes recommandations européennes communiquées à l'ESH mais non publiées proposent de traiter au-delà de PAS/PAD supérieure à 140/

90 mmHg, d'avoir une PAS cible à 130 mmHg ou plus basse mais sans être inférieure à 120 mmHg et une PAD entre 70 et 80 mmHg [253].

Des méta-analyses récentes publiées en 2016 et 2017 démontrent en effet sans équivoque le bénéfice de traiter à moins de 140/90 mmHg sur la survenue des événements cardiovasculaires [254-258].

Mais peut-on cibler des pressions artérielles systoliques à moins de 130 mmHg ? L'étude ACCORD-BP déjà ancienne menée chez le diabétique de type 2 n'est pas parvenue à démontrer de bénéfice lié à la baisse des pressions artérielles aux alentours de 120 *versus* 140 mmHg sur un critère combiné cardiovasculaire [259]. Une réduction des accidents vasculaires cérébraux est décrite mais il ne s'agissait que d'un critère secondaire de jugement et au prix d'un surcroît d'événements indésirables (augmentation de la créatininémie notamment). Un défaut de puissance pourrait cependant contribuer à l'absence de différence. Une méta-analyse montre en effet que chez les patients diabétiques de type 2 ou intolérants au glucose, une PAS inférieure à 130 mmHg s'accompagne d'une hétérogénéité de bénéfice, avec diminution du risque d'accident vasculaire cérébral mais pas des autres événements micro ou macrovasculaires. Ainsi, un objectif de PAS de 130 à 135 mmHg apparaît acceptable [260]. Mais des valeurs plus basses sont parfois associées à un surcroît d'événements cardiovasculaires et traduisent la crainte de la courbe en J : dans une étude rétrospective chez des diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, une PAS inférieure à 110/75 mmHg a été associée à un excès de mortalité avec un risque relatif à 2,79 par rapport à ceux ayant des PAS entre 130 et 139 mmHg [261]. Enfin, deux méta-analyses suggèrent que la baisse des pressions artérielles des patients diabétiques ayant une PAS au départ inférieure à 140 mmHg n'est pas bénéfique hormis pour faire baisser le risque d'accident vasculaire cérébral [254, 256].

L'attention est attirée chez le sujet âgé diabétique de plus de 80 ans ; les objectifs ne diffèrent pas de ceux chez le non-diabétique avec comme préoccupation de limiter les effets indésirables dont l'hypotension orthostatique susceptible de provoquer des chutes. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une PAS inférieure à 150 mmHg en l'absence d'hypotension orthostatique à préalablement rechercher [251]. Les recommandations européennes abaissent ces seuils et proposent des PAS entre 130 et 140 mmHg si c'est bien toléré et des PAD entre 70 et 80 mmHg mais pas inférieures à 70 mmHg [253].

La baisse de la PAD est étayée par les données anciennes de l'étude HOT : la réduction de la fréquence d'événements cardiovasculaires majeurs est de 51 % quand la PAD est inférieure ou égale à 80 mmHg *versus* inférieure à égale à 90 mmHg et la mortalité cardiovasculaire est 3 fois moindre [262].

Prise en charge clinique et paraclinique de l'hypertendu diabétique : points spécifiques

- La recherche d'une hypotension orthostatique fréquente doit faire partie du bilan.
- La recherche d'une HTA secondaire et notamment d'une sténose des artères rénales est à faire en cas d'HTA résistante ou d'aggravation rapide de la fonction rénale, en particulier lors de la prescription d'un IEC ou d'un ARA2 (élévation de la créatininémie > 25 %). C'est la plus fréquente cause d'HTA secondaire chez le diabétique de type 2 qui est observée dans plus de 20 % des cas [263].
- La recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil se justifie en cas de signes cliniques (à rechercher), de résistance au traitement antihypertenseur bien conduit ou d'inversion du cycle nycthéméral des pressions artérielles à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).
- L'état rénal doit être correctement documenté avec en particulier le calcul de la clairance glomérulaire au moyen de la formule CKD-EPI, l'appréciation de l'évolutivité de la fonction rénale au cours des dernières années et la mesure de l'excrétion urinaire d'albumine sur échantillon (rapport albuminurie/créatininurie) pour déterminer le stade de néphropathie.
- Enfin, la tendance est de ne plus systématiquement prôner le dépistage d'une ischémie myocardique silencieuse car il a été montré que le pronostic cardiovasculaire des dépistés traités invasivement n'est pas meilleur que celui des non-dépistés qui bénéficient déjà d'un traitement médical intensif [252].

Comment mesurer les pressions artérielles ?

Chez le patient diabétique obèse, l'utilisation d'un brassard large est indispensable pour mesurer les pressions artérielles sous peine d'une surestimation des chiffres tensionnels (au-dessus de 32 cm de périmètre brachial). Dans une population éduquée qui pratique déjà l'autosurveillance glycémique, l'automesure tensionnelle est un outil utile pour confirmer les pressions artérielles mesurées au cabinet et

s'affranchir de l'effet « blouse blanche » : les valeurs seuils, inférieures à 135/85 mmHg, sont les mêmes que celles retenues dans la population générale. La MAPA permet d'apprécier le rythme circadien des pressions artérielles : chez certains diabétiques, il n'y a pas de baisse nocturne des pressions artérielles, ce qui est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Là encore, les valeurs de référence sont définies dans la population générale (*cf.* tableau 4.4).

Traitement de l'hypertension artérielle du diabétique

Mesures hygiénodiététiques

Elles ne sont pas détaillées ici car très proches de celles publiées dans le domaine de l'HTA (*cf. supra*). L'étude LOOK AHEAD montre qu'après 4 ans de suivi, une prise en charge diététique intensive permet une baisse des pressions artérielles, du LDL cholestérol, un meilleur contrôle glycémique, mais pour l'instant sans traduction sur les événements cardiovasculaires ; cependant, l'étude se poursuit [264].

Classes thérapeutiques

Quatre classes sont utilisables en 1re intention : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les ARA2, les diurétiques, et les inhibiteurs calciques (ICa). Les bêtabloquants sont relégués à la 2e intention dans les recommandations anglaises tandis qu'ils restent indiqués en 1re intention selon l'HAS 2013, même s'il est souligné leur moindre efficacité dans l'accident vasculaire cérébral [251].

Inhibiteurs du système rénine – angiotensine

Les IEC et les ARA2 sont efficaces à la fois sur la réduction des événements cardiovasculaires et sur la protection rénale [252, 265, 266]. Lorsqu'il y a une microalbuminurie ou une protéinurie, l'arsenal thérapeutique doit comprendre un IEC ou un ARA2 pour limiter la détérioration de la fonction rénale. En l'absence de microalbuminurie, le risque de dégradation de la fonction rénale est faible et ces 2 classes n'offrent pas d'avantage particulier sur la protection cardiovasculaire par rapport aux autres diurétiques thiazidiques ou ICa [267].

Très souvent, une plurithérapie est nécessaire et il convient d'éviter l'association IEC/ARA2, source d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale [253, 268]. L'association IEC ou ARA2 et diurétiques thiazidiques va de pair avec un suivi rapproché de la kaliémie et de la fonction rénale au moins annuelle.

Diurétiques

Ils sont efficaces chez le diabétique hypertendu qui présente souvent une hypervolémie. Chez les diabétiques âgés avec une HTA systolique traités par chlorthalidone, une diminution des événements et de la mortalité cardiovasculaire est rapportée *versus* placebo pendant les 10 années de suivi alors que la mortalité totale est comparable entre les deux groupes [269]. Dans ALLHAT, le nombre d'événements cardiovasculaires et d'insuffisance cardiaque est plus bas sous diurétiques que sous IEC chez les diabétiques mais cette étude conclut à l'équivalence des 3 traitements (diurétiques, IEC ou ICa) sur la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et la mortalité totale [270]. En association aux IEC, l'indapamide réduit le risque de récidive d'accident vasculaire cérébral [271].

Ainsi, les diurétiques thiazidiques sont utilisables en 1re intention. En cas d'insuffisance rénale sévère ou de poussée d'insuffisance cardiaque, les diurétiques de l'anse sont à privilégier. Les diurétiques épargneurs potassiques sont utilisables dans l'HTA résistante, en cas d'insuffisance cardiaque mais sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. Une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale s'impose à chaque fois.

Bêtabloquants

Une méta-analyse suggère l'inefficacité de l'aténolol pour diminuer la morbidité cardiovasculaire et toute cause.

L'efficacité sur les accidents vasculaires cérébraux serait moindre qu'avec d'autres antihypertenseurs [272]. Toutefois, l'UKPDS démontre que l'aténolol est aussi efficace qu'un IEC pour réduire les pressions artérielles, les complications micro-angiopathiques et la morbimortalité cardiovasculaire, sans augmenter le nombre d'hypoglycémies sévères [273].

La place des bêtabloquants vasodilatateurs est mal documentée dans le diabète.

Ainsi, les bêtabloquants sont utilisables chez le diabétique hypertendu et sont à privilégier en cas d'insuffisance cardiaque ou pathologie coronaire.

Inhibiteurs calciques

Une méta-analyse comparant les ICa, les diurétiques et les bêtabloquants ne trouve aucune différence pour la mortalité totale ou cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, tandis qu'une protection des ICa vis-à-vis de l'accident vasculaire cérébral est suggérée [274].

L'étude ASCOTT démontre aussi chez les diabétiques une meilleure prévention des accidents vasculaires cérébraux, moins de procédures de revascularisation et une baisse de la mortalité totale dans le bras amlodipine [275]. Chez les diabétiques âgés avec une HTA systolique, la nitrendipine assure une diminution des événements et de la mortalité cardiovasculaire et des accidents vasculaires cérébraux *versus* placebo [276]. Dans l'essai comparant l'association bénazépril/amlodipine *versus* bénazépril/hydrochlorothiazide, une diminution des événements cardiovasculaires et de l'altération de la fonction rénale est rapportée sous IEC/ICa sans différence de pression artérielle [277]. Ainsi, l'indication ou la non-indication d'un ICa tient plus à la présence des comorbidités et ils sont sans doute à privilégier en cas d'accident vasculaire cérébral, chez le sujet âgé et chez le patient avec une bonne fonction systolique pour les non-dyhydropyridines.

Autres antihypertenseurs

Les alphabloquants ne sont pas recommandés en 1re intention du fait des risques d'hypotension orthostatique chez des patients prédisposés. Les antihypertenseurs centraux ont des effets secondaires rendant leur indication réservée en 2e intention.

Traitement antidiabétique, pressions artérielles et atteinte cardiovasculaire

Analogues du GLP-1

L'étude LEADER, avec le liraglutide, assure chez des patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire une réduction sur la survenue des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux non mortels de la mortalité totale. Le poids baisse comme les pressions artérielles systoliques [278]. D'autres résultats avec le sémaglutide vont dans le même sens tandis qu'à l'inverse, l'étude avec le lixisénatide, analogue de plus courte durée d'action, est négative chez le coronarien [279, 280]. De la même façon, les résultats de l'étude EXCEL avec l'exénatide sont décevants car seule la non-infériorité *versus* placebo est atteinte et pas la supériorité [281].

Inhibiteurs des SGLT2

Non disponibles en France en 2018, ils réduisent la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné proximal et induisent une glycosurie permanente entraînant une perte de poids. En diminuant la réabsorption de sodium, ils permettent une réduction de la pression artérielle par effet natriurétique. L'empagliflozine est le premier de cette classe à avoir démontré une supériorité sur le placebo sur la survenue des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux non mortels, de la mortalité totale et de l'insuffisance cardiaque [282]. L'étude avec la canagliflozine a des résultats superposables à ceux de l'étude précédente, notamment sur la baisse tensionnelle ou la survenue des insuffisances cardiaques, excepté sur les données de sécurité où plus d'amputations sont relevées [283]. Les recommandations de l'ESC mettent en avant l'utilisation de l'empagliflozine chez les diabétiques de type 2 en insuffisance cardiaque. La Société française de diabétologie souligne également tout leur intérêt dans cette population.

Comment faire en pratique ?

Un bon contrôle tensionnel chez le diabétique nécessite la plupart du temps une plurithérapie : double ou triple dans le groupe PAD inférieure ou égale à 80 mmHg dans HOT, double et au moins triple chez 34 et 30 % respectivement des patients du groupe intensif de l'UKPDS [262, 284]. La stratégie comprend deux volets : assurer à la fois la prévention cardiovasculaire et la néphroprotection.

Les IEC ou ARA2 doivent être présents en cas de néphropathie glomérulaire. La SFHTA chez l'hypertendu tout-venant a déterminé la fréquence des visites médicales : 1 fois/mois les 6 premiers mois tant que l'HTA n'est pas contrôlée et avec une adaptation thérapeutique à chaque fois en s'aidant des données d'automesure, tout cela pour lutter contre l'inertie thérapeutique et éviter l'effet « blouse blanche », source de surtraitement (même s'il faut rappeler que jusqu'à 50 % des hypertendus ne sont pas contrôlés). À chaque étape de l'intensification du traitement, les apports sodés comme l'observance sont pris en considération. Au-delà d'une trithérapie comprenant un diurétique thiazidique sans obtention d'un contrôle tensionnel, l'HTA est qualifiée de résistante et un recours à un spécialiste de l'hypertension recommandé.

La question d'une HTA secondaire se pose en effet et relève d'examens spécialisés [251]. La surveillance clinique va de pair avec une surveillance biologique et chaque modification de posologie d'un IEC, ARA2 ou d'un diurétique s'accompagne de la prescription d'une natrémie, kaliémie, créatininémie et DFG quelques jours plus tard. Les modifications de traitement chez l'insuffisant rénal sont d'autant plus surveillées cliniquement et biologiquement. La tolérance du traitement est à évaluer à chaque étape.

L'ADA (*American Diabetes Association*) propose un recours aux mesures hygiénodiététiques chez le diabétique pour des valeurs de pressions artérielles supérieures à 120/80 mmHg (recommandation de grade B). Pour des valeurs supérieures à 140/90 mmHg en consultation, le recours à une monothérapie couplée aux mesures diététiques est rapidement requis et à titrer (recommandation de grade A). Si les pressions artérielles sont supérieures à 160/100 mmHg, une bithérapie peut d'emblée être instaurée, de préférence en combinant les molécules pour faciliter l'observance [252].

Les recommandations européennes proposent de commencer d'emblée le traitement par une bithérapie (à moins de pressions artérielles proches de l'objectif) qui comprend un IEC ou un ARA2 en cas de micro-albuminurie ou protéinurie [253].

Hypertension artérielle du sujet noir

André Atallah, Jocelyn Inamo, Olivier Steichen, Jean-Jacques Mourad

Qu'entend-on par « sujet noir » ?

Par « sujet noir », nous entendons une personne dont la peau est de couleur plus ou moins noire. Par « population noire », nous entendons un groupe de personnes à peau noire partageant une histoire, une culture et un patrimoine génétique communs.

La couleur de la peau est un trait génétique. Tous les représentants de l'espèce homo sapiens ont un ancêtre commun en Afrique subsaharienne, dont la peau était noire [285]. Les populations qui ont migré dans des régions moins ensoleillées (Europe, Asie) ont évolué vers une couleur de peau claire alors que les populations qui se sont réparties en Afrique subsaharienne et en Océanie ont gardé la peau noire. Les mouvements et brassages de populations augmentent aujourd'hui la variété des phénotypes cutanés et réduisent les correspondances entre couleur de peau et lieu de vie.

Des études physiologiques et cliniques montrent que les sujets à peau noire ont des profils de risque et des phénotypes cardiovasculaire et rénal différents des sujets à peau claire.

Les sujets noirs forment-ils une population homogène ?

Les populations noires diffèrent par leur environnement de vie, leurs caractéristiques socioculturelles, leur accès aux soins et leur patrimoine génétique. Ces éléments modifient la prévalence des facteurs de risques cardiovasculaires et rénaux, leurs conséquences, leur diagnostic, les modalités et l'efficacité de leur prise en charge thérapeutique.

L'épidémiologie de l'HTA est-elle différente dans les populations noires ?

La prévalence de l'hypertension artérielle augmente en Afrique subsaharienne, devenue similaire à celle observée dans les populations noires des pays à hauts revenus [286, 287]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique y est limitée, alors que l'espérance de vie augmente grâce à la réduction de la mortalité infantile et liée aux maladies infectieuses. Ces facteurs expliquent l'augmentation considérable de la morbimortalité cardiovasculaire et rénale en Afrique subsaharienne, qui va encore s'amplifier dans les années à venir [288].

Les migrants d'Afrique subsaharienne dans les pays à hauts revenus ont une prévalence plus importante de l'HTA par rapport à la population de leur pays d'origine et à la population autochtone dans les deux sexes, associée au surpoids et au diabète, surtout chez les femmes [289, 290].

Les données concernant les populations noires vivant de longue date dans des pays à hauts revenus proviennent essentiellement des États-Unis. L'hypertension y est plus fréquente, plus précoce et moins bien contrôlée chez les sujets noirs que chez les sujets blancs, plus souvent associée au surpoids chez les femmes et au diabète dans les deux sexes mais moins souvent à une dyslipidémie [291]. Une autre particularité observée aux États-Unis est la fréquence de l'hypertension masquée dans la population noire, associée à un surcroît important d'événements cardiovasculaires [292].

En France, à niveau socio-économique équivalent, la prévalence de l'HTA est plus importante chez les femmes antillaises que chez les métropolitaines, en rapport avec une corpulence plus élevée [293]. Il n'y a pas de donnée sur l'épidémiologie de l'HTA chez les Antillais vivant en métropole.

Quelles sont les particularités du retentissement cardiovasculaire de l'hypertension chez les sujets noirs ?

Les hypertendus noirs dans les pays occidentaux souffrent d'un excès de morbimortalité cardiovasculaire [294], très marqué pour la mort subite [295] et les accidents vasculaires cérébraux [296]. La majorité de cet excès de risque est attribuable, pour une catégorie d'âge et de sexe donnée, à une corpulence plus importante et une hypertension plus ancienne et moins bien contrôlée. Néanmoins, l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique et échocardiographique reste plus fréquente chez les hypertendus noirs, même après ajustement sur ces facteurs [297]. De même, le surcroît de risque d'accident vasculaire cérébral occasionné par une élévation donnée de la pression artérielle systolique est deux fois plus important chez les Américains noirs de moins de 65 ans que chez les Américains blancs [298].

Quelles sont les particularités du retentissement rénal de l'hypertension chez les sujets noirs ?

Le retentissement rénal de l'hypertension chez les sujets noirs est lié non seulement à la précocité et la sévérité de leur HTA, mais également à des variants du gène *APOL1*, qui code pour l'apolipoprotéine 1. Ces variants, fréquents chez les Africains du centre et de l'ouest et leurs descendants, à qui ils confèrent une résistance accrue à la trypanosomiase africaine (maladie du sommeil), sont associés à une augmentation importante de l'incidence de tous types de glomérulopathies secondaires [299].

La néphroangiosclérose, beaucoup plus fréquente chez les sujets noirs, est fortement associée aux variants délétères d'*APOL1*. Les patients souffrant d'une néphropathie chronique associée à des variants délétères d'*APOL1* semblent bénéficier tout particulièrement d'un contrôle strict de leur niveau de pression artérielle en prévention de la morbimortalité cardiovasculaire [300].

Les stratégies thérapeutiques doivent-elles être différentes du reste de la population ?

Les médicaments qui freinent le système rénine – angiotensine – aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans et bêtabloquants), prescrits en monothérapie et à une dose donnée, font en moyenne moins baisser la pression artérielle chez les hypertendus américains noirs que chez les blancs, avec toutefois une grande variabilité interindividuelle [301]. En outre, la toux et les angio-œdèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont plus fréquents chez les sujets noirs [302].

Cependant, l'effet antihypertenseur des substances qui freinent le système rénine – angiotensine – aldostérone est fortement majoré chez les hypertendus noirs par l'adjonction d'un traitement qui stimule ce système (diurétique thiazidique ou inhibiteur calcique) [303]. Des études de morbimortalité confirment que les monothérapies par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les plurithérapies comportant un inhibiteur de l'enzyme de conversion sans diurétique ni inhibiteur calcique préviennent mal les événements cardiovasculaires chez les hypertendus noirs (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) (fig. 4.33) [304, 305].

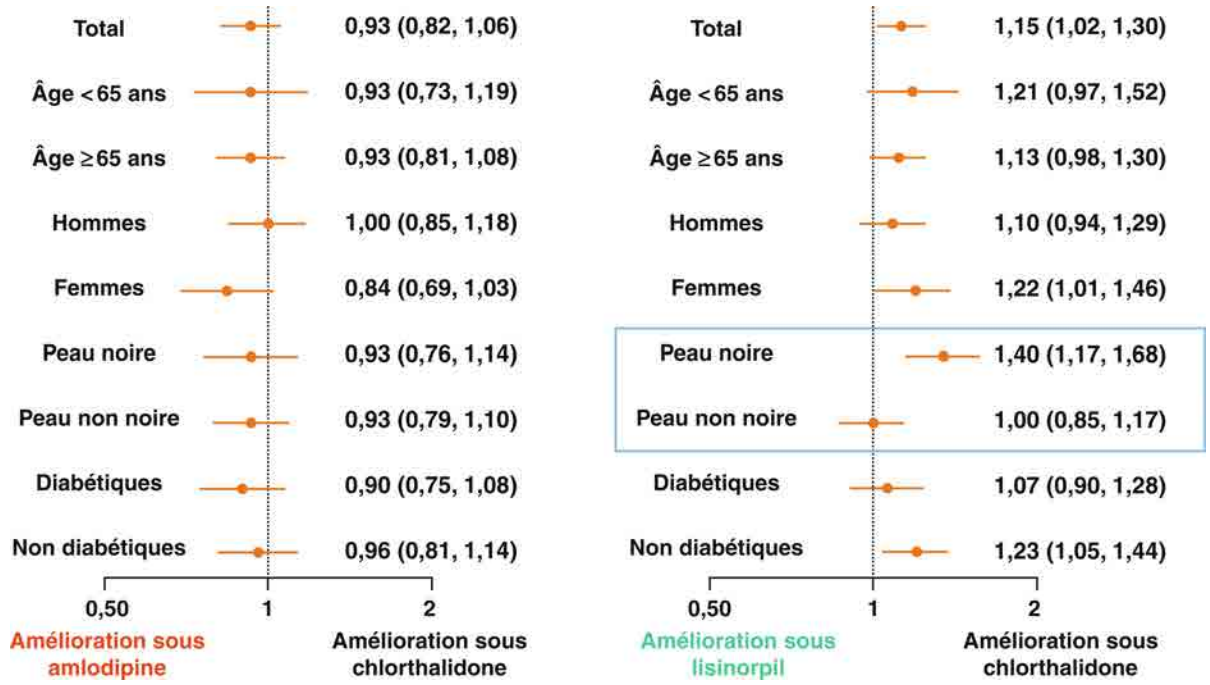


FIG. 4.33 Comparaisons des taux d'accidents vasculaires cérébraux sous amlodipine (inhibiteur calcique) ou lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) *vs* chlorthalidone (diurétique) : risques relatifs (IC 95 %) par sous-groupes. D'après [304, 305].

Les bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone et les bêtabloquants restent incontournables dans les associations antihypertensives et indispensables dans leurs indications préférentielles :

- néphropathies chroniques avec protéinurie et insuffisance cardiaque, HTA et diabète pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans ;
- post-infarctus et insuffisance cardiaque pour les bêtabloquants.

Quelles sont les particularités socio-économiques de l'hypertension des sujets noirs aux Antilles ?

La transition économique des années 1980 vers le tourisme et les activités de service aux Antilles n'ont pas créé de croissance économique réelle. La population souffre de précarité : un quart est sans emploi, un tiers sans diplôme, et un quart a recours à la couverture médicale universelle. En revanche, l'accès aux soins est comparable à celui de la métropole, avec une même couverture sociale.

La prévalence de l'HTA est similaire dans les cohortes masculines de travailleurs aux Antilles et en métropole [293]. Les enquêtes épidémiologiques réalisées aux Antilles rappellent le rôle majeur que jouent les facteurs sociaux dans la survenue de l'hypertension artérielle [306], en partie par l'intermédiaire de la sédentarité et l'obésité, notamment dans la population féminine. La prévalence de l'HTA est également plus importante en Guadeloupe chez les personnes ayant stoppé leur scolarité au primaire [307]. Elle est plus élevée et son contrôle est moins bon dans les couches de population défavorisées, comme les sujets percevant les minima sociaux [308].

Pour améliorer la prévention et la prise en charge thérapeutique, plusieurs pistes doivent être explorées simultanément : renfort de la collaboration avec les travailleurs sociaux, lutte contre l'obésité et la sédentarité, renfort du dépistage pour les personnes en situation de pauvreté administrative – CMU simplifiée – ETP adapté à cette population.

Hypertension artérielle du syndrome d'apnée du sommeil

Jean-Philippe Baguet

Éléments diagnostiques du syndrome d'apnée du sommeil

Diagnostic clinique

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) associe la présence de symptômes diurnes et/ou nocturnes à un nombre anormalement élevé d'évènements respiratoires durant le sommeil. Il en existe deux types : le SAS central et le SAS obstructif. Ce sont les relations entre ce dernier et l'hypertension artérielle (HTA) que nous décrivons ici.

Le SAS obstructif est dû à un collapsus des voies aériennes supérieures. Il s'agit d'une maladie fréquente touchant plus de 10 % de la population générale, préférentiellement les hommes en surpoids. Dans l'étude HypnoLaus menée en population générale, 84 % des hommes et 61 % des femmes avaient des apnées du sommeil (index d'apnées-hypopnées ≥ 5/h), avec respectivement près de 14 et 7 % de SAS obstructif [309].

Le tableau clinique typique du SAS obstructif comporte quatre symptômes principaux :

- hypersomnolence diurne ;
- éveils nocturnes fréquents avec nycturie ;
- asthénie matinale avec ou sans céphalées ;
- ronflements importants.

Plusieurs facteurs favorisent la survenue d'un SAS obstructif : surpoids/obésité, âge supérieur à 50 ans, tabagisme, consommation d'alcool ou d'hypnotique, ménopause et anomalies des voies aériennes supérieures.

Questionnaires

Lorsqu'un SAS obstructif est suspecté, il est utile d'utiliser des questionnaires spécifiques validés. Les deux principaux sont celui d'Epworth (échelle de somnolence, avec hypersomnolence diurne si score ≥ 11) et celui de Berlin (score de probabilité de présence d'un SAS obstructif) [310]. Plus récemment, le NoSAS score a montré sa pertinence pour le dépistage du SAS obstructif en population générale.

Enregistrement respiratoire nocturne

La polysomnographie est l'examen de référence pour le diagnostic des arrêts respiratoires nocturnes. Elle permet l'enregistrement simultané du sommeil, du débit aérien, des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux, de l'électroencéphalogramme, des ronflements, de la saturation en oxygène de l'hémoglobine, etc. Un autre examen, la polygraphie respiratoire nocturne, est largement utilisé pour faire le diagnostic de SAS. Bien que fournissant moins de renseignements que la polysomnographie, il s'agit d'une méthode pertinente et reconnue pour faire le diagnostic de SAS.

Les apnées peuvent être obstructives (persistance d'un effort respiratoire), centrales (absence d'effort respiratoire) ou mixtes (début de type central et fin de type obstructif) (fig. 4.34). Le nombre d'apnées (arrêt total du flux aérien) et d'hypopnées (baisse de plus de 50 % du flux inspiratoire ou de 30 % associée à une désaturation en oxygène > 3% et/ou à un microéveil) durant plus de 10 secondes par heure de sommeil peut ainsi être calculé sous la forme d'un index, l'index d'apnées-hypopnées. Un index d'apnées-hypopnées supérieur à 5/h est habituellement fixé pour retenir le diagnostic de SAS. Celui est dit léger si l'index d'apnées-hypopnées est compris entre 5 et 15, modéré entre 15 et 30 et sévère au-delà de 30.

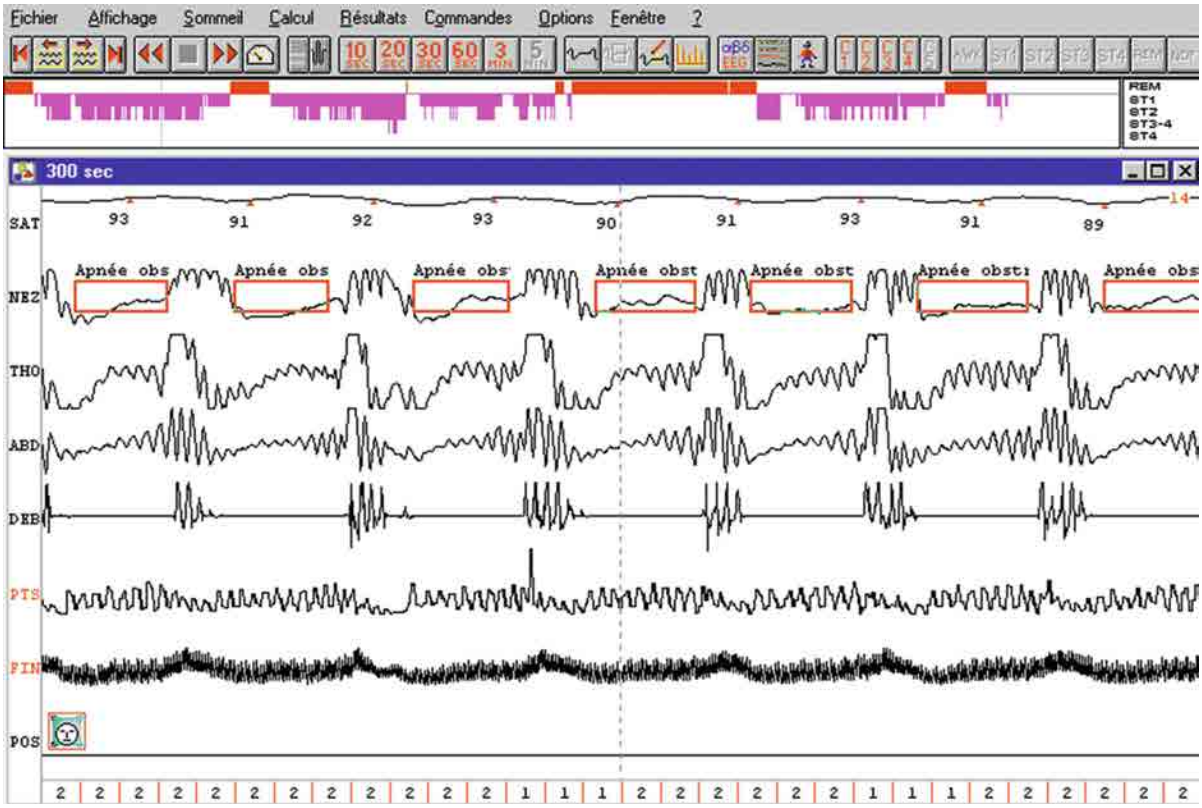


FIG. 4.34 Enregistrement polysomnographique d'un patient porteur d'un syndrome d'apnée du sommeil obstructif.
Les épisodes apnéiques sont encadrés en rouge.

Physiopathologie des interactions entre SAS obstructif et système cardiovasculaire

Les patients porteurs d'un SAS obstructif présentent au cours de la nuit des oscillations permanentes de leurs paramètres hémodynamiques. La pression artérielle s'abaisse au début de chaque apnée, puis augmente progressivement jusqu'à un pic pressif survenant au moment de la reprise ventilatoire, la pression artérielle systolique pouvant s'accroître de 15 à 80 mmHg lors d'un micro-éveil cortical. Ceci explique que la chute habituelle de pression artérielle qui survient au cours de la nuit chez le sujet normal (phénomène de *dipping*), de l'ordre de 10 %, est souvent insuffisante, voire absente chez les patients apnéiques.

Ces variations de pression artérielle surviennent sous l'influence de quatre stimuli :

- l'hypoxémie intermittente ;
- l'hypercapnie ;
- l'augmentation de l'effort respiratoire (modifications de volume et/ou de pression intrathoracique) ;
- le microéveil de fin d'apnée.

La répétition de ces stimuli chaque nuit conduit à une modification chronique de la réponse du système cardiovasculaire et à des modifications structurelles.

Mécanismes impliqués dans la genèse de l'HTA liée au SAS obstructif

Plusieurs mécanismes sont à l'origine des conséquences cardiovasculaires liées au SAS obstructif, en particulier l'HTA (encadré 4.3).

Encadré 4.3

Mécanismes impliqués dans la genèse de l'hypertension artérielle liée au syndrome d'apnée du sommeil obstructif

Quatre stimuli principaux

- Hypoxémie intermittente
- Hypercapnie
- ↑ Effort respiratoire (modifications de volume et/ou de pression intrathoracique)
- Micro-éveil de fin d'apnée

Une cascade de mécanismes qui en découlent

- Activation du système nerveux sympathique
- Altération du baroréflexe
- Dysfonction endothéliale
- Inflammation systémique
- ↑ Stress oxydatif
- Activation du système rénine – angiotensine – aldostérone
- ↑ Leptine
- Hyperinsulinisme
- Activation du système endothéline

Les sujets apnéiques présentent une élévation chronique de leur tonus adrénergique. Celle-ci entraîne une augmentation des résistances vasculaires périphériques, à l'origine de la prédominance diastolique de l'HTA du SAS obstructif. La fonction endothéliale est altérée au cours du SAS obstructif, favorisée par l'hyperactivité sympathique, l'inflammation systémique et le stress oxydatif souvent présents chez les patients apnéiques. Il existe également une activation du système rénine – angiotensine ainsi qu'un certain degré d'hyperaldostéronisme primaire. Altération du baroréflexe, surpoids/obésité, hyperinsulinisme, hyperleptinémie et activation du système endothéline sont également impliqués dans l'élévation de la pression artérielle au cours du SAS obstructif.

Prévalence et caractéristiques de l'HTA dans le SAS obstructif

Les liens entre SAS obstructif et HTA sont plus qu'une simple association, le SAS obstructif étant reconnu comme être une cause d'HTA [311]. Les facteurs prédisposant aux deux pathologies sont nombreux, en particulier la surcharge pondérale et l'hyperinsulinisme.

La prévalence de l'HTA chez les patients porteurs d'un SAS obstructif est de l'ordre de 60 %. Alors que la pression artérielle systolique n'est que peu augmentée au cours du SAS obstructif, une HTA à prédominance diastolique est fréquemment retrouvée dans cette pathologie [312]. La prévalence de l'HTA est sous-estimée si la pression artérielle est mesurée uniquement au cabinet médical [313] et augmente de façon continue avec la valeur de l'index d'apnées-hypopnées [314].

La réalisation d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (MAPA) peut être proposée chez les patients apnéiques dont la pression artérielle clinique est normale afin d'étudier les variations tensionnelles au cours du nycthémère et de rechercher une HTA nocturne [311, 312]. La chute de pression artérielle qui survient au cours de la nuit chez le sujet normal est absente chez 40 % des patients apnéiques [312]. Une telle observation au cours de l'analyse d'une MAPA chez un patient hypertendu doit faire évoquer la possibilité d'un SAS obstructif.

La prévalence du SAS obstructif chez les hypertendus est trois fois plus importante que chez les normotendus, de l'ordre de 30 % [314]. Cette prévalence est encore plus élevée, de l'ordre de 75 %, lorsque l'HTA est résistante au traitement, surtout avant 50 ans. L'ensemble des données de la littérature

actuellement disponibles permet de retenir le SAS obstructif comme une des étiologies à systématiquement rechercher devant une HTA résistante.

Par ailleurs, la sévérité de l'HTA semble proportionnelle à celle du SAS obstructif. La relation positive reliant l'index d'apnées-hypopnées et la pression artérielle, plus nette chez les sujets de moins de 60 ans, est de type « dose-réponse ».

Rôle délétère de l'association SAS obstructif – HTA

La prévalence élevée de l'HTA dans le SAS obstructif et les relations étroites qui existent entre ces deux pathologies expliquent en partie le niveau élevé de l'incidence des évènements cardiovasculaires chez les sujets apnéiques. Ainsi, coronaropathie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, accidents vasculaires cérébraux sont fréquemment rencontrés au cours du suivi des patients apnéiques [315].

L'hypertrophie ventriculaire gauche apparaît plus fréquente en présence d'un SAS obstructif, même après avoir pris en compte le niveau de pression artérielle. Cette hypertrophie ventriculaire gauche est d'autant plus fréquente que le SAS obstructif est sévère. La prévalence accrue de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients apnéiques serait en rapport avec l'élévation de la post-charge au cours des apnées et l'hyperstimulation sympathique.

Effets du traitement du SAS obstructif sur la pression artérielle

Les traitements du SAS obstructif

La prise en charge thérapeutique du SAS obstructif comprend des règles hygiénodiététiques (perte de poids, arrêt de l'alcool et des médicaments hypnotiques), le traitement postural en cas de SAS obstructif positionnel, l'orthèse d'avancée mandibulaire, la chirurgie des voies aériennes supérieures (rares indications) et la pression positive continue durant la nuit.

La pression positive continue, traitement de référence du SAS obstructif, diminue le collapsus des voies aériennes supérieures au cours de l'inspiration. Elle supprime les événements respiratoires obstructifs nocturnes, restaure une qualité de sommeil normale et fait disparaître la somnolence diurne. En normalisant la ventilation au cours du sommeil, elle supprime les salves d'hyperactivité sympathique présentes à la fin de chaque événement respiratoire.

Effets de la pression positive continue sur la pression artérielle

Plusieurs études ont montré que la pression positive continue pouvait avoir un effet bénéfique sur les chiffres tensionnels. D'autres n'ont pas retrouvé cet effet favorable.

Une étude menée chez près de 200 patients apnéiques a montré une plus grande efficacité de la pression positive continue sur la pression artérielle diastolique, surtout en présence d'une HTA non traitée [*in* 316]. Les trois premières méta-analyses, datant de 2007, sur ce sujet ont retrouvé une baisse moyenne de la pression artérielle faible, de l'ordre de 2 mmHg, baisse cependant significative sur les 24 heures, paraissant plus nette pour la pression artérielle diastolique [*in* 316].

L'efficacité de la pression positive continue dans l'HTA résistante est mieux établie. Plusieurs études et méta-analyses ont montré que cette thérapeutique pouvait abaisser de 3 à plus de 7 mmHg la pression artérielle des 24 heures [316]. La pression positive continue semble également pouvoir améliorer le profil *dipper* des patients apnéiques.

Les patients apnéiques qui semblent pouvoir bénéficier le plus sur le plan tensionnel d'un traitement par pression positive continue sont les sujets hypertendus, surtout si les chiffres de pression artérielle sont très élevés et si l'HTA n'est pas traitée ou bien est résistante, les patients utilisant leur appareil plus de 4 à 5 heures par nuit, et si le SAS obstructif est sévère.

Effets des autres traitements du SAS obstructif sur la pression artérielle

Peu d'études se sont intéressées à l'effet du traitement par orthèse d'avancée mandibulaire sur les chiffres de pression artérielle. Les résultats de certaines d'entre elles sont encourageants, avec des baisses de pression artérielle comparables à celles obtenues sous pression positive continue.

Il existe peu d'études ayant testé l'impact du traitement pharmacologique de l'HTA associée au SAS obstructif. Les bêtabloquants, les ARA2 et la spironolactone semblent d'intérêt [317, 318].

Les hypertensions de la femme

Claire Mounier-Vehier, Anne-Laure Madika, Guillaume Ledieu, Pascal Delsart

Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès chez la femme dans le monde [319, 320]. En France, elles étaient responsables de 30,1 % des décès (25,1 % chez l'homme) toutes causes confondues en 2008, d'après un rapport du bulletin épidémiologique hebdomadaire, contre 4,4 % concernant le cancer du sein. En cause, les maladies cérébro-vasculaires au premier rang, suivies de près par les cardiopathies ischémiques [321]. De multiples campagnes de promotion de la santé des femmes et l'amélioration des prises en charge ont néanmoins permis une diminution du taux de décès d'origine cardiovasculaire [319, 320]. L'épidémiologie reste toutefois préoccupante, en particulier chez la femme jeune en France, chez qui le nombre d'hospitalisations pour infarctus du myocarde a connu une croissance de plus de 3 % par an en moyenne entre 2002 et 2008 [322] : à l'origine de cette croissance, une succession de pertes de chance avec l'évolution des modes de vie, la précocité d'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire, les retards de prise en charge et les traitements incomplets [319, 320, 322].

Au-delà d'être une porte d'entrée puissante dans le risque cardiovasculaire de la femme, l'hypertension artérielle (HTA) a des spécificités conditionnées par la vie hormonale (contraception, grossesse, ménopause). L'HTA touche 10-15 % des femmes enceintes et environ 2 à 3 % des prescriptions de contraception avec œstrogènes de synthèse induisent une HTA. Lors de la périménopause, en l'absence d'une hygiène de vie optimale, les femmes rattrapent progressivement le risque cardiovasculaire des hommes ; la carence en œstrogène favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique et vasculaire. Plus d'une femme sur deux ménopausée sera ainsi hypertendue. Toutes les sociétés savantes soulignent l'importance et l'opportunité du dépistage de l'HTA lors de ces trois phases hormonales pour une prévention féminine efficace [319, 320, 323]. Or, l'étude ESTEBAN, publiée en 2018 par Santé publique France, souligne que les femmes hypertendues sont moins dépistées, plus exposées aux facteurs de risque et moins bien contrôlées pour leur HTA [324]. La Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) vient de lancer un cri d'alerte, avec son « livre blanc », pour qu'il y ait une vraie prise de conscience de l'urgence épidémiologique qu'est devenue l'HTA en France (www.sfhta.eu). Conjointement, un groupe d'experts de la SFHTA finalise un consensus « HTA, hormones et femmes » à paraître.

HTA et contraception

Pour une jeune femme, c'est souvent à l'occasion de la première prescription d'une contraception que peut être dépistée une HTA. Une consultation longue, remboursée par la caisse nationale d'assurance maladie, est dédiée à cette phase hormonale. L'HTA concerne 4 % des femmes de 18 à 34 ans et 8 % des femmes de 35 à 44 ans.

Les contraceptions hormonales comportent des contraceptions œstroprogestatives (comprimé, anneau vaginal ou patch) et des contraceptions progestatives pures (comprimé, implant, dispositif intra-utérin). Les progestatifs injectables, peu utilisés, sont contre-indiqués chez la femme à risque (www.has-sante.fr). La contraception œstroprogestative contient de l'éthinylestradiol dosé à 15 à 50 µg ou de l'œstradiol (valérate, 17β), et un progestatif de 1re génération (noréthistérone, lynestrénol), 2e génération (norgestrel, lévonorgestrel) ou 3e génération (gestodène, norgestimate, désogestrel). Parfois, ce sont d'autres progestatifs qui sont dans la combinaison contraceptive : acétate de cyprotérone, drospirénone (activité antialdostérone), diénogest.

La contraception avec éthinylestradiol peut s'accompagner d'une élévation modérée de la pression artérielle systolique de 4 à 8 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 2 mmHg. Très rarement, peuvent survenir des tableaux beaucoup plus graves d'HTA sévère, maligne, partiellement réversibles, voire de syndrome hémolytique et urémique gravissime [325]. L'HTA induite par les œstrogènes de synthèse concerne cependant moins de 1 à 2 % des utilisatrices et, le plus souvent, la pression artérielle se normalise dans les 6 mois suivant l'arrêt de la contraception. Cette HTA est plus fréquente chez les femmes de plus de 35 ans, obèses ou ayant des antécédents familiaux d'HTA. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents associent une stimulation de la synthèse d'angiotensinogène hépatique, une dysfonction endothéliale et une rétention hydrosodée. L'HTA peut apparaître même pour de faibles doses d'éthinylestradiol [325]. Pour une première prescription de contraception œstroprogestative, il est recommandé de choisir de faibles doses d'œstrogènes (25 à 30 µg), la survenue d'une hypertension étant très dépendante de la dose d'éthinylestradiol. Un suivi régulier de la pression artérielle est recommandé. Les contraceptions œstroprogestatives sont formellement contre-indiquées chez la jeune femme hypertendue non contrôlée.

En présence d'une HTA contrôlée chez une patiente de moins de 35 ans sans autre facteur de risque associé, et en particulier en l'absence de tabagisme, une contraception œstroprogestative peut être envisagée

sous stricte surveillance de la pression artérielle bien qu'il soit plutôt recommandé de prescrire une contraception orale microprogestative, un implant à la progestérone ou un dispositif intra-utérin. Les macroprogestatifs peuvent être aussi utilisés mais ils n'ont pas l'AMM *stricto sensu* pour la contraception (www.has-sante.fr).

Les contraceptions progestatives pures n'ont pas de contre-indication cardiovasculaire et ne s'accompagnent pas d'élévation tensionnelle, à l'exception de l'acétate de médroxyprogestérone injectable.

HTA et grossesse

Les HTA de la grossesse sont fréquentes, notamment au cours de la première grossesse, symptômes tardifs d'un trouble de la placentation. Il s'ensuit une dysfonction endothéliale généralisée avec des complications maternelles et fœtales, parfois létales. La gravité potentielle des HTA gravidiques, le risque de récidive sur une grossesse ultérieure, ainsi que le risque pour la mère de développer à distance une HTA chronique ou une autre complication cardiovasculaire nous incitent à être vigilants sur le suivi de ces femmes. La SFHTA et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français ont publié un consensus sur les HTA de la grossesse [326]. L'HTA au cours de la grossesse et en *post-partum* immédiat (6 semaines après l'accouchement) est définie par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg. Elle est sévère quand la PAS est supérieure ou égale à 160 mmHg ou la PAD supérieure ou égale à 110 mmHg. L'HTA peut se présenter sous l'un des trois aspects suivants au cours de la grossesse :

- HTA chronique (préexistante à la grossesse ou constatée avant la 20e semaine d'aménorrhée – SA) ;
- HTA gestationnelle sans élévation pathologique de la protéinurie (constatée après la 20e SA) ;
- prééclampsie définie par une HTA (contrôlée ou non, chronique ou non) associée à une protéinurie pathologique (> 300 mg/24 h ou ratio protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol) découverte après la 20e SA.

La prééclampsie est précoce lorsqu'elle survient avant 34 SA. Elle est sévère lorsqu'elle est associée à une atteinte organique maternelle ou fœtale sévère, nécessitant alors une hospitalisation immédiate. L'éclampsie est définie par une crise convulsive tonicoclonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse. Le traitement de l'HTA, au cours des 6 premiers mois de grossesse, cherche à prévenir les complications maternelles de l'HTA, sans altérer le développement du fœtus. S'appuyant sur les résultats de la seule étude d'intervention randomisée, l'étude CHIPS, le consensus français propose comme objectif tensionnel sous traitement une PAS inférieure à 160 mmHg et une PAD comprise entre 85 et 100 mmHg.

Le traitement pharmacologique repose sur quatre molécules en 1re intention (classées par ordre alphabétique) :

- alpha méthyldopa ;
- labétalol ;
- nicardipine ;
- nifédipine.

La clonidine n'est prescrite qu'en 2e intention en raison d'un risque d'effet rebond en cas d'arrêt brutal du traitement (www.lecrat.fr).

L'éducation des femmes qui ont présenté une HTA au cours de leur grossesse est un enjeu majeur de prévention, en développant des consultations d'information et d'annonce au décours de l'accouchement, en les incitant à optimiser leur hygiène de vie avec un suivi coordonné [326, 327].

HTA et ménopause

Avec l'allongement de l'espérance de vie et un âge de ménopause restant aux alentours de 50 ans en France, la ménopause représente aujourd'hui 30 à 40 % de la vie d'une femme (www.has-sante.fr). La ménopause est la dernière période clé du dépistage de l'HTA chez la femme ; la prévalence de l'HTA chez la femme rejoint celle des hommes [324]. Multifactorielle, elle implique l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux, psychosociaux et hormonaux, mais aussi les systèmes de régulation de la pression artérielle, les modifications vasculaires et l'inflammation systémique [320]. La carence progressive en œstrogènes induit des modifications structurelles et fonctionnelles des artères. On observe un épaississement des artères, leur paroi devient plus rigide car la média contient plus de collagène. Il existe

également une augmentation du tonus des fibres musculaires lisses, qui s'accompagne de dysfonctionnements de l'endothélium [320]. Il s'y associe une activation du système rénine – angiotensine – aldostérone, du système nerveux sympathique et une augmentation de la sensibilité au sel. L'âge, l'obésité abdominale, la dyslipidémie, le diabète, le syndrome d'apnée du sommeil contribuent à cette HTA. À la ménopause, l'hypertension de la femme se complique plus d'atteintes cardiaques et cérébrales que chez l'homme [320, 328]. Il y a en réalité un vrai *continuum* du risque de développer une HTA tout au long de la vie d'une femme (fig. 4.35) [329].

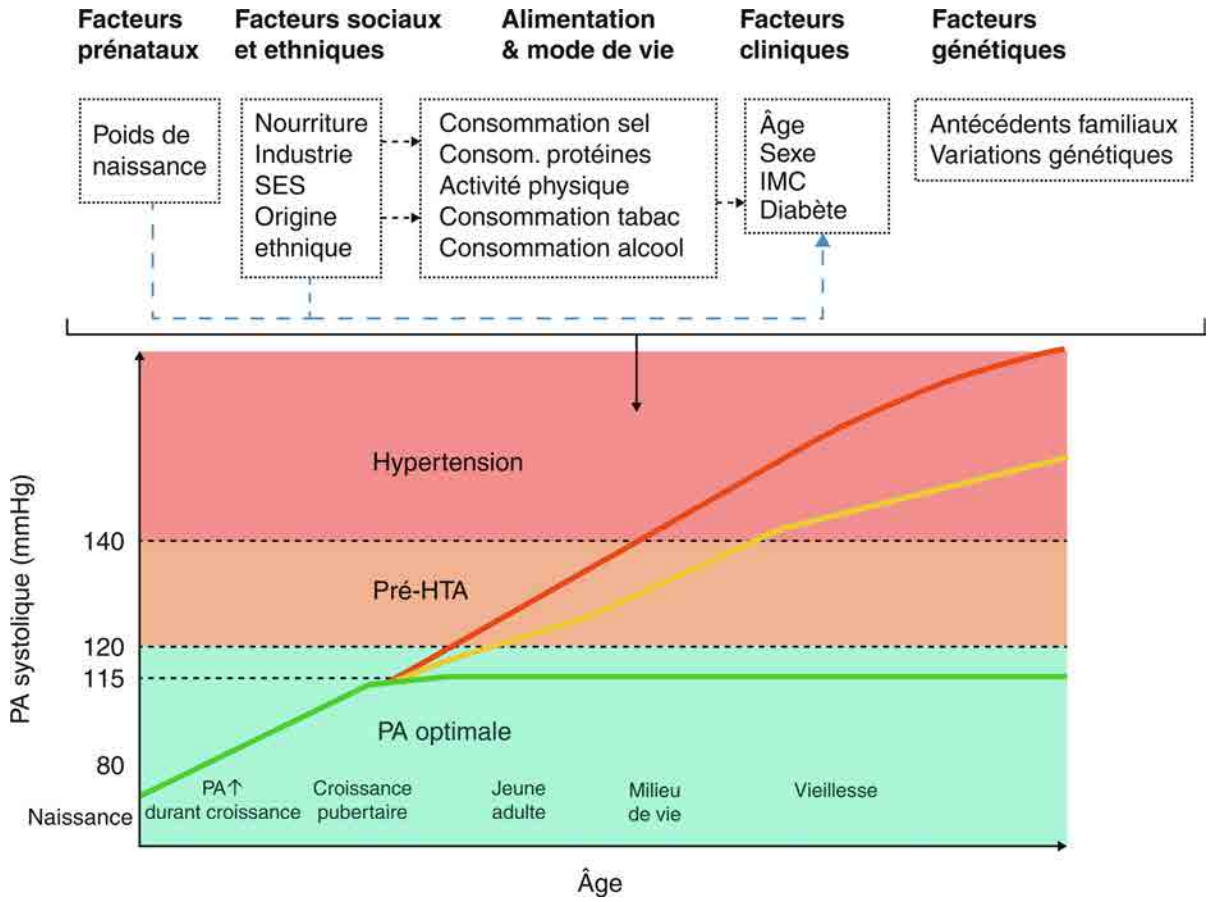


FIG. 4.35 *Continuum* **du risque cardiovasculaire chez la femme selon l'âge.**
Consomm. : consommation ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; SES : statut socio-économique. D'après [329].

Le traitement hormonal de la ménopause, prescrit par voie transdermique (en association avec de la progestérone naturelle en protection endométriale), a un effet neutre sur la pression artérielle et n'a pas d'effets délétères sur la coagulation et sur le métabolisme [319, 330]. L'instauration se fait au maximum dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause chez des femmes de moins de 60 ans, en l'absence de contre-indication gynécologique ou de risque cardiovasculaire élevé et symptomatiques (encadré 4.4). La Haute autorité de santé insiste sur la nécessité d'un traitement à doses minimales efficaces, pour une durée la plus courte possible (www.has-sante.fr).

Encadré 4.4

Syndrome climatérique de la ménopause [319, 330]

Présence d'un ou plusieurs symptômes cliniques suivants :

- bouffées vasomotrices nocturnes et/ou diurnes ;
- sueurs nocturnes et/ou diurnes ;
- douleurs articulaires ;
- troubles génito-urinaires ;
- troubles de l'humeur : anxiété, dépression, insomnie, irritabilité, perte d'attention, tendance dépressive, pertes de mémoire ;
- baisse de la libido (désir sexuel) ;
- asthénie.

Une information adaptée de la balance bénéfice/risque du traitement hormonal de la ménopause doit être donnée à chaque patiente et transcrite dans le dossier médical. Les femmes traitées doivent bénéficier d'une surveillance annuelle cardio-gynécologique [327].

La poursuite du traitement hormonal de la ménopause doit être réévaluée chaque année. Le traitement hormonal de la ménopause reste contre-indiqué chez la femme en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire [319, 320, 323, 330].

Indications d'un bilan étiologique d'HTA chez la femme

Une HTA secondaire doit être recherchée chez les femmes qui restent hypertendues après une grossesse, chez les patientes de moins de 40 ans, chez les patientes avec une HTA de grade 3 devant des signes cliniques ou biologiques évocateurs, devant un tableau d'HTA maligne ou résistante. Certaines causes sont un peu plus fréquentes chez la femme : fibrodysplasie des artères rénales, maladie de Horton, hyperaldostéronisme primaire, maladies rhumatismales inflammatoires, causes iatrogènes (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antidépresseurs, corticoïdes, éthinylestradiol, etc.) [319, 324].

Spécificités du traitement antihypertenseur chez la femme

Le traitement et le suivi doivent se faire selon les recommandations en vigueur [319, 324]. Il n'y a pas de spécificité thérapeutique à proposer hormis les diurétiques thiazidiques, épargneurs de calcium chez la femme ostéoporotique [331]. Le traitement antihypertenseur doit être adapté en cas de souhait de grossesse ou de grossesse évolutive, en arrêtant les familles tératogènes. Il n'y a pas de différence de réponse aux différents antihypertenseurs selon le sexe. Les hypertensions de la ménopause sont en revanche volodépendantes, très sensibles aux diurétiques. Les dihydropyridines sont moins bien tolérées en cas de symptômes climatériques ou d'insuffisance veineuse [319, 324, 331]. N'ayant pas la crainte masculine des bêtabloquants, ceux-ci sont utiles chez les femmes migraineuses ou ayant des comorbidités cardiaques [319, 324, 331]. La cible tensionnelle sous traitement n'est pas différente chez la femme (< 140/90 mmHg en consultation et < 135/85 mmHg en automesure) (www.has-sante.fr).

L'hygiène de vie à promouvoir tôt chez la femme

Les bénéfices de l'hygiène de vie sont particulièrement importants chez la femme à tout âge [319, 320, 324, 327]. Après la ménopause, elle influence directement l'apparition du syndrome métabolique [320, 330].

La prise en charge personnalisée associe :

- un sevrage tabagique avec un accompagnement spécifique ;
- une alimentation normosodée, riche en fibres, en légumes et acides gras poly-insaturés ;
- une limitation de la consommation d'alcool ne devant pas dépasser 10 unités/semaine et 2 unités/j ;
- une activité physique régulière : 150 minutes/semaine d'activité modérée, 75 minutes/semaine d'activité intense ;
- un contrôle de la prise de poids [323].

Conclusion

Les femmes sont particulièrement vulnérables à l'HTA aux trois périodes de leur vie hormonale :

- contraception ;
- grossesse ;
- ménopause.

La mesure de la pression artérielle est une formidable occasion de dépister ces femmes à risque parfois en rupture de suivi médical. La prescription d'une contraception, la grossesse ou le souhait de commencer un traitement hormonal de la ménopause peuvent révéler une HTA méconnue.

Communiquer largement sur le risque cardiovasculaire de la femme, comme le font le Comité de lutte contre l'HTA (www.comitehta.org), la Société française d'HTA (www.sfhta.eu) et la Fédération française de cardiologie (www.fedecardio.org), permet de donner aux femmes les clés d'une prévention positive, pour enrayer l'épidémie féminine des maladies cardiovasculaires.

Hypertension artérielle chez le patient porteur d'une maladie vasculaire athérothrombotique

Joseph Emmerich

L'hypertension artérielle étant un des facteurs de risque majeur de l'athérosclérose, l'association d'une HTA avec une atteinte athérothrombotique est très fréquente. Nous nous limitons ici aux trois grandes localisations de l'athérosclérose : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la maladie coronaire et les atteintes cérébro-vasculaires.

Les recommandations européennes, comme américaines, soulignent bien qu'un hypertendu déjà porteur d'une maladie vasculaire athérothrombotique présente un risque considérablement supérieur à celui d'un hypertendu ayant ou n'ayant pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. On se trouve ici dans une situation de prévention secondaire pour laquelle l'intérêt du calcul de score de risque à 10 ans est effacé par l'existence d'une maladie vasculaire patente. Nous nous focalisons donc sur les données et recommandations spécifiques de prise en charge de l'HTA dans ces situations.

HTA et artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Environ 2 à 5 % des patients avec HTA ont une claudication intermittente, avec une prévalence qui augmente avec l'âge [332]. On sait qu'au moins le double (5 à 10 %) sont porteurs d'une atteinte artérielle des membres inférieurs asymptomatique. Inversement, 35 à 55 % des patients avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs ont une hypertension. Bien entendu, l'association HTA et artériopathie oblitérante des membres inférieurs augmente le risque de complications cardiovasculaires [333].

Pour cette raison, la nécessité de traiter ces patients et notamment ceux avec claudication intermittente a été analysée dans plusieurs essais, dont malheureusement les qualités ne sont pas excellentes. Il n'y a pas de données permettant de privilégier certaines classes d'antihypertenseurs sur d'autres dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [332]. De même, les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués dans cette situation et ils doivent être utilisés sans arrière-pensée en cas de post-infarctus ou de trouble du rythme justifiant leur prescription [334, 335]. En revanche, chez les patients en ischémie critique des membres inférieurs, leur instauration en 1re intention n'est pas indiquée et on doit privilégier ici les vasodilatateurs. Les récentes recommandations sur l'HTA de la Société européenne de cardiologie conseillent en 1re intention chez l'artéritique l'utilisation des inhibiteurs du système rénine – angiotensine, des inhibiteurs calciques et des diurétiques (recommandations de grade IIb, B) [333]. Compte tenu du bénéfice bien démontré des inhibiteurs du système rénine – angiotensine en prévention secondaire, et du fait que l'artéritique est considéré à très haut risque cardiovasculaire, il est recommandé dans sa prise en charge d'introduire systématiquement soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion, soit un antagoniste du récepteur de l'angiotensine et, bien entendu, *a fortiori* chez l'artéritique hypertendu [336].

Le problème du seuil thérapeutique chez l'artéritique hypertendu a été évalué dans les recommandations sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs de la Société européenne de cardiologie [336]. Les mêmes cibles que celles recommandées chez l'hypertendu non artéritique doivent être observées. En revanche, il est conseillé de ne pas abaisser la pression artérielle systolique en dessous de 110-120 mmHg car, en dessous de ces valeurs, une courbe en J avec une augmentation des évènements cardiovasculaires a été observée chez l'artéritique dans l'étude INVEST [337].

HTA et maladie coronaire

Les relations épidémiologiques sont fortes entre HTA, maladies coronaires et insuffisance cardiaque [333]. Si les lipides contribuent à environ 50 % du risque attribuable de la maladie coronaire, l'HTA en constitue aussi une part très importante car elle contribue pour sa part à 25 % de ce risque [338]. Inversement, la maladie coronaire contribue à environ 40 % au nombre d'années sans évènements cardiovasculaire perdues, à partir de l'âge de 30 ans, chez l'hypertendu [333]. Enfin, dans une méta-analyse récente, le risque d'évènements cardiovasculaires est réduit de 20 % (et de maladie coronaire de 17 %) pour chaque baisse de 10 mmHg de la pression artérielle systolique [339]. Ce bénéfice est retrouvé aussi bien chez la population ayant ou n'ayant pas de maladie coronaire, au début du traitement antihypertenseur ; il est également consistant – quelle que soit la pression artérielle de départ – avec un bénéfice proportionnellement similaire en pourcentage de réduction du risque.

La discussion qui persiste est celle du seuil à atteindre chez le patient avec maladie coronaire, question relancée récemment par les résultats de l'étude CLARIFY [340]. Dans cette grande étude de patients coronariens traités pour HTA, une PAS inférieure à 120 mmHg ou une PAD inférieure à 70 mmHg étaient associées à une augmentation d'environ 50 % des évènements cardiovasculaires. Une analyse plus fine des données retrouve que la courbe en J persiste chez les patients avec pression pulsée basse et, donc, que cette augmentation du risque n'est pas liée à l'existence d'une maladie vasculaire déjà avancée. L'analyse d'autres essais montre soit des données concordantes avec une augmentation du risque pour les pressions basses, soit une absence de relations comme dans l'étude ONTARGET [333].

Les recommandations actuelles sont d'obtenir chez le coronarien une PAS inférieure à 130 mmHg mais pas en dessous de 120 mmHg, et une PAD inférieure à 80 mmHg mais pas en dessous 70 mmHg (recommandations de niveaux IA et IC, respectivement) [333]. Chez les sujets coronariens de plus de 65 ans, la PAS doit être entre 130 et 140 mmHg. Chez le coronarien connu, la prescription d'inhibiteurs du système rénine – angiotensine fait partie intégrante de la prévention secondaire (avec ou sans HTA), avec les bêtabloquants dans le post-infarctus. Chez le patient angineux, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques sont les classes à privilégier (recommandations de niveau IA) [333].

HTA et maladie cérébrovasculaire

L'HTA est un facteur de risque majeur d'accident vasculaire cérébral (AVC) mais aussi de récidives d'accident vasculaire cérébral [333]. Dans la méta-analyse déjà citée, le risque d'accident vasculaire cérébral est réduit de 27 % pour chaque baisse de 10 mmHg de la PAS [339]. La prise en charge de la pression artérielle à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral (hémorragique ou ischémique) est délicate et a été revue récemment [333, 341]. Nous ne discutons pas ici de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. L'augmentation de la pression artérielle à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral est un mécanisme physiologique (liée à la rupture de l'autorégulation cérébrale) et non systématiquement le reflet d'une hypertension préexistante.

HTA à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral ischémique

Chez les patients vus précocement et qui doivent bénéficier d'une thrombolyse avec des chiffres tensionnels supérieurs à 180/105 mmHg, la pression artérielle doit être prudemment diminuée pour obtenir des chiffres inférieurs à ce seuil pour une durée d'au moins 24 heures après la thrombolyse (recommandations de niveau IIa, B).

Chez les patients non thrombolysés, le bénéfice d'une baisse tensionnelle n'est pas démontré et habituellement non recommandée (recommandation de niveau IIIA), durant les 72 heures qui suivent un accident vasculaire cérébral ischémique. Chez les patients avec une pression artérielle très élevée, supérieure à 220 mmHg pour la PAS ou supérieure à 120 mmHg pour la PAD, une baisse prudente de 15 % de la pression artérielle peut être envisagée pour une durée de 24 heures. Durant cette période, quand une drogue intraveineuse doit être utilisée, on privilégie en premier lieu la nicardipine puis le labétalol [341].

Pour les patients qui restent hypertendus (pression artérielle ≥ 140/90 mmHg) 3 jours après l'accident vasculaire cérébral, la reprise des médicaments antihypertenseurs ou l'introduction d'un traitement devrait être proposée [333].

Traitement de l'HTA après un accident vasculaire cérébral ischémique ou un accident ischémique transitoire

Le traitement d'une HTA doit être effectué immédiatement après la survenue d'un accident ischémique transitoire ou 3 jours après la survenue d'un AVC (recommandation de niveau IA), avec un bénéfice en prévention secondaire démontré [333, 342]. La cible à atteindre est une PAS entre 120 et 130 mmHg

(recommandations de niveau IIa, B) [333]. La stratégie recommandée après un AVC est l'utilisation d'un inhibiteur du système rénine – angiotensine et d'un inhibiteur calcique ou d'un diurétique thiazidique (recommandations de niveau IA). Les bêtabloquants étant moins efficaces que les autres classes dans cette indication, ils ne doivent être utilisés qu'en cas d'indications spécifiques [333, 339].

Conclusion

Le contrôle au long cours d'une HTA après le diagnostic d'une maladie coronaire, d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou d'un AVC fait partie intégrante de la prévention des récidives et de la survenue d'évènements vasculaires dans un territoire autre que celui qui aura parlé le premier. Il est également fondamental de rappeler que ce traitement de l'HTA, qui doit être optimal et prolongé dans le temps, doit s'associer aux autres prescriptions indispensables comme celles d'un antithrombotique, d'une statine (ou d'un autre traitement hypolipidémiant) et, bien sûr, d'une prise en charge active d'un tabagisme et de la mise en œuvre des autres mesures hygiénodiététiques et de rééducation.

Hypotension orthostatique

Adrien Joseph, Emmanuelle Vidal-Petiot

L'hypotension orthostatique est définie par une diminution de la pression artérielle supérieure ou égale à 20 mmHg pour la systolique et/ou 10 mmHg pour la diastolique dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme [343-345]. L'hypotension orthostatique peut être symptomatique et parfois très invalidante, comme totalement asymptomatique. Elle constitue un facteur de risque majeur de chute et est un facteur de risque de morbimortalité, indépendamment de la maladie sous-jacente. Sa prévalence dans la population générale est d'environ 6 % mais augmente avec l'âge jusqu'à environ 20 % au-delà de 80 ans [343, 345, 346].

Physiopathologie

Lors du passage en position debout, en raison du stress gravitationnel, 500 à 700 mL de sang sont transférés de la partie supérieure du corps au système veineux capacitif des membres inférieurs et de la circulation splanchnique, occasionnant une diminution du retour veineux, donc du débit cardiaque, et compromettant ainsi la perfusion des organes en l'absence de mécanisme de compensation. L'évolution a permis à l'homme de développer des mécanismes adaptatifs lui permettant de devenir le seul animal capable de maintenir la position debout pour une période prolongée [347]. La contraction des groupes musculaires nécessaires au maintien de la position debout limite la chute tensionnelle. Mais le principal mécanisme responsable du maintien de la pression artérielle en position debout est le système nerveux autonome, *via* les boucles de régulation par rétrocontrôle que sont les baroréflexes artériel et cardiaque. Toute modification de la pression artérielle est captée par les barorécepteurs au niveau des bulbes carotidiens et de la crosse de l'aorte respectivement. L'information est transmise vers le noyau du tractus solitaire dans le bulbe. Les voies efférentes sont constituées par le système parasympathique, dont l'activation ralentit la fréquence cardiaque (FC) et le système sympathique, à destinée vasculaire (vasoconstriction artériolaire et veineuse) et cardiaque (accélération de la fréquence cardiaque). Une augmentation de la pression artérielle au-dessus de sa valeur de régulation entraîne une activation parasympathique et une inhibition sympathique. En plus de ces boucles de régulation nerveuses, d'action très rapide, des systèmes hormonaux, au premier rang desquels le système rénine – angiotensine – aldostérone, contribuent au maintien de la pression artérielle en station debout.

Physiologiquement, si ces systèmes de régulation sont fonctionnels, l'orthostatisme s'accompagne d'une chute très modérée et transitoire de la pression artérielle et d'une augmentation de la fréquence cardiaque pendant les 10 premières secondes, suivies d'un retour à la pression artérielle systolique antérieure et typiquement d'une discrète élévation de la pression artérielle diastolique [347].

Toute altération du système nerveux autonome (fonctionnelle ou lésionnelle, chronique ou transitoire) définit une **hypotension orthostatique neurogénique**, tandis qu'une hypotension orthostatique survenant en présence d'un système nerveux autonome fonctionnel est dénommée **hypotension orthostatique non neurogénique**.

Présentation clinique et démarche diagnostique

Présentation clinique

L'hypotension orthostatique est parfois asymptomatique et doit donc être recherchée systématiquement en cas de facteurs de risque. Si la chute tensionnelle dépasse les capacités d'autorégulation des circulations cérébrale et rétinienne, celle-ci sera à l'origine de symptômes : vertiges, étourdissements, fatigue, voire syncope. D'autres symptômes (palpitations, tremblements) résultent de l'activation sympathique réactionnelle chez les patients dont le système nerveux autonome est fonctionnel.

Démarche diagnostique

Chez les patients non hypertendus, l'hypotension orthostatique est définie comme une chute de la PAS supérieure ou égale à 20 mmHg et/ou de la PAD supérieure ou égale à 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le lever ou lors d'un tilt-test à au moins 60° sur une table adaptée. Un seuil de 30 mmHg de PAS est souvent considéré plus approprié chez le patient hypertendu [343].

La seconde étape du diagnostic d'une hypotension orthostatique repose sur la mesure de la fréquence cardiaque :

- l'hypotension orthostatique **non neurogénique** ou **sympathotonique** est définie par une augmentation de la fréquence cardiaque en présence d'un système nerveux autonome fonctionnel ;
- l'hypotension orthostatique **neurogénique** est définie par l'absence de compensation chronotrope et résulte d'atteintes du système nerveux central ou périphérique responsables d'une altération du système nerveux autonome.

Si la variation de fréquence cardiaque concomitante de la chute de pression artérielle est cruciale pour distinguer les hypotensions orthostatiques neurogéniques ou non, le seuil exact à retenir n'est pas consensuel. Une étude multicentrique américaine a récemment proposé un seuil de variation de fréquence cardiaque de 17/min comme ayant une sensibilité et une spécificité optimales [348].

Si l'hypotension orthostatique n'est pas toujours symptomatique, inversement, intolérance à l'orthostatisme n'est pas synonyme d'hypotension orthostatique et il faut savoir évoquer les diagnostics différentiels, comme le syndrome de tachycardie posturale orthostatique, défini par une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 30/min à l'orthostatisme accompagnée d'une sensation de malaise, ou des syncopes vasovagales ou réflexes [343].

Étiologies

Médicaments

Les médicaments sont la première cause d'hypotension orthostatique à rechercher. Parmi les médicaments antihypertenseurs, les bêtabloquants, α-bloquants et diurétiques sont les plus pourvoyeurs d'hypotension orthostatique. De nombreuses autres classes médicamenteuses sont pourvoyeuses d'hypotension orthostatique, parmi lesquelles les antipsychotiques, certains antidépresseurs, les antiparkinsoniens, les opiacés, les vasodilatateurs, etc. [349].

Hypotension orthostatique neurogénique

Si la forme neurogénique ne représente qu'environ 10 % des cas d'hypotension orthostatique, certaines causes présentent une importance particulière du fait de leur gravité et/ou de leur spécificité thérapeutique [344]. Parmi elles, les α-synucléopathies forment une famille de pathologies caractérisée par des dépôts d'α-synucléine dans le cytoplasme des neurones (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, dysautonomie pure) ou des cellules gliales (atrophie multisystématisée), responsables d'une atteinte du système nerveux autonome avec hypotension orthostatique dans 30 à 60 % des cas [350].

Les neuropathies périphériques comprenant une atteinte du système nerveux autonome, comme les neuropathies diabétique, amyloïde, auto-immune, paranéoplasique, héréditaire ou toxique (ex : vincristine), s'accompagnent également fréquemment d'hypotension orthostatique [344, 350].

Hypotension orthostatique non neurogénique

Les principaux facteurs inducteurs d'hypotension orthostatique non neurogénique sont l'hypovolémie absolue (diarrhées, déshydratation, insuffisance surrénalienne) ou relative (vasodilatation liée à la chaleur, l'alcool, cirrhose, insuffisance cardiaque). Le déconditionnement musculaire, observé aussi bien chez les patients âgés hospitalisés que chez les astronautes après des vols en apesanteur, peut également favoriser une hypotension orthostatique.

Après une enquête étiologique exhaustive, 40 % des patients, essentiellement des patients âgés, ont une hypotension orthostatique étiquetée idiopathique qui résulte probablement de facteurs multifactoriels intriqués, comme la rigidité artérielle, la réduction de la compliance ventriculaire gauche, la diminution de la sensation de soif, la polymédication et l'atténuation de la sensibilité des barorécepteurs [349].

Bilan diagnostique

Le bilan diagnostique chez un patient présentant une hypotension orthostatique est guidé par les principales pathologies en cause (fig. 4.36) et comprend au minimum :

- un interrogatoire et examen physique et neurologique, à la recherche :
  - de symptômes systémiques : polyurie (diabète), bandelette urinaire pour recherche de protéinurie (évocatrice d'amylose en cas de polyneuropathie associée) ou glycosurie (diabète),
  - de symptômes neurologiques centraux : symptômes extrapyramidaux ou cérébelleux notamment,
  - de symptômes neurologiques périphériques, dont l'ensemble des signes d'atteinte du système nerveux autonome : atteinte digestive (gastroparésie, constipation), sudomotrice (anhydrose), pupillomotrice, sexuelle ou vésicosphinctérienne ;
- un électrocardiogramme 12 dérivations ;
- un bilan biologique comprenant : NFS, ionogramme sanguin et urinaire, glycémie ± HbA1c, électrophorèse des protides sériques, cortisolémie, voire test au Synacthène® (tétracosactide).

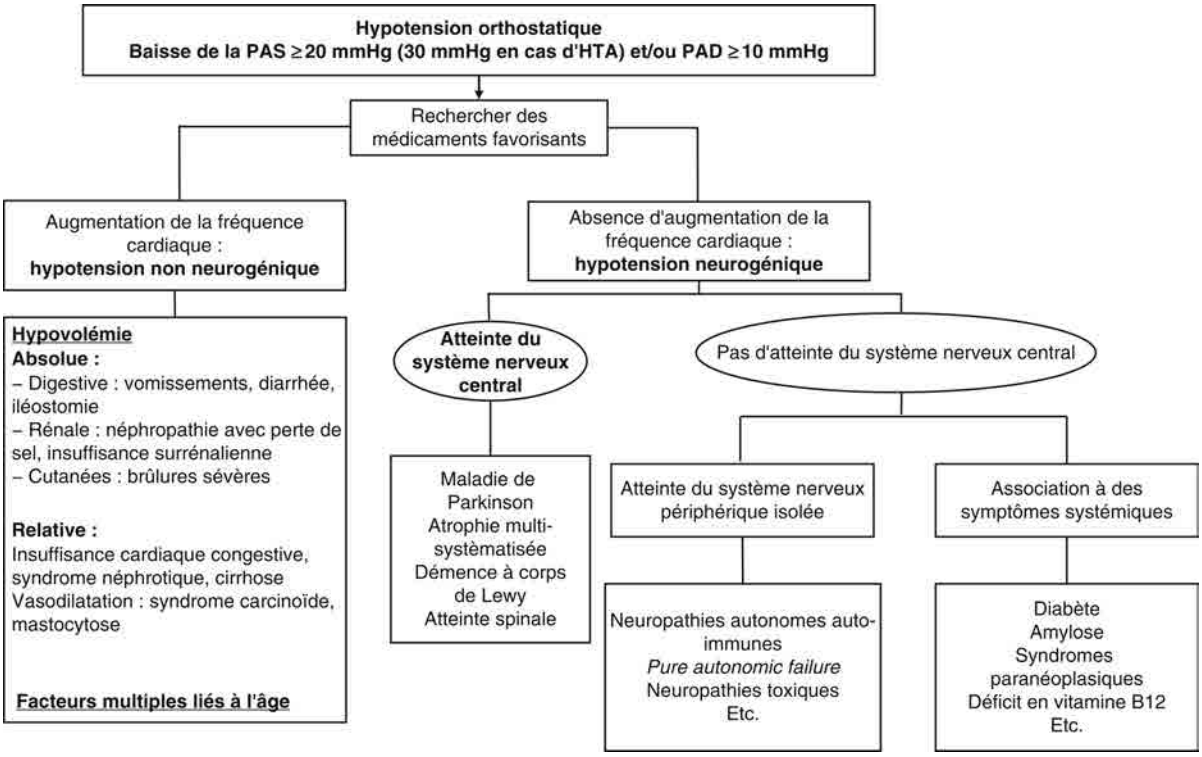


FIG. 4.36 **Démarche diagnostique devant une hypotension orthostatique.** D'après [349].

Traitement

À l'inverse de l'hypertension, le traitement de l'hypotension orthostatique ne s'appuie pas sur une cible tensionnelle mais repose sur la résolution des symptômes et la prévention des chutes, tout en limitant le développement d'une hypertension de décubitus, détectée idéalement par mesure ambulatoire de la pression artérielle (fig. 4.37).

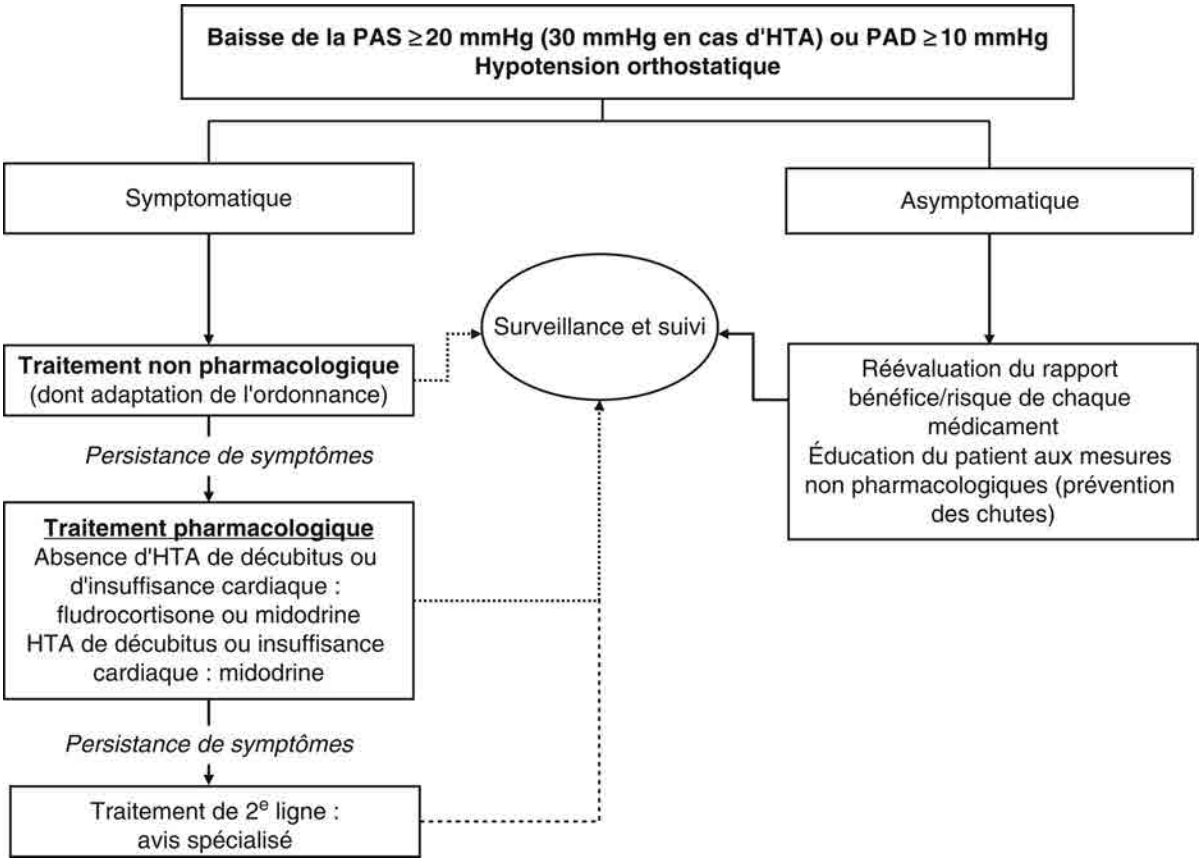


FIG. 4.37 **Démarche thérapeutique devant une hypotension orthostatique.** Adapté de [349].

Traitement non pharmacologique

L'éducation des patients et les mesures non pharmacologiques sont les pierres angulaires du traitement de l'hypotension orthostatique. Elles sont le plus souvent suffisantes dans les cas d'hypotension orthostatique idiopathique et non neurogénique. L'évitement des situations à risque (lever progressif, abstention de la consommation d'alcool et de repas abondants), ainsi que les manœuvres physiques (contraction musculaire, croisement de jambes) doivent être expliqués au patient.

Le port d'une contention jambière exclusive est peu efficace, probablement en rapport avec la faible capacitance veineuse de ce secteur, et les contentions élastiques doivent, si tolérées, remonter jusqu'à l'abdomen [346]. Le maintien d'un volume intravasculaire normal est primordial et une augmentation des apports hydrosodés (> 2 L d'eau et 8 g de sel par jour) est à conseiller. L'ingestion rapide d'eau froide, *via* le réflexe gastropresseur, est également efficace chez certains patients.

On recommande l'arrêt des traitements hypotenseurs chez les patients dont la pression artérielle est en dessous des objectifs acceptables pour l'âge (on tolérera ainsi 150/90 mmHg chez les patients de plus de 80 ans) et de privilégier les classes médicamenteuses les moins pourvoyeuses d'hypotension orthostatique, ou à demi-vie courte, administrées le soir, si nécessaire. La poursuite des autres classes médicamenteuses potentiellement pourvoyeuses d'hypotension orthostatique doit être discutée selon leur rapport bénéfice/risque et les possibilités de thérapeutiques alternatives.

Traitement pharmacologique

Fludrocortisone

La fludrocortisone (Flucortac®) est un minéralocorticoïde de synthèse qui augmente le volume intravasculaire par augmentation de la réabsorption rénale de sodium. La posologie initiale est de 50 µg (hors AMM). Son utilisation est limitée en cas d'insuffisance cardiaque et d'hypertension de décubitus.

Sympathomimétiques

La midodrine (Gutron®) est un agoniste des récepteurs α1-adrénergiques qui augmente les résistances vasculaires [346]. En raison de sa demi-vie courte (~ 4 heures), sa prescription doit être adaptée aux activités du patient, la première dose étant prise 30 minutes avant le premier lever et la dernière avant 16 h en raison du risque d'hypertension nocturne. La dose totale quotidienne varie considérablement selon les patients, de 2,5 à 37,5 mg, en raison du risque de tachyphylaxie en cas de prise prolongée.

La L-DOPS ou droxidopa, est un acide aminé de synthèse converti en noradrénaline par la DOPA-décarboxylase. Son efficacité dans les hypotensions orthostatiques neurogéniques a été établie [351] et cette molécule est disponible en France dans le cadre d'une ATU.

D'autres traitements, comme l'érythropoïétine, la pyridostigmine, l'atomoxétine, la yohimbine ou l'octréotide sont réservés à des patients réfractaires ou à des indications spécifiques.

Évolution et pronostic

En plus de son association à des maladies sévères, l'hypotension orthostatique est porteuse d'une valeur pronostique péjorative par elle-même. Elle augmente le risque de chutes et la morbimortalité associée. Elle est un facteur de risque indépendant d'évènements cardiovasculaires, tels que les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique et de mortalité [352]. La présence d'une hypertension de décubitus participe probablement à ce risque cardiovasculaire accru [344, 346].

Conclusion

L'hypotension orthostatique, fréquente mais sous-diagnostiquée, est associée à une augmentation de la morbimortalité. Elle peut être le symptôme révélateur de maladies neurologiques sévères. L'approche diagnostique et thérapeutique repose sur la compréhension de la physiopathologie de la régulation de la pression artérielle à l'orthostatisme et concerne l'ensemble des spécialités médicales, du médecin généraliste aux gériatres, neurologues et cardiologues. Le traitement doit toujours inclure les mesures non pharmacologiques, qui sont suffisantes dans la majorité des cas. Le traitement pharmacologique repose sur des études de faible niveau de preuve. Son maniement est complexe car il est souvent à l'origine d'une HTA de décubitus.

Références

[1] Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension : the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159–2219.

[2] Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle. FLASH 2009. French League Against Hypertension Survey 2009. Les chiffres de l'hypertension. In: L'âge des artères. Les traitements de l'HTA. Rapport d'étude. 2009.

[3] Organisation mondiale de la Santé. A global brief on Hypertension. In: Silent killer, global public health crisis. 2013.

[4] Guo F., He D., Zhang W., Walton R.G. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. J Am Coll Cardiol. 2012;60:599–606.

[5] Perrine A.L., Lecoffre C., Blacher J., Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. BEH. 2018;10:170–179.

[6] Gired X., Hanona O., Panniera B., Vaïsse B., Mourad J.J. Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : enquête FLASH. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2013;62:210–264.

[7] Ragot S., Sosner P., Dievart F., Herpin D. Prevalence and management of uncontrolled hypertension in French patients aged over 80 years. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:236–244.
[8] Inamo J., Atallah A., Ozier-Lafontaine N., Inamo A., Larabi L., de Gaudemaris R. Existe-t-il des spécificités dans la prévalence et la prise en charge de l'hypertension artérielle aux Antilles-Guyane par rapport à la France métropolitaine ?. BEH. 2008;12:489–492.
[9] Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
[10] Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B., et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens. 2014;32:3–15.
[11] Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's Blood Flow in Arteries. In: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed London: Edward Arnold; 2006.
[12] Safar M.E., O'Rourke M., Frohlich E.D., eds. Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. London: Springer; 2014.
[13] Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature : implications for end-organ damage. J Appl Physiol. 2008;105:1652–1660 1985.
[14] Humphrey J.D. Mechanisms of Arterial Remodeling in Hypertension : Coupled Roles of Wall Shear and Intramural Stress. Hypertension. 2008;52:195–200.
[15] Avolio A., Van Bortel L., Boutouyrie P., et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension : experts' opinion and review of the data. Hypertension. 2009;54:375–383.
[16] McEniery C.M., Yasmin McDonnell B., Munnery M., Wallace S.M., Rowe C.V., et alon Behalf of the Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central Pressure : Variability and Impact of Cardiovascular Risk Factors. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. Hypertension. 2008;51:1476–1482.
[17] Mitchell G.F. Arterial stiffness : insights from Framingham and Iceland. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24:1–7.
[18] Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y., et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure : which best relates to target organs and future mortality ?. J Hypertens. 2009;27:461–467.
[19] Mitchell G.F., van Buchem M.A., Sigurdsson S., et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function : the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. Brain. 2011;134:3398–3407.
[20] Levy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J., Agostini D., Vicaut E., Safar M.E., et al. Impaired Tissue Perfusion : A Pathology Common to Hypertension, Obesity, and Diabetes Mellitus. Circulation. 2008;118:968–976.
[21] Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. Acta Physiol. 2017;219:22–96.
[22] Goto K., Ohtsubo T., Kitazono T. Endothelium-Dependent Hyperpolarization (EDH) in hypertension : the role of endothelial ion channels. Int J Mol Sci. 2018;19:.
[23] Mahmoud A.M., Wilkinson F.L., McCarthy E.M., et al. Endothelial microparticles prevent lipid-induced endothelial damage via Akt/eNOS signaling and reduced oxidative stress. FASEB J. 2017;31:4636–4648.
[24] Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13:34–45.
[25] Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and its resolution in atherosclerosis : mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16:389–406.

[26] Zhang M.J., Sansbury B.E., Hellmann J., et al. Resolvin D2 Enhances Postischemic Revascularization While Resolving Inflammation. Circulation. 2016;134:666–680.
[27] Humphrey J.D., Harrison D.G., Figueroa C.A., Lacolley P., Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging : a problem with cause and consequence. Circ Res. 2016;118:379–381.
[28] Lacolley P., Regnault V., Segers P., Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening : relevance in development, aging, and disease. Physiol Rev. 2017;97:1555–1617.
[29] Huveneers S., Daemen M.J., Hordijk P.L. Between Rho (k) and a hard place : the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease. Circ Res. 2015;116:895–908.
[30] Jiang Y.Z., Manduchi E., Jimenez J.M., Davies P.F. Endothelial epigenetics in biomechanical stress : disturbed flow-mediated epigenomic plasticity in vivo and in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35:1317–1326.
[31] Hildebrandt D.A., Irwin E.D., Lohmeier T.E. Prolonged Baroreflex Activation Abolishes Salt-Induced Hypertension After Reductions in Kidney Mass. Hypertension. 2016;68:1400–1406.
[32] Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension. 2003;42:474–480.
[33] Gavras I., Gavras H. « Volume-expanded » hypertension : the effect of fluid overload and the role of the sympathetic nervous system in salt-dependent hypertension. J Hypertension. 2012;30:655–659.
[34] Palatini P., Mos L., Santonastaso M., et al. Resting heart rate as a predictor of body weight gain in the early stage of hypertension. Obes Silver Spring Md. 2011;19:618–623.
[35] DiBona G.F. Sympathetic Nervous System and Hypertension. Hypertension. 2013;61:556–560.
[36] Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension : achievements and perspectives. Hypertens Dallas Tex. 2009;54:690–697 1979.
[37] Joyner M.J., Charkoudian N., Wallin B.G. Sympathetic Nervous System and Blood Pressure in Humans : Individualized Patterns of Regulation and Their Implications. Hypertension. 2010;56:10–16.
[38] Eisenhofer G., Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Chem. 2014;60:1486–1499.
[39] Vallbo A.B., Hagbarth K.E., Wallin B.G. Microneurography : how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. J Appl Physiol Bethesda Md. 2004;96:1262–1269 1985.
[40] Lantelme P., Khettab F., Custaud M.A., et al. Spontaneous baroreflex sensitivity : toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension ?. J Hypertens. 2002;20:935–944.
[41] Lambert E., Sari C.I., Dawood T., et al. Sympathetic Nervous System Activity Is Associated With Obesity-Induced Subclinical Organ Damage in Young Adults. Hypertension. 2010;56:351–358.
[42] Ormezzano O., Cracowski J.L., Quesada J.L., Pierre H., Mallion J.M., Baguet J.-P. EVAluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients : the EVABAR study. J Hypertens. 2008;26:1373–1378.
[43] Solin P., Kaye D.M., Little P.J., Bergin P., Richardson M., Naughton M.T. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. Chest. 2003;123:1119–1126.
[44] Courand P.Y., Feugier P., Workineh S., Harbaoui B., Bricca G., Lantelme P. Baroreceptor stimulation for resistant hypertension : First implantation in France and literature review. Arch Cardiovasc Dis. 2014;690–696.

[45] Courand P.Y., Lantelme P. Stretching the carotid sinus to treat resistant hypertension. Lancet. 2017;390:2610–2612.
[46] Azizi M., Sapoval M., Gosse P., et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN) : a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;385:1957–1965.
[47] Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B., Mirotsou M., Coffman T.M. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. Compr Physiol. 2014;4:1201–1228.
[48] Carey R.M., Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system : potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev. 2003;24:261–271.
[49] Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion. Am J Hypertens. 2012;25:839–847.
[50] Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., et al. Angiotensin II signal transduction : an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2018;98:1627–1738.
[51] Carey R.M. Newly discovered components and actions of the renin-angiotensin system. Hypertension. 2013;62:818–822.
[52] Etelvino G.M., Peluso A.A., Santos R.A. New components of the renin-angiotensin system : alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. Curr Hypertens Rep. 2014;16:433.
[53] Danser A.H. The Role of the (Pro)renin Receptor in Hypertensive Disease. Am J Hypertens. 2015;28:1187–1196.
[54] Yang T., Xu C. C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System : An Update. J Am Soc Nephrol. 2017;28:1040–1049.
[55] Fuller P.J., Young M.J. Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension. 2005;46:1227–1235.
[56] Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cífková R., Dominiczak A.F., et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014.
[57] Nijst P., Verbrugge F.H., Grieten L., Dupont M., Steels P., Tang W.H.W., et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015;65:378–388.
[58] Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension : focus on adrenal and sympathetic nervous systems. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1148–1155.
[59] Kerkelä R., Ulvila J., Magga J. Natriuretic Peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. J Am Heart Assoc. 2015;4: e002423.
[60] DiBona G.F., Esler M. Translational medicine : the antihypertensive effect of renal denervation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298:R245–R253.
[61] Hall J.E. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. Circulation. 2016;133:894–906.
[62] Laffer C.L., Scott R.C., Titze J.M., Luft F.C., Elijovich F. Hemodynamics and salt-and-water balance link sodium storage and vascular dysfunction in salt-sensitive subjects. Hypertension. 2016;68:195–203.
[63] Kurtz T.W., DiCarlo S.E., Pravenec M., Morris R.C. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure : Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity ?. J Hypertens. 2017;35:2214–2225.
[64] Olde Engberink R.H.G., Rorije N.M.G., Homan van der Heide J.J., van den Born B.J.H., Vogt L. Role of the vascular wall in sodium homeostasis and salt sensitivity. J Am Soc Nephrol. 2015;26:777–783.
[65] HAS. Prise en charge de l'HTA essentielle. Septembre 2016.

[66] Blacher J., Halimi J.M., Hanon O., et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. Presse Méd. 2013;42:819–825.
[67] Myers M.G., Valdivieso M., Kiss A. Consistent relationship between automated office blood pressure recorded in different settings. Blood Press Monit. 2009;14:108–111.
[68] Myers M.G., Kaczorowski J. Office blood pressure is lower than awake ambulatory blood pressure at lower targets for treatment. J Clin Hypertens. 2017;19:1210–1213.
[69] SPRINT Research Group J.T., Wright Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373:2103–2116.
[70] Ayach O., Sarlon Bartoli G., Silhol F., Demari C., Vaïsse B. PASTIS study : Evaluation of an automated office blood pressure measurement. Ann Cardiol Angeiol. 2018;6:180–185.
[71] Palatini P., Asmar R. Cuff issues. Cuff challenges in blood pressure measurement. J Clin Hypertens. 2018;2:1100–1103.
[72] Nerenberg K.A., Zarnke K.B., Leung A.A., et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. Can J Cardiol. 2018;34:506–525.
[73] McManus R.J., Mant J., Franssen M., et al. National Institute for Health and Care. In: Clinical management of primary hypertension in adults. Manchester: NICE; 2011.
[74] Bray E.P., Jones M.I., Banting M., Greenfield S., Hobbs F.D., Little P., et al. Performance and persistence of a blood pressure self-management intervention : telemonitoring and self-management in hypertension (TASMINH2) trial. J Hum Hypertens. 2015;29:436–441.
[75] Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4) : an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;39:949–959.
[76] Tucker K.L., Sheppard J.P., Stevens R., et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension : A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2017;14: e1002389.
[77] Omboni S., Gazzola T., Carabelli G., Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring : meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens. 2013;3:455–467.
[78] McManus R.J., Mant J., Haque M.S., et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease : the TASMIN-SR randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:799–808.
[79] Muxfeldt E.S., Barros G.S., Viegas B.B., Carlos F.O., Salles G.F. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension ?. Am J Hypertens. 2015;28:190–199.
[80] Staessen J.A., Byttebier G., Buntinx F., Celis H., O'Brien E.T., Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA. 1997;278:1065–1072.
[81] Li Y., Wei F.F., Thijs L., Boggia J., et al. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic bloodpressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Circulation. 2014;130:466–474.
[82] Hansen T.W., Li Y., Boggia J., Thijs L., Richart T., Staessen J.A. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. Hypertension. 2011;57:3–10.

[83] Pierdomenico S.D., Pierdomenico A.M., Coccina F., Porreca E. Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated patients. Am J Hypertens. 2017;30:1106–1111.
[84] Banegas J.R., de la Cruz J.J., Graciani A., López-García E., Gijón-Conde T., Ruilope L.M., et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. J Clin Hypertens. 2015;17:453–461.
[85] Zaninelli A., Parati G., Cricelli C., et al. MARTE Investigators. Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice : the 'Monitoraggio della pressione ARteriosa nella medicina TErritoriale' study. J Hypertens. 2010;28:910–917.
[86] Gosse P., Cremer A., Yeim S., Papaioannou G. Hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'hypertension artérielle. EMC Cardiologie. 2015 11-301-I-10.
[87] Baguet J.P., Steichen O., Mounier-Vehier C., Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1 : Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA ?. Ann Endocrinol. 2016;77:187–191.
[88] Gosse P., Jan E., Coulon P., Cremer A., Papaioannou G., Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy : the simpler, the better ?. J Hypertens. 2012;30:990–996.
[89] Rodrigues J.C., Amadu A.M., Ghosh Dastidar A., et al. ECG strain pattern in hypertension is associated with myocardial cellular expansion and diffuse interstitial fibrosis : a multi-parametric cardiac magnetic resonance study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:441–450.
[90] Park J.J., Park J.B., Park J.H., Cho G.Y. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1947–1957.
[91] Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg : the LIVE study. J Hypertens. 2000;18:1465–1475.
[92] Dahlof B., Gosse P., Gueret P., et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass : the PICXEL study. J Hypertens. 2005;23:2063–2070.
[93] Soliman E.Z., Ambrosius W.T., Cushman W.C., et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension : SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Circulation. 2017;136:440–450.
[94] Gosse P., Cremer A., Vircoulon M., et al. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. J Hypertens. 2012;30:2403–2409.
[95] Group SR J.T., Wright Jr., Williamson J.D., et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373:2103–2116.
[96] Agence de la Biomédecine. REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie). https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN
[97] Crowley S.D., Coffman T.M. The inextricable role of the kidney in hypertension. J Clin Invest. 2017;124:2341–2347.
[98] Freedman B.I., Cohen A.H. Hypertension-attributed nephropathy : what's in a name ?. Nat Rev Nephrol. 2016;12:27–36.
[99] Griffin K.A. Hypertensive kidney injury and the progression of chronic kidney disease. Hypertension. 2017;70:687–694.
[100] Hill G.S. Hypertensive nephrosclerosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:266–270.
[101] Hoy W.E., Bertram J.F., Hughson M.D. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis in normal donor kidneys. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:1832–1834.
[102] Kopp J.B. Rethinking hypertensive kidney disease : arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22:266–272.

[103] Marcantoni C., Fogo A.B. A perspective on arterionephrosclerosis : from pathology to potential pathogenesis. J Nephrol. 2007;20:518–524.
[104] Newton N.M., Fine L.G. Inference of the existence of high blood pressure as a cause of renal disease in the mid-19th century : observations on vascular structures in the kidney. Am J Nephrol. 1999;19:323–332.
[105] Rule A.D., Amer H., Cornell L.D., Taler S.J., Cosio F.G., Kremers W.K., et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann Intern Med. 2010;152:561–567.
[106] Tracy R.E. Renal vasculature in essential hypertension : a review of some contrarian evidence. Contrib Nephrol. 2011;169:327–336.
[107] Udani S., Lazich I., Bakris G.L. Epidemiology of hypertensive kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011;7:11–21.
[108] Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia. Curr Hypertens Rep. 2017;19:24.
[109] Hughes T.M., Sink K.M. Hypertension and its role in cognitive function : current evidence and challenge for the future. Am J Hypertens. 2016;29:149–157.
[110] Monsuez J.J., Gesquiere-Dando A., Rivera S. Cardiovascular prevention of cognitive decline. Cardiol Res Pract. 2011;2011:250970.
[111] Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A., et al. Dementia after stroke : The Framingham study. Stroke. 2004;35:1264–1268.
[112] Vermeer S.F., Prins N.D., denHeijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003;348:1215–1222.
[113] De Groot J.C., de Leuw F.E., Oudkerk M., et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function : The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol. 2000;47:145–151.
[114] Liao D.P., Cooper L., Cai J.W., et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender and cardiovascular disease risk factors : the ARIC study. Neuroepidemiology. 1997;16:149–162.
[115] Longstreth W.T., Manolio T.A., Arnold A., et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people : The cardiovascular health study. Stroke. 1996;27:1274–1282.
[116] Honig L.S., Tang M.X., Albert S., et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60:1707–1712.
[117] Schneider J.A., Wilson R.S., Bienas J.L., Evans D.A., Bennett D.A. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. Neurology. 2004;62:1148–1155.
[118] Schneider J.A., Boyle P.A., Arvanitakis Z., Bienas J.L., Bennett D.A. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology and memory function in older person. Ann Neurol. 2007;62:59–66.
[119] Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner P.A., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. JAMA. 1997;277:813–817.
[120] Esiri M.M., Nagy Z., Smith M.Z., Barnetson L., Smith A.D. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stage of Alzheimer's disease. Lancet. 1999;354:919–920.
[121] Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology. 2007;69:2197–2204.
[122] Casserly I., Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease : inflammation, cholesterol and misfolded proteins. Lancet. 2004;363:1139–1146.

[123] Kivipelto M., Helkala E.I., Laakso M.P., et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life longitudinal population based study. BMJ. 2001;322:1447–1451.
[124] Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. Neurology. 2005;65:545–551.
[125] Chui H.C., Victoroff J.I., Margolin D., Jagust W., Shankle R., Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnosis and treatment centers. Neurology. 1992;42:493 80.
[126] Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia. Neurology. 2009;72:368–374.
[127] Swan G.E., Decarli C., Miller B.L., et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. Neurology. 1998;51:986–993.
[128] Skoog I., Lernfeld B., Landahl S., et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet. 1996;349:151–154.
[129] De Leuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M., et al. A follow up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. Ann Neurol. 1999;46:827–833.
[130] Dufouil C., Godin O., Chalmers J., Coskun O., MacMahon S., Tzourio-Mazoyer N., et al. for the PROGRESS MRI substudy investigators. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. Stroke. 2009;40:2219–2221.
[131] Veldink J.H., Scheltens P., Jonker C., Launer L.J. Progression of cerebral white matter hyperintensities on MRI is related to diastolic blood pressure. Neurology. 1998;51:319–320.
[132] Korf E.S.C., White L.R., Scheltens P.H., Launer L.J. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy : the Honolulu Asia Aging Study. Hypertension. 2004;44:29–34.
[133] Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) : principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875–886.
[134] Skoog I., Lithell H., Hansson L., et al. for SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes : Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am J Hypertens. 2005;18:1052–1059.
[135] Peters R., Beckett N., Forette F., et al. for HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG) : a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:683–689.
[136] Tzourio C., Anderson C., Chapman N., et al. PROGRESS 1 Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163:1069–1075.
[137] Dufouil C., Chalmers J., Coskun O., et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke : the PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study) magnetic resonance imaging substudy. Circulation. 2005;112:1644–1650.
[138] Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., et al. Prevention of dementia in randomised double-blind, placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998;352:1347–1351.
[139] Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L., Babarskiene M.R., Babeanu S., et al. The prevention of dementia with hypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. Arch Intern Med. 2002;162:2046–2052.

[140] Moazzami K., Ostovaneh M.R., Venkatesh B.A., et al. Left ventricular hypertrophy and remodeling and risk of cognitive impairment and dementia. Hypertension. 2018;71:429–436.
[141] Cremer A., Soumaré A., Berr C., et al. Orthostatic hypotension and risk of incident dementia. Hypertension. 2017;70:44–49.
[142] Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., Shea S., Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol. 2001;154:635–641.
[143] Korf E.S., White L.R., Scheltens P.H., Launer L.J. Brain aging in very old men with type 2 diabetes. The Honolulu-Asia aging study. Diabetes Care. 2006 ;29:2268–2274.
[144] Biessels G.J., Deary I.J., Ryan C.M. Cognition and diabetes : a lifespan perspective. Lancet Neurol. 2008;7:184–190.
[145] Zilliox L.A., Chadrasekaran C., Kwan J.Y., et al. Diabetes and cognitive impairment. Curr Diab rep. 2016;16:87.
[146] Risner M.E., Saunders A.M., Altman J.F., Ormandy G.C., Kraft S., Foley I.M., et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J. 2006;6:246–254.
[147] Reitz C., Tang M.X., Luchsinger J.A., Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol. 2004;61:705–714.
[148] Helzner E., Luchsinger J.A., Scarleas N., Cosentino S., Brickman A.M., Glymour M., et al. Contribution of the vascular risk factors to the progression in the Alzheimer disease. Arch Neurol. 2009;66:343–348.
[149] Wolozin B., Wang S.W., Li N.C., lee A., Lee T.A., Kazis L.E. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. BMC Med. 2007;5:20.
[150] Zamrini E., Mc Gwin G., Roseman J.M. Association between statin use and Alzheimer disease. Neuroepidemiology. 2004;23:94–98.
[151] McGuinness B., Craiq D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;15: CD003160.
[152] Rockwood K. Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role of statins in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand Suppl. 2006;185:71–77.
[153] Scarmeas N., Luchsinger J.A., Schupf N., et al. Physical activity, diet and risk of Alzheimer disease. JAMA. 2009;302:627–637.
[154] Feart C., Samieri C., Rondeau V., et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. JAMA. 2009;302:638–648.
[155] Cummings J.L. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2004;351:56–67.
[156] Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and dementia. 2007;3:186–191.
[157] WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis; 2013 Geneva.
[158] The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering based on cardiovascular risk/a meta-analysis of individual data. Lancet. 2014;384:591–598.
[159] HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Évaluation des technologies de santé – Analyse médicoéconomique. Mars 2013.
[160] Azizi M., Sapoval M., Gosse P., et al. Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN) : a multicentre, open-label, randomized controlled trial. Lancet. 2015;385:1957–1965.
[161] Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic

pressure and clinical outcomes : principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation. 2006;113:1213–1225.
[162] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997.
[163] Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906.
[164] Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk patients. N Engld J Med. 2008;359:2417–2428.
[165] The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet. 2003;362:1527–1545.
[166] Lonn E.M., et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med. 2016;374:2009–2020.
[167] Laws M.R., et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
[168] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engld J Med. 2008;358:1547–1559.
[169] The SPRINT research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engld J Med. 2015;373:2003–2016.
[170] Stamler J., Rose G., Stamler R., Elliott P., Dyer A., Marmot M. Intersalt study findings. Public health and medical care implications. Hypertension. 1989;14:570–577.
[171] He F.J., Li J., Macgregor G.A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure : Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f1325.
[172] Staessen J., Bulpitt C.J., Fagard R., Joossens J.V., Lijnen P., Amery A. Salt intake and blood pressure in the general population : a controlled intervention trial in two towns. J Hypertens. 1988;6:965–973.
[173] Stolarz-Skrzypek K., Kuznetsova T., Thijs L., et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. JAMA. 2011;305:1777–1785.
[174] Mente A., O'Donnell M.J., Rangarajan S., et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med. 2014;371:601–611.
[175] Whelton P.K., He J., Cutler J.A., et al. Effects of oral potassium on blood pressure : meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA. 1997;277:1624–1632.
[176] Lelong H., Blacher J., Baudry J., Adriouch S., Galan P., Fezeu L., et al. Individual and combined effects of dietary factors on risk of incident hypertension : prospective analysis from the NutriNet-Santé cohort. Hypertension. 2017;70:712–720.
[177] Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336:1117–1124.
[178] Saneei P., Salehi-Abargouei A., Esmaillzadeh A., Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure : a systematic review

and meta-analysis on randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24:1253–1261.
[179] Ndanuko R.N., Tapsell L.C., Charlton K.E., Neale E.P., Batterham M.J. Dietary patterns and blood pressure in adults : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Nutr. 2016;7:76–89.
[180] Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P., Falvey H., Lafeuille M.H., Duh M.S. Initial. Combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients : a matched cohort study. Hypertension. 2013;61:309–318.
[181] Yannoutsos A., Kheder-Elfekih R., Halimi J.M., Safar M.E., Blacher J. Should blood pressure goal be individualized in hypertensive patients ?. Pharmacol Res. 2017;118:53–63.
[182] Blacher J., Halimi J.M., Hanon O., et al. Management of hypertension in adults : the 2013 French Society of Hypertension guidelines. Fundam Clin Pharmacol. 2014;28:1–9.
[183] Amar J, Benetos A, Blacher J, Bobrie B, Chamontin B, Girerd X, et al. Mesures de la pression artérielle : recommandations de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). http://www.automesure.com/library/pdf/SFHTA_Recommandations_Mesure-nov2011.pdf
[184] SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. New Engl J Med. 2015;373:2103–2116.
[185] Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269–1324.
[186] Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104.
[187] Denolle T., Chamontin B., Doll G., et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med. 2014;43:1325–1331.
[188] Blacher J., Halimi J.M., Hanon O., Mourad J.J., Pathak A., Schnebert B., Girerd X., French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults : the 2013 French Society of Hypertension guidelines. Fundam Clin Pharmacol. 2014;28:1–9.
[189] HAS. Société française d'hypertension artérielle. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, hors grossesse. Algorithme. 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/algorithme_hta_mel.pdf.
[190] Denolle T., Chamontin B., Doll G., et al. Management of resistant hypertension : expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. J Hum Hypertens. 2016;30:657–663.
[191] Azizi M., Pereira H., Hamdidouche I., et al. DENERHTN Investigators. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. Circulation. 2016;134:847–857.
[192] Didier R., Gilard M., Denolle T. Resistant hypertension by unadvertised non-compliance detected by psychiatric expertise and drug dosages. Ann Cardiol Angeiol. 2018;67:222–225.
[193] Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., et al. Obstructive sleep apnea : the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58:811–817.
[194] Denolle T., Eon Y., Le Néel H., Seignard H., Battini J. Programme régional d'amélioration de la prise en charge en médecine générale du patient hypertendu. Arch Mal CoeurVaiss. 2005;98:761–766.

[195] Václavík J., Sedlák R., Plachy M., et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT) : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension. 2011;57:1069–1075.
[196] Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) : a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386:2059–2068.
[197] Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., et al. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370:1393–1401.
[198] Azizi M., Sapoval M., Gosse P., et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN) : a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Lancet. 2015;385:1957–1965.
[199] Pathak A., Girerd X., Azizi M., et al. French Society of Hypertension, French Society of Cardiology, Working Group on Atheroma, Interventional Cardiology, French Society of Radiology. Expert consensus : renal denervation for the treatment of arterial hypertension. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:386–393.
[200] Pinna G., Pascale C., Fornengo P., et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments : a large multicenter Italian study. PLoS ONE. 2014;9: e93542.
[201] Shantsila A., Lip G. Malignant Hypertension Revisited – Does This Still Exist ?. Am J Hypertension. 2017;30:543–549.
[202] Katz J., Gore J., Amin A., et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension : The Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) Registry. Am Heart J. 2009;158:599 606.e1.
[203] Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104.
[204] 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.
[205] Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49:e46–e99.
[206] Perez M., Musini V. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies : a Cochrane systematic review. Journal of Human Hypertension. 2008;22:596–607.
[207] Patel K., Young L., Howell E., et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Int Med. 2016;176:981.
[208] Aboyans V., Ricco J.B., MLEL Bartelink, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by : the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39:763 16.
[209] Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations) : a report of the American College of Cardiology Foundation/

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127:1425–1443.
[210] Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2001;344:431–442.
[211] Li J.C., Jiang Y.X., Zhang S.Y., Wang L., Ouyang Y.S., Qi Z.H. Evaluation of renal artery stenosis with hemodynamic parameters of Doppler sonography. J Vasc Surg. 2008;48:323–328.
[212] Wheatley K., Ives N., Gray R., et al. ASTRAL Investigators. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2009;361:1953–1962.
[213] Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E., Jamerson K., Henrich W., Reid D.M., et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370:13–22.
[214] Chrysochou C., Foley R.N., Young J.F., Khavandi K., Cheung C.M., Kalra P.A. Dispelling the myth : the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1403–1409.
[215] Cheung C.M., Patel A., Shaheen N., et al. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. Nephron Clin Pract. 2007;107:c35–c42.
[216] Dorros G., Prince C., Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn. 1993;29:191–198.
[217] Bax L., Woittiez A.J.J., Kouwenberg H.J., et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function : a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150:840–848.
[218] Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E., Jamerson K., Henrich W., Reid D.M., et al. CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370:13–22.
[219] Kądziela J., Prejbisz A., Michałowska I., et al. Relationship between hemodynamic parameters of renal artery stenosis and the changes of kidney function after renal artery stenting in patients with hypertension and preserved renal function. Blood Press. 2015;24:30–34.
[220] Persu A., Giavarini A., Touzé E., et al. European consensus of the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens. 2014;32:1367–1378.
[221] Plouin P.F., Baguet J.P., Thony F., et al. High prevalence of multiple arterial bd lesions in patients with fibromuscular dysplasia : The Arcadia registry. Hypertension. 2017;70:652–658.
[222] Trinquart L., Mounier-Vehier C., Sapoval M., et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia : a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2010;56:525–532.
[223] Olin J.W. The United States Registry for fibromuscular dysplasia : results in the first 447 patients. Circulation. 2012;125:3182–3190.
[224] Silhol F., Sarlon-Bartoli G., Lepidi H., Bartoli J.M., Vaïsse B. Intranuclear expression of progesterone receptors in smooth muscle cells of renovascular fibromuscular dysplasia. Ann Vasc Surg. 2015;29:830–835.
[225] Savard S., Steichen O., Azarine A., et al. Association between 2 angiographic subtype of renalartery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. Circulation. 2012;126:3062–3069.
[226] Stanley J.C., Gewertz B.L., Bove E.L., Sottiurai V., Fry W.J. Arterial fibrodysplasia. Histopathologic character and current etiologic concepts. Arch Surg. 1975;110:561–566.
[227] Silhol F., Jacquier A., Sarlon-Bartoli G., Vaïsse B. Assessement of renal artery fibromuscular dysplasia : from diagnosis to treatment. The DYSART study. J Hypertension. 2016;34:e169.

[228] Klausner J.Q., Lawrence P.F., Harlander-Locke M.P., Coleman D.M., Stanley J.C., Fujimura N. Vascular Low-Frequency Disease Consortium. The contemporary managment of renal artery aneurysm. J Vasc Surg. 2015;61:978–984.
[229] Savard S., Azarine A., Jeunemaitre X., et al. Association of smoking with phenotype at diagnosis and vascular interventions in patients with renal artery fibromuscular dysplasia. Hypertension. 2013;1227–1232.
[230] Rossignol P., Massy Z.A., Azizi M., et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet. 2015;386:1588–1598.
[231] Küster S., Mehls O., Seidel C., Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. Am J Nephrol. 1990;10:76–80.
[232] Ljutić D., Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:28–30.
[233] Zhang Y., Sun L., Zhou S., et al. Intrarenal arterial lesions are associated with higher blood pressure, reduced renal function and poorer renal outcomes in patients with IgA nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2018;43:639–650.
[234] Timmermans S.A.M.E.G., Abdul-Hamid M.A., Vanderlocht J., Damoiseaux J.G.M.C., Reutelingsperger C.P., van Paassen P. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. Kidney Int. 2017;91:1420–1425.
[235] Marlais M., Cuthell O., Langan D., Dudley J., Sinha M.D., Winyard P.J. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease : a meta-analysis. Arch Dis Child. 2016;101:1142–1147.
[236] Lenders J.W.M., Duh Q.Y., Eisenhofer G., et al. Pheochromocytoma and paraganglioma : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915–1942.
[237] Berends A.M.A., Buitenwerf E., de Krijger R.R., et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands : A nationwide study and systematic review. Eur J Intern Med. 2018;51:68–73.
[238] Giavarini A., Chedid A., Bobrie G., Plouin P.F., Hagège A., Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with phaeochromocytoma or functional paraganglioma. Heart Br Card Soc. 2013;99:1438–1444.
[239] Lenders J.W.M., Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrinol Metab. 2017;32:152.
[240] La Batide-Alanore A., Chatellier G., Plouin P.F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. J Hypertens. 2003;21:1703–1707.
[241] Därr R., Kuhn M., Bode C., et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma : A systematic review. Endocrine. 2017;56:495–503.
[242] Gravel G., Niccoli P., Rohmer V., et al. The value of a rapid contrast-enhanced angio-MRI protocol in the detection of head and neck paragangliomas in SDHx mutations carriers : a retrospective study on behalf of the PGL. EVA investigators. Eur Radiol. 2016;26:1696–1704.
[243] Buffet A., Burnichon N., Amar L., Gimenez-Roqueplo A.P. Pheochromocytoma : When to search a germline defect ?. Presse Med. 2018;47:e109–e118.
[244] Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174:G1–10.
[245] Herrera M.F., Grant C.S., van Heerden J.A., Sheedy P.F., Ilstrup D.M. Incidentally discovered adrenal tumors : an institutional perspective. Surgery. 1991;110:1014–1021.
[246] Dinnes J., Bancos I., Ferrante di Ruffano L., Chortis V., Davenport C., Bayliss S., et al. Management of endocrine disease : Imaging for the diagnosis of malignancy in

incidentally discovered adrenal masses : a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016;175:R51–R64.
[247] Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., et al. Management of adrenal incidentalomas : European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1–G34.
[248] Tenenbaum F., Causse Lemercier V., Valli N., et al. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à la MIBG dans les bilans de tumeurs endocrines type phéochromocytomes ou paragangliomes chez l'adulte (neuroblastomes et examens cardiaques exclus). https://www.sfmn.org/. 2006.
[249] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. Lancet. 2004;364:937–952.
[250] Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580–591.
[251] SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations, janvier http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf. 2013.
[252] ADA. Introduction : Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018. ;41(Supplement 1):S1–S2. http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S1.
[253] ESH/ESC Guidelines for hypertension. Congrès de l'ESH, Barcelone. juin 2018.
[254] Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313:603–615.
[255] Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957–967.
[256] Brunstrom M., Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus : systematic review and meta-analyses. BMJ. 2016;352:i717.
[257] Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure : overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35:2150–2160.
[258] Xie X., Atkins E., Lv J., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes : updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:435–443.
[259] ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575–1585.
[260] Bangalore S., Kumar S., Lobach I., Messerli F.H. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123:2799 81.
[261] Vamos E.P., Harris M., Millett C., et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all-cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes : retrospective cohort study. BMJ. 2012;345: e5567.
[262] Hansson L., Zanchetti A., Sg Carruthers, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351:1755–1762.
[263] Valabhji J., Robinson S., Poulter C., et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. Diabetes Care. 2000;23:539–543.

[264] Look AHEAD Research Group R.R., Wing. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus : four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170:1566–1575.
[265] Catala-lopez F., Macías Saint-Gerons D., González-Bermejo D., et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus : a systematic review with network meta-analyses. Plos Med. 2016;13: e1001971.
[266] Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease : a network meta-analysis. Lancet. 2015;385:2047–2056.
[267] Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers : systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2016;352:i438.
[268] Investigators O.N.T.A.R.G.E.T., Yusuf S., Teo K.K., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J. 2008;358:1547–1559.
[269] Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol. 2005;95:29–35.
[270] The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997.
[271] PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet. 2001;358:1033–1041.
[272] Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis. Lancet. 2005;366:1545–1553.
[273] UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacity of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. BMJ. 1998;317:713–720.
[274] Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension. 2005;46:386–392.
[275] Ascott Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906.
[276] Tuomilehto J., Rastenyte D., Birken Hager W.H., et al. Effects of calcium-channel blockade on older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med. 1999;340:677–684.
[277] Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–2428.
[278] Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–322.
[279] Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834–1844.
[280] Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247–2257.

[281] Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228–1239.
[282] Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128.
[283] Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644–657.
[284] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703–713.
[285] Jablonski N.G. The evolution of human skin and skin color. Annu Rev Anthropol. 2004;33:585–623.
[286] Adeloye D., Basquill C. Estimating the prevalence and awareness rates of hypertension in Africa : a systematic analysis. PloS One. 2014;9: e104300.
[287] Ataklte F., Erqou S., Kaptoge S., et al. Burden of undiagnosed hypertension in sub-saharan Africa : a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015;65:291–298.
[288] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. Lancet. 2017;389:37–55.
[289] Commodore-Mensah Y., Samuel L.J., Dennison-Himmelfarb C.R., Agyemang C. Hypertension and overweight/obesity in Ghanaians and Nigerians living in West Africa and industrialized countries : a systematic review. J Hypertens. 2014;32:464–472.
[290] Modesti P.A., Reboldi G., Cappuccio F.P., et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe : A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2016;11: e0147601.
[291] Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update : A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38–360.
[292] Booth J.N., Diaz K.M., Seals S.R., et al. Masked hypertension and cardiovascular disease events in a prospective cohort of blacks : the Jackson heart study. Hypertension. 2016;68:50 10.
[293] Inamo J., Atallah A., Ozier-Lafontaine N., et al. Existe-t-il des spécificités dans la prévalence et la prise en charge de l'hypertension artérielle aux Antilles-Guyane par rapport à la France métropolitaine ?. Bull Epidémiologique Hebd. 2008;49-50:189–192.
[294] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs : avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease – United States, 2001-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:721–727.
[295] Reinier K., Nichols G.A., Huertas-Vazquez A., et al. Distinctive Clinical Profile of Blacks Versus Whites Presenting With Sudden Cardiac Arrest. Circulation. 2015;132:380–387.
[296] Markus H.S., Khan U., Birns J., et al. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke : the South London Ethnicity and Stroke Study. Circulation. 2007;116:2157–2164.
[297] Kizer J.R., Arnett D.K., Bella J.N., et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults : the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. Hypertension. 2004;43:1182–1188.
[298] Howard G., Lackland D.T., Kleindorfer D.O., et al. Racial differences in the impact of elevated systolic blood pressure on stroke risk. JAMA Intern Med. 2013;173:46–51.
[299] Genovese G., Friedman D.J., Ross M.D., et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 2010;329:841–845.
[300] Ku E., Lipkowitz M.S., Appel L.J., et al. Strict blood pressure control associates with decreased mortality risk by APOL1 genotype. Kidney Int. 2017;91:443–450.

[301] Mokwe E., Ohmit S.E., Nasser S.A., et al. Determinants of blood pressure response to quinapril in black and white hypertensive patients : the Quinapril Titration Interval Management Evaluation trial. Hypertension. 2004;43:1202–1207.
[302] Elliott W.J. Higher incidence of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. Clin Pharmacol Ther. 1996;60:582–588.
[303] Johnson J.A., Gong Y., Bailey K.R., et al. Hydrochlorothiazide and atenolol combination antihypertensive therapy : effects of drug initiation order. Clin Pharmacol Ther. 2009;86:533–539.
[304] Wright J.T., Dunn J.K., Cutler J.A., et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA. 2005;293:1595–1608.
[305] Bangalore S., Ogedegbe G., Gyamfi J., et al. Outcomes with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors vs Other Antihypertensive Agents in Hypertensive Blacks. Am J Med. 2015;128:1195–1203.
[306] Mendez M.A., Cooper R., Wilks R., et al. Income, education, and blood pressure in adults in Jamaica, a middle-income developing country. Int J Epidemiol. 2003;32:400–408.
[307] Atallah A., Kelly-Irving M., Zouini N., et al. Controlling arterial hypertension in the French West Indies : a separate strategy for women ?. Eur J Public Health. 2010;20:665–670.
[308] Atallah A., Inamo J., Larabi L., et al. Reducing the burden of arterial hypertension : what can be expected from an improved access to health care ? Results from a study in 2420 unemployed subjects in the Caribbean. J Hum Hypertens. 2007;21:316–322.
[309] Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population : the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3:310–318.
[310] Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M., Clark K., Strohl K.P. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999;131:485–491.
[311] HAS, SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Paris 2016.
[312] Baguet J.P., Hammer L., Levy P., et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 2005;23:521–527.
[313] Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000;342:1378–1384.
[314] Sjöström C., Lindberg E., Elmasry A., Hägg A., Svärdsudd K., Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men : a population based study. Thorax. 2002;57:602–607.
[315] Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., et al. Sleep apnea : types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. J Am Coll Cardiol. 2017;69:841–858.
[316] Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F., et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension : the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:2407–2415.
[317] Kraiczi H., Hedner J., Peker Y., Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1423–1428.
[318] Pépin J.L., Tamisier R., Barone-Rochette G., Launois S.H., Lévy P., Baguet J.P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:954–960.
[319] Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 Update a guideline from the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1404–1423.

[320] Maas A.H.E.M. Manual of gynecardiology. In: Female-specific cardiology. Cham: Springer international publishing; 2017.
[321] Aouba A., Eb M., Rey G., et al. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Bull Epidémiol Hebd. 2011;22:249–255.
[322] Gabet A., Danchin N., Olié V. Myocardial infarction in women : trends of hospitalization and mortality rates, France, 2002-2013. Bull Epidemiol Hebd. 2016;7-8:100–108.
[323] Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Euro Heart J. 2016;37:2315–2381.
[324] Perrine A.L., Lecoffre C., Blacher J., Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/pdf/2018_10_1.pdf. 2006.
[325] Baillargeon J.P., McClish D.K., Essah P.A., Nestler J.E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease : A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3863–3870.
[326] Mounier-Vehier C., Amar J., Boivin J.M., et al. Hypertension and pregnancy Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31:83–103.
[327] Brown H.L., Warner J.J., Gianos E., et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists : a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018;137:e843–e852.
[328] Daugherty S.L., Masoudi F.A., Ellis J.L., et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. J Hypertens. 2011;29:1005–1011.
[329] Vasan R.S. A risk score for risk factors : rationale and roadmap for preventing hypertension. Hypertension. 2009;54:454–456.
[330] Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19:109–150.
[331] Aung K., Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Cochrane Database Syst Rev. 2011;10: CD005185.
[332] Lane D.A., Lip G.Y.H. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. Cochrane Database of Syst Rev. 2013;12: CD003075.
[333] Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104.
[334] Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A. Beta blockers for peripheral arterialdisease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:66–70.
[335] Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1991;151:1769–1776.
[336] Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.L.E., et al. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39:763–816.
[337] Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y., et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease : findings from the International VErapamil-SR/Trandolapril STudy. Hypertension. 2010;55:48–53.

[338] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. Lancet. 2004;364:937–952.
[339] Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957–967.
[340] Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N., et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease : an international cohort study. Lancet. 2016;388:2142–2152.
[341] Feldstein C.A. Early treatment of hypertension in acute ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke : Progress archieved, challenges, and perspectives. Journal of the American Society of Hypertension. 2014;8:192–202.
[342] Katsanos A.H., Fillipatou A., Manios E., et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention. A Systematic Review and Meta regression Analysis of Randomized Clinical Trials. Hypertension. 2017;69:171–179.
[343] Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21:69–72.
[344] Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol. 2017;264:1567–1582.
[345] SFHTA, SFGG, EFAS. Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Consensus d'experts. décembre https://sfgg.org/media/2015/01/consensus-d-experts-hypotension-orthostatique.pdf. 2014.
[346] Shibao C., Lipsitz L.A., Biaggioni I. ASH position paper : evaluation and treatment of orthostatic hypotension. J Clin Hypertens. 2013;15:147–153.
[347] Mathias C.J. To stand on one's own legs. Clin Med. 2002;2:237–245.
[348] Norcliffe-Kaufmann L., Kaufmann H., Palma J.A., et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. Ann Neurol. 2018;83:522–531.
[349] Joseph A., Wanono R., Flamant M., Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension : A review. Nephrol Ther. 2017;13:S55–S67.
[350] Benarroch E.E. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2014;10:396–407.
[351] Elgebaly A., Abdelazeim B., Mattar O., Gadelkarim M., Salah R., Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. Clin Auton Res. 2016;26:171–180.
[352] Ricci F., Fedorowski A., Radico F., et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension : a meta-analysis of prospective observational studies. Eur Heart J. 2015;36:1609–1617.

[1] Tous droits réservés. Le contenu de cette publication a été utilisé avec la permission de *l'American Diabetes Association*.

[2] Reproduit avec la permission de Springer Nature.

CHAPITRE 5

Maladies coronaires

Coordination : Didier Carrié

PLAN DU CHAPITRE

La plaque athéromateuse : formation, évolution, rupture, érosion
- Plaque naissante : infiltration et oxydation des LDL
- Progression de la plaque, rupture, érosion superficielle
- Facteurs amplificateurs
- Conclusion

Physiologie de la circulation coronaire
- Le sang
- Le réseau artériel coronaire
- Les 4 grands concepts de la physiologie coronaire

Thrombose coronaire sur artère native et sur endoprothèse
- Thrombose coronaire sur artère native
- Thrombose de stent

Ischémie – Reperfusion myocardique
- Ischémie
- Reperfusion
- Stratégies de cardioprotection
- Conclusion

Épreuve d'effort chez le coronarien
- Diagnostic et dépistage des coronaropathies
- Principales indications chez les coronariens
- Conclusion

Exploration de la perfusion myocardique en cardiologie nucléaire (TEP et SPECT)
- Principes de l'examen
- Radiopharmaceutiques
- Tests de stimulation
- Protocoles d'acquisition
- Interprétation
- Compte rendu
- Valeur diagnostique et pronostique

Échocardiographie chez le coronarien
- Échocardiographie chez le coronarien stable
- Échographie cardiaque dans le syndrome coronarien aigu [87, 88]

Nouveautés en scanner coronaire : données cliniques et progrès technologiques

- Suspicion de coronaropathie chez le patient stable
- Anatomie et fonction myocardique
- Limites du scanner coronaire
- Valeur pronostique, analyse médicoéconomique
- Score calcique
- Nouveautés technologiques [98]
- Conclusion

Imagerie par résonance magnétique chez le coronarien
- Prérequis techniques
- Ischémie myocardique
- Dysfonction ventriculaire gauche chronique d'origine ischémique –
- Viabilité myocardique
- Infarctus aigu du myocarde et complications
- Conclusion

Mesure de pression intracoronaire : FFR, iFR
- Anatomie et fonction de la sténose coronaire
- Concepts de la *Fractional Flow Reserve* (FFR)
- Hyperhémie myocardique en cardiologie interventionnelle et iFR
- *Fractional Flow Reserve* et preuves cliniques
- Conclusion

Imagerie non invasive des plaques d'athérosclérose
- Concept de plaque d'athérosclérose vulnérable
- Imagerie de l'athérosclérose par coroscanner
- Imagerie de l'athérosclérose par IRM
- Imagerie de l'athérosclérose par TEP
- Conclusion

Imagerie invasive de la plaque athéromateuse : imagerie par cohérence optique (OCT)
- Aspects techniques
- OCT en pratique clinique : indications
- Limites
- Conclusion

Hiérarchisation des explorations dans la maladie coronarienne
- Place des explorations dans la prise en charge initiale des patients avec suspicion de maladie coronaire
- Hiérarchisation des explorations non invasives chez les patients avec suspicion de maladie coronaire stable et probabilité prétest intermédiaire
- Indication de la coronarographie chez les patients avec coronaropathie stable

Traitement de l'angor stable
- Angors stables
- Ischémie
- Objectifs du traitement de l'angor stable
- Traitement médical
- Revascularisation myocardique
- Prévention secondaire et éducation thérapeutique du patient
- Épilogue

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST
- Physiopathologie

- Épidémiologie
- Facteurs pronostiques et complications
- Diagnostic
- Stratégie de prise en charge
- Conclusion

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST
- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Stratification du risque
- Traitement hospitalier et au long cours

Choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde
- Physiopathologie
- Diagnostic et prise en charge initiale
- Prise en charge d'un choc cardiogénique
- Autres causes de choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Unités dédiées à la prise en charge des douleurs thoraciques aiguës ou *chest pain units*
- Concept
- Intérêt et évaluation
- Critères d'admission et organisation
- Outils diagnostiques et de surveillance

Choix de la technique de revascularisation en urgence dans les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST
- Diagnostic
- Moyens de recanalisation myocardique
- Conclusion

Recherche de la viabilité myocardique dans les dysfonctions ventriculaires gauches chroniques d'origine ischémique : quel examen pour quel patient ? Quelles conséquences thérapeutiques ?
- Le concept de viabilité myocardique
- Méthodes de détection de la viabilité myocardique
- Quelle méthode choisir en pratique ?
- Résultats des études
- Décision thérapeutique

Stents coronaires de dernière génération : est-on au bout de l'histoire ?
- Stents ou endoprothèses coronaires
- Perspectives à l'ère du numérique : stents connectés

No-reflow après angioplastie : quels risques, quelles protections ?
- Mécanismes physiopathologiques et facteurs prédictifs
- Diagnostic et évaluation
- Stratégie thérapeutique
- Conclusion

Techniques de protection myocardique mécanique
- Thromboaspiration manuelle
- Post-conditionnement
- Conclusion

Revascularisation coronaire chirurgicale

- Recommandations
- Controverses
- Pratique de l'intervention
- Conclusion

Angioplastie coronaire chez le diabétique
- Indications de revascularisation
- Stratégies de revascularisation
- Environnement technique de l'angioplastie
- Techniques spécifiques
- Suivi à distance
- Conclusion

Anomalies de connexion coronaire
- Embryologie
- Classification des connexions anormales
- Classification des trajets initiaux
- Définition des anomalies à risque
- Prévalence
- Imagerie
- Circonstances de découverte
- Ischémie myocardique
- Troubles du rythme ventriculaire et mort subite
- Évaluation des risques
- Recommandations
- Prise en charge d'une anomalie à risque
- Pratique sportive et dépistage
- Perspectives
- Conclusion

Anomalies congénitales de trajet et de terminaison des artères coronaires
- Trajets coronaires intramyocardiques
- Fistules congénitales des artères coronaires

Syndrome de tako-tsubo ou cardiomyopathie de stress
- Épidémiologie
- Comorbidités
- Diagnostic positif et différentiel
- Physiopathologie
- Facteurs déclenchants
- Facteurs prédisposants
- Présentations morphologiques
- Pronostic et complications
- Prise en charge thérapeutique

Le coronarien en préopératoire de chirurgie non cardiaque
- Risque chirurgical
- Quel bilan préopératoire ?
- Réévaluation du traitement
- Quand prévoir une troponine postopératoire ?

De la physiopathologie à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie coronaire, ce nouveau traité permet de faire une synthèse quasi exhaustive sur les cardiopathies ischémiques.

Si la physiopathologie de l'athérosclérose et de la circulation coronaire reste inchangée, que d'évolution depuis le précédent traité sur la prise en charge de la douleur thoracique jusqu'à l'état de choc cardiogénique en passant par toutes les formes cliniques de l'angor stable, du syndrome coronaire aigu voire de sous-groupes spécifiques tels que le sujet diabétique, la maladie de tako-tsubo ou des patients porteurs d'anomalies morphologiques des artères coronaires !

L'exploration de l'ischémie myocardique par l'imagerie en coupe et l'imagerie de la plaque d'athérosclérose par méthode non invasive ou invasive sont autant de chapitres novateurs confirmant l'intérêt de ces nouvelles technologies dans l'approche diagnostique du coronarien, sans oublier bien sûr les progrès de la revascularisation myocardique, que celle-ci soit chirurgicale ou interventionnelle avec notamment l'évolution technologique des endoprothèses coronaires.

La plaque athéromateuse : formation, évolution, rupture, érosion

Jean-Jacques Monsuez

La physiopathologie de la maladie coronaire est déterminée par l'évolution de la plaque d'athérome. Les concepts qui prévalaient sur le modèle stéréotypé de sa progression ont évolué récemment, avec une plus grande diversité des mécanismes mis en jeu, en particulier dans la genèse des syndromes coronaires aigus.

Plaque naissante : infiltration et oxydation des LDL

La lésion athéromateuse débute par l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle coronaire, puis dans la plaque en voie de constitution. Le transport de lipoprotéines de basse densité (LDL) riches en cholestérol dans la paroi est proportionnel à leur concentration plasmatique. Les LDL sont caractérisées par leur densité, comprise entre 1,019 et 1,063, correspondant à des proportions (en poids) de 50 % de cholestérol, 25 % de protéines, 20 % de phospholipides et 5 % de triglycérides. Leur structure comporte un noyau central (1 600 molécules de cholestérol ester et 170 de triglycérides par particule), entouré d'une monocouche de 700 molécules de phospholipides et de 600 molécules de cholestérol, une molécule d'apoprotéine B100, enchâssée dans sa partie externe [1, 2]. Les méthodes de dosage spécifique du LDL-cholestérol permettent aujourd'hui de ne plus avoir à assortir son calcul par la formule de Friedewald de la réserve d'un taux de triglycérides non élevé (< 4 g/L) [1].

Le mécanisme qui conduit à l'inflammation de la paroi artérielle débute dès la pénétration des LDL dans l'espace sous-endothélial, où elles subissent une oxydation, d'abord incomplète, sans modification de leur composante protéique, l'apolipoprotéine B (apoB), puis après l'intervention des monocytes-macrophages, irréversible du fait de la dénaturation de l'apoB (fig. 5.1). Cette dénaturation modifie la reconnaissance par le récepteur des LDL, dont le rôle est de réguler leur absorption en fonction des besoins intracellulaires. Il en résulte une accumulation progressive de LDL oxydées intra-macrophagiques, aboutissant à la constitution des cellules spumeuses, et à la plaque d'athérome débutante [3-7].

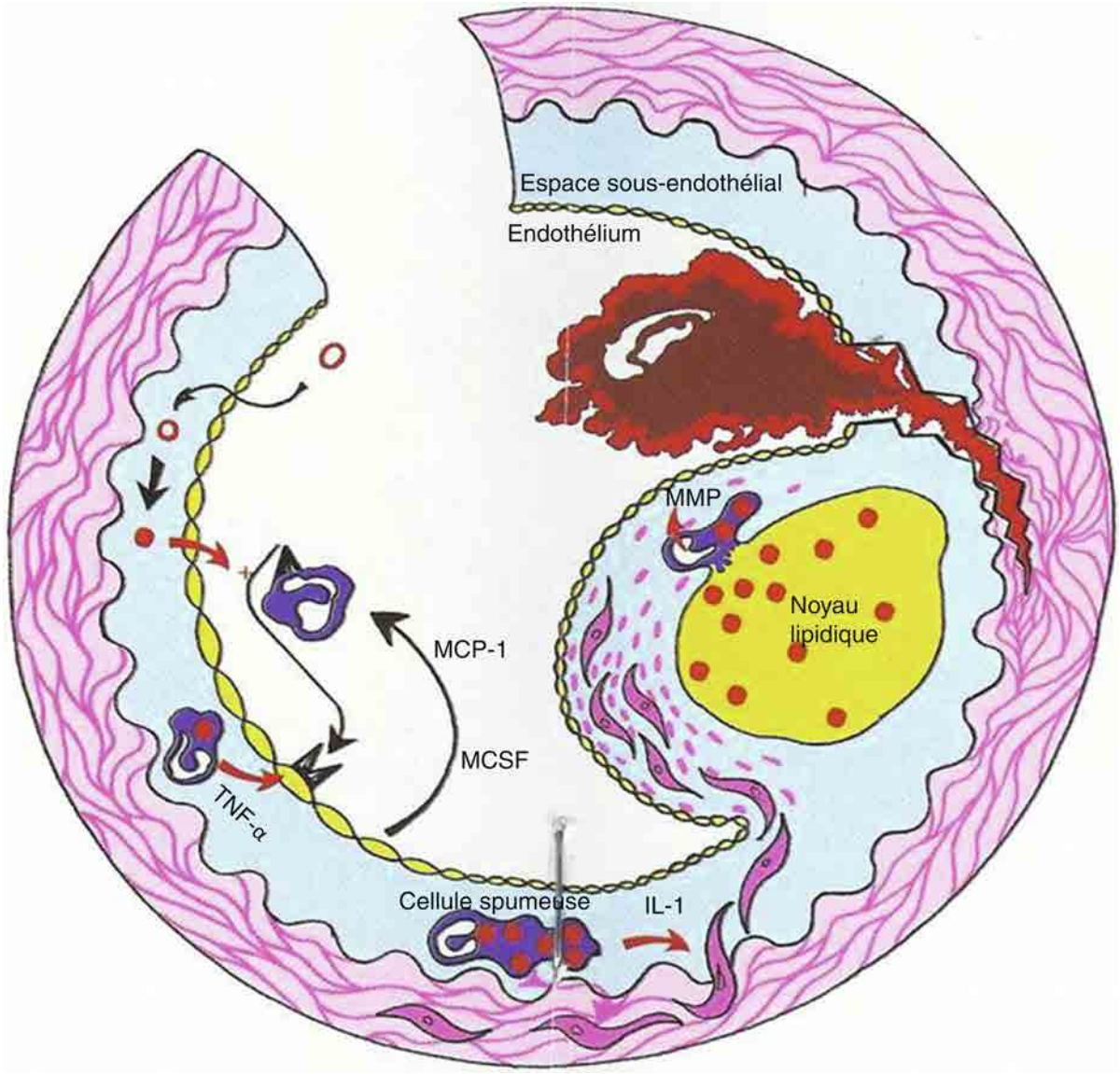


FIG. 5.1 Progression de la plaque d'athérome.
À mesure de la rotation antihoraire depuis la gauche, le schéma montre la pénétration du LDL-cholestérol, son oxydation, son insertion dans les monocytes-macrophages, la constitution des cellules spumeuses, la migration des cellules musculaires lisses (CML) vers la chape fibreuse, l'amincissement de la chape fibreuse, avec raréfaction des CML et disparition de la matrice fibreuse (grains rose clair) sous l'action des métalloprotéinases (MMP), puis la rupture et la formation du thrombus en regard. LDL (*Low Density Lipoprotein*) : cercle rouge ; LDL oxydée : disque rouge ; monocyte-macrophage : cellule bleue à noyau blanc ; CML : fuseau rose foncé ; IL-1 : interleukine 1 ; MCP : *Monocyte Chemo-attractant Protein* ; MCSF : *Monocyte Colony Stimulating Factor*. Monsuez JJ. La plaque d'athérome : une nouvelle cible thérapeutique ? Prémices d'un retour au traitement médical. Revue de presse 1995. Arch Mal Cœur Pratique. 1996 ; 21 : 16-9.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'accélérer cette oxydation des LDL, parmi lesquels le stress oxydatif (anions superoxydes $O_2^{\bullet -}$, myéloperoxydases et 15-lipo-oxygénase [15-LO]), qui catalyse la réaction. L'oxydation des LDL est aussi favorisée par les leucotriènes LTB3 et LTB4, ainsi que les radicaux libres dont la production par les macrophages mais aussi les cellules endothéliales est majorée par l'hypercholestérolémie. L'anion peroxyde $O_2^{\bullet -}$ et les radicaux libres générés par cette première réaction de stress oxydatif dégradent le monoxyde d'azote (NO) produit par les cellules endothéliales, mais altèrent aussi les lipides membranaires dont ils détachent des phospholipides qui agissent sur le récepteur du PAF (*Platelet Activating Factor*) favorisant l'interaction plaquette – leucocyte – endothélium. Ils entraînent enfin la croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) de la plaque.

Le processus d'oxydation des LDL est auto-entretenu dans la mesure où les LDL oxydées stimulent l'expression des molécules d'adhésion des monocytes (P-sélectines) et des cellules endothéliales sur lesquelles elles se fixent (E-sélectines et *Vascular Cell Adhesion Molecules*, VCAM-1) avant leur diapédèse et leur transformation macrophagique. Les LDL oxydées stimulent aussi la sécrétion par les cellules endothéliales de facteurs chimiotactiques des monocytes (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1, et *Monocyte-Colony Stimulating Factor*, M-CSF). Réciproquement, l'expression des molécules d'adhésion endothéliales, E-sélectines et VCAM-1, est stimulée par le TNF-α, *Tumor Necrosis Factor-*α, libéré par les monocytes-macrophages de la plaque. Le mode d'action du TNF-α est de déclencher la production d'un facteur nucléaire, le NFκB, inactivé dans le cytoplasme des cellules endothéliales par une protéine IκB. L'aspirine, qui inhibe la dégradation de IκB, réduit l'expression des E-sélectines et VCAM-1 endothéliales et donc le recrutement de monocytes. Le même phénomène d'auto-amplification a lieu avec les polynucléaires neutrophiles, représentant aussi une source importante de radicaux libres, qui augmentent l'expression des molécules d'adhésion endothéliales (VCAM-1 et ICAM-1), à l'origine d'un afflux supplémentaire de cellules mononucléées. Enfin, les mécanismes impliqués dans cette première étape de la constitution de la plaque se poursuivent dans sa progression. Ainsi, les macrophages activés secrètent une série de facteurs pro-inflammatoires, dont l'interleukine-1 (IL-1) et le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), qui stimule la migration et la multiplication des CML [3-7].

À l'inverse, les lipoprotéines HDL (*High Density Lipoproteins*), qui assurent le transport de retour du cholestérol de la périphérie vers le foie, ont un rôle protecteur dans la plaque elle-même, où elles inhibent l'oxydation des LDL (action de l'apoA1 et de la paraoxonase), limitent la production de radicaux libres par les cellules endothéliales et mononucléées, inhibent l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1, ICAM-1 et des E-sélectines induites par les cytokines IL-1 et TNF-α [8].

L'oxydation des LDL qui suit leur diffusion dans l'espace sous-endothélial modifie leur structure, leur reconnaissance par leurs récepteurs et leurs fonctions. Trois types de molécules interviennent dans l'oxydation des LDL :

- la 15-lipooxygénase (cellules endothéliales, macrophages), qui transforme les acides gras poly-insaturés en peroxy-lipides et oxyde les LDL ;
- les myéloperoxydases des macrophages et polynucléaires, qui produisent des radicaux libres ;
- les radicaux libres, anion superoxyde en particulier, qui dégrade le NO en anion peroxynitrite, instable, conduisant en $OH^{\bullet}$, à l'origine de l'oxydation des LDL.

La première conséquence de l'oxydation des LDL est la modification de leur reconnaissance par les récepteurs des LDL, dont quatre types principaux ont été décrits [9] :

- SR-A, *scavenger* récepteurs de classe A, absents des monocytes, mais qui apparaissent avec leur différentiation macrophagique, Leur expression sur les macrophages est augmentée par le MCP-1, le TNF-α et l'interféron-γ ;
- SR-B, ou CD36, présent sur les cellules endothéliales, et surtout les macrophages, à l'origine, de l'affinité accrue des macrophages pour les LDL oxydées ;
- LOX-1, ou *Leptin-like Oxidized LDL receptor*, présent sur les cellules endothéliales, dont l'activation rend compte de la dysfonction endothéliale induite par les LDL oxydées.

L'oxydation des LDL conduit à une cascade d'activations des processus inflammatoires de la paroi vasculaire, touchant les cellules endothéliales, les CML, les monocytes-macrophages et l'activation de l'hémostase (tableau 5.1).

Tableau 5.1

Actions des LDL oxydées et leurs conséquences.

	Action des LDL oxydées	Conséquence
Cellules endothéliales	Expression accrue de : – ICAM-1 – VCAM-1 – MCP-1 – LOX-1 – PDGF – β-FGF – MAP-kinase – p53 – PAI-1 Production réduite de : – NO – t-PA – prostacycline	Infiltration des monocytes Dysfonction endothéliale Migration et prolifération des CML Apoptose des cellules endothéliales Fibrinolyse réduite Dysfonction endothéliale Fibrinolyse réduite Activation plaquettaire
Cellules musculaires lisses (CML)	Expression accrue de : – PDGF – β-FGF – MAP-kinase – p53	Migration et prolifération des CML Apoptose des CML
Macrophages	Expression accrue de MMP-9 Expression réduite de TIMP	Fragilisation de la plaque, rupture

Progression de la plaque, rupture, érosion superficielle

Progression de la plaque

Au terme de ce processus, la plaque d'athérome se trouve constituée d'une partie centrale, lipidique, riche en cholestérol et particulièrement molle, et d'une capsule fibreuse, faite de collagène élaboré par les cellules musculaires lisses, qui participent à son architecture. Ces CML de la chape sont un acteur de l'évolution de la plaque, en particulier par leur changement phénotypique de type « sécrétoire », élaborant du collagène et de la fibronectine. La plaque athéromateuse progresse dès lors par ses deux composantes : la partie centrale lipidique et la capsule fibreuse. Sa stabilité dépend de leur équilibre. Les plaques pauvres en lipides recouvertes d'une capsule épaisse sont relativement stables. À l'inverse, celles au cœur lipidique exubérant dont la capsule est très amincie sont vulnérables, exposées à la rupture, source de thrombose, d'occlusion et d'ischémie.

La classification anatomopathologique des plaques d'athérome proposée par l'*American Heart Association* (tableau 5.2) [10] et sa déclinaison en IRM [11] ont été revues récemment à la lumière de nouvelles données anatomopathologiques [7].

Tableau 5.2

Classifications des plaques athéromateuses.

Classification histologique, AHA 1995 [10]		Classification modifiée IRM, 2002 [11]	
Type I	Lésions initiales, cellules spumeuses	Types I-II	Épaisseur subnormale, sans calcifications
Type II	Stries lipidiques avec plusieurs couches de cellules spumeuses		
Type III	Pré-athérome avec composants lipidiques extracellulaires	Type III	Épaississement intimal diffus ou petite plaque excentrée sans calcification
Type IV	Athérome avec noyau lipidique extracellulaire confluent	Types IV-V	Plaque à noyau lipidique ou nécrotique entourée de tissu fibreux avec possible calcification
Type V	Fibroathérome		
Type VI	Plaque complexe avec possible érosion de surface, hémorragie ou thrombus	Type VI	Plaque complexe avec possible érosion de surface, hémorragie ou thrombus
Type VII	Plaque calcifiée	Type VII	Plaque calcifiée
Type VIII	Plaque fibreuse sans noyau lipidique	Type VIII	Plaque fibreuse sans noyau lipidique, avec possible petite calcification

La signification des lésions AHA de type I (épaississement intimal) et II (stries lipidiques) de la classification ont été remises en question, compte tenu de leur réversibilité. Les stries lipidiques sont composées de macrophages spumeux disséminés au sein de cellules musculaires lisses et d'une matrice de protéoglycanes de l'intima (fig. 5.2). Les données expérimentales animales montrent en fait la faible évolutivité de ces lésions, qui sont souvent régressives chez l'homme à partir de la trentaine [7]. Pour la même équipe, le caractère pathologique et évolutif apparaît avec l'épaississement intimal pathologique, lésion de type III de l'AHA, composée de couches de CML dans une matrice de collagène – protéoglycanes, surmontant un noyau lipidique acellulaire. L'équipe de Virmani propose de distinguer deux aspects évolutifs à ces lésions selon qu'une infiltration macrophagique de la capsule est présente ou non, la sévérité étant plus marquée dans le premier cas. Enfin, on peut observer, au sein de ces lésions, des débris de CML dans le noyau lipidique et des microcalcifications [7].

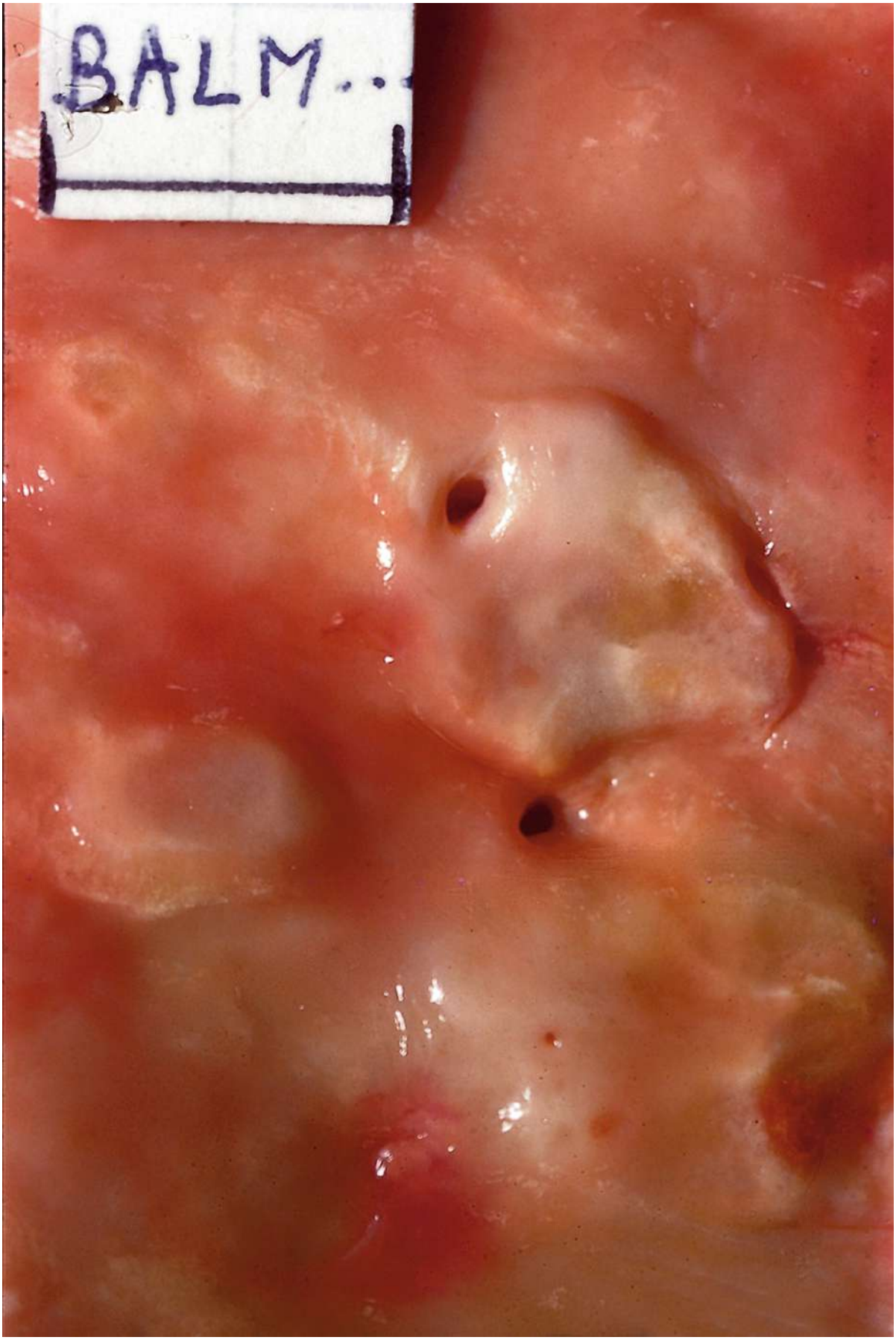

BALM...

FIG. 5.2 Plaque d'athérome, intermédiaire entre types II (strie lipidique) et III (épaississement intimal pathologique) de la classification AHA.

Les lésions de fibroathérome, de type IV de l'AHA, sont centrées sur un noyau nécrotique, et non plus seulement lipidique, recouvert d'une capsule fibreuse (matrice protéoglycane et collagène) contenant des CML. Virmani et son équipe distinguent là aussi deux stades évolutifs, le plus avancé étant marqué par la disparition de toute matrice dans le noyau central, une majorité de macrophages apoptotique et la présence de cholestérol libre, résultant de sa libération par les macrophages apoptotiques [7].

Rupture et érosion superficielle de plaque

La perte d'intégrité du revêtement luminal de la plaque constitue un tournant dans l'histoire naturelle de la lésion athéromateuse, accompagnant trois fois sur quatre la thrombose coronaire à l'origine des syndromes coronaires aigus. Deux mécanismes y participent : la rupture de la chape fibreuse, en cause dans 65 % des cas, et l'érosion superficielle de l'intima, dans 35 % des cas [6, 7].

Rupture

La plaque de fibroathérome à chape mince (*Thin-Cap Fibroatheroma*, TCFA), communément dite plaque vulnérable, est marquée par l'amincissement de sa chape fibreuse (< 65 µm), la disparition progressive de CML de la chape, et son noyau nécrotique dont le volume favorise la rupture. La proportion de la surface de la plaque qu'il occupe est statistiquement plus importante au sein des plaques rompues (30 %) que non rompues (5-10 %). Les plaques dans lesquelles il atteint 30-40 % du volume sont particulièrement vulnérables, exposées à un risque élevé de rupture.

Les plaques vulnérables et/ou rompues sont aussi marquées par l'atteinte de leur capsule. Les CML en disparaissent progressivement. Le collagène qu'elles élaborent s'y raréfie. Des cellules inflammatoires, lymphocytes, macrophages, mastocytes s'y insinuent. L'interféron-γ (IFN-γ) sécrété par les lymphocytes TH1est à l'origine de l'inhibition de la synthèse de collagène par les CML de la chape et de leur raréfaction. L'infiltration macrophagique est l'un des déterminants de la fragilisation de la plaque qui conduit à sa rupture. Dans un travail anatomopathologique, elle occupe 14 % de la surface tissulaire des plaques rompues contre 3 % seulement en l'absence de rupture. Des macrophages spumeux sont observés dans 67 à 84 % des plaques rompues. Ces macrophages activés, avec un stress du réticulum endoplasmique, expriment une série de Toll-like récepteurs (TLR) et de cytokines pro-inflammatoires, mais secrètent aussi des enzymes protéolytiques, les métalloprotéinases (MMP) qui dégradent le collagène et fragilisent la capsule, parmi elles, la collagénase interstitielle et les gélatinases, dont la stromélysine, qui dégrade aussi l'élastine. Chacune de ces enzymes est couplée à un inhibiteur tissulaire (TIMP, *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*), qui entrave son action. Le TNF-α et l'IL-1 déclenchent en revanche la sécrétion de MMP par les macrophages mais aussi par les CML sans TIMP associé, facilitant la dégradation de la capsule.

Plus récemment, le rôle des mastocytes dans la fragilisation et la rupture de la plaque a été identifié. Dans une étude autopsique de 20 malades décédés d'IDM, ils sont en effet plus nombreux à proximité immédiate des sites de rupture (6 %) ou dans la zone athéromateuse adjacente, alors qu'ils ne représentent que 0,1 % des cellules mononucléées dans les zones endothéliales saines à distance de la plaque. La proportion de cellules activées, ayant libéré leurs granules de tryptase et de chymase, est respectivement de 86, 63 et 27 % pour chacune de ces localisations. Les protéases mastocytaires sont également des activateurs des MMP et concourent aussi à la fragilisation de la chape.

La rupture se produit le plus souvent dans l'angle de raccordement de la plaque à la paroi saine, mettant en contact les constituants du noyau nécrotique central avec les plaquettes sanguines et les facteurs de coagulation, déclenchant la formation du thrombus, à l'origine du syndrome coronaire aigu (fig. 5.1 et 5.3).



FIG. 5.3 **Thrombus coronaire sur rupture de plaque.**

Érosion superficielle

Au concept de plaque vulnérable et de rupture s'est progressivement ajouté au cours de la dernière décennie celui d'érosion superficielle [12-14]. La place croissante qu'on lui reconnaît actuellement dans la genèse des syndromes coronaires aigus (30 % au moins) a été établie par l'imagerie interventionnelle par tomographie à cohérence optique [13, 14] et l'anatomopathologie des lésions observées chez les malades décédés au décours de syndromes coronaires aigus [7]. Les plaques à érosion superficielle se distinguent par la persistance d'une matrice extracellulaire de protéoglycanes conservée avec des CML non raréfiées, la discrétion de l'infiltrat inflammatoire, et le noyau nécrotique réduit ou absent et sans communication avec la lumière vasculaire. Elles sont caractérisées par la disparition des cellules endothéliales de l'intima en regard du thrombus luminal [7, 11, 14].

Le mécanisme conduisant à l'érosion superficielle diffère aussi de celui de la rupture. Il débute par le détachement des cellules endothéliales de leur assise basale, favorisé dans les zones de turbulence hémodynamique, puis leur apoptose dans la lumière vasculaire. Le relais entre hémodynamique et détachement serait une variété de Toll-like récepteur, le TLR2, surexprimé par l'endothélium exposé aux perturbations de flux [14, 15]. Ce détachement implique plusieurs participations cellulaires. Les polynucléaires neutrophiles circulants libèrent au voisinage de l'endothélium une partie de leur contenu intracellulaire, sous forme de *Neutrophil Extracellular Traps*, ou NET, qui favorisent d'une part le détachement et l'apoptose des cellules endothéliales, et d'autre part l'activation plaquettaire et la formation de thrombus au contact de la zone érodée [14-16]. Les mastocytes libèrent des chymases et du TNF-α et activent les MMP endothéliales. Les macrophages enfin libèrent des composants favorisant eux aussi l'apoptose endothéliale, tels que l'acide hypochloreux [14]. Dernière particularité, les thrombus formés en

regard des plaques érodées superficiellement auraient, en aval, une composition différente de ceux observés après rupture de plaque [17].

Facteurs amplificateurs

Inflammation

Les cellules de la lignée monocyte-macrophage ont une place importante dans le processus inflammatoire de l'athérosclérose. Leurs récepteurs d'immunité innée ou Toll-like récepteurs activent nombre de cascades de signalisation pro-inflammatoire, MyD88/IRAK, NFκB, MAPK, qui déclenchent la production de cytokines inflammatoires et la prolifération des CML. L'activation du TLR2 déclenche la production de TNF-α. L'activation ds lymphocytes T entraîne une surexpression de CD40 macrophagique et de son ligand CD40L/ CD154, l'interaction des deux augmentant la production de TNF-α macrophagique. Le CD40 favorise en retour l'expression des molécules d'adhésion CVAM-1 et E-selectine, et le recrutement de monocytes dans l'espace sous-intimal [7].

À côté de l'infiltration par les cellules mononucléées, l'inflammation au sein de la plaque d'athérome résulte aussi de sa stimulation par le noyau lipidique nécrotique. L'inflammation peut en effet être déclenchée par des séquences moléculaires résultant de lésions tissulaires, reconnues par des récepteurs de l'hôte lui-même. De tels récepteurs identifiant les composants cytosoliques anormaux interviennent dans l'athérosclérose, comme le fait l'un d'eux, le NLRP3, qui reconnaît les structures anormales du noyau lipidique contenant des cristaux de cholestérol. Les fragments d'ADN double hélice libérés par la mort cellulaire au sein du noyau lipidique et les *neutrophil extracellular traps* stimulent aussi ce type de réactions. Il se forme alors des inflammasomes qui déclenchent la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-18. Les séquences d'ADN double hélice libres impliquées peuvent être identifiées dans un inflammasome particulier, dit Aim2 (*Absent in melanoma 2*), qui a été récemment mis en évidence au sein des lésions d'athérosclérose chez l'homme à proximité du noyau lipidique nécrotique. Un modèle d'athérome expérimental chez la souris déficiente en apoE a authentifié la progression de ce mécanisme inflammatoire parallèlement à celle des lésions d'athérome et a d'autre part vérifié le ralentissement de l'évolution de l'athérome après inhibition par un antagoniste de l'Aim2 [18]. Cette conception du rôle de l'inflammation au cours de l'athérosclérose coronaire a récemment été confirmée par l'essai CANTOS, qui a montré la réduction d'événements cardiovasculaires secondaires chez les patients ayant des antécédents de syndrome coronaire aigu associé à un taux élevé de CRP et recevant une injection d'un anticorps anti-IL-1, le canakimumab, tous les 3 mois [19].

Système rénine – angiotensine

Le système rénine – angiotensine (SRA) participe à l'activation de l'inflammation vasculaire, en particulier par la production locale d'angiotensine 2 dans la paroi vasculaire. Les lésions athéromateuses sont caractérisées par une activation importante du SRA local, avec des taux élevés d'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), d'angiotensine 2 et de son récepteur AT1. Les monocytes des lésions athéromateuses expriment une activité ACE accrue et leur différentiation macrophagique active le SRA local. L'angiotensine 2, en retour, favorise elle-même cette différentiation, réalisant une boucle d'auto-activation. L'angiotensine 2 active la libération des molécules d'adhésion endothéliales, E-sélectines et VCAM-1, leucocytaires (P-sélectines) et musculaires lisses, ainsi que l'expression et la production des chémokines impliquées dans le recrutement des monocytes (MCP-1) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-8 et IL-10) [20].

Le mécanisme de l'action pro-inflammatoire de l'angiotensine 2 est lié à la production de radicaux libres secondaires à l'activation d'une NAD(P)H-oxydase, la *nox1*. La *nox1* stimule les voies de signalisation des protéines Akt et p38MAP-kinase à l'origine de la prolifération des CML. L'induction de la MCP-1 et de l'IL-6 par l'angiotensine 2 dépend aussi de l'activation de la NAD(P)H-oxydase et de la production de radicaux libres. L'ensemble de ces activations, qui vont de la fixation de l'angiotensine 2 sur ses récepteurs AT1 et AT2 à l'expression protéique, suit dans les cellules cibles une voie de signalisation commune [20, 21].

Le récepteur AT1 de l'angiotensine 2 est un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé à une protéine G. La fixation de l'angiotensine 2 active la p38MAPK, qui libère le NFκB de son inhibiteur IκB, lui permettant de se fixer sur l'ADN nucléaire où il active la transcription. L'activation du NFκB entraîne en aval la transcription de VCAM-1 et de MCP-1, et dans les macrophages, de TNF-α et d'IL-6. L'action sur la NAD(P)H-oxydase et la production de radicaux libres passe par cette voie (AT1, p38MAPK, *nox1*) mais aussi par une activation de la protéine-kinase C.

Parallèlement à cette signalisation rapide, l'angiotensine 2 déclenche des réponses associées à la stimulation de facteurs de croissance, contrôlant la croissance, la prolifération et la migration cellulaires. Ces activations passent par celle de récepteurs à tyrosine-kinase, et la transactivation de récepteurs membranaires des facteurs de croissance. Par leur intermédiaire, mais aussi directement, l'angiotensine 2 est un puissant stimulus de la prolifération et de la migration des CML et de la formation de la matrice extracellulaire. Ce même mécanisme régit l'apoptose des cellules endothéliales induite par l'angiotensine 2. Enfin, l'angiotensine 2 augmente aussi directement l'expression de facteurs de croissance tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et ses récepteurs [20, 21].

Inversement, l'inhibition du SRA par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs AT1 réduit les taux plasmatiques et tissulaires locaux d'angiotensine 2, l'inflammation vasculaire, la production de molécules d'adhésion, de chémokines, de cytokines, et restaure en partie la fonction endothéliale. Elle réduit l'infiltration monocytaire, la différenciation macrophagique et la prolifération-migration des CML dans les modèles expérimentaux d'athérosclérose [20, 21]. Les activations indirectes telles que l'expression de VEGF sont également inhibées par le blocage des récepteurs AT1.

Conclusion

La physiopathologie de la plaque coronaire est complexe, et la compréhension de ses mécanismes évolutifs a beaucoup progressé entre la plus ancienne référence de cette revue (1993) et aujourd'hui. Au cours de la même période de 25 ans, l'incidence de l'infarctus du myocarde a diminué d'environ 2 % par an et sa mortalité hospitalière a été divisée par plus de trois. Ces succès sont cependant principalement dus à la prévention primaire, notamment au contrôle de l'hypercholestérolémie, et à la prise en charge des syndromes coronaires aigus par les urgences préhospitalières, la cardiologie interventionnelle, les approches pharmaco-invasives, et les nouvelles modalités d'inhibition plaquettaire. Toutes ces interventions se situent en fait soit en amont, soit en aval des mécanismes physiopathologiques décrits, remarque qui, d'un regard négatif pourrait signifier qu'ils n'ont guère servi, mais qui peut aussi laisser supposer, avec une vision plus optimiste, qu'ils puissent être source de nouvelles opportunités thérapeutiques dans l'avenir.

Physiologie de la circulation coronaire

Gérard Finet, François Dérimay

Toute la physiologie de la circulation coronaire a pour objectif de distribuer le sang à l'ensemble du myocarde et d'en assurer sa régulation à l'effort.

Le sang

Le sang est un fluide vecteur, suspension d'éléments globulaires appelés éléments figurés dans une solution aqueuse appelée plasma, nécessaire au maintien du métabolisme général. Les globules rouges, éléments figurés majoritaires en nombre, ont tendance à s'agglomérer face contre face en formant des rouleaux constitués par le groupement de 2 à 10 globules rouges. Ce phénomène serait dû à des causes d'origine électrostatique. Ces rouleaux sont des assemblages qui se défont facilement sous l'action de faibles contraintes de cisaillement. Les propriétés des globules rouges laissent prévoir pour le sang un comportement rhéologique original polyphasique, c'est un fluide non newtonien.

La masse volumique du sang est de 1,05 g/cm^3. Sa viscosité apparente ($1{,}6 \times 10^2$ Pa.s à 37 °C) diminue quand il s'écoule dans des conduits de diamètres décroissants : c'est l'effet Fahreus-Lindqwist. Cet effet apparaît dès que les diamètres artériels coronaires sont en dessous de 500 µm.

Le déplacement et la distribution de ce sang se font à travers deux réseaux vasculaires : l'un est un réservoir hydraulique à haute pression, c'est le réseau artériel, et l'autre est un réservoir hydraulique à basse pression, c'est le réseau veineux. La mise en mouvement du sang, avec ses deux grandeurs physiques pression et débit, est principalement due à l'action motrice du ventricule gauche qui joue le rôle de pompe propulsive. Le cœur fournit donc toute l'énergie nécessaire à la circulation sanguine coronaire. Son fonctionnement est pulsatile à l'origine de variations périodiques des grandeurs physiques.

Le réseau artériel coronaire

Le réseau artériel est dit coronaire puisqu'il se distribue pour sa partie épicardique en couronne autour du cœur. Le réseau coronaire a deux fonctions fondamentales : une fonction distributive (les bifurcations) et une fonction hémodynamique (débit sanguin et pression de perfusion). Ces éléments représentent la géométrie artérielle coronaire (fig. 5.4).

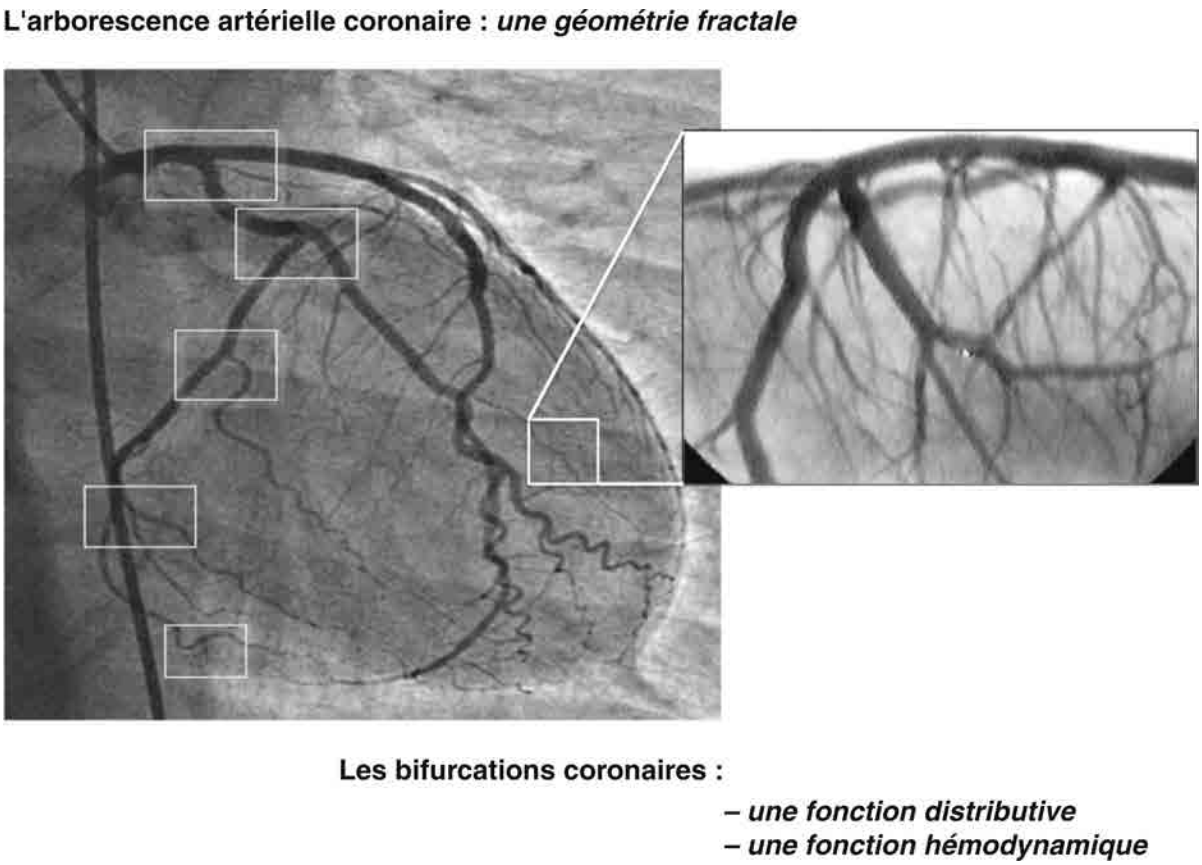


FIG. 5.4 Arborescence artérielle et bifurcations coronaires.
Tout le réseau artériel coronaire, épicardique et intramyocardique, est une succession de bifurcations dont la géométrie est approximativement similaire quelle que soit l'échelle d'observation. Cette autosimilarité ou invariance de forme caractérise la géométrie fractale qui permet de décrire très précisément les formes induites par la fonction première de ces bifurcations : la loi de conservation de masse (ou de débit tel que la somme des débits sortants est bien égale au débit entrant).

Fonction distributive de l'arborescence artérielle coronaire

Cette géométrie est d'abord superficielle et courbe sur la face épicardique, puis devient intramyocardique. Le réseau superficiel épicardique ne représente que 5 % de l'arbre coronaire total. Nous définissons l'arbre coronaire artériel de l'ostium aortique jusqu'aux artérioles précapillaires dont le diamètre est compris entre 10 et 15 μm. C'est dire que 95 % du réseau coronaire sont intramyocardiques et subissent donc la contractilité du myocarde prédominante pour le ventricule gauche.

Décrire la géométrie vasculaire en général et coronaire en particulier s'avère bien difficile si l'on utilise la géométrie classique euclidienne. Les formes de la géométrie euclidienne sont des droites, des plans, des cercles, des sphères, des triangles et des cônes. Elle représente une puissante abstraction de la réalité, inadéquate pour comprendre la complexité de cette géométrie artérielle. Des objets naturels ont un commun d'être de formes extrêmement irrégulières. À maintes reprises, le monde du vivant présente une « irrégularité régulière » [22]. C'est pour cela que le mathématicien Mandelbrot a mis au point en 1975 une nouvelle géométrie de la nature : la géométrie fractale. Il créa le terme de *fractale* provenant du verbe *frangerer* = briser. Pour un objet fractal, un motif géométrique apparaît et se reproduit par autosimilarité. Le

nombre d'itérations de l'invariance homothétique caractérise l'objet. Dans le monde végétal, un arbre et ses branches représentent typiquement un objet fractal. Son système racinaire est aussi un bel objet fractal. De la même manière, l'arborescence vasculaire, et coronaire en particulier, est un objet fractal. Ces architectures fractales paraissent d'emblée extrêmement complexes. Cependant, à bien y réfléchir, ces objets naturels admettent une description d'une simplicité évidente ne nécessitant que très peu d'informations. On peut ainsi soupçonner que l'invariance d'échelle fractale est une caractéristique non seulement ordinaire mais aussi universelle de la morphogenèse.

Il nous est possible de décrire l'arbre coronaire comme un ensemble de bifurcations artérielles. C'est dire toute l'importance de la bifurcation artérielle comme entité morphologique assurant ainsi la fonction de distribution du sang pour l'ensemble de la masse myocardique. L'adéquation physiologique optimale serait l'utilisation d'un volume de sang fini (et dans l'idéal à faible volume) associée à une surface d'échange infiniment grande. Si la géométrie euclidienne faillit à satisfaire cet objectif, cette adéquation est à l'opposé bien décrite par la géométrie fractale. Ces structures occupent ainsi un volume fini dans un espace maximal, sans interférence entre les éléments du motif de la fractale. Plus on arpente une fractale et plus la longueur augmente, plus on arpente un cercle plus vite on trouve une limite. La géométrie des bifurcations coronaires est similaire quel que soit le niveau d'échelle à laquelle on l'observe [23]. Cette nature fractale de la géométrie de l'arbre coronaire a été mise en évidence depuis longtemps et plus récemment dans les travaux de Zamir [24]. L'autosimilarité de la géométrie des bifurcations intramyocardiques pour des diamètres compris entre 500 et 50 μm a aussi été démontrée par micro-angiographie utilisant un synchrotron à radiation.

Fonction hémodynamique de l'arborescence artérielle coronaire

Si la fonction crée l'organe, la masse myocardique et la distribution du flux sanguin créent la géométrie vasculaire. La loi de conservation de masse ou conservation de l'énergie stipule que la somme des débits sortants d'une bifurcation est égale au débit entrant. Le débit (Q) étant relié à la surface de la section artérielle (S) par la vitesse circulante (V) tel que $Q = S \times V$, il apparaît alors évident qu'il existe un lien entre la fonction (le débit sanguin) et la géométrie (le diamètre ou la surface de section). La loi de Cecil Murray, appelée aussi loi cubique, dit que la somme des diamètres des vaisseaux filles D_1 et D_2 élevés au cube est égale au cube du diamètre du vaisseau mère Dm ($Dm^3 = D_1^3 + D_2^3$) [24]. C'est ainsi que pour un diamètre moyen d'un tronc coronaire gauche à 4,5 mm et jusqu'à 20 μm pour les artérioles précapillaires, la surface totale de section (S) à chaque embranchement est progressivement augmentée de 15 mm^2 pour le tronc coronaire gauche jusqu'à environ 120 cm^2 au niveau des sections précapillaires. Concomitamment, le débit coronaire (Q) global reste constant dans le réseau gauche. En conséquence, les vitesses diminuent progressivement puisque $Q = S \times V$. Les vitesses diminuent de 500 mm/s au niveau du tronc coronaire gauche jusqu'à moins de 1 mm/s au niveau précapillaire.

La bifurcation coronaire assure donc une fonction hémodynamique et affiche aussi une relation structure – fonction. Il existe donc une très forte relation entre la fonction de distribution du sang et la masse myocardique vascularisée ou, en d'autres termes, diamètre artériel normalisé et masse myocardique normalisée sont intimement corrélés.

Les 4 grands concepts de la physiologie coronaire

Le débit coronaire doit pouvoir s'adapter au métabolisme myocardique très différent entre l'état basal et l'effort. L'exploration de la circulation coronaire n'est guère facilitée par sa position essentiellement intramyocardique. À l'intérieur de cette « boîte noire » (fig. 5.5), le lit vasculaire myocardique possède des propriétés géométriques et des caractéristiques mécaniques qui lui sont propres, soumises à des besoins métaboliques ou des contraintes pharmacologiques. Cette boîte noire est aussi sujette à des contraintes externes phasiques.

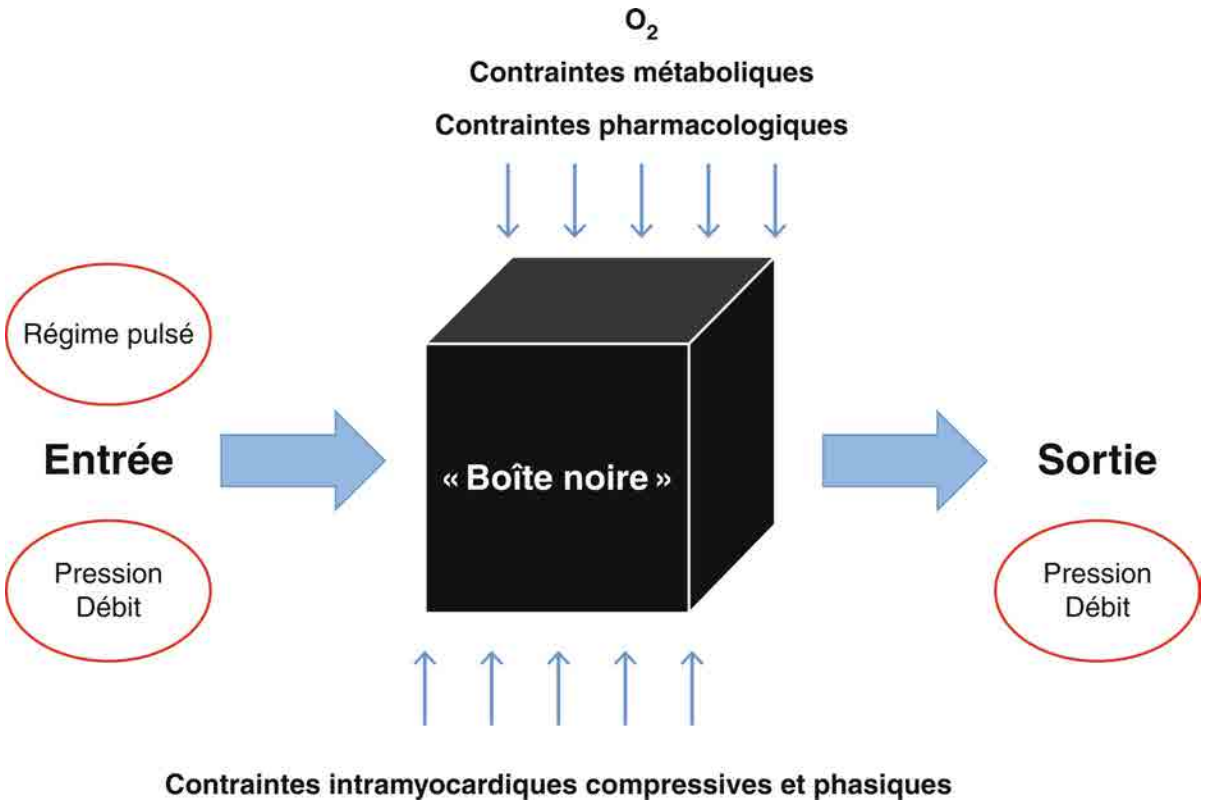


FIG. 5.5 **Circulation coronaire assurée par des vaisseaux artériels, artériolaires, capillaires et veineux représentée, par sa situation intramyocardique, comme une véritable boîte noire.**

Il existe un point d'entrée et un point de sortie à cette boîte noire qui sont respectivement :

- les vaisseaux coronaires épicardiques où règne un régime pulsé et dont l'étude est permise par l'utilisation de deux paramètres et deux seulement qui sont le débit et la pression [25] ;
- le système veineux où l'on peut mesurer aussi débit et pression.

Pour explorer cette boîte noire, des mesures de débit et de pression au point d'entrée et au point de sortie du système sont requises. **Débit et pression** sont reliés par la loi de Poiseuille qui précise la notion de **résistance (R)**. La loi de Poiseuille : $R = \Delta P/Q$ relie donc les pressions (ΔP : différence de pressions) aux débits (**Q**) et précise la notion de barrage. ΔP représente soit une perte de charge si le débit est constant, soit une pression motrice efficace si la résistance est stable. Cette loi s'applique à un tube rigide, à un écoulement permanent et laminaire, et enfin à un fluide newtonien. Les vaisseaux épicardiques et coronaires ne sont pas rigides, l'écoulement est pulsé et non permanent, le plus souvent laminaire mais quelquefois turbulent, surtout dans le cadre des sténoses coronaires épicardiques, et enfin le sang n'est pas un fluide newtonien puisque sa viscosité varie en fonction de la vitesse. Il s'agit de restrictions certaines mais acceptables en pratique.

Cette loi de Poiseuille qui relie une pression à un débit est exprimée sous la forme de courbes où les pressions sont en abscisse et le débit coronaire (ou flux) en ordonnée. La droite qui relie ces deux paramètres est régie par l'équation $y = ax$, où **a** est le coefficient directeur. Ici l'équation s'écrit $\mathbf{Q = 1/R \times P}$, où Q est le débit, R la résistance et P la pression ; le coefficient directeur de cette droite est donc **1/R** (c'est-à-dire la conductance). La conductance relie donc d'une manière linéaire pressions et débits lorsque les résistances sont constantes. Il y a donc proportionnalité et linéarité entre pressions et débits.

La circulation coronaire, exprimée au moyen de la formule de Poiseuille, voit son débit égal au quotient entre la différence de pression aortique et du sinus coronaire (pression motrice efficace) et la somme des résistances montées en série tout au long du lit coronaire :

$$Q_c = \frac{\Delta P}{R} = \frac{Pa - Psc}{(R1 + R2 + R3) \pm R4}$$

Avec :

- Qc : débit coronaire, P : pression, R : résistance, Pa : pression aortique, Psc : pression au sinus coronaire, R1 : résistance due à la viscosité, qui dépendent principalement des caractéristiques rhéologiques et géométriques du système vasculaire ;
- **R2** : résistance autorégulée régie par la vasomotricité et ajustée suivant les besoins du métabolisme myocardique ou par les efférences neurogènes (vasomotricité) ;
- **R3** : résistance due à la compression myocardique (minimale en diastole, maximale en systole) ;
- **± R4** : résistance épicardique induite par des sténoses coronaires athéroscléreuses.

L'étude de la pression aortique moyenne et des débits coronaires droit et gauche montre d'une part que la circulation coronaire est phasique, et que d'autre part les variations de pressions et de débits coronaires droits sont homothétiques, c'est-à-dire que le flux coronaire droit présente des variations de phase semblables et parallèles à celles de la pression aortique moyenne. La masse du ventricule droit est en effet négligeable. Ce flux est donc déterminé par la pression motrice efficace (***driving force***) 1/R et les relations sont linéaires.

Le flux coronaire gauche est quant à lui non proportionnel et non homothétique à la pression aortique moyenne. Il n'y a donc plus de linéarité et c'est en **amplitude de phase** que s'exprime la différence. La compression systolique d'origine myocardique joue un rôle fondamental proportionnel à la masse du ventricule gauche. Cette variation de résistance est variable avec le temps, il faut donc parler d'**impédance coronaire**.

On s'aperçoit progressivement de la complexité du système et de l'aspect très restrictif de l'étude de la circulation coronaire lorsqu'on l'aborde uniquement par l'aspect résistif.

La complexité hémodynamique de la circulation coronaire a été étudiée par de très nombreuses équipes et le modèle flux-pression coronaire est régi actuellement par au moins **quatre concepts** fondamentaux énoncés par Klocke et al. [25].

Concept de la chute d'eau : *vascular waterfall*

Dans ce concept proposé par Bellamy, la relation instantanée flux-pression montre que l'intersection de la relation avec l'axe des pressions est plus grande que la pression de l'oreillette droite [26]. Cette pression est appelée pression à flux nul ou *zero flow pressure*. Lorsqu'il existe un gradient de pressions artériel et veineux, le flux est directement linéaire avec intersection au zéro lorsqu'il n'existe aucune compression extravasculaire. Lorsqu'il existe en revanche une compression myocardique (donc extravasculaire) tendant à collaber les artères (Pt : pression transmurale), on s'aperçoit que le débit n'apparaît que lorsque le gradient de pression $P_{aortique} - P_{veineuse}$ est supérieur à cette fameuse pression transmurale Pt. Cette contre-pression nécessaire à l'ouverture du système, ouverture comparée à la « chute d'eau » ou « fontaine », est appelée pression pour flux nul.

Des expérimentations animales sur chien à thorax ouvert anesthésié ont montré que lorsque le cœur était arrêté, la relation entre pression de perfusion et flux coronaire était directement linéaire avec une intersection avec l'axe des pressions nettement supérieure et différente de zéro. Quand le cœur est battant, la courbe est différente : d'une part il y a déplacement de cette courbe vers un régime de pressions supérieur, et du fait de l'apparition obligatoire de la compression myocardique, la courbe n'est plus linéaire pour des pressions de remplissage inférieures aux pressions systoliques. La courbe est donc curvilinéaire et le flux diminue d'autant plus que la pression vasculaire est inférieure à la pression locale intramyocardique. C'est ainsi qu'il a été observé un gradient de pression entre les couches épicardiques et endocardiques de telle manière que les pressions intravasculaires diminuent des couches sous-épicardiques aux couches sous-endocardiques et, qu'à l'opposé, les pressions extravasculaires ou myocardiques augmentent des couches sous-épicardiques aux couches sous-endocardiques.

Quand les pressions de perfusion sont supérieures à la pression ventriculaire gauche, la courbe redevient linéaire. Le concept du *vascular waterfall* permet de comprendre les différentes répercutions qui existent lors d'une diminution du flux coronaire.

Concept de la pompe myocardique : *intramyocardial pump*

Il a été développé par Marcus [27]. Ici, le flux veineux coronaire s'avère systolique ; après arrêt du flux artériel d'entrée, il existe pendant un temps encore prolongé la persistance du flux veineux. Le myocarde s'avère être une véritable pompe capacitivement couplée à la circulation expliquant deux autres concepts : les variations phasiques du débit coronaire et le reflux coronaire systolique.

La circulation coronaire s'avère unique parce qu'elle perfuse un organe qui génère lui-même sa propre pression de perfusion par contraction myocardique. Cette contraction myocardique entraîne une compression intramyocardique phasique ou cyclique sur cette circulation.

Concept du reflux systolique : *systolic back flow*

Ce concept proposé par Spaan explique que lorsque la pression de remplissage est réduite, un contre-flux peut apparaître durant la systole en conséquence directe des effets compressifs extrinsèques intramyocardes [28].

Concept de réserve coronaire

On définit la **réserve coronaire**, ou plus exactement la **réserve de débit coronaire** ou réserve de résistance coronaire, comme la capacité qu'a la circulation coronaire d'augmenter son débit lors d'un stimulus (effort, occlusion artérielle coronaire, pharmacologie). Cette notion de réserve coronaire est souvent exprimée sous forme d'un concept.

L'expérimentation animale montre qu'après une occlusion coronaire de 20 secondes, il est observé par l'étude du débit de l'IVA, initialement à 80 mL/min, une réaction hyperhémique franche maximale et rapide. Il est intéressant de noter que le flux veineux, en opposition de phase comme cela a été décrit précédemment du fait de l'effet de pompe intramyocardique, ne s'annule pas malgré l'occlusion artérielle.

Mosher a évalué initialement cette réserve coronaire par l'étude sur l'animal en canulant l'artère coronaire gauche, permettant ainsi de régler la pression de perfusion tout en maintenant constante la pression aortique, donc la pression systolique ventriculaire gauche, le travail cardiaque, et la consommation en oxygène [29]. Le travail cardiaque et la consommation étant constants, on peut étudier les relations entre pressions de perfusion et débits. Ainsi, le débit à l'état basal s'avère autorégulé sur une fourchette de pressions allant aux environs de 70 à 130 mmHg (fig. 5.6).

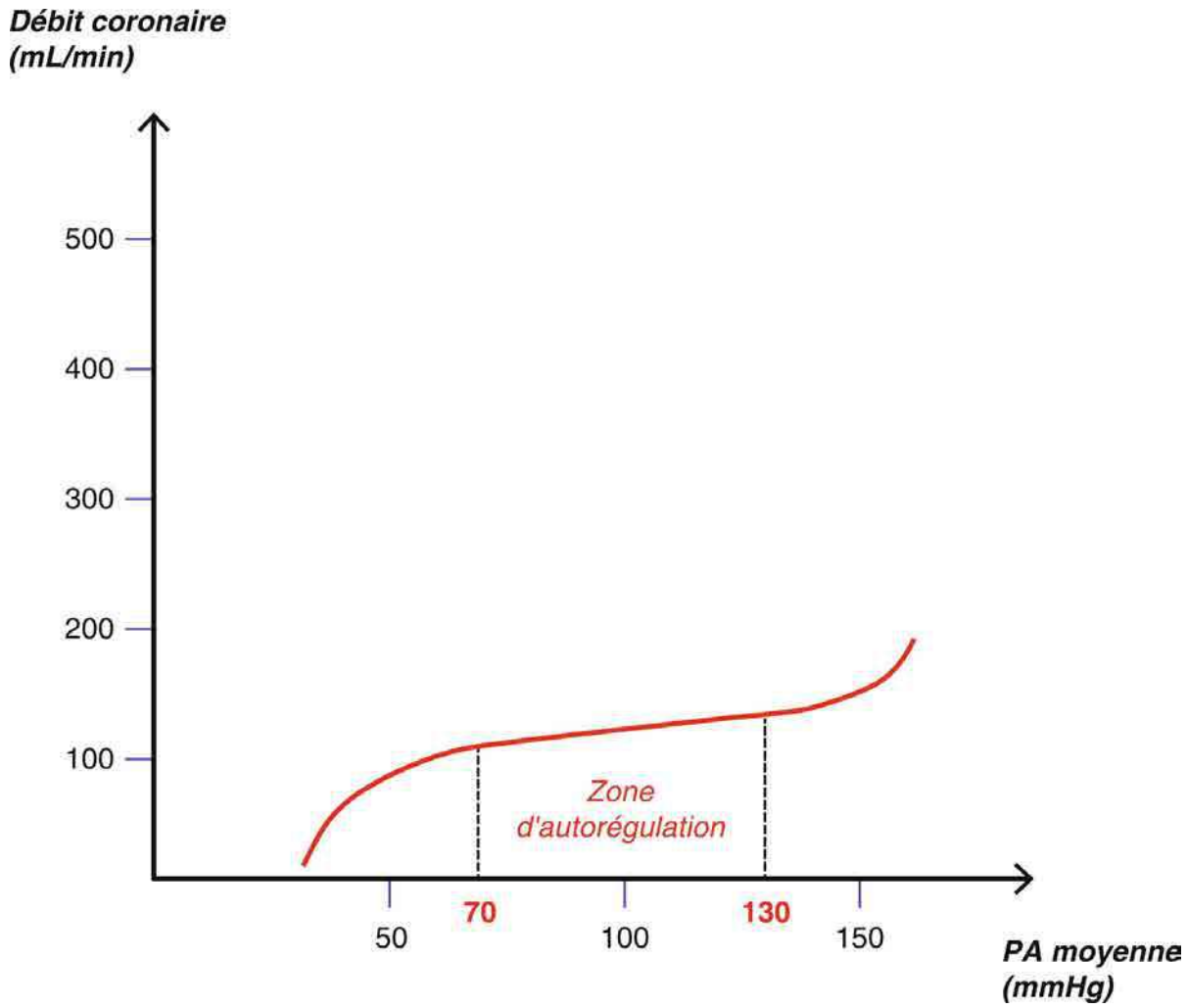


FIG. 5.6 Autorégulation du débit coronaire à l'état basal tant que les pressions moyennes de perfusion restent entre 70 et 130 mmHg.
PA : pression artérielle.

Cette autorégulation locale assurée par la vasomotricité artérielle est régie par des facteurs métaboliques et neurogènes.

Au moyen de cette expérimentation, la **vasodilatation maximale** déclenchée par la papavérine a permis d'obtenir une relation linéaire entre pression et flux. **La différence des deux courbes (autorégulée et sous vasodilatation) permet d'exprimer le concept de réserve coronaire** (fig. 5.7).

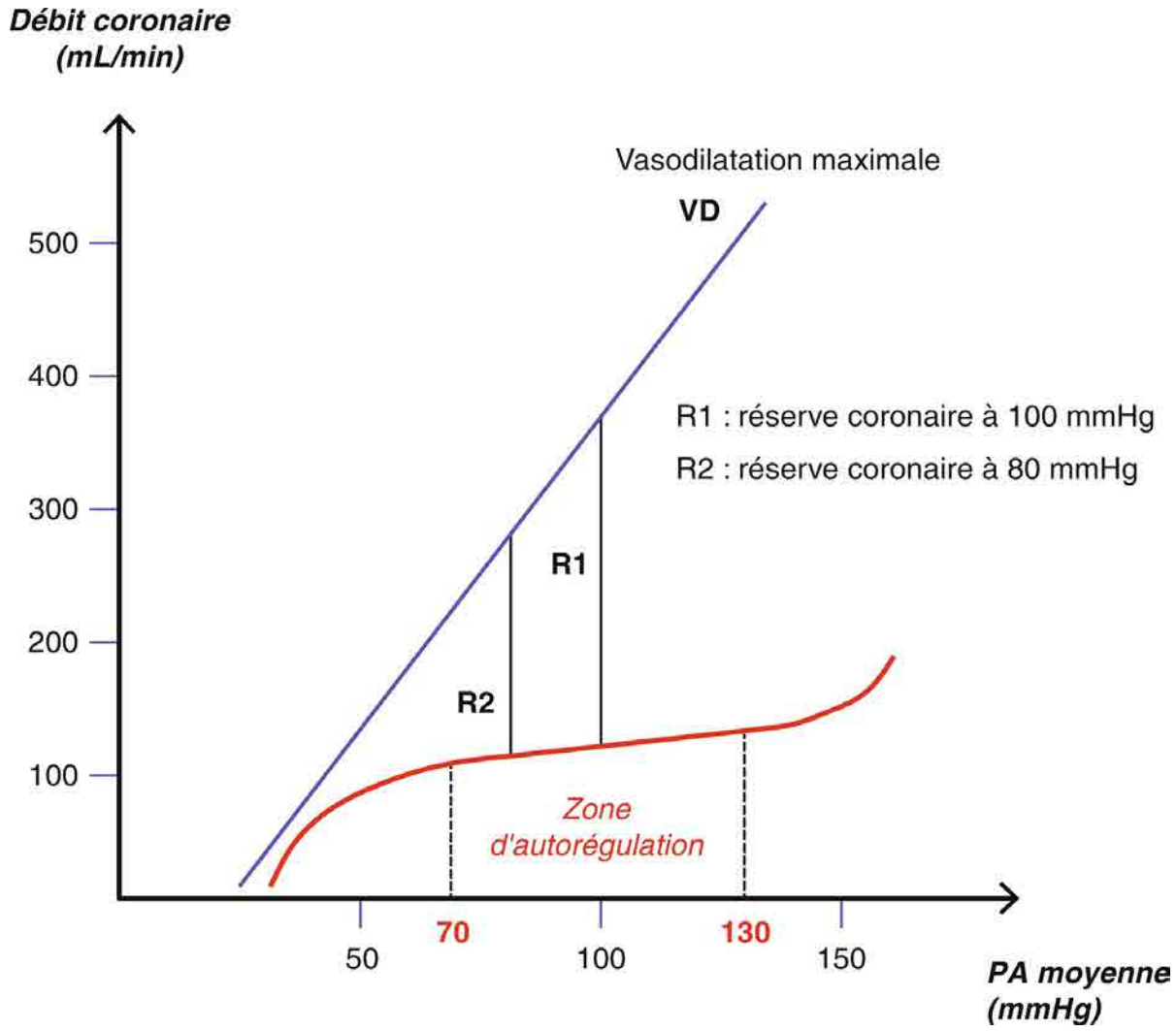


FIG. 5.7 **Relation linéaire entre pression et débit coronaire lors d'une vasodilatation maximale.** L'intégration des deux relations autorégulées à l'état basal et linéaire lors d'une vasodilatation permet de définir la notion de réserve de débit coronaire R. Dès lors, il est aisé de constater que l'expression de cette réserve est dépendante de la pression moyenne à laquelle elle est calculée. PA : pression artérielle.

L'analyse de la figure 5.7 montre que l'expression de cette réserve coronaire, ou plus exactement la valeur que prend une réserve coronaire, est directement dépendante de la pression de perfusion.

Deux types de variation de réserve coronaire peuvent alors exister :

- la première par **augmentation du régime autorégulé des pressions**, comme cela se voit dans les hypertrophies ventriculaires gauches, les anémies, les hypercontractilités. Ici, par surélévation du flux basal, la réserve coronaire peut être artificiellement réduite ; mais suivant la pression de perfusion, cette réserve coronaire, bien que le cœur soit pathologique, peut apparaître normale, voire augmentée (fig. 5.8) ;

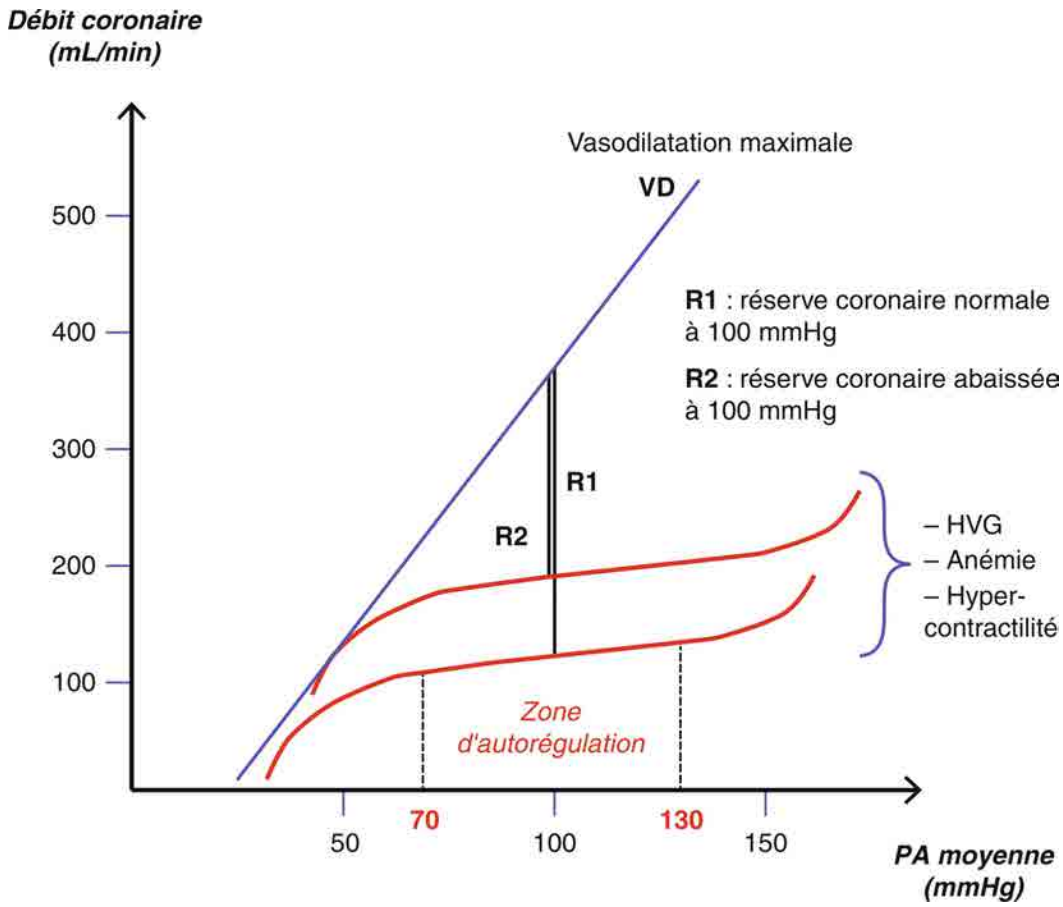


FIG. 5.8 **Relation linéaire entre pression et débit coronaire lors d'une vasodilatation maximale avec les effets d'une augmentation du régime autorégulé.**
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; PA : pression artérielle.

- la seconde manière par **réduction de la pente de vasodilatation maximale**, la réserve coronaire est réduite. Cela se voit dans les coronaropathies, la tachycardie, l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, l'hypercontractilité et la polycythémie. Ici, il n'y a relativement peu d'ambiguïté, la réserve coronaire est toujours abaissée (fig. 5.9).

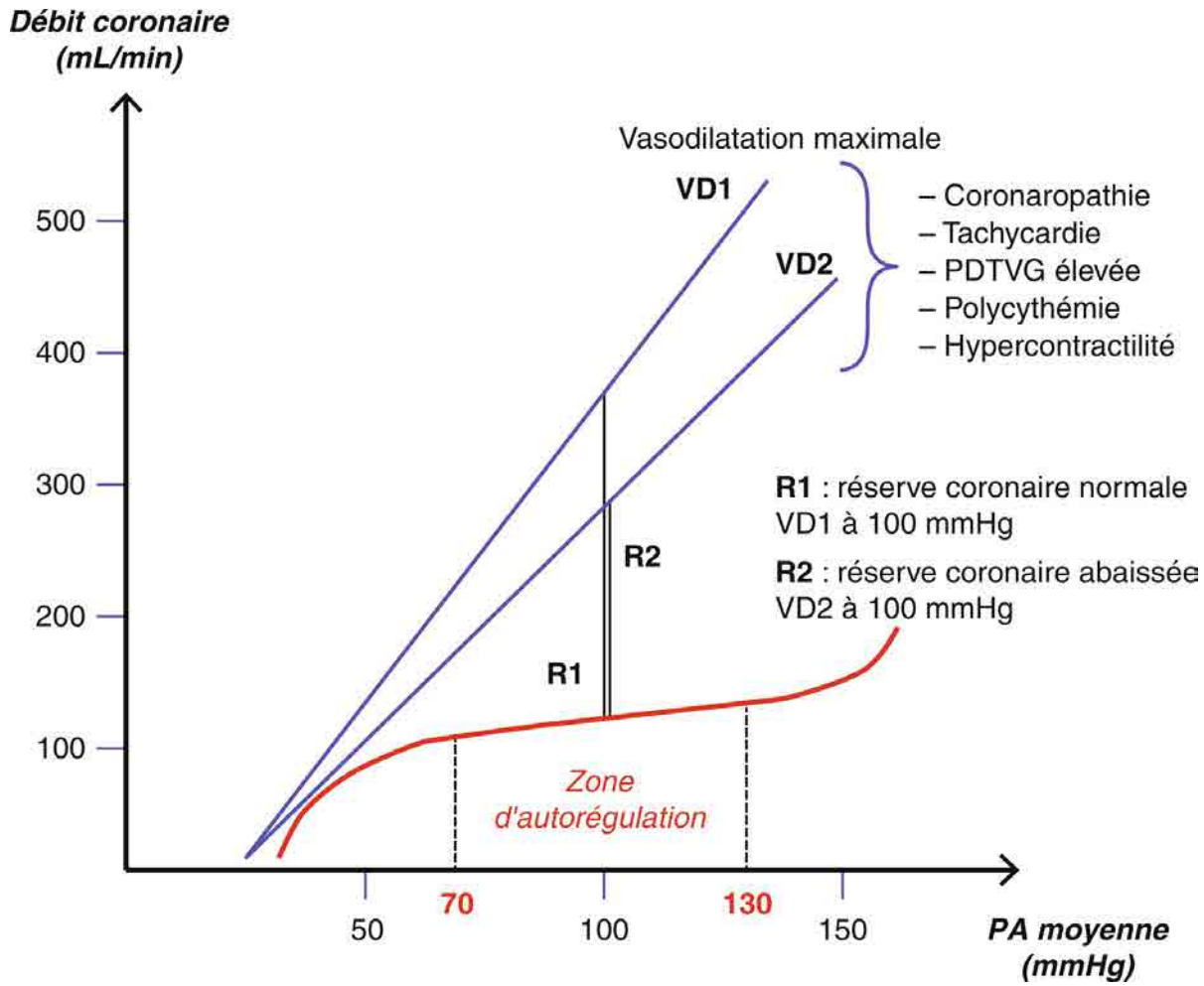


FIG. 5.9 Relation linéaire entre pression et débit coronaire lors d'une vasodilatation maximale avec les effets d'une réduction de cette pente.
PA : pression artérielle ; PTDVG : pression télédiastolique du ventricule gauche.

Se pose le problème de l'expression de la réserve coronaire (RC). Trois solutions sont envisageables :

- rapport du débit maximal sur le débit basal, c'est l'expression relative des débits, forme habituellement utilisée pour l'expression de la réserve coronaire sous la forme d'un ratio ;
- rapport de la variation des débits (basal à maximal) sur le débit basal, cette expression traduit l'incrémentation des débits ;
- expression absolue des débits en mL/m ou mL/min/100 g de myocarde, nous avons vu que la réserve coronaire est directement liée à la masse myocarde.

Ainsi, pour un débit basal à 80 mL/min et un débit d'hyperhémie à 400 mL/min, la première expression donne un ratio de 5:1, la deuxième un ratio à 4:1, la troisième exprime les valeurs absolues. Une réaction hyperhémique peut être obtenue par occlusion coronaire (RC = 5,5 à 6,5), après injection de dipyridamole (RC = 3 à 5), mais aussi avec papavérine IC (RC = 3 à 5) adénosine (ATP), produit de contraste (RC = 2,5), exercice (RC = 2 à 3,9), *pacing* (RC = 2,5) [30].

L'étude de la réserve coronaire constitue une méthode d'évaluation des pathologies affectant les gros troncs épicardiques coronaires (vaisseaux de conductance) aussi bien que la microcirculation coronaire (vaisseaux de résistance). Elle nécessite, de même que son appréciation une connaissance précise de la circulation coronaire et des nombreux problèmes qu'elle engendre [31]. L'utilisation actuelle des guides de pression intracoronaire permet de déterminer la perte de charge induite par une sténose épicardique lorsque les résistances myocardiques sont minimisées (FFR). Il est possible actuellement d'évaluer l'indice de résistance myocardique (IMR) en accédant à la mesure du débit coronaire. La réserve coronaire RC est égale à FFR + IMR.

Thrombose coronaire sur artère native et sur endoprothèse

Gérard Helft

Thrombose coronaire sur artère native

Rôle de la thrombose dans la genèse des accidents coronaires aigus

L'association entre un infarctus du myocarde et une occlusion thrombotique coronaire a été décrite pour la première fois en 1912 par Herrick. Dans les années quarante, des observations histologiques ont montré le rôle essentiel de l'incorporation des thrombus dans la croissance des plaques d'athérome. Puis, dans les années quatre-vingt, les études angiographiques coronaires ont démontré que la grande majorité des accidents coronaires aigus liés à l'athérosclérose était provoquée par la formation d'un thrombus au contact d'une plaque [32]. Les études autopsiques et angioscopiques ont définitivement confirmé cette théorie. On sait aujourd'hui que les SCA ou syndromes coronariens aigus (*cf. infra* Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST et Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST) partagent un substrat anatomique commun. L'ensemble des données histopathologiques, d'imagerie coronaire (angiographie, angioscopie, échographie et OCT) et biologiques a montré que le mécanisme physiopathologique sous-jacent aux syndromes coronaires aigus est soit la rupture, soit l'érosion d'une plaque d'athérosclérose coronaire au niveau de laquelle survient un thrombus éventuellement occlusif avec d'éventuels phénomènes d'embolisation distale surajoutés [33, 34].

La survenue d'une thrombose aiguë entraîne une insuffisance coronarienne aiguë responsable d'une diminution, voire d'une abolition de l'apport en oxygène au myocarde irrigué par l'artère en cause, responsable de l'ischémie et/ou de la nécrose myocardique.

Rupture de plaque

On sait que l'athérosclérose n'est pas un processus continu mais une pathologie qui alterne des phases de stabilité et d'instabilité [33, 34]. Les changements de la symptomatologie sont liés soit à une évolution de la plaque d'athérosclérose qui augmente en taille, soit à une rupture de plaque compliquée de thrombose. Cette rupture de plaque qui est soudaine et imprévisible résulte d'un phénomène multifactoriel lié à des facteurs extrinsèques (telles des forces mécaniques de cisaillement) et des facteurs intrinsèques au premier rang desquels se trouve la composition de la plaque (fig. 5.10). Une plaque est d'autant plus vulnérable, c'est-à-dire susceptible de se rompre, qu'elle possède un noyau lipidique important, une densité faible de cellules musculaires lisses, un substrat inflammatoire important et une chape fibreuse fine [34]. Le noyau lipidique forme une masse cellulaire à l'intérieur de la matrice de collagène de la plaque. Après la mort cellulaire de ses éléments lipidiques, il y a également dissolution du collagène par l'action de métalloprotéinases. Le noyau lipidique des plaques susceptibles de se rompre possède une concentration élevée en esters de cholestérol avec une proportion élevée d'acides gras poly-insaturés. Une proportion plus faible d'acides gras poly-insaturés existe au bord des plaques. L'importance et la proportion relative des différents acides gras pourraient influencer la formation du thrombus fibrinoplaquettaire. Si la rupture de plaque est la cause la plus fréquente de thrombus coronaire il faut savoir que la rupture de plaque n'entraîne pas systématiquement la formation d'un thrombus [35] et que la rupture peut cicatriser sans avoir entraîné de thrombus détectable [36].

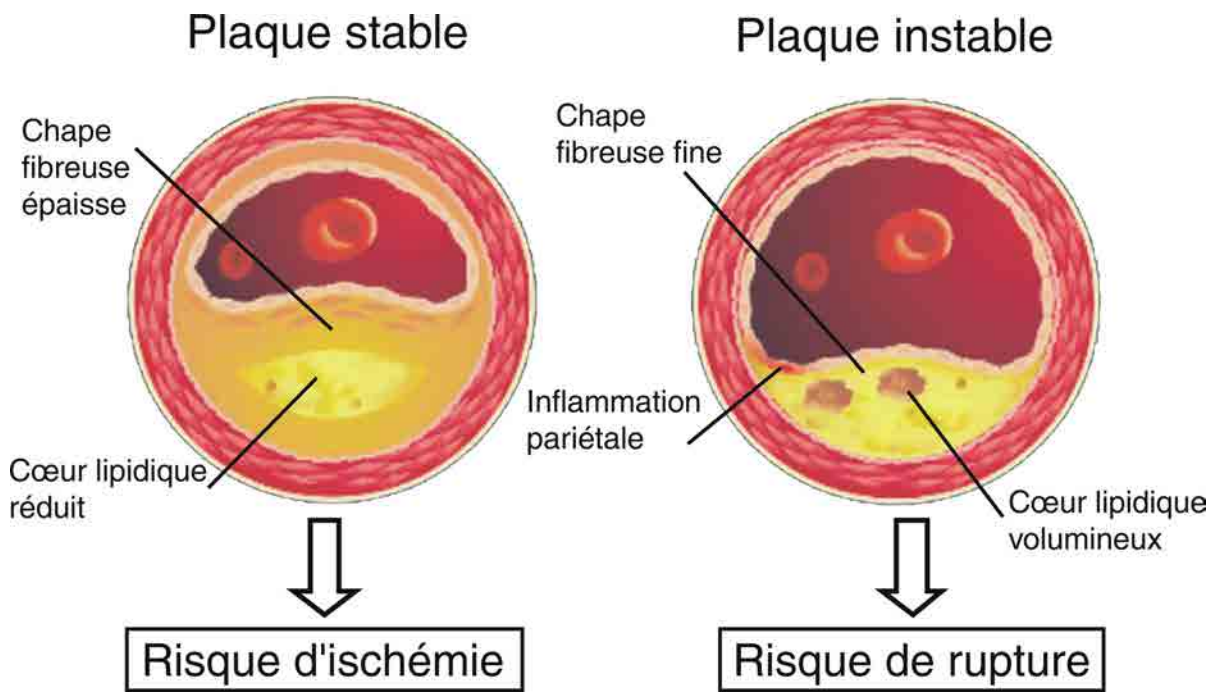


FIG. 5.10 La gravité de l'athérosclérose est essentiellement liée au risque d'accident aigu dont l'origine est pratiquement toujours la rupture ou l'érosion d'une plaque instable.
Deux types de plaque sont représentés, l'une avec les éléments favorisant la rupture (à droite) en dépit de son caractère non serré. Il ne faut cependant pas se méprendre, une lésion serrée est un élément supplémentaire favorisant la rupture de plaque, toutes choses égales par ailleurs.

Érosion de plaque

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (traitements antihypertenseurs, statines, arrêt du tabac notamment) a certainement diminué la prévalence des plaques vulnérables au cours des dernières décennies. Mais il existe d'autres mécanismes entraînant une thrombose coronaire tels que l'érosion superficielle de la plaque. Des données récentes montrent qu'environ 70 % des lésions de patients présentant un SCA avec sus-décalage du segment ST comprennent une rupture de plaque, celle-ci n'étant retrouvée que dans moins de la moitié des lésions entraînant un SCA sans sus-décalage du segment ST [37]. L'érosion est même la cause la plus fréquente de thrombose coronaire chez la femme de moins de 50 ans souffrant d'un SCA. Les plaques présentant une érosion sont pauvres en cellules inflammatoires, moins chargées de lipides et dépourvues de zone nécrotique dans la moitié des cas. L'érosion de plaque est favorisée par la mort de cellules endothéliales par apoptose. Les acteurs moléculaires favorisant la dysfonction endothéliale sont progressivement identifiés, ainsi que le rôle des leucocytes et la responsabilité des mastocytes qui pourraient induire l'apoptose des cellules endothéliales par les métalloprotéinases notamment. Un faisceau d'arguments existe en faveur de l'implication du contenu leucocytaire dans la responsabilité de l'érosion et de la thrombogénicité des plaques. Une tendance se dessine pour essayer d'individualiser le traitement des SCA selon le mécanisme thrombotique du SCA par rupture ou érosion [38].

Identification des plaques vulnérables

La prévalence des plaques d'athérosclérose et l'incidence des SCA justifient la tentative d'identification des plaques vulnérables dans la population. Il est clair que cette identification est difficile, que les grands espoirs mis dans l'IRM il y a déjà une vingtaine d'années ont été déçus mais que les nouvelles technologies, et surtout leur raffinement, suscitent à juste titre la poursuite des recherches dans ce domaine.

Thrombose de stent

L'introduction des stents coronaires a permis d'améliorer considérablement la sécurité et l'efficacité des angioplasties coronaires. Mais la thrombose de stent a été reconnue dès le début comme une complication

potentielle grave justifiant des améliorations du traitement pharmacologique associé, de la technique d'implantation du stent et du matériel implanté pour réduire la survenue de cette complication potentiellement mortelle.

Le tableau 5.3 précise d'une part la définition de la thrombose de stent qui peut être soit certaine, soit probable, soit possible, et d'autre part rappelle le qualificatif temporel permettant de préciser sa date de survenue précoce, tardive ou très tardive.

Tableau 5.3

Définition de la thrombose de stent selon l'ARC (*Academic Research Consortium*).

Niveau de certitude	Temporalité
Certaine Confirmation angiographique ou autopsique : – d'une occlusion thrombotique partielle – ou complète au niveau du stent **Et** au moins l'un des critères suivants : – symptôme d'ischémie aiguë – modification ECG ischémique – élévation de biomarqueurs cardiaques	**Précoce** Aiguë (< 24 heures) Subaiguë (entre 24 et 30 jours)
Probable Tout décès inexpliqué dans les 30 jours suivant l'implantation du stent Tout infarctus en rapport avec une ischémie : – documentée dans le territoire du stent – sans confirmation angiographique ni autre cause évidente	**Tardive** Entre 31 jours et 1 an
Possible Tout décès inexpliqué au-delà de 30 jours	**Très tardive** Au-delà d'un an

Historique

Les premières implantations de stent se sont compliquées d'une thrombose chez environ un quart des patients. L'association aspirine – antivitamine K a ensuite permis de diminuer ce risque de thrombose entre 6 et 11 %, au prix cependant d'un taux de complications hémorragiques d'environ 10 %. L'optimisation du déploiement du stent par de hautes pressions d'inflation d'une part, et l'utilisation de la ticlopidine avant l'intervention d'autre part ont permis de diminuer le risque de thrombose à 6 mois entre 1 et 2 %. Depuis, la base du traitement antiagrégant plaquettaire repose sur l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire associant de l'aspirine à une faible dose et un antiagrégant plaquettaire anti-$P2Y_{12}$. Le premier anti-$P2Y_{12}$ utilisé a été la ticlopidine [39] puis le clopidogrel l'a remplacée (grâce à une très bonne tolérance hématologique, contrairement à la ticlopidine), et plus récemment le ticagrélor et le prasugrel ont été mis à la disposition des cardiologues interventionnels. Le ticagrélor et le prasugrel ont démontré que l'utilisation de l'un ou de l'autre, en association à de l'aspirine faibles doses, permettait de diminuer la fréquence des thromboses de stent par rapport à l'utilisation de clopidogrel dans les syndromes coronaires aigus.

Entre 2004 et 2007, la description de la survenue de thromboses de stent très tardives, c'est-à-dire au-delà d'un an, dans des stents actifs de 1re génération, a occasionné une grande frayeur qui a motivé la prolongation de la durée de la bi-antiagrégation plaquettaire prescrite au décours de l'implantation des stents actifs. Certains experts ont même préconisé une bi-antiagrégation plaquettaire au très long cours. Depuis, de très nombreuses études se sont intéressées à la durée optimale de la bi-antiagrégation plaquettaire après mise en place d'un stent actif. Les recommandations les plus récentes de l'ESC en 2017 préconisent actuellement, en l'absence de risque de saignement élevé, une bithérapie antiagrégante de 6 mois suivant l'implantation d'un stent actif dans la maladie coronaire stable (classe IA) et une bithérapie de 12 mois en cas d'implantation d'un stent dans le cadre d'un syndrome coronaire aigu [40]. La poursuite de la bithérapie au-delà peut être envisagée chez certains patients, en particulier ceux présentant un antécédent d'infarctus et un risque thrombotique jugé plus élevé que leur risque hémorragique. *A contrario*, si le risque

hémorragique est très élevé, une durée très courte de bithérapie antiagrégante, de 4 semaines seulement, est envisageable dans la maladie coronaire stable.

Physiopathologie

Une multitude de mécanismes peut entraîner une thrombose de stent. Des facteurs liés au patient, d'autres liés à la lésion traitée, d'autres à la procédure interventionnelle ou à des facteurs post-procéduraux sont associés à une thrombose de stent. Ces facteurs sont résumés dans le tableau 5.4. Les mécanismes physiopathologiques qui prédisposent à la thrombose de stent sont :

1. l'exposition de sang avant la ré-endothélialisation du stent, à des facteurs sous-endothéliaux prothrombotiques, aux mailles du stent et/ou au polymère, ce qui peut provoquer une activation de la voie extrinsèque de la coagulation ;
2. un flux sanguin ralenti persistant au niveau du stent implanté et des anomalies des forces de cisaillement du flux sanguin pouvant mener à l'activation de la voie intrinsèque ;
3. une inhibition pharmacologique insuffisante de l'activation plaquettaire (notamment en cas d'arrêt prématuré de la bithérapie) ;
4. la présence d'un état prothrombotique systémique.

Tableau 5.4

Facteurs prédictifs de thrombose de stent précoce, tardive et très tardive.

	Thrombose de stent précoce	Thrombose de stent tardive et très tardive
Patient	Non-adhésion à bithérapie antiagrégante SCA Diabète Néoplasie Insuffisance cardiaque Artérite oblitérante des membres inférieurs Thrombocytose Polymorphismes génétiques	Tabagisme SCA ST + Non-adhérence à bithérapie antiagrégante Insuffisance rénale
Lésion	Bifurcation Thrombus préexistant Diamètre du vaisseau Longueur de la lésion Greffon saphène interventriculaire antérieure	Endothélialisation incomplète du stent Greffon saphène IVA
Procédure	Sous-dimensionnement du diamètre du stent Sous-expansion du stent Mal-apposition du stent Dissection résiduelle Longueur du stent Absence de thiénopyridine préprocédure	Chevauchement de stents
Post-procédure	Interruption du traitement antiagrégant	Absence de thiénopyridine préprocédure Mal-apposition secondaire de stent

IVA : interventriculaire antérieure ; SCA : syndrome coronarien aigu.

Une méta-analyse incluant plus de 220 000 patients et plus de 4 000 thromboses de stent a rapporté que le facteur de risque le plus fréquemment rencontré est l'arrêt prématuré de la bithérapie antiagrégante plaquettaire, l'étendue de la maladie coronaire et la longueur des stents implantés [41].

Thrombose de stent précoce

Quand la thrombose de stent survient dans les 30 jours suivant l'implantation (thrombose précoce), ce sont les facteurs techniques et procéduraux qui interviennent essentiellement. Les causes invoquées sont souvent la mauvaise expansion du stent et sa mal-apposition. Un résultat suboptimal (un flux sanguin ralenti, une dissection résiduelle, un diamètre final suboptimal) est également associé à une incidence élevée de thrombose de stent. Le stent n'étant pas encore réendothélialisé, l'inhibition plaquettaire est fondamentale et, *a contrario*, l'arrêt de la bithérapie à cette période peut être catastrophique.

Thrombose de stent tardive et très tardive

Une couverture endothéliale retardée du stent, un dépôt de fibrine persistant et une inflammation persistante du vaisseau sont associés à la survenue d'une thrombose de stent tardive ou très tardive. La ré-endothélialisation retardée est due à l'effet défavorable de la drogue antiproliférative destinée à inhiber l'hyperplasie intimale en ciblant les cellules musculaires lisses. Une mal-apposition du stent tardive, dite secondaire ou acquise, liée à un remodelage positif de l'artère vers l'extérieur entraînant une mauvaise apposition secondaire tardive des mailles du stent, peut également être en cause. La formation de nouvelles plaques d'athérosclérose à l'intérieur du stent est un autre mécanisme causal. Enfin, le stent pourrait dans certains cas favoriser des réactions d'hypersensibilité menant à une inflammation et une thrombose [42].

Incidence

Avec les stents actifs de 1re génération (Cypher™ et Taxus™), l'incidence des thromboses très tardives demeurait constante, de l'ordre de 1,3 % par an, sans évidence de l'obtention d'un plateau [43]. L'amélioration constante de la technologie des stents a permis d'améliorer les résultats cliniques chez les patients bénéficiant de procédures coronaires interventionnelles de plus en plus complexes. Parmi les stents actuellement largement utilisés, sont les stents dont l'armature est faite de cobalt-chrome ou de platine-chrome recouverts de substances antiprolifératives telles que l'évérolimus. Ces stents ont démontré donner de meilleurs résultats en termes de survenue secondaire d'infarctus et de thrombose de stent en comparaison aux stents actifs de 1re génération et notamment ceux recouverts de paclitaxel. L'incidence des thromboses de stent certaines ou probables est actuellement très basse à 12 mois dans des études de la vie réelle sur des patients aux lésions tout-venant, y compris complexes, et inférieure à 1 %, entre 0,5 et 0,8 % [44]. Les données à plus long terme, qui sont bien entendu très importantes, sont également rassurantes. Les résultats à 5 ans d'une des études RESOLUTE, comparant des stents à l'évérolimus et au zotarolimus, ne montrent pas de différence entre les deux types de stent en termes d'incidence de la thrombose de stent qui est de 1,8 *versus* 2,8 % (p = 0,12) [45].

Pour s'affranchir des inconvénients du polymère et de la structure métallique elle-même, des stents révolutionnaires sans polymère et bioabsorbables (ou biodégradables) ont été élaborés avec un succès initial qui a convaincu notamment la FDA en 2016. Malheureusement, les signaux initiaux défavorables concernant la survenue de thrombose de stent se sont confirmés dans plusieurs études et méta-analyses et ont mené au retrait du stent par la compagnie Abbott Vascular [46]. D'autres stents bioabsorbables sont en cours d'élaboration et/ou d'études, leur avenir reste ouvert et peut être prometteur.

Ischémie – Reperfusion myocardique

Thomas Bochaton, Michel Ovize

L'infarctus du myocarde correspond à une destruction ischémique du muscle cardiaque secondaire à l'obstruction d'une artère coronaire. En 2012, les cardiopathies ischémiques représentaient la première cause de mortalité dans le monde, avec une estimation de 7,4 millions de décès, soit 13,2 % de la mortalité totale. En France, l'incidence exacte des infarctus du myocarde est mal connue. Cependant, des estimations font état d'une fréquence de 2 500 cas par million d'habitants et par an. La mortalité à la phase aiguë demeure importante, comprise entre 1 et 10 % selon le type d'infarctus du myocarde et l'âge. Le traitement actuel repose sur une reperfusion précoce du myocarde ischémique. Mais bien que salvatrice, cette stratégie de reperfusion peut induire des lésions myocardiques surajoutées. Les lésions de reperfusion peuvent représenter jusqu'à 30 % de l'infarctus total. Elles constituent donc une cible thérapeutique afin de diminuer la taille des infarctus du myocarde.

Ischémie

L'ischémie correspond à une inadéquation entre les apports en oxygène et en nutriments et les besoins d'un organe. L'ischémie myocardique survient principalement dans les situations où l'apport en oxygène du myocarde est diminué, en lien par exemple avec une sténose ou une occlusion coronaire. Les cas où l'ischémie est due à une augmentation des besoins (ex : tachycardies rapides) ne sont pas abordés ici. Si elle est prolongée, l'ischémie peut aboutir à une souffrance cellulaire pouvant entraîner la mort cellulaire.

Le pronostic du patient présentant un infarctus du myocarde est corrélé avec l'étendue de la taille de l'infarctus : plus l'infarctus est étendu, plus le pronostic est péjoratif. La taille de l'infarctus est elle-même fonction de ce que l'on appelle ses déterminants, soit : la durée de l'ischémie, l'étendue de la zone à risque, la présence et le débit des artères coronaires collatérales.

Déterminants

Durée de l'ischémie

La durée de l'ischémie est l'élément principal de la taille de l'infarctus. En effet, les dommages infligés aux cellules sont réversibles si la reperfusion a lieu précocement. Par exemple, il est admis chez le chien qu'une ischémie inférieure à 20 minutes n'entraîne pas de lésion irréversible [47]. Ainsi, les conséquences au sein du myocarde sont limitées. Lorsque l'ischémie se prolonge, les lésions cellulaires deviennent alors irréversibles, entraînant la mort cellulaire. Le myocarde s'infarcit progressivement de l'endocarde vers l'épicarde par un phénomène décrit en 1979 par Reimer et al. appelé *wavefront phenomenon* (littéralement, « phénomène de front d'onde ») (fig. 5.11) [48].

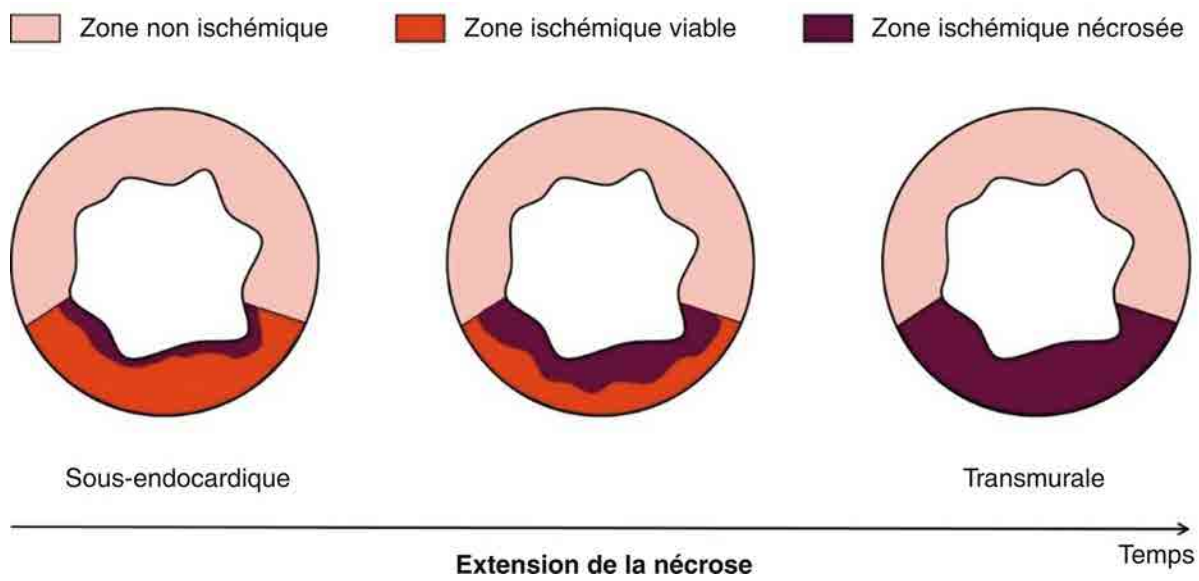


FIG. 5.11 ***Wavefront phenomenon***.
L'extension de la nécrose au sein de la zone ischémique suit une onde de progression depuis le sous-endocarde jusqu'à une lésion transmurale. La durée de l'ischémie est un déterminant majeur de cette progression.

Taille de la zone à risque

La taille de la zone à risque est l'autre élément majeur de la taille de l'infarctus. Elle correspond à la zone vascularisée par l'artère occluse (zone située en aval de l'occlusion). Pour une durée d'ischémie donnée, plus la zone à risque est importante, plus la zone nécrosée est étendue (fig. 5.12) [49].

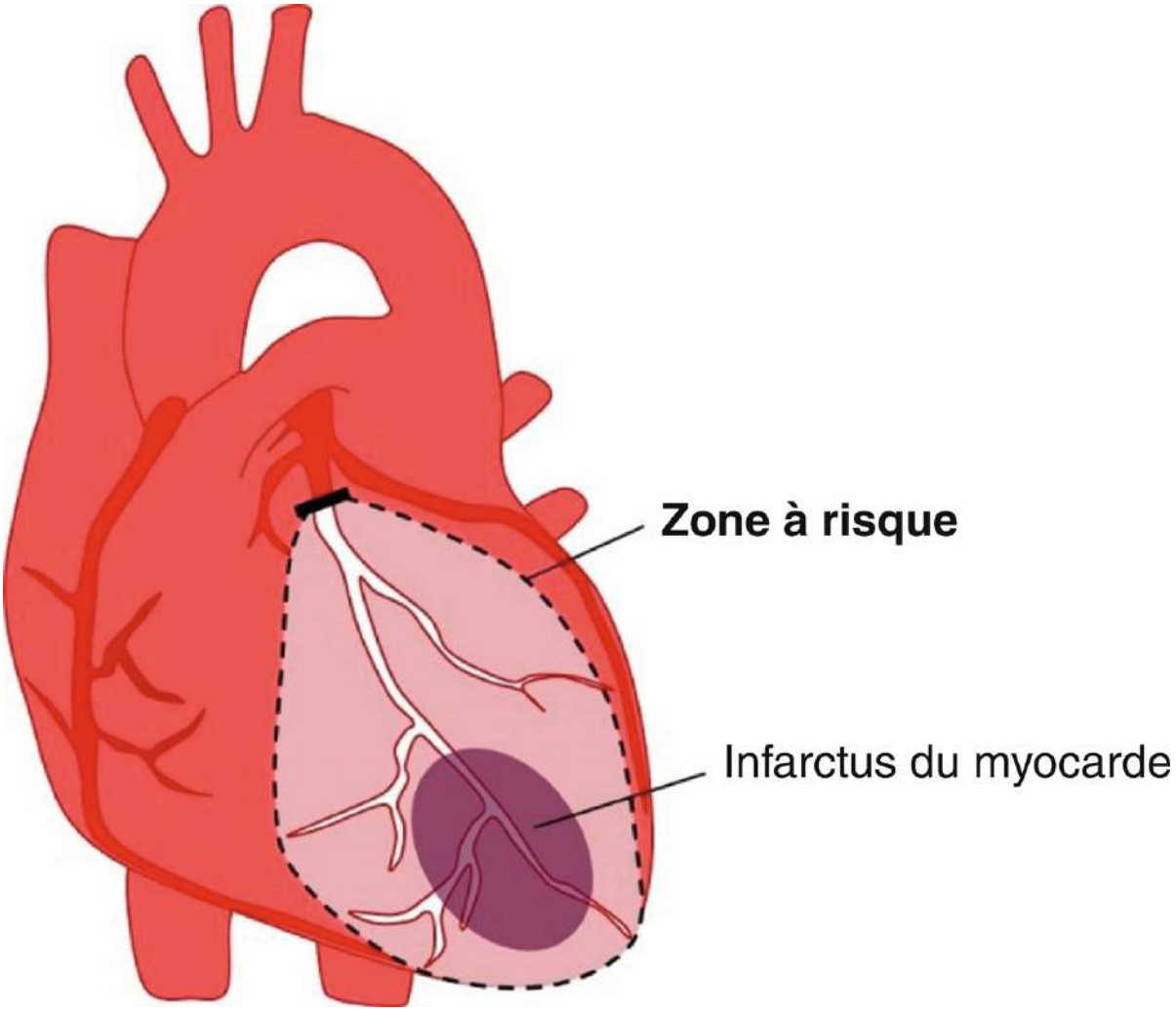


FIG. 5.12 **Zone à risque.**
La zone à risque est représentée en pointillé. Elle correspond à la zone vascularisée par l'artère occluse.

Débit coronaire collatéral

Il est défini comme le débit sanguin coronaire allant des zones non ischémiques voisines vers le territoire ischémique. Il s'agit en fait d'un système de suppléance entre les différentes artères et territoires coronaires. Par exemple, il se peut qu'en cas d'une occlusion complète de l'interventriculaire antérieure, il persiste un débit collatéral dans la paroi antérieure du VG parce qu'une collatérale née d'une branche de l'artère coronaire circonflexe a pris le relais de l'artère occluse. Cette collatéralité est variable selon les espèces : elle est par exemple quasi absente chez le porc alors qu'elle est présente chez le chien (index de flux collatéral ≈ 16 %) ou l'homme (index de flux collatéral ≈ 18 %). En plus d'être variable entre les espèces, cette collatéralité est variable entre les individus. Elle peut être en place dès la naissance de l'individu ou bien se développer au cours de la vie essentiellement sous l'effet d'épisodes itératifs d'ischémie et de divers facteurs de croissance tels que VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TGF-α (*Transforming Growth Factor* α) et TGF-β (*Transforming Growth Factor* β), GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*). En général, le débit coronaire collatéral est issu d'une vascularisation essentiellement épicardique. Plus le débit collatéral est élevé, plus la taille de l'infarctus est petite et inversement.

Conséquences physiopathologiques

Du fait de son activité contractile, le cœur nécessite un important apport énergétique, *via* la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Le cœur consomme au repos environ 10 % de l'oxygène de l'organisme, le métabolisme oxydatif permettant de produire plus d'ATP que la glycolyse anaérobie [50]. Dans des

conditions normoxiques, 95 % de l'ATP généré par le cœur sont issus de la phosphorylation oxydative, dans la mitochondrie [51]. Le cœur utilise 60 à 70 % de l'ATP pour générer sa contraction et 30 à 40 % de l'ATP pour faire fonctionner les pompes ioniques comme la calcium-ATPase au niveau du réticulum sarcoplasmique.

Lors de l'ischémie, la privation d'apports en oxygène et nutriments entraîne une série de changements métaboliques au sein du myocarde. On observe un arrêt de la phosphorylation oxydative, une dépolarisation de la membrane interne mitochondriale, une baisse de la production d'ATP et une inhibition de la contraction myocardique. Ce processus est exacerbé par le fonctionnement en mode reverse de la F_1F_0 ATPase (située sur la membrane interne de la mitochondrie) qui normalement synthétise de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (Pi). Le fonctionnement en mode inverse est enclenché pour maintenir le potentiel de membrane mitochondriale au prix d'une hydrolyse d'ATP.

La cellule ischémique dont la phosphorylation oxydative est ainsi arrêtée utilise alors la glycolyse anaérobie pour produire de l'ATP mais avec un rendement nettement moins important (2 ATP par molécule de glucose pour la glycolyse anaérobie *versus* 36 pour la glycolyse aérobie). L'activation de la glycolyse anaérobie aboutit à une accumulation de lactates et d'ions H^+ entraînant une acidification intracellulaire (baisse du pH) [52, 53]. L'activation de l'échangeur Na^+/H^+ limite l'acidification intracellulaire en extrudant les ions H^+ intracellulaires aux dépens d'une entrée d'ions Na^+. Cette surcharge cellulaire en Na^+ est exacerbée par l'arrêt du fonctionnement de la pompe $3Na^+/2K^+$-ATPase du fait du défaut de production d'ATP. L'augmentation de concentration intracellulaire de Na^+ active à son tour l'échangeur Na^+/Ca^{2+} qui extrude le Na^+ intracellulaire au prix d'une accumulation intracellulaire de Ca^{2+}. Ceci aboutit donc à une surcharge calcique intracellulaire qui joue un rôle important dans les mécanismes de mort cellulaire.

Reperfusion

Au cours de l'ischémie, la mort cellulaire dans la zone à risque se produit de manière temps-dépendante. La reperfusion doit donc être initiée le plus précocement possible afin de limiter l'extension de l'infarctus. Mais bien que salvatrice, cette reperfusion produit des effets collatéraux délétères ; elle peut engendrer elle-même des lésions myocardiques, que l'on appelle « lésions de reperfusion » (fig. 5.13) [57]. Le concept de lésions de reperfusion a été décrit pour la première fois par Jennings et al. en 1960 [47]. Il a émis l'hypothèse, sur un modèle canin, que la reperfusion s'accompagne d'une majoration du processus nécrotique suite à l'épisode ischémique. En 1977, Hearse et al. développaient le concept de « paradoxe de l'oxygène » en observant que la reperfusion sur cœur isolé de rat s'accompagnait d'une majoration des lésions myocardiques [55].

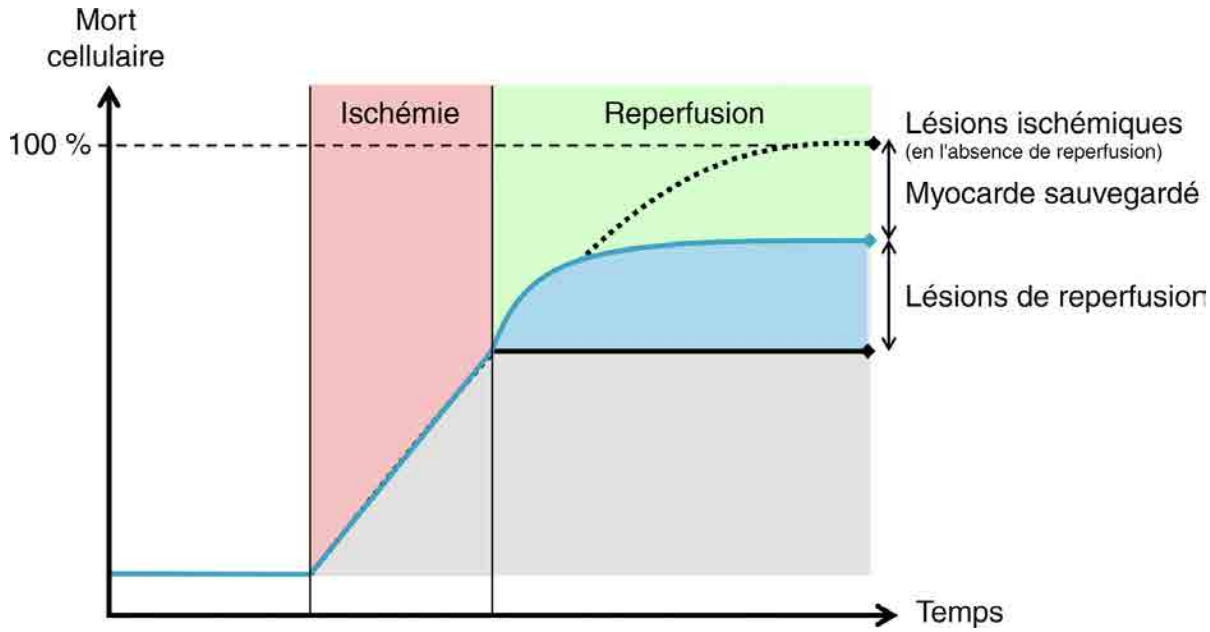


FIG. 5.13 **Concept de lésions de reperfusion.**
Au cours de l'ischémie apparaissent des lésions cellulaires irréversibles entraînant la mort des cellules dans la zone à risque et ceci, de manière temps-dépendante. En l'absence de reperfusion, les lésions ischémiques aboutissent à la nécrose cellulaire complète de la zone à risque (ligne en pointillé). La reperfusion stoppe le processus de nécrose cellulaire ischémique, mais à la phase précoce apparaissent des lésions supplémentaires, au-delà des lésions induites par l'ischémie. Ce sont les lésions de reperfusion. Adapté de [54].

Il est décrit quatre formes de lésions de reperfusion :

- les arythmies de reperfusion ;
- la sidération myocardique (*myocardial stunning*) ;
- les dommages vasculaires avec le phénomène de micro-obstruction vasculaire ou *no-reflow* ;
- la mort cellulaire liée à la reperfusion.

Les lésions de reperfusion sont un phénomène complexe et de nombreux processus pathologiques y contribuent.

Médiateurs des lésions de reperfusion myocardique

Au cours de la reperfusion, la phosphorylation oxydative mitochondriale redevient la principale source d'ATP avec une surutilisation des acides gras (80 à 90 % de la production d'ATP). La reprise de cette phosphorylation oxydative des acides gras semble participer au *myocardial stunning*.

Stress oxydatif ou paradoxe de l'oxygène

La reperfusion s'accompagne de la production massive de radicaux libres (ROS pour *Reactive Oxygen Species*). Le retour massif de l'oxygène dans un environnement jusque-là privé d'oxygène, couplé à la baisse d'ATP, favorise la production de ROS, notamment par augmentation de la fuite d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire. Le retour de l'oxygène entraîne par ailleurs l'oxydation de la xanthine et de l'hypoxanthine (accumulées au cours de l'hypoxie) par la xanthine-oxydase. La résultante de cette réaction est la production d'H_2O_2. Ces ROS altèrent les structures de la cellule à cause de leur réaction avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques et contribuent à provoquer la mort cellulaire. Le stress oxydant est une cible thérapeutique potentielle mais les effets bénéfiques des molécules antioxydantes retrouvés dans les modèles expérimentaux sur animal n'ont pas montré de bénéfice sur les études cliniques chez l'Homme.

Surcharge calcique intracellulaire

Le calcium commence à s'accumuler dans la cellule et plus particulièrement dans les mitochondries lors de la phase d'ischémie, avec une amplification lors de la phase de reperfusion. Ceci est dû à plusieurs paramètres dont l'altération de la membrane plasmique, la dysfonction du réticulum sarcoplasmique du fait du stress oxydant et la restauration des capacités de phosphorylation oxydative de la mitochondrie. La restauration des capacités oxydatives de la mitochondrie permet de recouvrer le potentiel de membrane mitochondrial, ce qui aboutit à l'entrée de calcium dans la mitochondrie déjà saturée en calcium. Lorsque suffisamment de calcium est entré dans la mitochondrie, il peut se produire l'ouverture du pore de transition mitochondrial. Des travaux expérimentaux ont suggéré que certains inhibiteurs des canaux calciques peuvent permettre de diminuer la taille d'infarctus ; mais les études cliniques se sont avérées négatives.

Normalisation rapide du pH intracellulaire

Au cours de l'ischémie myocardique apparaît une acidose avec chute du pH intracellulaire. Au cours de la reperfusion, le pH est rapidement ramené à son niveau physiologique, notamment par l'effet *wash-out* des lactates et l'activation de système de régulation (échangeur Na^+/H^+). Ce changement brutal de pH contribue à favoriser l'ouverture du pore de transition mitochondriale et induire la mort cellulaire. Une normalisation lente du pH au cours des premières minutes de la reperfusion est associée expérimentalement avec une diminution des lésions de reperfusion et une réduction de la taille finale de l'infarctus. Cette protection n'a cependant pas été retrouvée lors des études cliniques inhibant l'échangeur Na^+/H^+.

Rôle central du pore de transition mitochondrial

La mitochondrie est une cible majeure de la reperfusion. Elle est la source de dommages infligés à la cellule. En effet, la reperfusion altère les fonctions mitochondriales, notamment la chaîne respiratoire mitochondriale et induit l'ouverture d'un méga canal appelé pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTP). Il a été montré dans les années 1960 que de fortes concentrations de calcium étaient capables d'entraîner le gonflement mitochondrial (*swelling*). Ce gonflement mitochondrial peut être inhibé par la chélation du calcium. Il est dû à une perméabilisation de la membrane interne de la mitochondrie. Ce sont les travaux de Haworth et Hunter, puis de Crompton qui ont démontré que cette perméabilisation est due à l'ouverture d'un méga pore non spécifique ne laissant passer que les molécules d'un poids inférieur ou égal à 1,5 kDa [56]. De nombreux activateurs ou inhibiteurs ont été décrits. Il s'agit d'un canal de la membrane interne de la mitochondrie voltage-dépendant et de haute conductance. Les facteurs induisant son ouverture sont une déplétion en ATP, une production excessive de ROS, une accumulation de calcium dans la mitochondrie et une élévation de la concentration de phosphate inorganique. Un pH intracellulaire bas inhibe l'ouverture du PTP. Ces conditions sont réunies lors d'une ischémie prolongée suivie d'une réoxygénation. L'ouverture du PTP entraîne la perte de l'imperméabilité de la membrane interne de la mitochondrie et ainsi une chute du potentiel membranaire mitochondrial, ce qui majore la déplétion en ATP à cause du découplage de la phosphorylation oxydative. L'ouverture du PTP entraîne également le relargage depuis la mitochondrie vers le cytosol de facteurs pro-apoptotiques tels que le cytochrome c. Le calcium accumulé dans la mitochondrie au cours de l'ischémie est libéré dans le cytosol.

La structure moléculaire du PTP est l'objet de débats passionnés dans la littérature. Cependant, il apparaît consensuel que la cyclophiline D (CypD), une protéine chaperonne calcium-dépendante de la matrice mitochondriale d'environ 18 kDa, est impliquée dans la régulation du PTP et son activation induit l'activation du PTP et la mort cellulaire [57]. La CypD est la cible la cyclosporine A qui l'inhibe.

Rôle de l'inflammation

Au cours de la reperfusion, sont libérées par les cellules mortes ou en souffrance : des molécules « de danger » appelé DAMP (*Damage Associated Molecular Patterns*), des ROS, des cytokines et chimiokines qui activent le système immunitaire et la réponse inflammatoire. Les cellules immunitaires arrivent rapidement sur le site infarci avec une arrivée précoce des polynucléaires neutrophiles (PNN, dès les premières heures de la reperfusion) et des macrophages. Les PNN activés produisent et libèrent des ROS *via* la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH)-oxydase. Bien que ces ROS soient un mécanisme de défense de 1re ligne, un excès de leur production entraîne des effets délétères sur le remodelage ventriculaire avec en particulier un effet profibrotique *via* l'induction d'angiotensine 2. Les ROS dénaturent la structure des acides aminés, des protéines et des lipides à l'échelon cellulaire, entraînant une altération de leur fonction biologique et la mort cellulaire parfois sur des cardiomyocytes pourtant viables. Les PNN activés libèrent diverses substances contenues dans leurs granules dont certaines ont été impliquées dans les lésions

d'ischémie/reperfusion, dont : myéloperoxydase (MPO), sérine-protéases, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *Multiple Matrix Metalloproteinases* (MMP-8 et 9).

Les macrophages jouent un rôle capital dans cette réponse inflammatoire qui peut être divisée en deux phases qui se superposent :

- une phase précoce dans les 3-4 premiers jours (phase pro-inflammatoire avec macrophages de type M1) ;
- une phase plus tardive dans les 7-10 jours (phase anti-inflammatoire avec macrophages de type M2).

Les macrophages phagocytent les molécules toxiques, les cellules mortes, les débris cellulaires. Ils possèdent alors une activité protéolytique et produisent des interleukines pro-inflammatoires telles que l'IL-1α, l'IL-6 et le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-α [58]. Il est suggéré que les macrophages ont un rôle délétère et amplifient les lésions myocardiques. La phase tardive est quant à elle dominée par une phase anti-inflammatoire type M2 : les macrophages sécrètent alors des cytokines anti-inflammatoires et des facteurs de croissance tels que VEGF ou TGF-β. Ils favorisent ainsi l'angiogenèse, la synthèse de matrice extracellulaire et la réparation myocardique.

Les cytokines et les chimiokines ont un rôle important au cours de l'infarctus du myocarde. Leur induction entraîne le recrutement de différentes sous-populations leucocytaires au sein du myocarde infarci, notamment les PNN et macrophages. Les principales cytokines sécrétées au cours de l'infarctus du myocarde sont le TNF-α, l'IL-6 et IL-1β. Ces cytokines ont des rôles complexes et ambivalents, tantôt bénéfiques et tantôt délétères.

Le complément est également largement impliqué dans la réaction inflammatoire post-reperfusion. Il agit en ayant un rôle de signal pour le recrutement des leucocytes et leur activation mais également pas son action directe sur les cardiomyocytes.

Ainsi, le système immunitaire inné a un rôle prépondérant au cours de l'ischémie-reperfusion, bien qu'il soit difficile d'évaluer s'il s'agit d'un mécanisme simplement réactionnel ou d'un mécanisme directement impliqué dans la genèse des lésions de reperfusion. Malgré de nombreuses études expérimentales montrant un effet bénéfique des traitements anti-inflammatoires, les résultats des études cliniques sont largement négatifs.

Les médiateurs de l'ischémie-reperfusion myocardique sont résumés dans la figure 5.14.

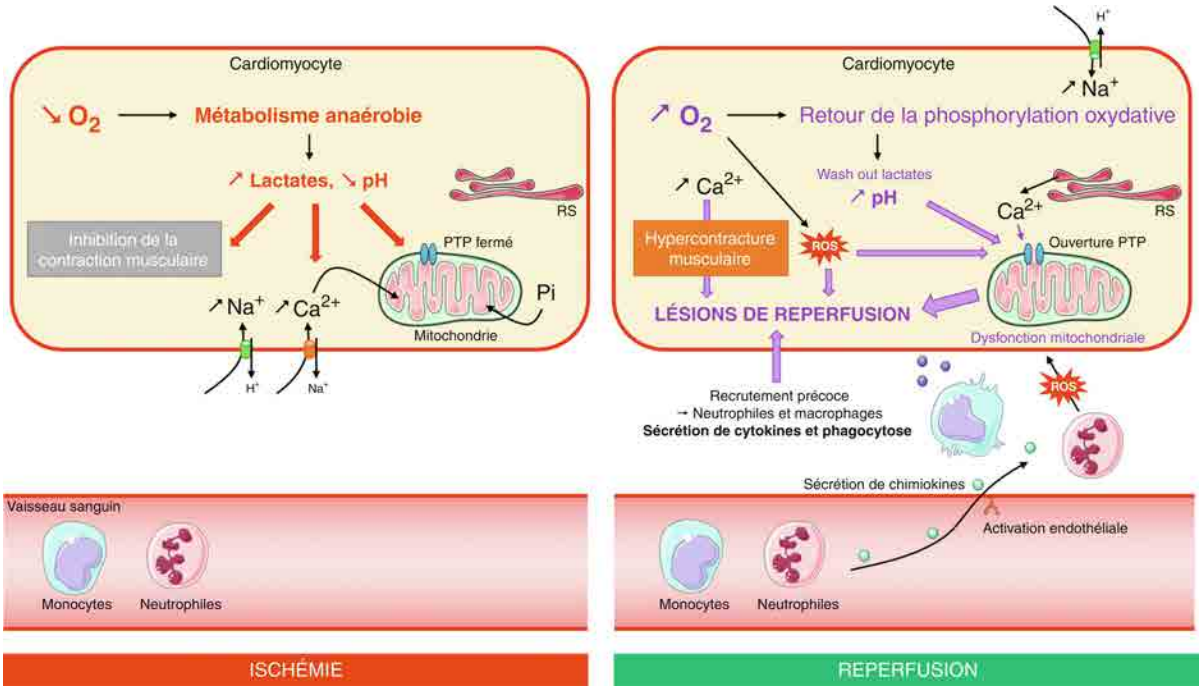


FIG. 5.14 **Les médiateurs des lésions d'ischémie et reperfusion.**
Lors de la phase d'ischémie, il y a un *switch* vers un métabolisme anaérobie avec chute de la production d'ATP. Il est observé une baisse du pH intracellulaire avec augmentation des lactates. Il y a une accumulation de sodium (Na^+) et de calcium (Ca^{2+}) intracellulaire (amplifié par le relargage de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, RS). Lors de la reperfusion, le retour de l'oxygène couplé à la déplétion en ATP entraîne la production de radicaux libres (ROS : *Reactive Oxygen Species*). Le pH se corrige brutalement et entraîne, en association avec la surcharge calcique et les ROS, l'ouverture du pore de transition mitochondrial (PTP). Une intense réponse inflammatoire est également initiée avec, entre autres, le recrutement de polynucléaires neutrophiles et macrophages par les chimiokines et l'activation des cellules endothéliales. Cette réaction inflammatoire est suspectée d'amplifier les lésions de reperfusion. Adapté de [62].

Voies de mort de l'ischémie-reperfusion

Il existe trois voies de mort cellulaire connues induites par l'ischémie-reperfusion (I/R) :

- la nécrose, caractérisée par une rupture des membranes cytoplasmiques et des organites ;
- l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, caractérisée par des altérations morphologiques et l'action des caspases, qui entraîne la mort cellulaire ;
- l'autophagie, processus catabolique physiologique qui permet le recyclage et la dégradation dans le lysosome des organites altérés. Ce recyclage passe par la formation de vésicules appelées autophagosomes.

Stratégies de cardioprotection

Pré et post-conditionnement ischémique

Le préconditionnement ischémique a été décrit pour la première fois par Murry et Reimer qui démontèrent en 1986 qu'un myocarde soumis à de brèves séquences d'I/R acquiert une résistance lors d'une occlusion coronaire prolongée qui suit [50, 59]. Ce traitement reste à ce jour le plus puissant mécanisme de protection connu permettant de diminuer la taille de l'infarctus en dehors de la reperfusion elle-même. Il a par ailleurs été démontré que ce mécanisme a été conservé au cours de l'évolution, entre les espèces. Le préconditionnement ne fonctionne d'ailleurs pas que pour le cœur. Le préconditionnement peut être classique (les brèves séquences d'I/R sont réalisées dans les 2 heures précédant l'ischémie prolongée) ou tardif (les séquences d'I/R sont réalisées dans les 24 à 72 heures précédant l'ischémie prolongée). Ce

phénomène encore assez mal connu ferait intervenir des mécanismes multifactoriels avec notamment la sécrétion de ligands cardioprotecteurs (dont l'adénosine, la bradykinine, etc.).

En 2003, Zhao et al. ont montré, en s'inspirant du préconditionnement, que l'application de courtes séquences d'I/R à l'initiation de la reperfusion (et non plus avant le début de l'ischémie) diminue également la taille de l'infarctus. Ce concept est appelé post-conditionnement [60]. Le post-conditionnement a montré son efficacité à la fois dans les modèles *in vitro* et *in vivo*. Il présente un intérêt fondamental en pratique clinique. En effet, il est impossible de prédire la survenue d'un infarctus du myocarde chez un patient donné, l'application du préconditionnement est donc illusoire. En revanche, le post-conditionnement est tout à fait applicable en situation clinique, une fois l'ischémie déclenchée. Il a été d'ailleurs démontré que le post-conditionnement ischémique chez l'homme pouvait diminuer la taille de l'infarctus de près de 36 % [52]. Certains mécanismes mis en jeu dans le post-conditionnement ischémique sont similaires à ceux mis en jeu dans le préconditionnement, mais il existe également des voies propres au post-conditionnement avec notamment les voies de signalisation appelées RISK (*Reperfusion Injury Salvage Kinase*) et SAFE (*Survivor Activating Factor Enhancement*).

Pré et post-conditionnement pharmacologique

Le préconditionnement pharmacologique consiste en l'administration d'une molécule avant la réalisation d'une ischémie prolongée (suivie d'une reperfusion). Le post-conditionnement pharmacologique consiste, lui, en l'administration d'une molécule immédiatement avant la reperfusion. De nombreuses molécules ont été décrites comme cardioprotectrices. La ciclosporine A (CsA) est le chef de file de ces traitements pharmacologiques. Les propriétés immunosuppressives de la CsA ont été découvertes en 1972 par le Dr Hartmann F. Stähelin. Il faudra attendre 1980 pour la découverte des effets de la CsA sur la mitochondrie. Partant de cela, Crompton et al. ont prouvé à la fin des années 1980 que la CsA inhibait l'ouverture du PTP en se fixant sur la CypD et en empêchant son action stimulatrice de l'ouverture du PTP. Au début des années 1990, il a été démontré l'effet cardioprotecteur de la CsA au cours de l'I/R *in vitro* et *in vivo* chez le rat par inhibition du PTP. De nombreuses études se sont alors intéressées à la CsA en pré et post-conditionnement. Malgré des études pilotes encourageantes, il n'a pas été démontré de bénéfice clinique à l'administration de CsA au cours au moment de la reperfusion d'un infarctus du myocarde chez l'Homme [53, 61].

Les stratégies de pré et post-conditionnement sont résumées dans la figure 5.15.

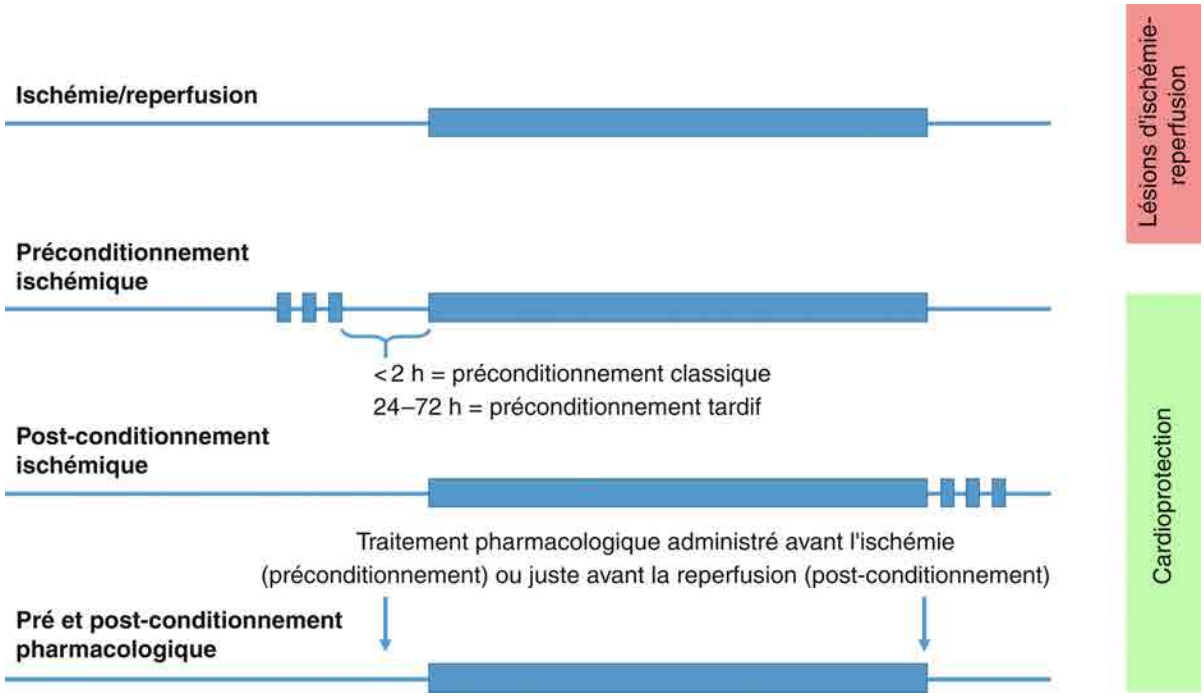


FIG. 5.15 **Pré et post-conditionnement ischémique ou pharmacologique.**

Conclusion

Le phénomène d'ischémie-reperfusion est important à connaître pour appréhender l'infarctus du myocarde dans son ensemble. Les phénomènes mis en jeu sont multiples et complexes. La reperfusion participant à une part significative de la taille de l'infarctus final, celle-ci constitue une cible thérapeutique potentielle. Bien qu'aucun traitement ciblant la reperfusion n'ait pour l'heure fait la preuve de son efficacité en pratique clinique, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les lésions de reperfusion permettra peut-être, à terme, le développement de nouvelles thérapeutiques.

Remerciements

Ce travail a été effectué dans le cadre de l'IHUB OPeRa (ANR-10-IBHU-004) et du RHU MARVELOUS (ANR-16-RHUS-0009) du programme « Investissements d'avenir » déployé par l'ANR.

Épreuve d'effort chez le coronarien

Hervé Douard

Les indications des tests d'effort concernent essentiellement le diagnostic, l'évaluation pronostique et le suivi du patient coronarien supposé ou avéré.

« L'histoire clinique d'un coronarien durant de 30 secondes à 30 ans » (Gallavardin), l'épreuve d'effort permet ce suivi non invasif au long cours avec le meilleur rapport qualité/prix ; c'est aussi l'examen de 1re intention réalisé en cas de douleur thoracique suspecte ainsi que pour le dépistage des coronaropathies silencieuses chez les patients à haut risque ou certaines professions à risques.

Diagnostic et dépistage des coronaropathies

Interprétation bayesienne des tests non invasifs

Elle exprime que l'interprétation d'un test d'effort doit tenir compte du contexte (prévalence de la maladie) dans lequel il a été réalisé (bilan systématique ou bilan de douleur thoracique très suspecte chez un sujet à risque).

Le choix du test non invasif le plus approprié repose sur la valeur comparée des différents tests disponibles (performance diagnostique mais aussi coût et disponibilité). Pour estimer correctement la valeur d'un test, il faut disposer des résultats d'une méthode de référence qui reste, pour la maladie coronaire, la coronarographie. Cette dernière est de loin la plus fréquemment utilisée, bien que cette « référence » anatomique soit parfois discutée, notamment depuis l'apparition de l'imagerie intracoronaire, mais aussi parce que le comportement « fonctionnel » de sténoses identiques est souvent très différent à l'effort. La FR mesure le retentissement fonctionnel d'une sténose, mais est également invasive.

La valeur d'un test est habituellement estimée à partir d'une table de contingence, comportant 4 cases qui montrent l'accord ou le désaccord entre la méthode référence et les résultats du test : parmi les malades, les vrais positifs (VP) ont une réponse positive au test et les faux négatifs (FN) ont une réponse négative. Parmi les sujets sains, les vrais négatifs (VN) ont une réponse négative et les faux positifs (FP) ont une réponse positive.

La sensibilité représente le pourcentage de sujets malades qui ont une réponse positive au test utilisé [VP/(VP + FN)] tandis que la spécificité exprime le pourcentage des sujets sains qui ont une réponse négative au test [VN/(VN + FP)].

Ces deux paramètres fondamentaux définissent la valeur diagnostique intrinsèque d'un test. La sensibilité et la spécificité dépendent du critère utilisé pour définir le caractère positif ou négatif ; les critères diagnostiques habituellement retenus sont ceux qui assurent le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. C'est ainsi que la valeur critique du sous-décalage additionnel du segment ST généralement utilisée est de -1 mm ; une valeur de -2 mm assurerait au test d'effort une meilleure spécificité, mais au prix d'une plus faible sensibilité. L'apparition d'un sus-décalage à l'effort du segment ST (en l'absence d'onde q de nécrose) dans l'une des 12 dérivations classiques ne souffre pas de ces difficultés d'interprétation ; il est en général majeur, de type Prinzmetal, accompagné d'une douleur angineuse typique et le plus souvent lié à une sténose préthrombotique (plus rarement à un spasme sur coronaire angiographiquement normale), avec

une concordance topographique (que n'a pas le sous-décalage) entre les dérivations concernées et l'artère incriminée.

D'autres paramètres expriment également la valeur diagnostique d'un test d'effort :

- le pourcentage de vrais positifs (et son complément, le pourcentage de faux positifs) exprime la valeur prédictive d'une réponse positive au test : un résultat positif est d'autant plus fiable cliniquement que le pourcentage de vrais positifs est élevé :

$$\text{VPP (valeur prédictive positive)} = \text{VP}/\text{VP} + \text{FP}$$

- le pourcentage de vrais négatifs (et son complément, le pourcentage de faux négatifs) exprime la valeur prédictive d'une réponse négative au test ; la confiance accordée à un résultat négatif sera d'autant plus grande que le pourcentage de vrais négatifs sera élevé.

$$\text{VPN}\left(\text{valeur prédictive négative}\right) = \text{VN}/\text{VN} + \text{FN}$$

L'immense majorité des publications évaluant la performance diagnostique d'un test (dont les épreuves d'effort) est affectée d'un biais de sélection de la population étudiée ; c'est ce qu'exprime le théorème de Thomas Bayes. En 1763, ce philosophe anglais a démontré que la valeur prédictive d'un test était influencée non seulement par la sensibilité et la spécificité du test, mais aussi de façon considérable par la probabilité *a priori* d'être atteint de la maladie suspectée [63, 64] : au niveau d'une population, cette probabilité *a priori* est exprimée par la prévalence de la maladie (pourcentage de sujets malades au sein d'une population définie).

Cette importante notion est illustrée par les résultats d'un même test diagnostique appliqué à deux populations ayant des prévalences de maladie coronaire de 10 et 80 %. La sensibilité (70 %) et la spécificité (80 %) du test diagnostique (valeur habituelle du critère ST ≥ 1 mm) sont identiques dans les deux populations. On constate que lorsque la prévalence est très faible (10 %), la valeur prédictive d'un résultat négatif est excellente (96 %) mais la valeur prédictive d'un résultat positif est très faible (28 %). Réciproquement, lorsque la prévalence est très élevée (80 %), la valeur prédictive d'un résultat positif est excellente (93 %) mais les résultats négatifs sont très peu fiables (valeur prédictive négative = 40 %). Le théorème de Bayes permet de calculer, dans un cas donné, la probabilité d'avoir la maladie suspectée (ou le risque coronarien) en fonction des résultats du test : cette probabilité est appelée la probabilité *a posteriori* ou probabilité post-test. Pour une probabilité *a priori* donnée, la probabilité *a posteriori* correspond au pourcentage de vrais positifs lorsque le test est positif et à (1 – pourcentage de faux négatifs) lorsque le test est négatif.

- Probabilité *a posteriori* pour un résultat positif :

$$\text{Prétest} \times \text{Se} / \left[\text{Prétest} \times \text{Se} + \left(1 - \text{Prétest}\right) \times \left(1 - \text{Sp}\right) \right]$$

- Probabilité *a posteriori* pour un résultat négatif :

$$\text{Prétest} \times (1 - \text{Se}) / \left[\text{Prétest} \times (1 - \text{Se}) + (1 - \text{Prétest}) \times \text{Sp} \right]$$

En reprenant l'exemple de la population féminine dont le risque *a priori* (ou prévalence) est de 10 %, le risque coronarien en cas de test positif et de 28 % et en cas de test négatif de 4 %.

La différence existant entre la probabilité *a posteriori* et la probabilité *a priori* mesure l'information fournie par le test : cette différence est maximale lorsque la probabilité *a priori* est voisine de 50 %, c'est-à-dire dans les situations d'incertitude complète avant la réalisation du test. Cette différence diminue progressivement lorsqu'on se rapproche de probabilités *a priori* très faibles ou très élevées. Dans ces situations extrêmes, quels que soient les résultats du test, l'information reste donc toujours réduite. Ceci explique que dans les recommandations concernant l'épreuve d'effort, seules les indications de ce test en cas de probabilité intermédiaire sont indiscutables, alors qu'en cas de probabilité prétest faible ou très forte, le consensus n'existe pas.

Cette approche probabilistique de l'interprétation bayesienne du test d'effort a deux limites : elle suppose une sensibilité et une spécificité fixes pour un laboratoire réalisant toujours le même protocole avec un critère diagnostique donné. Il semble cependant que dans les populations à très faible prévalence, la sensibilité diminue. Par ailleurs, la performance diagnostique dépend :

- du caractère maximal ou sous-maximal du test : ainsi, un test est-il non diagnostique si un certain pourcentage de la fréquence cardiaque maximale (FCmax) théorique (en général 80 %) n'est pas atteint, en l'absence de critère ischémique ECG et/ou d'angor ;
- des thérapeutiques (faux positifs des digitaliques, quinidiniques, etc. et faux négatifs des anti-ischémiques, etc.) ;
- du protocole utilisé (un test abrupt est beaucoup plus sensible mais moins spécifique) ;
- des tracés de repos et notamment d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique ;
- de multiples facteurs probablement sous-estimés tels que la température, l'alimentation ou le jeûne, la prise d'alcool, l'inhalation récente de tabac ou les rythmes circadiens ;
- enfin et surtout, la sévérité de l'atteinte coronaire : la probabilité de dépister correctement un tritronculaire est beaucoup plus forte que pour un monotronculaire ; il est exceptionnel qu'un test bien réalisé « passe à côté » d'un tronc gauche ou d'un tritronculaire alors que les faux négatifs sur atteinte isolée de la coronaire droite… ne sont pas rares.

Cette approche (test qualifié de normal ou d'anormal) binaire (ou catégorielle) néglige cependant l'information quantitative de l'épreuve d'effort ; en effet, les résultats d'un test peuvent être plus ou moins anormaux… ou plus ou moins normaux ; les résultats dits douteux impliquant d'ailleurs qu'il n'existe pas de frontière précise entre normal et pathologique ! Pourquoi 1 mm pour le sous-décalage de ST, pourquoi 50 ou 75 % pour une sténose coronaire dite significative ? L'approche diagnostique compartimentale tient compte de ce problème en classant les réponses positives au test en plusieurs compartiments allant du plus normal au plus anormal ; chacun des compartiments ainsi constitués possède ses propres sensibilité et spécificité pouvant être utilisées pour le calcul des probabilités *a posteriori*. Cette approche diagnostique compartimentale augmente considérablement l'information diagnostique fournie par le test d'effort, surtout si celui-ci est maximal, démaquillé…

Approche diagnostique multivariée

L'évolution du segment ST au cours de l'épreuve d'effort a été et reste le principal critère diagnostique utilisé. Pourtant, bien d'autres paramètres (performance, fréquence cardiaque atteinte, pression artérielle, etc.) différencient les coronariens des non-coronariens et surtout prédisent le pronostic ; ils peuvent être intégrés dans des équations probabilistiques en affectant à chacun des critères un coefficient de pondération plus ou moins important selon son pouvoir contributif ; ce type d'analyse discriminante a été réalisé par différents auteurs sur des séries plus ou moins importantes de patients coronarographiés, mais avec parfois des critères de sélection critiquables (tels que l'inclusion de patients ayant déjà présenté un infarctus !). Il en ressort cependant que, bien souvent, les paramètres reflétant la performance réalisée (capacité d'effort,

FCmax atteinte, etc.) semblent plus importants que les critères d'ischémie observés, pour l'estimation de la probabilité post-test, mais aussi le pronostic.

Les progrès réalisés dans l'analyse informatisée de l'épreuve d'effort et l'introduction des techniques statistiques multivariées ont permis d'affiner l'interprétation de ce test [65]. Le principe commun est de sélectionner un certain nombre de variables quantitatives (généralement reflétant la performance, la FCmax atteinte et l'importance du sous-décalage de fin d'effort) mais aussi qualitatives (sexe, facteurs de risques, caractéristiques des douleurs, etc.) qui diffèrent au sein d'une population coronarographiée (généralement explorée pour douleurs thoraciques et sans antécédent d'infarctus) comprenant des vrais et des faux coronariens. Les critères significatifs en analyse univariée font ensuite l'objet d'une analyse multivariée pas à pas, qui ne retient que les critères les plus discriminants et indépendants. Cette analyse peut être traduite en termes de probabilité d'atteinte coronaire par une fonction logistique discriminante de type $p = [1 + \exp(\Sigma\beta_i \times X_i)] - 1$ et validée secondairement sur une autre population devant présenter les mêmes caractéristiques (prévalence similaire) que la population ayant servi à définir l'équation probabilistique. Chaque critère diagnostique est affecté d'un coefficient d'autant plus élevé qu'il s'avère discriminant.

Des logiciels ont ainsi été développés, notamment aux États-Unis, tels que le logiciel Cadenza établi sur plus de 60 000 patients. Les résultats de tels programmes se sont cependant révélés relativement décevants par rapport aux analyses multivariées plus traditionnelles n'incluant que 3 ou 4 paramètres ergométriques et cliniques, tel le score de Mark sur tapis roulant [66].

Protocoles

Une analyse correcte de la repolarisation impose un test sur vélo plutôt que sur tapis roulant ; les incréments d'effort (paliers) ne doivent pas être trop progressifs (baisse de la Se), ni trop brutaux (baisse la de Sp), sauf dans le cas de recherche d'arythmies catécholergiques ; des paliers de 30 W augmentés toutes les 2 ou 3 minutes de 30 W pour les hommes et 20 W pour les femmes (faiblesse musculaire) sont les plus usités.

Les Anglo-Saxons utilisent le plus souvent le tapis roulant et le protocole de Bruce.

Analyse pratique d'une épreuve d'effort

Outre l'appréciation de la probabilité prétest d'une maladie coronaire et la vérification préalable de l'absence de contre-indication à celui-ci, l'interprétation du test d'effort passe par l'analyse des conditions de réalisation (démaquillage thérapeutique, caractère maximal ou sous-maximal ou symptôme limitant).

Classiquement, un test n'est interprétable que si 80 % de la fréquence cardiaque théorique maximale a été atteinte, en dehors d'un critère d'arrêt anormal (chute tensionnelle, douleur thoracique limitante, sous-décalage majeur et brutal, troubles du rythme, etc.). En son absence, le test doit être jugé sous-maximal et ininterprétable. En fonction de la suspicion clinique, il faut alors se tourner vers d'autres examens non invasifs (isotopes, échocardiographie ou IRM de stress pharmacologique).

Les principaux critères cliniques et électriques de « positivité » d'une épreuve d'effort sont le déclenchement d'une douleur thoracique d'allure angineuse et l'obtention d'un sous-décalage anormal significatif du segment ST. Les caractéristiques de cette douleur limitante sont importantes à préciser et il est rare qu'elle soit absente chez un coronarien authentique si le test est maximal, démaquillé ; il existe une bonne corrélation entre l'importance de ce sous-décalage et l'étendue des lésions coronaires visualisées à la coronarographie. Par ailleurs, sa précocité d'apparition, le retard à sa correction en post-effort sont des éléments de sévérité importants. Plutôt qu'une classification trop simpliste en caractère positif ou négatif du test, cette possibilité de quantification justifie donc un démaquillage des thérapeutiques anti-ischémiques quand il est possible. L'interprétation d'un sous-décalage de ST reste cependant aléatoire en cas de tracé de base perturbé (par exemple la détection d'une coronaropathie chez un hypertendu sévère ou chez un valvulaire avec hypertrophie ventriculaire gauche électrique) et peut justifier d'emblée la réalisation d'un autre test non invasif (fig. 5.16).

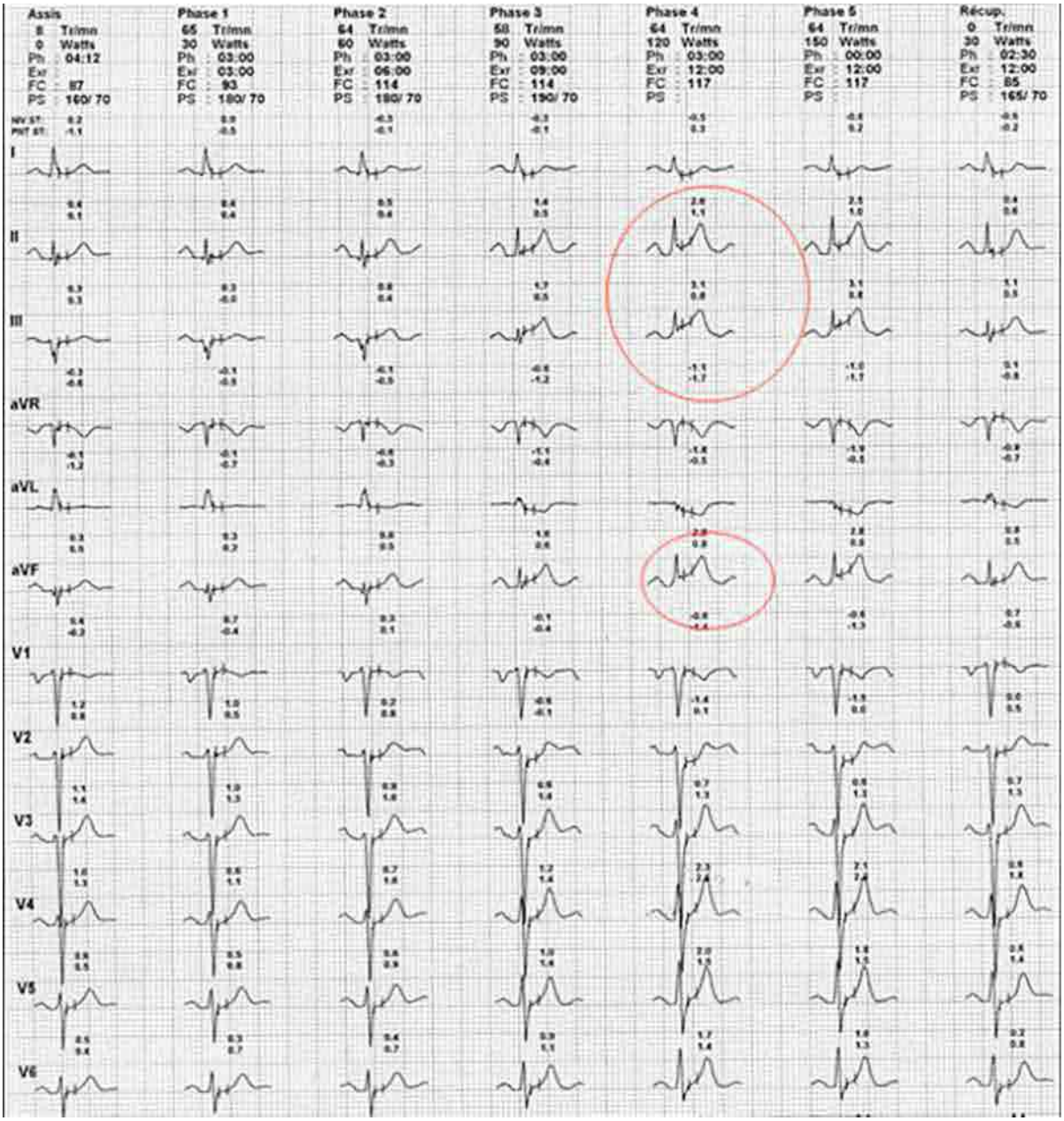


FIG. 5.16 **Apparition d'un sus-décalage en fin d'effort dans les dérivations inférieures : sténose de 90 % isolée en coronarographie.**

L'apparition d'un sous-décalage uniquement en récupération a la même valeur diagnostique qu'à l'effort.

Faux positifs des tests d'effort

Parmi les imperfections reprochées aux tests d'effort, il existe un certain nombre de tests dits positifs, alors que le réseau coronaire est angiographiquement normal ou ne présente pas de sténose dite significative. Ces faux positifs incluent en fait des causes et mécanismes multiples dont la plupart sont aisément identifiables : ainsi, un sous-décalage de ST à l'effort n'est pas toujours synonyme de sténose coronaire mais souvent d'une authentique ischémie sous-endocardique. Toutes les adaptations d'effort qui incluent une augmentation des pressions diastoliques ventriculaires gauches ou une inadaptation entre les apports et les besoins myocardiques nécessaires en oxygène génèrent une ischémie fonctionnelle (rétrécissement aortique, hypertrophie ventriculaire gauche, etc.). D'autres situations traduisent une diminution de la réserve coronaire à l'effort : syndromes X associant un angor relativement typique et une authentique réponse ischémique à l'effort liés à des anomalies de la vasomotricité coronaire ; on peut en rapprocher les « angors

féminins », tableau clinique observé chez des femmes quinquagénaires ayant fréquemment des antécédents d'hystérectomie.

Il existe également des causes électriques de ces faux positifs : dans le Wolff-Parkinson-White, d'un battement à l'autre selon la perméabilité de la voie accessoire, l'onde delta génère un trouble de la repolarisation. La repolarisation auriculaire interfère avec la repolarisation ventriculaire initiale : cette onde Ta est négative, moins ample que l'onde P mais d'une durée supérieure, venant s'inscrire après le QRS quand l'espace PR se raccourcit à l'effort. Ceci explique la fréquence des faux positifs quand le ST est sous-décalé uniquement dans les dérivations inférieures, territoire où les ondes P sont les plus amples. Dans les troubles du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale, flutters, etc.), les faux positifs sont également nombreux. Parmi ces causes électriques, il faut rappeler les erreurs souvent liées au mauvais repérage de la ligne de base, qui tend souvent à dériver à gauche pendant l'effort, créant une fausse mesure du ST, surtout en cas de PQ très descendant (fig. 5.17).

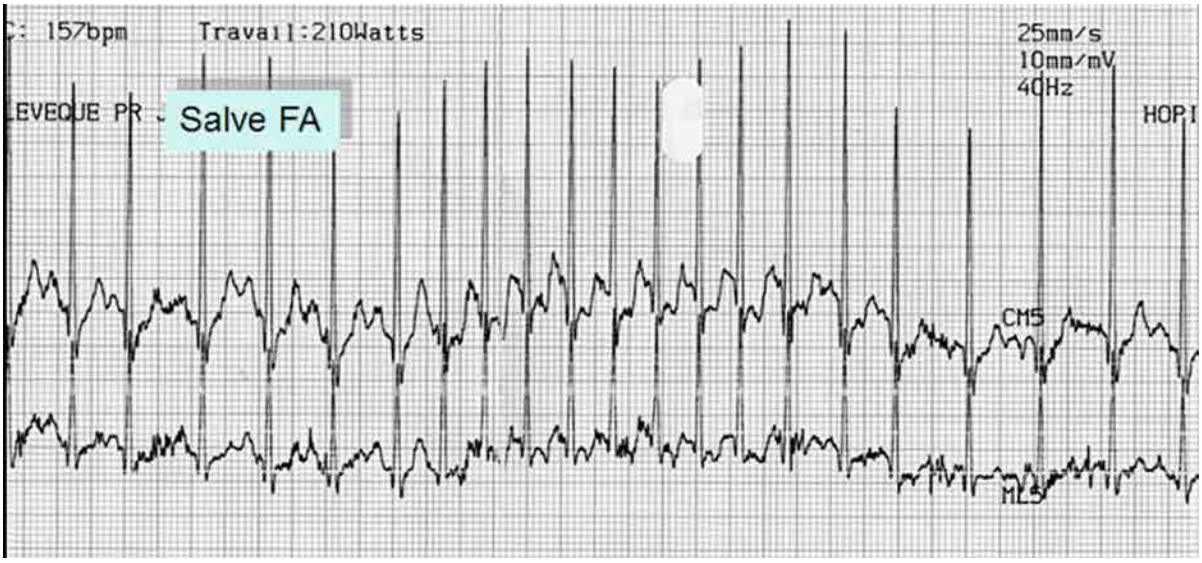


FIG. 5.17 **Faux positif avec sous-décalage transitoire du segment ST lié à une salve de fibrillation atriale.**

Enfin, il existe des causes métaboliques et médicamenteuses à ces faux positifs : les quinidiniques et surtout des digitaliques sont des causes classiques, mais bien d'autres molécules peuvent générer des faux positifs à l'effort (tricycliques, benzodiazépines, etc.) liés à une modification des conditions de fonctionnement des pompes transmembranaires. L'alcalose, l'hypothyroïdie sont à rapprocher de ces causes médicamenteuses.

Autres critères diagnostiques

Quelques auteurs ont essayé d'améliorer la qualité de l'interprétation du segment ST en analysant sa cinétique d'apparition et de disparition au cours de l'effort et de la récupération, mais surtout en le pondérant par les variations chronotropes. Ainsi, l'index de Detrano ou index ST/FC est égal à (STmax – STrepos)/(FCmax – FCrepos) et est exprimé en mV/bpm. Il rend compte qu'un sous-décalage est d'autant plus pathologique que l'évolution chronotrope à l'effort est moindre. Un rapport supérieur à 1,6 mV/bpm est en faveur d'une coronaropathie, un rapport supérieur à 3,3 mV/bpm est en faveur d'une atteinte tri tronculaire ou d'un tronc gauche. Cependant cet index a été validé uniquement avec des protocoles utilisant le tapis roulant.

Depuis, d'autres auteurs, et notamment Okin et Kligfield [67] ont étudié l'évolution de ST par rapport à la fréquence cardiaque dans les dernières minutes de l'effort. Ce sont ces pentes qui sont aujourd'hui analysées en pratique courante sur les appareils informatisés : l'appareil analyse toutes les dérivations, notamment la bipolaire CM5, en excluant les dérivations VR, VL et V1. Les trois ou quatre dernières mesures de ST et de fréquence cardiaque avant l'arrêt de l'effort permettent d'établir une droite de régression linéaire. La pente la plus élevée est retenue (en général en V5 ou CM5). Une pente supérieure à 2,4 mV/bpm identifie les coronariens. Plus cette pente est élevée, plus l'atteinte est sévère.

Cependant, ces abaques ont été obtenus avec des protocoles également réalisés sur tapis roulant ; avec des protocoles plus classiques en Europe, utilisant la bicyclette ergométrique, on trouve des pentes beaucoup plus élevées avec des zones de chevauchement important entre les patients normaux et les coronariens.

Plusieurs logiciels actuels d'épreuves d'effort analysent également la boucle d'évolution ST/FC. Dans ces représentations graphiques, la fréquence cardiaque est reportée en abscisse et l'évolution de ST en ordonnée. Le principe repose sur le fait que pour une fréquence cardiaque identique, le sous-décalage est plus marqué en récupération qu'à l'effort en raison d'une dette en oxygène myocardique ; l'ensemble des points dessine alors une boucle de type horaire en faveur d'une coronaropathie. S'il s'agit d'un faux positif avec un segment ST qui se corrige généralement très rapidement en récupération, la boucle est en général de sens inverse.

Les autres critères électrocardiographiques anormaux sont qualitatifs : parmi ceux-ci, les variations du complexe QRS ont été les plus étudiées ; chez le sujet normal, l'onde q augmente dans les précordiales gauches et dans la dérivation CM5 au cours de l'effort. Chez un patient coronarien, présentant notamment une sténose de l'IVA, les ondes q sont soit absentes, soit diminuées au cours de l'effort (variations d'amplitude très faibles, de l'ordre du millimètre). On observe parfois une augmentation importante des voltages de l'onde R au cours de l'effort, chez les coronariens présentant une dysfonction ventriculaire gauche au cours de celui-ci.

Ces variations ont été reprises par le score d'Athènes calculé par la formule ($\Delta R - \Delta Q - \Delta S$) AVF + ($\Delta R - \Delta Q - \Delta S$) V5 ($\Delta$ représente les variations repos – effort des amplitudes). Selon Mickaelides et al., une valeur supérieure à 5 est en faveur d'une coronaropathie.

Ces mêmes auteurs grecs ont rapporté un allongement de la durée du QRS au cours de l'effort chez les patients coronariens, alors que les QRS s'affinent chez les patients normaux. Toutes différentes sont les modifications de morphologie franche des complexes QRS liées à des troubles de conduction segmentaire : les plus spécifiques concernent l'apparition d'un bloc de branche gauche ou d'un hémibloc (antérieur ou postérieur) gauche au cours de l'effort. Ceux-ci traduisent une coronaropathie dans près de 80 % des cas ; l'apparition de blocs de branche droits complets à l'effort a donné lieu à des publications très anciennes, et ne correspond à une coronaropathie que dans environ 50 % des cas.

D'autres critères électriques de positivité ont été étudiés mais peu exploités en pratique : l'inversion des ondes U au cours de l'effort (en faveur d'une sténose de l'IVA). On a décrit également une insuffisance chronotrope chez les coronariens mais elle est loin d'être un critère très sensible et spécifique. En l'absence de bloc segmentaire, une légère déviation axiale gauche est plus fréquente chez les coronariens au cours de l'effort que chez les patients normaux. Un allongement du QT avait été décrit, il y a plusieurs années, chez les coronariens. Certains critères seraient plus spécifiques d'une atteinte topographique : outre la diminution de l'onde q en cas d'atteinte du réseau antérieur, les sus-décalages du segment ST en précordiales droites (V3R, V4R ou en V1) sont en faveur d'une sténose de la coronaire droite. Enfin, il existe une littérature concernant l'évolution de la pression artérielle en récupération post-effort : en cas de lésions coronaires sévères, la pression artérielle systolique reste élevée pendant les premières minutes de récupération (rapport PAS 3^{e} minute/PAS 1re minute > 0,9).

Valeur pronostique de l'épreuve d'effort (tableau 5.5)

Plusieurs études épidémiologiques ont souligné la valeur prédictive des paramètres ergométriques d'effort chez les sujets avec ou sans coronaropathie connue. La capacité d'effort [68], les profils chronotropes d'effort et de récupération sont ainsi des facteurs très prédictifs de futurs évènements cardiovasculaires : alors que si l'ischémie prédit bien l'angor, elle prédit assez mal le risque d'infarctus. L'ischémie d'effort traduit une sténose déjà significative et souvent stable et non une érosion ou rupture de plaque initialement souvent peu obstructive. Les scores dérivés des approches statistiques multivariées intègrent les données cliniques et ergométriques avec un pouvoir discriminant nettement supérieur au critère unique d'analyse du segment ST à l'effort. La stratification en termes de probabilité de maladie coronaire et surtout de risque pronostique permet une stratégie de prise en charge plus pratique et plus raisonnable qu'une analyse binaire du test d'effort en positif ou négatif. Le plus classique est le score de Mark élaboré selon le protocole de Bruce, qui intègre le temps d'effort, le sous-décalage de ST et l'angor. Toutes ces évaluations fonctionnelles permettent d'orienter les choix thérapeutiques (médical, revascularisation) à tous les stades de la maladie coronaire, à titre symptomatique ou prophylactique. Ce sont dans les tranches d'âge les plus élevées que la valeur pronostique du test d'effort est la meilleure.

Tableau 5.5

Risque relatif (RR) de mortalité selon la capacité d'effort chez des sujets normaux et cardiaques.

MET	< 4	4,1-5	5,1- 6	6,1-7	7,1-8	8,1-9	> 9
n	1 083	1 226	866	835	486	355	463
Fréquence cardiaque maximale	119 ± 23	121 ± 25	128 ± 21	132 ± 19	136 ± 19	137 ± 18	143 ± 20
RR	1	0,93	0,62	0,53	0,53	0,48	0,39
Mortalité (%)	57	51	34	31	30	27	22

MET : *Metabolic Equivalent Task*.

D'après [68].

En résumé, l'approche diagnostique d'une coronaropathie doit être probabilistique, raisonnée et quantitative ; cette approche séquentielle est soulignée dans les recommandations européennes récentes [69] : en cas de suspicion de pathologie coronarienne, il faut établir la probabilité prétest, réaliser un test d'effort en cas de probabilité intermédiaire (15-85 %) et instituer dans un premier temps un traitement médical, sauf en cas de critères de sévérité importants justifiant une exploration invasive plus rapide.

Principales indications chez les coronariens (encadré 5.1)

Outre l'exploration de douleurs thoraciques, un test d'effort peut être prescrit à titre de dépistage chez les sportifs (sur liste de haut niveau tous les 4 ans, ou en cas de reprise tardive du sport et de facteurs de risque), chez des professions à risque (pilotes de ligne, transport en commun, corps d'intervention, etc.) ou en cas de risque cardiovasculaire élevé, notamment avant une intervention chirurgicale lourde. La recherche systématique d'une ischémie silencieuse chez les diabétiques reste plus discutée car les possibilités de revascularisation sont souvent médiocres.

Encadré 5.1

Principales indications des tests d'effort dans la maladie coronaire

- Douleurs thoraciques avec prévalence intermédiaire (15-85 %)
- Sujets à haut ou très haut risque cardiovasculaire (ischémie myocardique silencieuse ?)
- Reprise sportive avec facteurs de risque
- Sportifs sur liste de haut niveau (tous les 4 ans)
- Avant et après réadaptation (couplé à l'analyse des gaz expirés)
- Après revascularisation coronaire (6 mois – un an, avec imagerie)
- Suivi régulier coronarien stable (tous les 2 ans)
- Myocardiopathie ischémique (annuel avec analyse des gaz expirés)

Après angioplastie réglée, un test d'effort d'évaluation précoce est possible, le risque d'occlusion de stent à l'effort en cas de traitement antiagrégant plaquettaire bien conduit étant infime [70] ; le dépistage d'une resténose silencieuse ou d'une évolutivité de la pathologie n'est plus conseillé systématiquement vers le 6e mois, sauf en cas de résurgence des symptômes ; ce test doit être couplé à une imagerie échocardiographique ou scintigraphique.

Après chirurgie par pontage, les patients bénéficient généralement d'un réentraînement guidé par un test d'effort précoce ; pour les patients revascularisés ou stabilisés sous traitement, un test d'évaluation annuel ou tous les 2 ans dans les dernières recommandations est souhaitable ; il doit être maximal et si possible réalisé sans traitement anti-ischémique à titre comparatif.

Après un syndrome coronarien aigu, les progrès thérapeutiques (fibrinolyse et angioplastie coronaire primaire) ont modifié la prise en charge thérapeutique. L'évaluation fonctionnelle est en général différée, en dehors du cadre de la réadaptation. Après infarctus du myocarde, l'épreuve d'effort permet d'apprécier les syndromes résiduels séquellaires (insuffisance cardiaque, arythmie, ischémie) 1 à 3 semaines après l'épisode aigu ; ce test d'effort initial guide une réadaptation toujours souhaitable, permet d'adapter les thérapeutiques (parfois trop bradycardisantes ou hypotensives) et évaluer les capacités de reprise professionnelle.

Au long cours, chez les coronariens stables, le rythme de suivi préconisé est tous les 2 ans en l'absence d'aggravation clinique ; le démaquillage (arrêt des traitements anti-ischémiques) pour leur réalisation reste débattu.

Dans l'insuffisance cardiaque ischémique, les tests d'effort sont souvent couplés à une détermination pronostique selon les gaz expirés recueillis à l'effort (VO_2, équivalents respiratoires). Le test d'effort participe aux bilans de « malaise » ou de palpitations parfois présents chez les coronariens (intérêt des tests abrupts), pouvant correspondre à des troubles conductifs ou rythmiques favorisés par l'effort.

Conclusion

Le test d'effort demeure l'examen le plus simple, peu coûteux et relativement fiable pour dépister, diagnostiquer et suivre au long cours un patient coronarien ; il est de plus en plus souvent couplé aux tests d'imagerie, plus sensibles et surtout plus précis pour la localisation et la quantification ischémique. La coronarographie est indispensable pour préciser les lésions coronaires et apprécier les possibilités techniques de revascularisation, mais une imposante littérature montre que le pronostic des patients coronariens – et donc les décisions d'angioplastie ou de chirurgie – est contenu essentiellement dans l'évaluation du retentissement fonctionnel et la quantification de l'ischémie d'effort de la coronaropathie. La technique de FFR permet cette évaluation fonctionnelle uniquement au repos et reste invasive, tout en présentant certaines limites et comme tous les tests d'évaluation ponctuelle, aucun ne peut prédire les poussées évolutives brutales (érosion, fractures de plaque, etc.) de cette pathologie artérioscléreuse coronaire au génie évolutif souvent imprévisible.

Exploration de la perfusion myocardique en cardiologie nucléaire (TEP et SPECT)

François Rouzet

La valeur diagnostique et pronostique des techniques d'imagerie isotopique conventionnelle est parfaitement établie depuis de nombreuses années dans l'évaluation de la perfusion myocardique. L'arrivée de caméras de nouvelle génération, plus sensibles que les précédentes, a permis de diminuer la durée des examens et la dosimétrie, mais elles ont également autorisé la combinaison de différents isotopes pour réaliser des protocoles adaptés au profil des patients. Moins disponible pour l'instant en France, la perfusion myocardique en tomographie par émission de positons (TEP) présente des performances diagnostiques excellentes et permet en outre la quantification non invasive du flux sanguin myocardique, dont le rôle additionnel dans la stratification du risque cardiovasculaire est bien établi.

Principes de l'examen

Le principe de la recherche d'une ischémie par scintigraphie myocardique de perfusion repose sur l'analyse de la perfusion dans des conditions de stimulation (effort ou vasodilatation pharmacologique) et au repos, de manière à identifier une hypoperfusion réversible caractérisant l'ischémie myocardique. La fixation des traceurs dépend du flux sanguin local au moment de l'injection : elle rend compte de la perfusion en cours de stimulation dans un cas, et de repos dans l'autre.

Équipements

En fonction de l'isotope utilisé, l'acquisition des images peut se faire avec une gammacaméra (tomographie d'émission monophotonique [TEMP] ou en anglais : *Single Photon Emission Computed Tomography* [SPECT]) ou bien une TEP.

Les gammacaméras sont disponibles dans tous les services de médecine nucléaire. Depuis maintenant une dizaine d'années, des TEMP dédiées à la cardiologie nucléaire ont été mises sur le marché. Leur particularité est de disposer de détecteurs à semi-conducteurs (cadmium-zinc-tellure ou CZT) et d'un champ de vue focalisé sur l'aire cardiaque, ce qui a pour conséquence d'augmenter leur sensibilité de détection d'un facteur 6 à 8 tout en diminuant la contamination du signal par le rayonnement diffusé (Compton) [71] ; le contraste est amélioré et il devient possible de comparer des images obtenues avec du thallium et un traceur technétié.

Bien que les caméras TEP soient accessibles dans la plupart des services, les traceurs de perfusion myocardique sont pour l'instant disponibles en France uniquement dans le cadre de la recherche. L'avantage technique qu'offre la TEP est la possibilité d'obtenir une correction des artefacts d'atténuation (patients obèses) et de permettre la quantification absolue du flux sanguin myocardique de façon non invasive.

Information des patients

Une information écrite sur le déroulement de l'examen doit être fournie à tous les patients, en plus de l'information orale. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun mais les patients doivent se limiter à un repas léger pris quelques heures avant l'examen. Les médicaments qui peuvent interférer avec un test de stress (anti-ischémiques en particulier) doivent être interrompus si possible, en dehors des cas où l'indication est une évaluation thérapeutique. De façon générale, le patient doit s'abstenir de consommer des médicaments et boissons contenant de la caféine ou de la théine dans l'hypothèse où le test de stimulation comprendrait un vasodilatateur.

Radiopharmaceutiques

Les agents d'imagerie utilisés pour l'analyse de la perfusion ont comme caractéristique d'être captés par le myocarde de manière proportionnelle au débit sanguin coronaire. Il existe pour certains une baisse de l'extraction pour les flux les plus élevés, plus marquée pour les radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m (^{9m}Tc). Dans tous les cas, la captation de ces traceurs nécessite que les cardiomyocytes soient capables de maintenir une activité métabolique, ce qui explique qu'ils soient utilisés également dans l'évaluation de la viabilité myocardique.

Agents technétiés

Il existe deux agents technétiés utilisés en routine : le sestamibi et la tétrofosmine. Il s'agit de cations lipophiles qui pénètrent dans les cardiomyocytes en suivant le gradient électrochimique, ce qui les conduit à s'accumuler dans les mitochondries. Avec ces traceurs, il n'existe pas de redistribution et la décroissance du signal est uniquement due à la décroissance radioactive du ^{99m}Tc dont la période est de 6 heures. Compte tenu d'une élimination majoritairement hépatique de la fraction circulante de ces traceurs, il est recommandé de donner aux patients une collation riche en lipides avant l'acquisition des images pour supprimer leur possible accumulation à proximité immédiate du cœur.

Thallium

Le thallium est un analogue du potassium dont l'extraction au premier passage est très élevée. Par la suite, sa concentration intracellulaire est déterminée par l'activité des ATPases membranaires Na/K, qui maintiennent un gradient entre le milieu intra et extra-cellulaire. Cela explique le phénomène de redistribution qui évolue progressivement pour aboutir au bout de quelques heures à une répartition de la concentration du thallium qui ne dépend plus que de la perfusion de repos. En l'absence de nécrose, cette répartition est homogène pour l'ensemble du myocarde.

Agents de perfusion utilisables en TEP : rubidium et flurpiridaz

Il existe des agents de perfusion myocardique émetteurs de positions qui sont utilisés en TEP [72] :

- le rubidium 82 (^{82}Rb) est un analogue du potassium et en cela, il se rapproche du thallium. Sa demi-vie très brève (72 secondes) nécessite que l'injection soit effectuée directement sous la caméra, ce qui interdit la réalisation d'une épreuve d'effort. En revanche, cela permet la quantification du flux sanguin myocardique et sa dosimétrie est extrêmement faible ;
- le flurpiridaz se comporte comme les agents technétiés, mais il est marqué au fluor 18 (^{18}F). Les premières études montrent des performances diagnostiques prometteuses et la validation de ces résultats dans le cadre d'une étude multicentrique internationale est en cours.

Activités injectées et dosimétrie (tableau 5.6)

L'exposition des soignants en charge hors du service de médecine nucléaire des patients ayant effectué une scintigraphie a été estimée (scénario le plus défavorable) [73] :

- pour un médecin : < 0,05 mSv/an pour le thallium et < 0,1 mSv/an pour un traceur technétié ;
- pour une infirmière : < 0,5 mSv/an pour le thallium et < 0,6 mSv/an pour un traceur technétié.

Tableau 5.6

Dosimétrie des explorations en cardiologie nucléaire.

Radiopharmaceutique	Activité injectée (MBq)	Dose efficace (mSv/MBq)	Dose efficace (mSv)
^{99m}Tc-Tétrofosmine effort	250-700	0,0058	1,45-4,1
^{99m}Tc-Tétrofosmine repos	250-700	0,0063	1,56-4,4
^{99m}Tc-Sestamibi effort	250-700	0,0066	1,65-4,6
^{99m}Tc-Sestamibi repos	250-700	0,0070	1,75-4,9
^{201}Thallium effort	74-111	0,102	7,5-11,3
^{201}Thallium repos	37	0,102	3,8

MBq : méga becquerel ; mSv : millisievert.

L'exposition des personnes accompagnantes et des parents est très limitée, et aucune précaution particulière n'est recommandée pour les examens avec les traceurs technétiés ou le thallium. Seul un contact étroit avec les nourrissons devrait être restreint. En général, une scintigraphie de perfusion myocardique ne devrait pas être effectuée chez les femmes enceintes ou allaitantes car il existe d'autres méthodes d'imagerie cardiaque n'exposant pas aux rayonnements ionisants [73].

Tests de stimulation

Épreuve d'effort

Il s'agit du test de stimulation réalisé en première intention car elle simule les efforts effectués par les patients dans la vie courante (reproduction des symptômes) et elle permet de provoquer une ischémie. Elle permet aussi d'évaluer les capacités du patient à l'effort, un paramètre doté d'une valeur pronostique majeure. Par ailleurs, l'épreuve d'effort est le seul test de stimulation qui permette d'évaluer l'efficacité d'un traitement anti-ischémique chez un patient dont la revascularisation est incomplète. On considère l'épreuve comme valide lorsque le patient atteint 85 % de la fréquence maximale théorique bien que l'objectif soit d'atteindre la fréquence cardiaque maximale. Les contre-indications à l'épreuve d'effort sont détaillées plus haut dans ce chapitre.

Vasodilatateurs

Pour les patients chez lesquels on estime que l'épreuve d'effort ne sera pas valide (en raison de la condition physique, de prise de bêtabloquants, etc.), il est possible d'associer à l'effort une stimulation pharmacologique par un vasodilatateur direct (dipyridamole, régadénoson ou adénosine). Ces médicaments agissent en stimulant indirectement ou directement les récepteurs à l'adénosine et provoquent une baisse

des résistances artériolaires et l'obtention du flux sanguin coronaire maximal. Leur action est inhibée par les bases xanthiques, ce qui nécessite l'absence de consommation de café, thé, chocolat durant les 12 heures précédant leur utilisation. Il est également possible d'effectuer un test pharmacologique seul mais les performances diagnostiques sont inférieures.

Les contre-indications au dipyridamole sont les suivantes :

- asthme traité ;
- BPCO grave (en particulier avec composante bronchospastique) ;
- BAV2 sans stimulateur cardiaque ;
- sténose aortique serrée ;
- cardiomyopathie obstructive hypertrophique obstructive ;
- pression artérielle systolique < 90 mmHg ;
- accident vasculaire cérébral datant de moins de 1 mois.

Le régadénoson est un agoniste spécifique des récepteurs $A2_A$ de l'adénosine, ce qui permet de l'utiliser chez les patients asthmatiques. Il provoque une vasodilatation maximale dans un délai d'environ 30 secondes suivant une injection unique.

Dobutamine

Chez les patients présentant une incapacité à l'effort et une contre-indication au dipyridamole, il était d'usage de réaliser un test à la dobutamine (± atropine) similaire à ce qui est fait en échographie. Ce test est assez long à réaliser et comporte le risque d'induire une arythmie (fibrillation atriale le plus souvent). Par conséquent, le régadénoson a progressivement remplacé les indications de dobutamine.

Protocoles d'acquisition

Le principe de l'examen repose sur la comparaison de la perfusion à l'effort et au repos, ce qui suppose de réaliser deux acquisitions. Il est recommandé de commencer par l'examen sous stimulation car lorsque celui-ci est strictement normal, il est inutile de le compléter par un examen de repos.

- Lorsque l'agent utilisé est le thallium, l'acquisition des images démarre le plus tôt possible après la fin de la récupération. La 2^e acquisition est réalisée généralement après 4 heures de repos, le temps que s'effectue la redistribution spontanée du thallium. L'administration d'une faible dose de thallium avant l'acquisition de repos peut permettre de différencier une ischémie sévère d'une nécrose.
- Lorsqu'on utilise un traceur de perfusion technétié, il est possible d'effectuer l'examen de repos soit le même jour que l'effort (mais cela nécessite d'administrer une dose supérieure à celle utilisée à l'effort), ou bien un autre jour (dose identique à celle de l'effort). L'acquisition des images peut démarrer dès la fin de la récupération (comme avec le thallium, permettant de détecter une sidération à l'effort), ou bien 45 minutes à 1 heure plus tard de manière à laisser diminuer le bruit de fond extracardiaque (foie en particulier) et améliorer le contraste des images.

Les gammacaméras CZT permettent de réaliser des protocoles double isotope, associant le thallium et un traceur technétié. Habituellement, le thallium est utilisé à l'effort (meilleur contraste et mise en évidence des signes indirects de dysfonction ventriculaire gauche ischémique) et le traceur technétié au repos (diminution du délai entre imagerie d'effort et de repos et diminution de la dosimétrie).

La mesure du flux sanguin coronaire nécessite de réaliser une acquisition dynamique, c'est-à-dire démarrée juste avant l'injection du traceur et se poursuivant dans les minutes qui suivent. L'objectif est de réaliser une série d'images permettant de suivre de manière dynamique l'extraction du traceur par le myocarde.

Interprétation

Contrôle qualité des images

La première étape de l'analyse de la scintigraphie myocardique de perfusion consiste en une recherche systématique des causes d'artefact (mouvement du patient durant l'acquisition, erreur de synchronisation à l'ECG, atténuation due à l'interposition d'un objet métallique entre le cœur et le détecteur, etc.). Cette analyse a aussi pour objectif d'identifier une atténuation pariétale qui peut se traduire sur les images reconstruites par une zone d'hypofixation. Cette étape permet enfin de rechercher les signes indirects de dysfonction ventriculaire gauche transitoires : dilatation du ventricule gauche, augmentation du bruit de fond pulmonaire, visibles sur l'acquisition post-effort immédiat. Ces signes, traduisant une ischémie étendue, doivent régresser sur l'examen de repos.

Analyse de la perfusion

Elle se fait sur les trois plans de coupe habituels (petit axe, vertical grand axe et horizontal grand axe) selon une échelle de couleur permettant de discriminer les différents niveaux d'intensité de signal (fig. 5.18). Cette analyse doit porter sur chacun des 17 segments à l'effort et au repos pour déterminer la présence d'une réversibilité. Le compte rendu doit obligatoirement mentionner la quantification de l'étendue des anomalies perfusionnelles en nombre de segments ou en pourcentage du ventricule gauche.

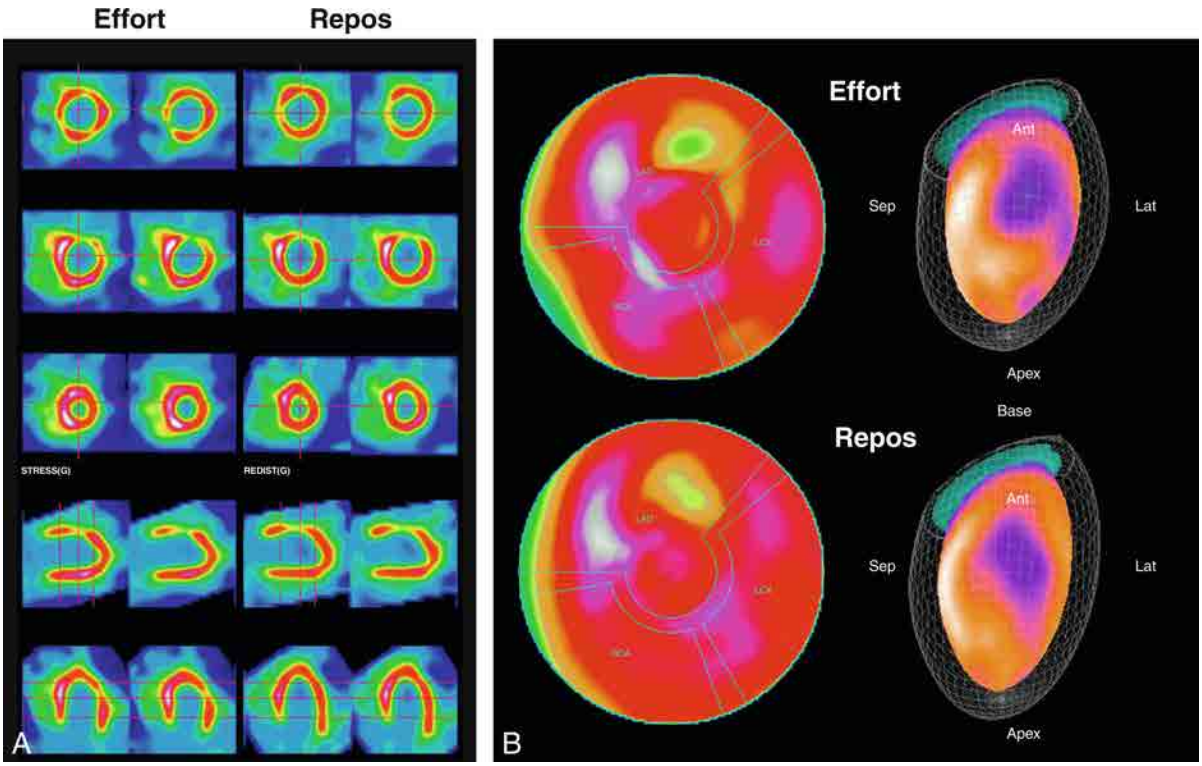


FIG. 5.18 Scintigraphie myocardique de perfusion montrant une hypofixation non réversible du tiers moyen de la paroi antérieure (coupes panel A, représentation polaire panel B), associée à une akinésie du même segment (panel B : représentation 3D).
L'aspect correspond à une nécrose dans le territoire d'une diagonale occluse.

Analyse de la cinétique

La cinétique segmentaire et globale est appréciée qualitativement par l'analyse visuelle, et les volumes et la fraction d'éjection ventriculaire gauche sont quantifiés automatiquement par les logiciels disponibles sur les consoles (fig. 5.19). L'analyse de la cinétique segmentaire a un rôle important pour différencier un artefact d'atténuation et une séquelle de nécrose [74]. Elle permet aussi d'identifier une sidération provoquée par une

ischémie sévère. L'évaluation de la fonction systolique globale contribue à objectiver une ischémie étendue (baisse de la FEVG à l'effort réversible au repos) et elle représente également un facteur pronostique majeur.

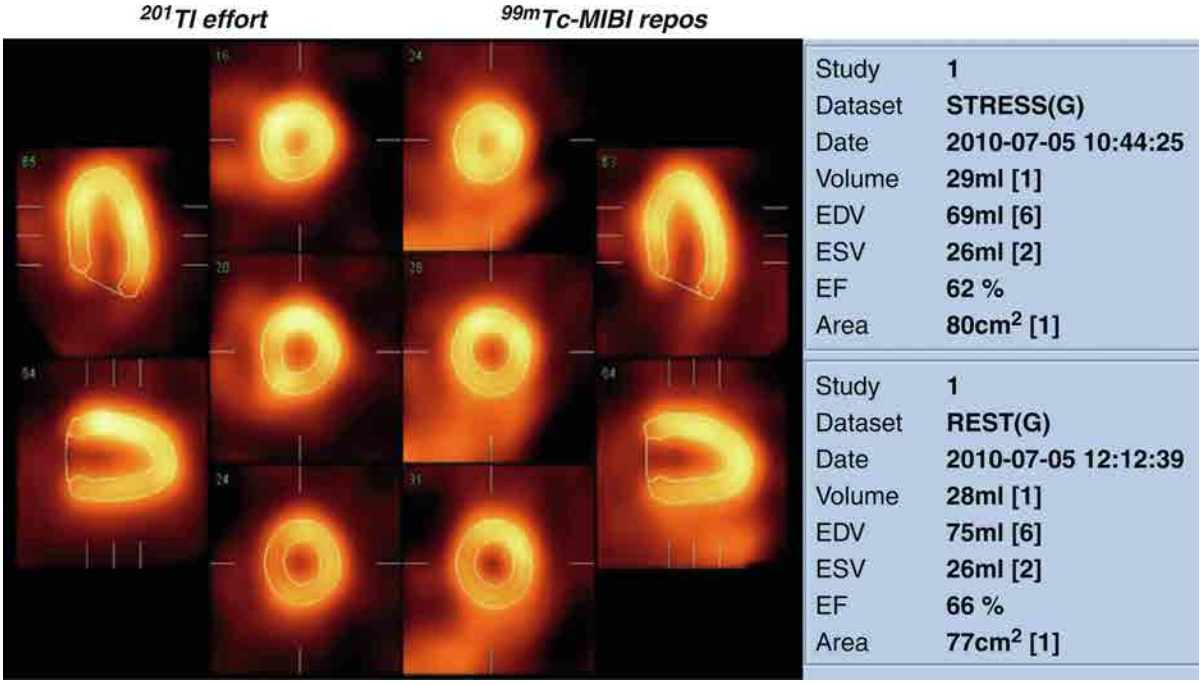


FIG. 5.19 Scintigraphie myocardique de perfusion d'effort au thallium et de repos au ^{99m}Tc-sestamibi sur une caméra à semi-conducteurs.
Cet exemple montre la reproductibilité de la mesure automatique des volumes et de la fraction d'éjection malgré l'utilisation de deux traceurs différents.

Analyse du flux sanguin myocardique

Le flux sanguin myocardique est mesuré à l'état basal et après vasodilatation maximale obtenue par perfusion d'un vasodilatateur. Le ratio entre le flux maximal et le flux basal correspond à la réserve coronaire. Le calcul par analyse compartimentale de l'extraction du traceur par le myocarde permet de déduire le flux sanguin myocardique (fig. 5.20). Ce type d'analyse a permis de réaliser des études physiopathologiques en TEP, puis s'est étendu au domaine de la clinique avec la disponibilité du rubidium. Récemment, cette approche est devenue accessible en TEMP avec les caméras CZT, ce qui laisse entrevoir une diffusion beaucoup plus large de la mesure du flux sanguin myocardique.

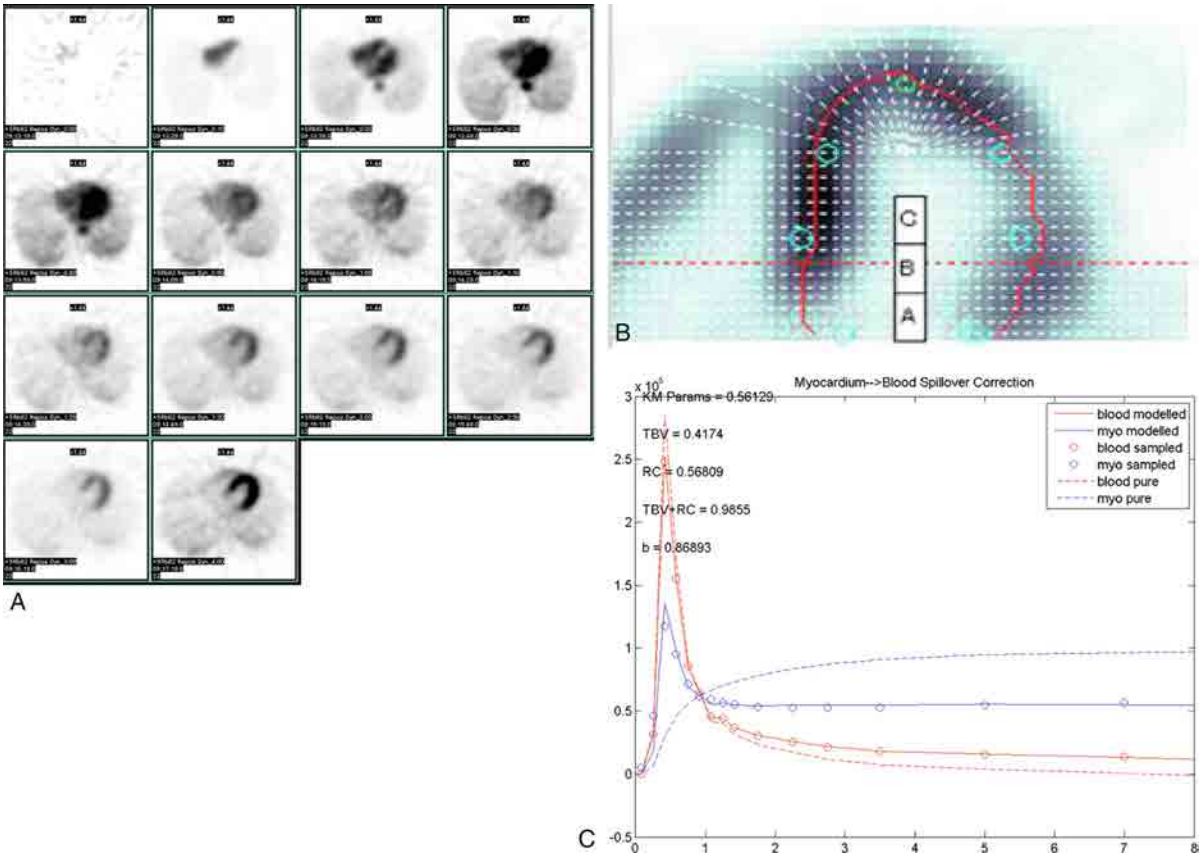


FIG. 5.20 Acquisition dynamique en TEP au rubidium 82, montrant la série d'images représentant le transit du bolus dans les cavités cardiaques, puis son extraction par les parois du ventricule gauche (A).
La mesure la concentration du traceur dans la cavité ventriculaire gauche (activité vasculaire) et dans la paroi du ventricule gauche (B) permet de calculer le coefficient d'extraction du traceur et d'estimer le flux sanguin myocardique (C).

Compte rendu

Le compte rendu de la scintigraphie myocardique de perfusion doit obligatoirement comporter :

- un exposé succinct du motif de l'examen, les informations principales concernant le test de stimulation : type de stimulation, prise ou interruption du traitement anti-ischémique, charge maximale ou dose du vasodilatateur, fréquence cardiaque atteinte exprimée en pourcentage de la FMT, symptômes, modifications de l'ECG, survenue de complications, administration d'un traitement, etc. ;
- la description des anomalies perfusionnelles quantifiées en nombre de segments (modèle à 17 segments) ou en pourcentage du ventricule gauche ;
- la présence ou l'absence de signes directs ou indirects de dysfonction ventriculaire gauche ;
- et enfin, une synthèse de l'ensemble de l'examen.

L'évolution par rapport à un examen antérieur doit obligatoirement figurer dans la conclusion.

Valeur diagnostique et pronostique

La valeur diagnostique de la scintigraphie myocardique de perfusion a été largement validée. Elle varie en fonction de l'étendue des anomalies coronaires, du type de stimulation et de la prévalence de l'insuffisance coronaire dans la population étudiée. Une méta-analyse réalisée sur la base d'études effectuées selon les recommandations actuelles a retrouvé une sensibilité de 85 % et une spécificité de 85 % [75].

Plusieurs paramètres interviennent dans la valeur pronostique de la scintigraphie myocardique de perfusion. Tout d'abord, l'étendue des anomalies perfusionnelles est un facteur pronostique majeur, validé sur de larges cohortes de patients. Ce paramètre reste valide dans le cadre du dépistage de l'insuffisance coronaire, du suivi de patients coronarien, y compris lorsqu'on évalue la charge ischémique résiduelle après revascularisation [76]. Les recommandations européennes ont retenu 10 % de l'étendue du ventricule gauche mesurée sur la scintigraphie myocardique de perfusion comme seuil de haut risque [77]. La présence de signes directs (baisse > 10 % de la FEVG en post-effort par rapport au repos) ou indirects (dilatation ventriculaire gauche post-effort, bruit de fond pulmonaire) de dysfonction ventriculaire gauche possède une valeur pronostique indépendante. La valeur additionnelle apportée par ces signes est maximale lorsque l'étendue des anomalies perfusionnelles est modérée à moyenne.

La mesure de la réserve coronaire s'est révélée être un puissant facteur pronostique [78]. Dans une population de patients suspects d'insuffisance coronaire, une réserve coronaire altérée permettait d'identifier les patients à haut risque de MACE (*Major Adverse Cardiac Events*) avec un risque relatif supérieur à tous les facteurs pronostiques considérés séparément. Tout se passe comme si ce paramètre, qui explore à la fois les troncs coronaires épicardiques et la microcirculation, avait une valeur d'intégration du risque. Cette valeur pronostique se confirme chez des patients diabétiques avec une excellente discrimination du risque chez les patients diabétiques non coronariens connus [79].

Enfin, plusieurs études concordantes ont permis de déterminer la valeur de la scintigraphie myocardique de perfusion pour la sélection des patients coronariens stables candidats à une revascularisation. La présence d'une ischémie d'étendue limitée permet d'identifier les patients bénéficiant d'un traitement médical optimal seul, alors qu'une ischémie étendue (> 10 % de l'étendue du myocarde selon les recommandations européennes [80]) identifie ceux bénéficiant d'une revascularisation en plus du traitement médical.

Échocardiographie chez le coronarien

Pascal Lim, Éric Abergel

Échocardiographie chez le coronarien stable

Échographie cardiaque de repos

L'échographie cardiaque de repos (ETT) est systématique dans l'évaluation initiale du coronarien stable et en cas de syndromes coronariens aigus. L'examen a plusieurs orientations attestées par une classe I dans les recommandations européennes (ESC) [81-83] :

- rechercher d'autres pathologies pouvant générer des symptômes comparables, tels que la sténose aortique ou la cardiomyopathie hypertrophique ;
- mettre en évidence une anomalie de la cinétique segmentaire du ventricule gauche qui orientera vers une coronaropathie ;
- mesurer la fonction globale du ventricule, notamment la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) dont la valeur pronostique est largement validée ;
- évaluer les pressions de remplissage ventriculaire gauche, puisque l'ischémie se manifeste très précocement par une anomalie du remplissage diastolique.

Le suivi échographique est particulièrement utile en cas de souffle, d'antécédent d'infarctus ou de tableau clinique d'insuffisance cardiaque. À l'inverse, chez un patient ayant une coronaropathie stable sans modification clinique, il n'y a pas lieu de répéter l'échographie à titre systématique.

Fonction régionale systolique

La mise en évidence d'une anomalie de cinétique segmentaire repose avant tout sur une analyse visuelle. L'analyse d'un segment myocardique combine épaississement et déplacement : l'épaississement résulte du raccourcissement des fibres myocardiques (longitudinales, circonférentielles et radiales), alors que le déplacement peut n'être qu'un mouvement passif secondaire aux segments adjacents. On distingue plusieurs situations : cinétique augmentée ou hyperkinésie, cinétique normale ou normokinésie, hypokinésie (épaississement réduit), akinésie (épaississement absent ou négligeable), dyskinésie (expansion

systolique). Ainsi, l'analyse du ventricule gauche repose sur 17 segments. Le diagnostic de trouble de cinétique segmentaire est évocateur de coronaropathie s'il est systématisé à un territoire coronaire (par exemple, le tiers basal inféroseptal et le tiers basal inférieur pour la coronaire droite ; le tiers apical inférieur, le tiers apical septal et le tiers moyen antéroseptal pour l'IVA moyenne, etc.). Toutefois, d'authentiques cardiomyopathies dilatées non coronaires peuvent se comporter comme s'il s'agissait d'une occlusion IVA. La fiabilité de l'analyse visuelle nécessite un opérateur expérimenté. Les méthodes automatiques fondées sur le *speckle tracking* (*2D strain*) peuvent aider les opérateurs novices à identifier les anomalies de la cinétique, notamment les retards de contraction (ou épaississement post-systolique), signes précoces d'ischémie myocardique. Toutefois, les anomalies de cinétiques en *speckle tracking* doivent être systématisées à un territoire coronaire pour être spécifiques. Enfin, les anomalies du ventricule droit, notamment sa taille et la cinétique de la partie inférieure (en petit axe) doivent faire évoquer une atteinte de la coronaire droite (ou de la circonflexe si elle est dominante).

Fonction globale systolique (tableau 5.7)

Celle-ci ne doit pas plus être évaluée en TM (fraction de raccourcissement, Teichholz), mais en 2D en utilisant la méthode de Simpson biplan (combinaison d'une incidence 2 cavités et 4 cavités apicale). C'est la méthode la plus courante pour obtenir une mesure fiable de FEVG, même si 4 segments du ventricule gauche sur 17 ne sont pas inclus dans la mesure (2 segments antéroseptaux, 2 segments inférolatéraux). Le 3D devrait progressivement s'imposer comme la méthode de référence, grâce au temps réel devenu de bonne qualité et aux logiciels utilisant l'intelligence artificielle qui permettent une reconnaissance automatique des contours. Cette analyse de la FEVG doit être complétée par une mesure du *strain* longitudinal global par la méthode du *speckle tracking*. L'altération du *strain* longitudinal global associée à des anomalies des *strains* régionaux systématisées à un ou des territoires coronaires évoque fortement une atteinte d'origine ischémique.

Tableau 5.7

Quelques valeurs clés pathologiques en échographie chez le coronarien stable.

Paramètre	Hommes	Femmes	Commentaires
DTDVG (mm)	> 58	> 52	
DTDVGi (mm/m^2)	> 30	> 31	
Volumes VGd (VGdi)	> 150 mL (> 74 mL/m^2)	> 106 mL (> 61 mL/m^2)	VGdi non valide chez l'obèse
FEVG (%)	< 52	< 54	Tenir compte des conditions de charge (PA, etc.)
Strain longitudinal global (%)	-16 à -18	-16 à -18	Seuil variable selon l'appareil utilisé
E/e'	< 14	< 14	Non valide si anneau très calcifié, infarctus, stimulation
Volume OGi (mL/m^2)	< 34	< 34	Chez l'obèse, appliquer < 27 mL/m^2

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTDVGi : DTDVG indexé par la surface corporelle ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; OGi : oreillette gauche indexée par la surface corporelle ; PA : pression artérielle ; VGd : ventricule gauche diastolique ; VGdi : VGd indexé par la surface corporelle.

La mesure de FE du ventricule droit n'est pas fiable en Simpson par voie apicale, car on méconnaît toute la voie d'éjection. À défaut, la fonction globale du ventricule droit sera approchée par le pic de s' en Doppler tissulaire pulsé à l'anneau (normale > 10 cm/s) ou par la fraction de raccourcissement de surface en 4 cavités (normale > 35 %).

Évaluation des pressions de remplissage ventriculaires gauches

L'atteinte de la fonction diastolique est précoce dans la maladie coronaire et son expression clinique peut débuter par une élévation élective de la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG). À ce titre, la comparaison des durées des ondes A mitrales et pulmonaire est le seul indice disponible pouvant orienter vers ce diagnostic. Lorsque l'atteinte est plus globale, il y a élévation de la POG qui peut, selon les recommandations les plus récentes [84], être diagnostiquée en combinant l'analyse de E mitrale/e' en doppler tissulaire à l'anneau mitral, le volume de l'oreillette gauche et une évaluation des pressions pulmonaires à partir de l'insuffisance tricuspide (considérée comme normal si la vitesse de l'IT est < 2,8 m/s). La présence d'au moins deux facteurs pathologiques serait en faveur d'une élévation de la POG (*cf.* tableau 5.7). La présence d'une dysfonction diastolique sévère est un facteur pronostique indépendant (notamment de la FEVG) de mortalité.

Utilisation dans l'insuffisance mitrale secondaire

La valve mitrale est normale, mais la fuite est liée au remodelage ventriculaire gauche et à la traction valvulaire qui en découle. Le plus souvent, on note une restriction de valve postérieure en rapport avec une nécrose inférolatérale. Beaucoup plus rarement, il s'agit au contraire d'une élongation du pilier fibrosé. Une déformation mitrale marquée (distance de coaptation ≥ 1 cm, surface de *tenting* > 2,5-3 cm^2) ou un remodelage ventriculaire gauche avancé (DTDVG > 65 mm, DTSVG > 51 mm) sont des conditions défavorables pour envisager une plastie mitrale. La quantification de l'insuffisance mitrale est nécessaire, sachant qu'une fuite importante est définie par une surface de l'orifice régurgitant (SOR) supérieure à 0,2 cm^2, seuil ayant une valeur pronostique péjorative avérée chez le coronarien ; il en va de même si la SOR se majore d'au moins 0,13 cm^2 au cours d'une échographie d'effort. Ainsi, en cas d'insuffisance mitrale sévère chez un patient ayant une indication de pontage avec une FEVG supérieure à 30 %, la chirurgie mitrale associée est clairement indiquée (classe I). La chirurgie mitrale peut s'envisager (classe IIa) chez les patients symptomatiques avec insuffisance mitrale sévère, une FEVG inférieure à 30 % mais avec une option de revascularisation et une mise en évidence de viabilité myocardique.

Échographie de stress

L'échographie de stress (qui associe enregistrement échographique, ECG et tensionnel), pratiquée à la recherche d'une ischémie, a un intérêt diagnostique (recherche d'une ischémie chez un patient non connu comme coronarien, recherche d'ischémie résiduelle après un infarctus ou un geste de revascularisation) mais aussi pronostique [84-86].

Aspects pratiques

On doit pouvoir choisir pour chaque patient la modalité de stress adaptée, soit effort sur une table spécifique équipée d'un pédalier (paliers de 25 à 40 W augmentés toutes les 2 minutes), soit dobutamine (débutée à 10 µg/kg/min augmentée jusqu'à 40 µg/kg/min) – atropine (0,25 mg par injection chaque minute, maximum de 6 injections). Dès que la situation s'y prête (patient capable de faire un effort assez soutenu, à au moins 85 % de sa fréquence maximale théorique ou FMT), on doit préférer l'effort (classe I). L'échographie d'effort présente de nombreux avantages : patient non perfusé, possibilité de détecter l'ischémie et le seuil ischémique, d'évaluer la performance du patient ainsi que son hémodynamique d'effort (mesure des pressions pulmonaires, de pressions de remplissage ventriculaire gauche, de la FEVG, etc.). L'échographie dobutamine concerne les patients qui ne peuvent pas faire un effort suffisant (claudication intermittente, etc.).

Quand arrêter un test ?

- quand la dose de dobutamine atropine est maximale ou quand la charge est élevée ;
- quand la fréquence cardiaque cible est atteinte ;
- quand une positivité échographique est visible (segment normal au repos devenant anormal pendant le test, ou aggravation d'une anomalie existant au repos) ;
- en cas de douleur thoracique et en cas de modification ECG (sous-décalage > 2 mm).

Toutefois, ce dernier critère n'est pas absolu : un test avec sous-décalage significatif de ST mais sans anomalie de cinétique segmentaire est souvent considéré comme normal, et inversement, un test avec anomalie segmentaire claire sans atteinte ECG est pathologique.

Parfois, le test doit être interrompu avant d'être maximal (< 85 % de la FMT), en cas :

- de symptômes invalidants ;
- d'HTA (> 220/120 mmHg) ;
- d'hypotension (chute > 30 mmHg par rapport à l'état basal) ;
- d'arythmie supraventriculaire prolongée ou de tachycardie ventriculaire.

Les principales limites de l'échographie de stress sont la mauvaise échogénicité et le caractère essentiellement subjectif de l'analyse. L'injection de produit de contraste permet d'améliorer la visualisation de l'endocarde chez les patients dont deux segments du myocarde ne sont pas correctement visualisés au repos ou lorsque l'échogénicité s'altère à l'inspiration profonde. Elle nécessite la pose d'une perfusion et un mode d'acquisition spécifique.

Les différentes méthodes disponibles pour rechercher une coronaropathie significative (la méthode de référence étant la coronarographie) ont des performances similaires sur les méta-analyses publiées. L'échographie de stress a une sensibilité de 81-83 % et une spécificité de 84 %. Dans certains cas, il existe une dysfonction ventriculaire gauche étendue « incontestable », confirmée par plusieurs lecteurs malgré l'absence de sténose à la coronarographie. Cet aspect rapporté en général à une altération de la réserve coronaire n'est pas rare et semble avoir des implications pronostiques péjoratives malgré l'absence de lésions coronaires avérées

L'échographie d'effort est plus performante que l'échographie dobutamine, notamment chez les monotronculaires. En cas de bloc de branche gauche, les deux modalités de stress sont utilisables (valeur diagnostique et pronostique). L'échographie dobutamine doit être préférée chez les patients porteurs de pacemaker. La scintigraphie est un peu plus sensible (86 %) et un peu moins spécifique (74 %), alors que c'est plutôt l'inverse avec l'IRM (sensibilité de 73 % et spécificité de 86 %).

Utilisation dans la coronaropathie stable

L'approche recommandée est celle d'une évaluation prétest de la probabilité de coronaropathie, en se fondant sur l'âge, le sexe et les caractéristiques de la douleur. Une probabilité prétest entre 66 et 85 % (homme : 40-70 ans ou femme ≥ 70 ans avec une douleur typique ; homme ≥ 70 ans avec une douleur atypique) oriente d'emblée vers une imagerie type échographie d'effort plutôt qu'un ECG d'effort (classe I). En cas de FEVG inférieure à 50 % sans angor typique, en cas d'anomalie de l'ECG de repos, une imagerie est également d'emblée privilégiée et l'effort est toujours préféré au stress pharmacologique (classes I). D'autres situations privilégient également l'imagerie d'emblée : les patients ayant déjà été revascularisés, les patients présentant des lésions intermédiaires à la coronarographie (classe IIa).

Stratification du risque

Elle est généralement définie par le faible risque (mortalité < 1 % par an), le risque intermédiaire (mortalité : 1 à 3 % par an) et le haut risque (mortalité > 3 % par an). L'évaluation du risque repose sur la clinique, la fonction ventriculaire, la réponse à l'examen de stress et l'anatomie coronaire. En échographie de stress, le bas risque est défini par une absence d'ischémie (tableau 5.8). En effet, l'échographie de stress a une excellente valeur prédictive négative puisque moins de 0,5 % des patients ayant un test maximal négatif (pas d'ischémie) présenteront dans l'année un événement grave (décès ou infarctus). Chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche normale au repos, le risque d'événements augmente avec l'étendue de l'ischémie. Les patients ayant une ischémie inductible supérieure ou égale à 3 segments myocardiques sont considérés à haut risque et une coronarographie doit être envisagée.

Tableau 5.8

Stratification du risque chez le coronarien stable en fonction des données de l'échographie.

Faible risque	Risque intermédiaire + stress normal	Risque intermédiaire + stress anormal	Haut risque
– FEVG de repos > 50 % – Échographie d'effort maximale (> 85 % FMT) normale	– Atteinte segmentaire de repos – FEVG diminuée au repos – Capacité d'exercice limitée, effort sous-maximal	– FEVG de repos > 50 % – Capacité haute/ seuil ischémique élevé – Territoire de la circonflexe droite – Récupération rapide	– FEVG de repos < 40 % – Seuil ischémique bas – Ischémie étendue (≥ 3-4 segments) – Territoire de l'IVA

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; FMT : fréquence maximale théorique ; IVA : interventriculaire antérieure.

Échographie cardiaque dans le syndrome coronarien aigu [87, 88]

Syndrome coronarien sans sus décalage du segment ST

L'échographie transthoracique joue un rôle important dans la stratégie diagnostique et thérapeutique des syndromes coronariens aigus. Il doit être réalisé dès l'admission après l'examen clinique et l'ECG afin d'affiner la probabilité prétest d'une maladie coronaire (tableau 5.9).

Tableau 5.9

Probabilité prétest clinique selon les recommandations de l'ESC.

Âge (ans)	Angor typique		Angor atypique		Douleur non angineuse	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

L'objectif est d'identifier des signes en faveur d'une ischémie myocardique permettant de classer le patient comme ayant une forte probabilité de maladie coronaire (trouble de la cinétique segmentaire, dysfonction ventriculaire gauche ou altération marquée de la fonction longitudinale par la méthode du *speckle tracking*) ou, à l'inverse, des arguments pour les diagnostics alternatifs urgents tels que la dissection aortique, l'embolie pulmonaire ou la myopéricardite. Si l'échographie est normale et si le patient est en probabilité modérée (pas d'élévation de la troponine ou de modification de l'ECG), un examen non invasif fonctionnel couplé à l'imagerie cardiaque peut être proposé afin d'exclure une étiologie coronarienne. La scintigraphie cardiaque, l'échographie dobutamine ou d'effort présentent des précisions diagnostiques proches et le choix dépend de la disponibilité et de l'expertise locale (fig. 5.21).

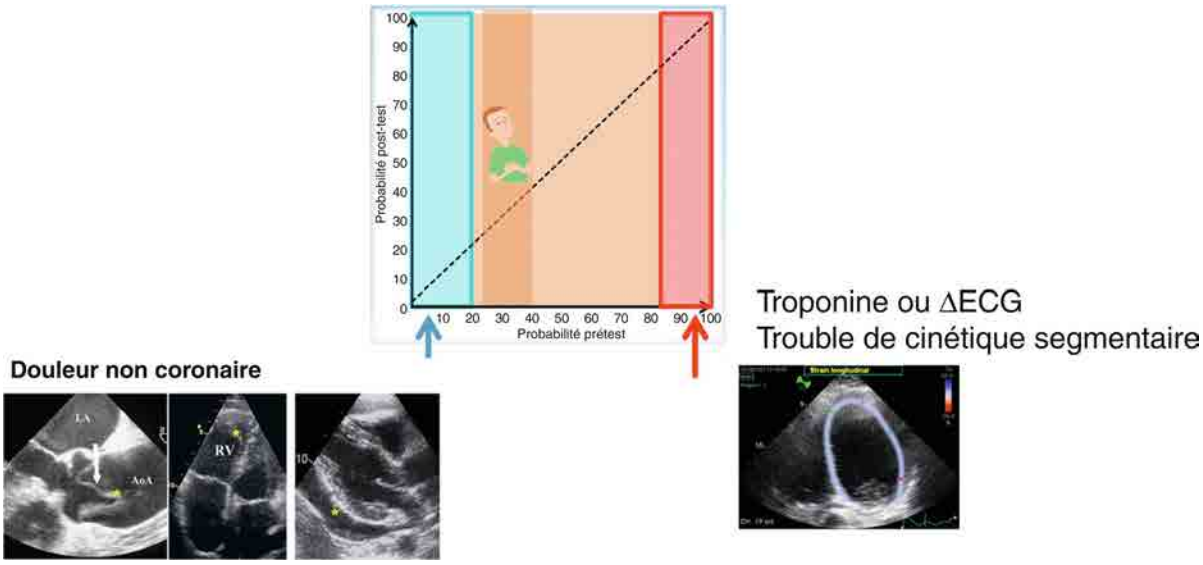


FIG. 5.21 **Probabilité prétest après les résultats de l'échographie, de l'ECG et dosage de la troponine.**

Syndromes coronariens avec sus-décalage du segment ST (SCA ST > 0)

En l'absence d'instabilité hémodynamique, l'échographie doit être réalisée après la revascularisation et répétée en cas d'instabilité hémodynamique persistante. L'objectif principal de l'examen est de quantifier les dégâts engendrés par l'infarctus sur la fonction ventriculaire droite et gauche.

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche et son impact sur les pressions de remplissage et l'appareil valvulaire mitral est essentielle :

- la méthode de référence reste la FEVG selon la méthode Simpson biplan. Le *strain* longitudinal global selon la méthode du *speckle tracking* pourrait être réalisé en complément de la FEVG afin d'affiner la quantification de la fonction systolique, notamment lorsque la FEVG est préservée ;
- une FEVG < 40 % identifie une population à risque qui tire bénéfice d'un traitement par bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion et éplérénone. Cet examen est à répéter 1 mois après l'infarctus après optimisation du traitement médical afin d'évaluer l'indication d'un défibrillateur implantable en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère ;
- la recherche d'un thrombus doit être systématique en cas de nécrose apicale ou de déformation anévrismale. L'examen doit être complété par l'injection de produit de contraste ultrasonore lorsque la visualisation de l'apex ou des parois est incomplète (fig. 5.22) ;
- l'évaluation d'une insuffisance mitrale fonctionnelle doit être réalisée par la méthode de la PISA. Le seuil pour définir une insuffisance mitrale sévère est une surface de l'orifice régurgitant ≥ 20 mm^2. Le mécanisme de cette insuffisance mitrale (restriction valvulaire) doit être minutieusement identifié afin de ne pas passer à côté d'une rupture partielle du pilier qui relève d'un traitement chirurgical ;
- l'évaluation des pressions de remplissage est relativement simple en cas de dysfonction ventriculaire gauche et repose sur l'étude du rapport E/A et du temps de décélération de l'onde E. Un rapport E/A > 2 témoigne d'une élévation des pressions gauches, tandis qu'un E/A < 0,8 témoigne d'une pression basse. La mobilité (pression gauche basse) ou le bombement permanent à droite (pression gauche élevée) du septum interatrial est un signe simple qui peut aider le clinicien en cas de doute.

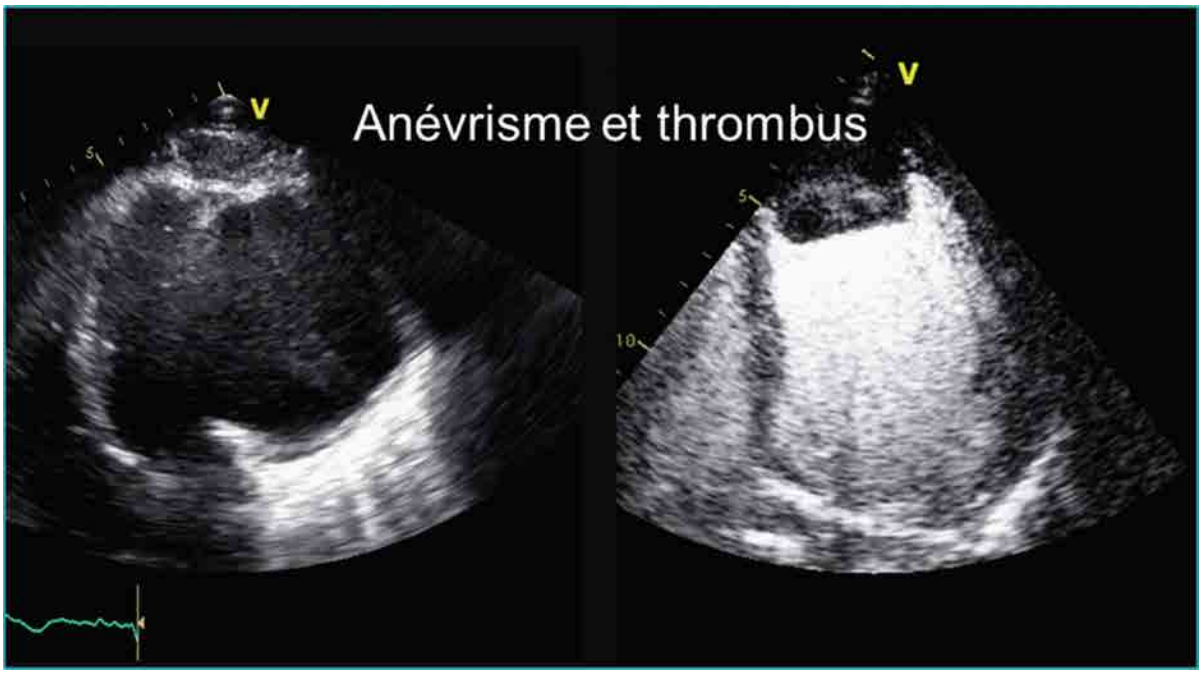


FIG. 5.22 **Déformation anévrismale et thrombus.**

L'évaluation de la fonction ventriculaire droite doit être systémique et ne doit pas être limitée à la mesure du TAPSE ou de l'onde S' tricuspide. En effet, un œdème du ventricule droit peut être observé chez 50 % des patients présentant un infarctus du myocarde inférieur et chez 33 % des patients avec infarctus du myocarde antérieur. L'atteinte du ventricule droit doit être recherchée en petit axe en cas d'infarctus inférieur et sur une vue 2 cavités modifiée, dégageant la paroi antérieure du ventricule droit pour les infarctus antérieurs (fig. 5.23). L'introduction des bêtabloquants doit être prudente en cas de dysfonction ventriculaire droite.

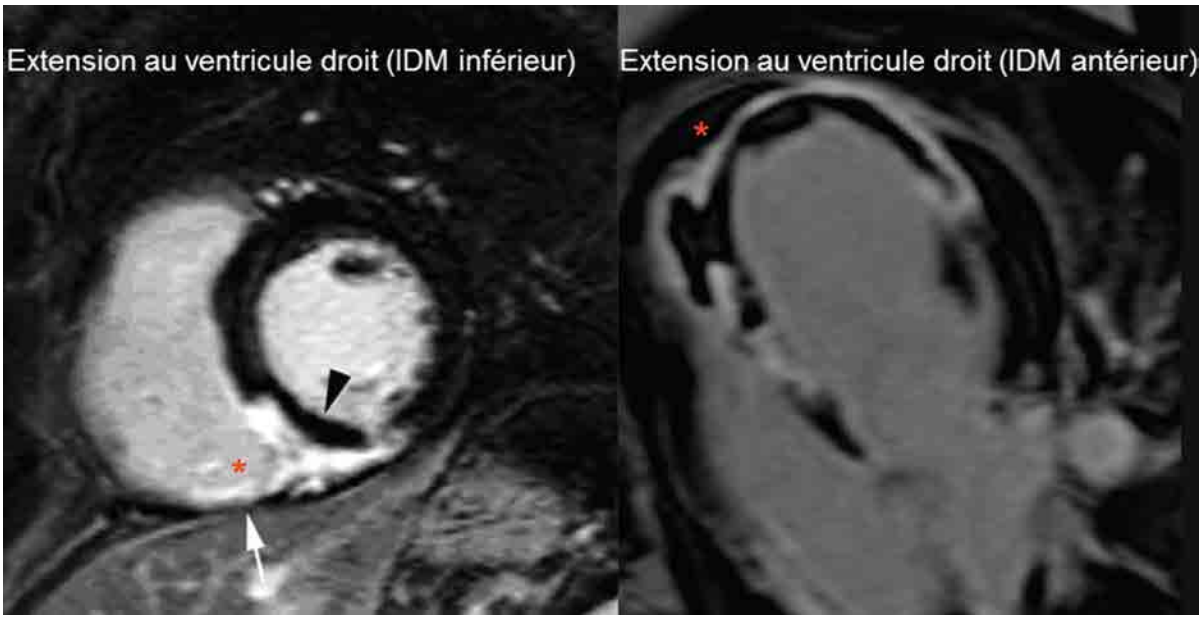
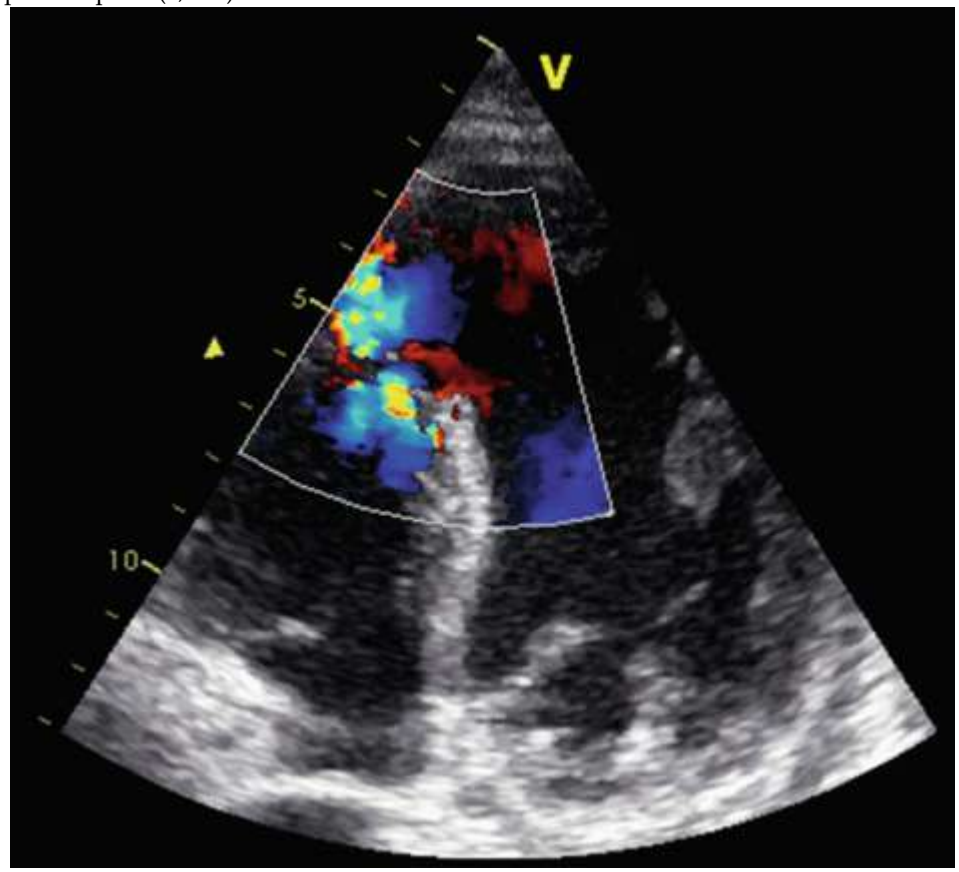


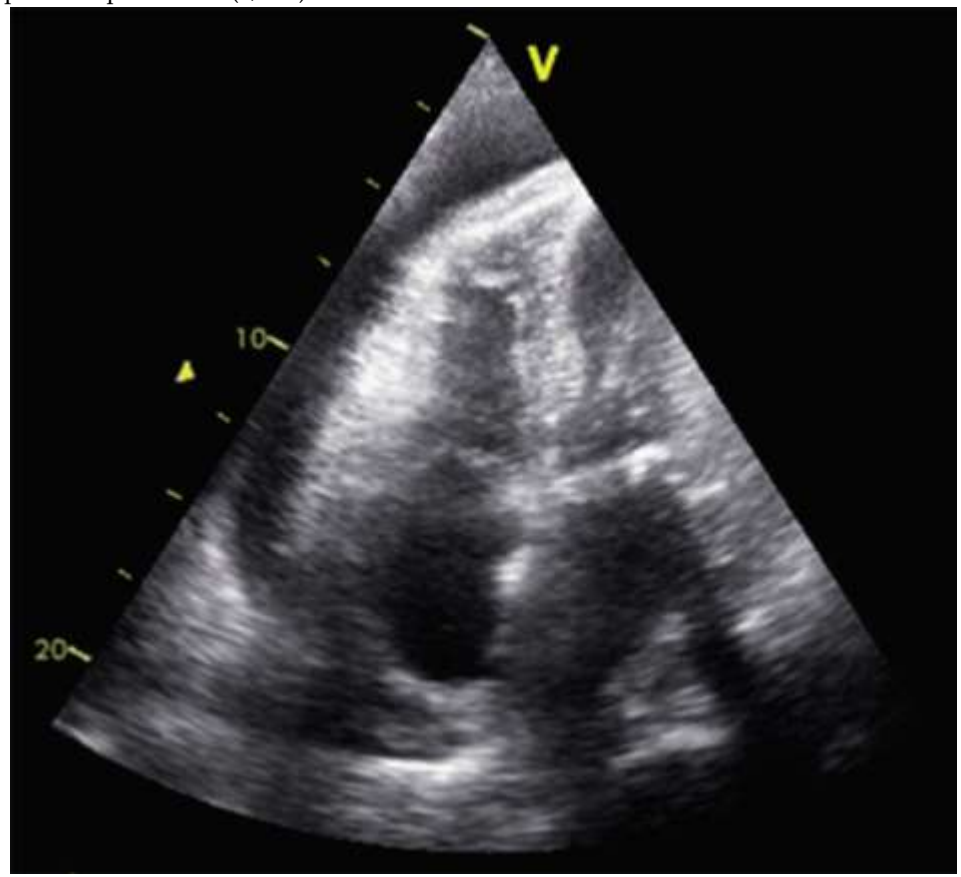
FIG. 5.23 **Extension au ventricule droit.**

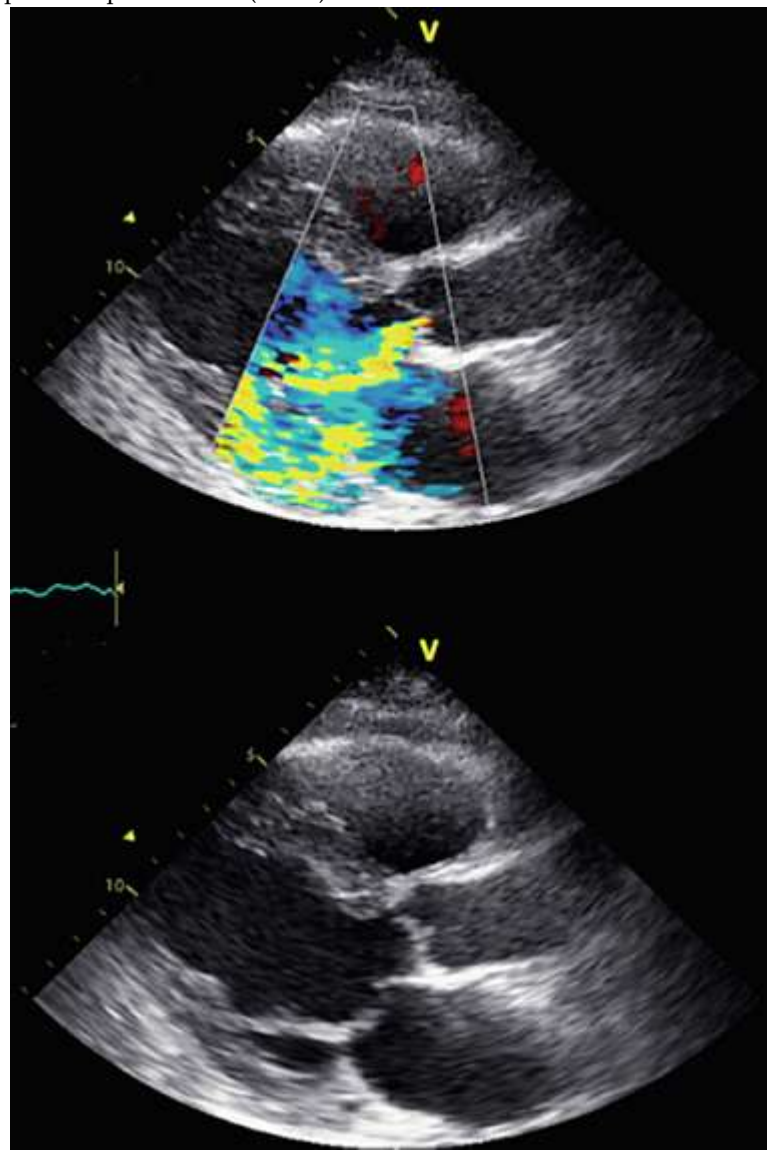
En cas d'instabilité hémodynamique, l'échographie doit être réalisée immédiatement, même durant la phase de revascularisation afin d'éliminer une complication mécanique relevant d'une indication chirurgicale urgente. Ces complications sont devenues rares à l'ère de la revascularisation et leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.10.

Tableau 5.10

Complications hémodynamiques.

Complications (incidence)	Tableau clinique	Signes échographiques
Rupture septale (0,6 %) 	Œdème pulmonaire ou état de choc avec souffle systolodiastolique en rayon de roue	Flux circulant au niveau du septum interventriculaire entre le ventricule gauche et le ventricule droit Localisation apicale pour les infarctus du myocarde antérieurs et basale pour les infarctus inférieurs

Complications (incidence)	Tableau clinique	Signes échographiques
Rupture de paroi libre (0,8 %) 	Arrêt cardiaque ou état de choc par tamponnade en cas de rupture colmatée	Épanchement péricardique souvent minime avec écrasement du ventricule droit et veine cave inférieure dilatée

Complications (incidence)	Tableau clinique	Signes échographiques
Rupture de pilier mitral (1-3 %) 	Tableau de choc cardiogénique ou de détresse respiratoire aiguë avec une FEVG conservée	Insuffisance mitrale excentrée et sévère associée à une rupture partielle du pilier postérieur 88 % des ruptures concernent le pilier postéromédian uniquement vascularisé soit par l'artère circonflexe soit par la coronaire droite.

Nouveautés en scanner coronaire : données cliniques et progrès technologiques

Pascal Gueret, Jean-François Deux

Les indications cliniques du scanner coronaire sont aujourd'hui bien précisées et figurent en bonne place dans les recommandations récentes de la Société européenne de cardiologie (ESC), plus particulièrement en ce qui concerne la place de cet examen dans l'arbre décisionnel diagnostique chez le patient stable [89]. Ces recommandations reposent sur les validations cliniques effectuées dans les années 2008-2010 et en particulier sur les données des principales études multicentriques [90-94]. La technique bénéficie en permanence de progrès qui conduisent à une amélioration de la qualité des images tout en limitant l'exposition aux rayons X et qui permettent par ailleurs d'obtenir des informations complémentaires à la seule représentation anatomique de l'arbre coronaire. En effet, de nouvelles applications apparaissent prometteuses, telles que l'étude de la perfusion myocardique, le calcul de la réserve de flux coronaire (FFR_{CT}) et la caractérisation de la composition de la plaque d'athérome.

Suspicion de coronaropathie chez le patient stable

Pour les patients sans coronaropathie connue, l'essentiel des travaux publiés a consisté à établir la performance diagnostique du scanner coronaire, en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, en référence à la coronarographie (tableau 5.11). Dans certaines des premières études de validation, la valeur prédictive négative est apparue très élevée, supérieure à 90 %. Mais il faut noter que ce paramètre est très dépendant de la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Elle s'est révélée particulièrement forte dans les études où la majorité des patients avaient des artères coronaires normales sur la coronarographie de référence. En revanche, lorsque la prévalence de coronaropathie est de l'ordre de 50 %, ce qui définit la population à risque intermédiaire, elle est plus proche de 80-85 % que de 99 % [91, 94].

Tableau 5.11

Performance diagnostique du coroscanner : études multicentriques.

Étude	n	Prévalence (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Accuracy [90]	230	25	95	83	64	99
Core 64 [91]	291	56	85	90	91	83
Meijboom [92]	360	68	99	64	86	97
NIMISCAD [93]	350	58	73	93	93	73
Evascan [94]	757	54	91	50	68	83

Se : sensibilité : Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

La sensibilité est de l'ordre de 80 à 95 % selon les études (valeur moyenne : 97,6 %). Enfin, la spécificité varie entre 80 et plus de 95 % (valeur moyenne : 89,2 %).

Le mode d'analyse et d'interprétation des images scanographiques adopté permet de mieux comprendre ces résultats. En effet, contrairement à ce qui est pratiqué pour la lecture des coronarographies, les logiciels de quantification du degré des sténoses vues en scanner sont encore peu répandus. Il s'agit le plus souvent actuellement d'une interprétation visuelle et semi-quantitative (< 50 %, ≥ 50 % ou occlusion complète). Or, la grande majorité des discordances entre les deux examens est observée pour les lésions proches du seuil de 50 % ; à l'inverse, il y a beaucoup moins de faux positifs et de faux négatifs du scanner lorsque l'on s'éloigne de ce seuil, qu'il s'agisse de lésions très serrées ou au contraire de sténoses non significatives. Il faut enfin souligner une tendance assez largement retrouvée à la surestimation du degré de sévérité des lésions coronaires par rapport à la coronarographie, notamment en cas de calcifications.

Reposant sur ces études, les recommandations de l'ESC placent le scanner coronaire en classe IIa avec un niveau de preuve B dans la population à risque intermédiaire, alors que la coronarographie s'impose chez les patients à haut risque et qu'à l'inverse, le scanner n'est pas recommandé chez les patients à faible risque et *a fortiori* chez les patients asymptomatiques [89].

Anatomie et fonction myocardique

L'évaluation du retentissement fonctionnel d'une sténose mise en évidence au scanner a fait l'objet de comparaisons avec la scintigraphie myocardique. La valeur prédictive négative élevée mais pas absolue du scanner se traduit par la normalité de la scintigraphie myocardique chez 85 % des patients en cas de lésions non significatives ou de scanner normal mais il reste environ 15 % de scintigraphies positives lorsque les lésions visualisées au scanner sont inférieures à 50 % [95]. Cela illustre la cause de discordance susmentionnée en cas de lésions proches de 50 %. En revanche, la valeur prédictive positive n'est que de 30 à 50 % selon les études, ce qui signifie que toutes les lésions significatives n'induisent pas d'ischémie au cours d'un stress. Cette notion est couramment admise, mais elle est peut-être aussi la conséquence de la tendance à la surestimation du degré de rétrécissement par le scanner. Quoi qu'il en soit, cette approche complémentaire entre les deux examens, outre qu'elle améliore la spécificité du scanner, permet d'optimiser la prise en charge des patients. D'où l'intérêt de l'étude simultanée de l'anatomie coronaire et de la perfusion myocardique par le scanner au cours du même examen, qui commence à se répandre (*cf. infra*).

Limites du scanner coronaire

Certaines limites sont liées à l'appareillage et d'autres plus spécifiquement au patient. Avec les appareils monosources et munis de 64 détecteurs, minimum technologique exigé aujourd'hui dans les centres d'imagerie cardiaque, la résolution spatiale est de l'ordre de 400 µm et la résolution temporelle de 175 ms. Ces performances restent donc inférieures à celles de la coronarographie (200 µm et 5 ms, respectivement).

Il faut connaître la possibilité d'artefacts liés en particulier aux mouvements du patient lorsqu'il ne peut pas soutenir l'apnée ou en cas d'arythmie. Rappelons que la fibrillation atriale reste actuellement une contre-indication de l'examen en raison de l'irrégularité de la longueur de la diastole, phase du cycle pendant laquelle sont effectuées les acquisitions. C'est surtout l'exposition aux rayons X qui a retenu l'attention. Ce point particulièrement mis en exergue par les équipes nord-américaines a incité les constructeurs à développer des modalités techniques afin de diminuer cette irradiation. Les solutions technologiques sont nombreuses, parfois associées. Citons les acquisitions prospectives des images, la réduction du voltage indexé sur la masse corporelle et le procédé de reconstruction itérative des images. Avec les appareils qui ne bénéficient pas de ces dernières évolutions technologiques, l'exposition aux rayons X pendant un scanner reste nettement plus élevée que celle de la coronarographie, de l'ordre de 10 mSv environ, contre 2 à 3 mSv. L'objectif prioritaire est d'obtenir des irradiations beaucoup plus faibles, proches de 1 mSv, ce qui est le plus souvent le cas actuellement. En effet, une irradiation élevée expose les patients à un risque majoré de complications, en particulier de cancers médiastinaux dont le niveau a été quantifié à partir de modélisations mathématiques. Le risque de cancer du sein en particulier est d'autant plus élevé que le scanner est effectué chez des sujets de sexe féminin et en particulier les plus jeunes, entre la 2^{e} et la 4^{e} décennie.

Certaines limites du scanner sont par ailleurs liées au patient lui-même : la fibrillation atriale a déjà été signalée comme une contre-indication avec les scanners classiques à mono-énergie, mais il est également important que le rythme cardiaque soit lent et régulier, d'où l'usage très fréquent d'un agent bêtabloquant, soit par voie orale quelques heures avant l'examen, soit par injection intraveineuse dans les minutes qui précèdent le scanner.

Certains patients sont difficilement capables de maintenir une apnée de quelques secondes, même si la durée de celle-ci est aujourd'hui nettement plus courte qu'auparavant.

Restent les effets secondaires des produits de contraste iodés, en particulier le risque d'altération de la fonction rénale chez les patients dont la créatinine est déjà au-dessus des limites de la normale.

Valeur pronostique, analyse médicoéconomique

Au-delà de la représentation de l'anatomie de l'arbre coronaire, le coroscanner apporte-t-il des informations d'ordre pronostique ? Une méta-analyse a compilé les résultats de quatre études randomisées dans lesquelles le scanner coronaire a été comparé aux autres techniques d'imagerie non invasive (ECG d'effort, échographie de stress ou scintigraphie) en termes d'évolution clinique [96]. Près de 15 000 patients ont été inclus dans ces comparaisons (> 7 400 dans chaque groupe). La principale conclusion est une réduction

du nombre d'infarctus du myocarde au cours du suivi post-randomisation avec la stratégie coroscanner (RR 0,69, p < 0,038) mais une tendance à un recours plus fréquent à une coronarographie complémentaire d'évaluation (OR 1,33, p < 0,09) et un taux plus élevé de revascularisation. La mortalité toute cause était identique dans les deux types de prise en charge.

Le bénéfice de la stratégie du coroscanner se traduisant par une diminution des évènements ischémiques non mortels, mais au prix d'une augmentation des gestes de revascularisation sans gain de mortalité, justifie-t-elle le surcoût induit ? La question reste posée et renvoie de façon plus générale à l'analyse médicoéconomique comparative de ces stratégies diagnostiques. Il faut reconnaître qu'à ce jour, les données restent contradictoires, tantôt en faveur du coroscanner, tantôt au contraire en faveur d'autres examens, en particulier de la scintigraphie myocardique, comparateur le plus utilisé. Les raisons de ces discordances sont multiples : coût initial de l'examen ou coûts induits par le résultat du test (dont les montants sont très variables d'un pays à l'autre) lorsque cela conduit à une coronarographie ou à une revascularisation, rapidité des améliorations techniques rendant souvent obsolètes les conclusions rapportées au terme de la période d'observation (*moving target*), critères de jugement uniquement économiques ou prenant en compte les variables pronostiques (de qualité de vie – QUALY – de morbidité, de mortalité ?), etc. L'efficience (coût/efficacité) n'est donc pas encore un paramètre que l'on peut prendre en compte dans la stratégie diagnostique en cas de douleur thoracique chez un patient stable.

Score calcique

L'évaluation du score calcique est de plus en plus pratiquée. Son calcul est simple, en grande partie automatisé et le résultat est exprimé selon le score d'Agatston, en unités Hounsfield. L'exposition du patient aux rayons X est faible.

Dans plusieurs centres, le calcul du score calcique est effectué au début de l'examen et s'il est supérieur à un certain seuil qui varie d'une équipe à l'autre (400-600 UH), l'examen est interrompu et l'injection du produit de contraste n'est pas effectuée, afin de ne pas exposer inutilement le patient à une irradiation puisque l'interprétation des images serait particulièrement difficile, voire impossible en raison des artefacts « d'éblouissement » qui empêchent l'analyse précise du degré de rétrécissement du vaisseau sous-jacent.

La relation entre la charge calcique coronaire et une ischémie myocardique en scintigraphie a été étudiée dans une méta-analyse [97]. Si dans l'ensemble, il existe une relation entre la valeur du score calcique et la probabilité d'ischémie, il faut noter la grande variabilité de cette relation d'une étude à l'autre. De plus, un score calcique nul ne permet pas d'éliminer avec certitude la présence d'une sténose coronaire significative constituée d'athérome récent non calcifié, retrouvée dans 8 % des cas environ. À l'inverse, un score calcique élevé (> 400 UH) n'est pas synonyme de présence de lésions coronaires entraînant une ischémie, la scintigraphie se révélant positive dans seulement un quart des cas environ.

Nouveautés technologiques [98]

Il faut distinguer les innovations technologiques en termes d'appareillage, en termes de protocole d'acquisition et en termes de post-traitement.

Innovations technologiques

Couverture anatomique augmentée avec des scanners équipés d'un nombre élevé de détecteurs

Avec les appareils usuels munis de 64 détecteurs, la largeur limitée des couronnes de détecteurs (< 12 cm) ne permet pas de couvrir l'intégralité du massif cardiaque en une seule rotation et plusieurs révolutions effectuées au cours de plusieurs cycles cardiaques consécutifs sont donc nécessaires pour visualiser l'ensemble du réseau coronaire. Cette limitation technique est une source potentielle de dégradation de la qualité des images et d'artefacts. Les nouveaux scanners munis de 256 ou de 320 barrettes offrent une largeur d'acquisition jusqu'à 16 cm/tour et autorisent ainsi une couverture de l'ensemble du massif cardiaque en une seule rotation et donc en un seul cycle cardiaque (fig. 5.24). L'acquisition des images peut se faire en diastole, voire en systole lorsque la fréquence cardiaque est rapide. Elle se rapproche de l'acquisition prospective classique des appareils avec moins de détecteurs (émission de RX – rayons X – envoyée brièvement à un instant du cycle cardiaque sur plusieurs battements successifs) mais en diffère car elle ne nécessite qu'un seul battement. Cette technologie offre des avantages évidents en imagerie cardiaque. Elle est intéressante en cas d'arythmie ou chez les patients ne pouvant soutenir une apnée prolongée, puisque la durée d'acquisition est de l'ordre de 250 ms sur un seul cycle. Cette large couverture anatomique n'élimine toutefois pas

complètement les artefacts cinétiques chez les patients tachycardes, ce qui nécessite encore souvent le recours aux bêtabloquants lorsque la fréquence cardiaque est élevée. Notons enfin que le scanner muni de 320 détecteurs n'est pas commercialisé par tous les constructeurs et que son prix élevé en limite la diffusion dans notre pays.

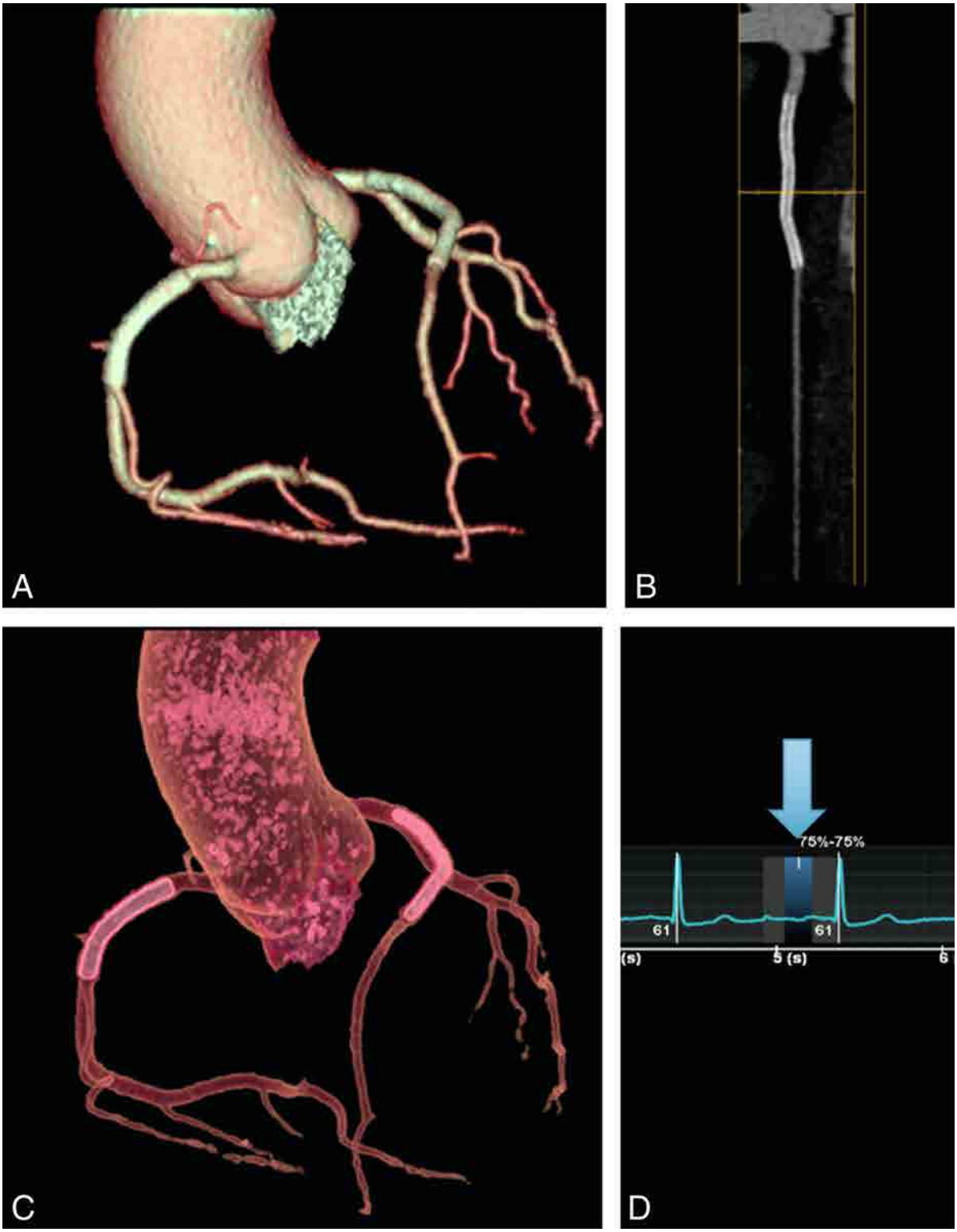


FIG. 5.24 Coroscanner réalisé sur un scanner 320 détecteurs chez un patient porteur d'un stent dans l'interventriculaire antérieure (IVA) et la coronaire droite.
Reconstructions en mode surfacique (A), curviligne sur le stent IVA (B) et en transparence (C). L'acquisition a été réalisée sur 1 seul battement en diastole (D ; flèche). Noter la qualité de l'image et l'absence d'artefacts de décalage cinétique sur le volume d'acquisition. Remerciements au Pr O. Vignaux, hôpital américain, Paris.

Technologie double tube

Proposée depuis une dizaine d'années par un seul constructeur qui commercialise actuellement la 3e génération de scanners doubles tubes, cette technologie double tube (*dual source* en anglais) consiste à utiliser deux tubes à RX positionnés à 90° l'un par rapport à l'autre afin d'améliorer la résolution temporelle d'un facteur 2 (75 *versus* 175 ms), les images pouvant être acquises sur un quart de tour et non sur un demi-tour comme avec un scanner monotube classique. La rapidité d'acquisition autorise également des acquisitions cardiaques sur un seul battement comme sur un scanner à large détecteur [99].

Technologie double énergie

La technologie dite de double énergie a pour avantage principal de permettre une décomposition des différents niveaux d'énergie RX des tissus et de fournir ainsi des informations inaccessibles avec un scanner conventionnel à simple énergie. Pour créer une image, la technologie scanner classique utilise un faisceau de RX polychromatique centré sur un pic d'énergie unique (le plus souvent 100 ou 120 kVp). L'imagerie double énergie, encore appelée imagerie spectrale, repose sur l'utilisation de deux pics d'énergie différents (en général 80 et 140 KVp) pour générer les images. Dans le cas des scanners bitubes, un tube émet à 80 ou 100 kVp, et l'autre à 140 kVp. Dans le cas d'un scanner monotube, un constructeur propose une émission alternée (tous les 3 ms) des RX basse et haute énergie, tandis qu'un autre propose de faire varier le niveau d'énergie entre chaque rotation du tube. Enfin, un constructeur propose une émission d'un niveau d'énergie unique par le tube mais une séparation des photons de haute et basse énergie au niveau des détecteurs à la sortie du corps du patient.

La technologie biénergie (parfois appelée multi-énergie) est capable d'identifier de façon plus précise certains matériaux (iode, calcium, oxalate, etc.), dont la différence d'atténuation entre les deux niveaux d'énergie est plus spécifique que leur atténuation absolue avec un seul niveau d'énergie des photons X. Il est ainsi possible par exemple de quantifier la concentration intramyocardique de l'iode injecté (en mg d'iode/mL de tissu), reflet de la perfusion tissulaire (fig. 5.25). La technologie double énergie pourrait aussi permettre de mieux identifier les différents constituants de la plaque athéromateuse, comme semblent le montrer les études effectuées sur des artères humaines examinées *ex vivo*. Les résultats sont encore plus préliminaires que ceux concernant la perfusion et doivent être interprétés avec prudence.

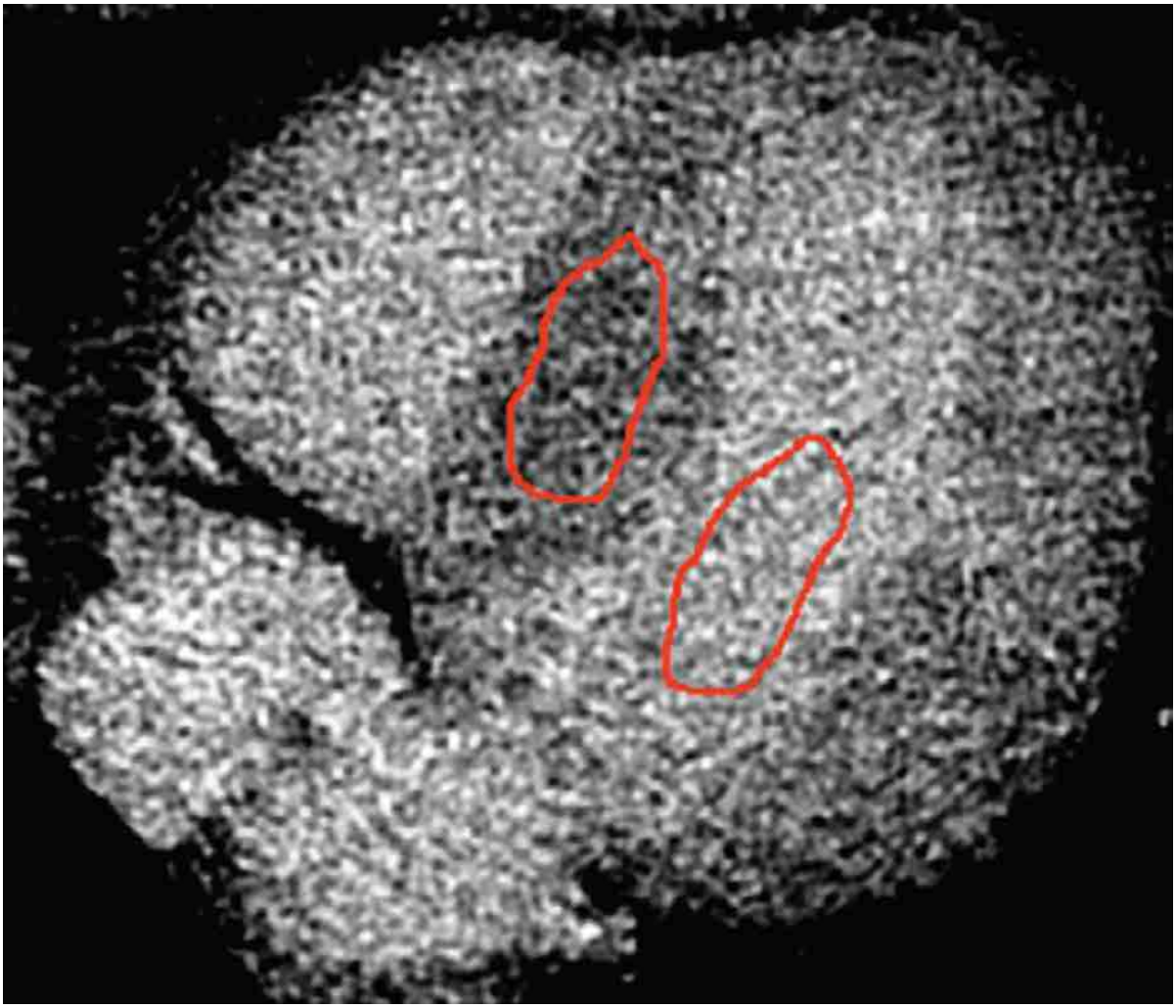


FIG. 5.25 **Exemple d'une reconstruction d'image double énergie.**
Cartographie permettant de mesurer la concentration d'iode dans le septum et la cavité ventriculaire gauche.

Notons enfin que, quelle que soit la technologie utilisée par les constructeurs, ces scanners à double énergie ne semblent pas exposer les patients à une irradiation plus élevée que le scanner classique. L'étape suivante sera probablement l'arrivée des scanners à comptage photonique qui seront capables d'identifier encore plus précisément le niveau d'énergie des photons X. Cette technologie dite du « K-edge » reste pour l'instant du domaine de la recherche mais ouvre la voie à une amélioration de la résolution spatiale et à une imagerie spécifique des constituants anatomiques cardiaques et vasculaires (fig. 5.26).

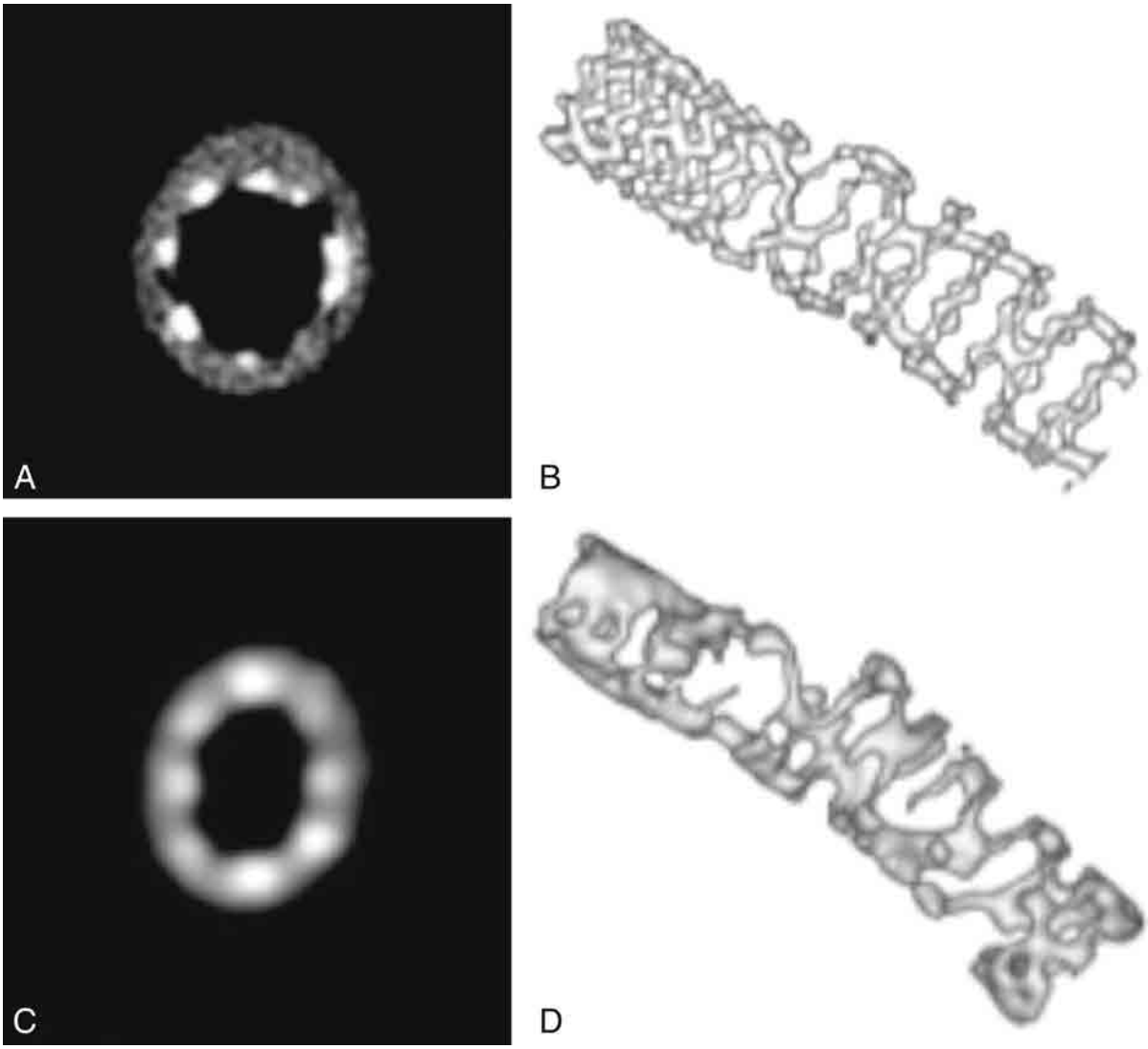


FIG. 5.26 Illustration de l'augmentation de la résolution spatiale obtenue sur un stent analysé *ex vivo* avec un scanner à comptage photonique (A et B) comparativement à un scanner classique (C et D). Remerciements au Pr P. Douek, hôpital Louis Pradel, Lyon.

Nouveau protocole d'acquisition : étude de la perfusion myocardique

Le scanner permet une étude précise de l'anatomie coronaire mais cette information anatomique peut s'avérer insuffisante dans le cas de sténose intermédiaire ou en cas de calcifications. Il est possible d'obtenir des informations hémodynamiques en scanner en réalisant une seconde acquisition sous stress pharmacologique de façon à analyser le rehaussement myocardique de l'agent de contraste qui, après avoir cheminé dans les artères coronaires, diffuse dans le muscle myocardique. Les scanners large couverture ou double tube sont particulièrement adaptés à ce type d'étude. Il s'agit le plus souvent d'analyser la perfusion statique du myocarde, à un temps t unique (de l'ordre d'une minute) après injection d'un agent vasodilatateur. Plusieurs auteurs ont montré que l'étude de cette perfusion statique augmentait la sensibilité mais surtout la spécificité et la valeur prédictive positive de l'examen dans l'évaluation des sténoses coronaires, en raison de la diminution du nombre de faux positifs. Cette évaluation combinée de l'anatomie coronaire et des répercussions fonctionnelles au cours du même examen est évidemment très séduisante car elle permet une approche physiopathologique plus fine. Les évaluations préliminaires de comparaison avec la scintigraphie myocardique ou l'IRM portent sur de faibles effectifs mais apparaissent prometteuses. Cependant, les protocoles d'acquisition au repos et au cours d'un stress induit par un agent vasodilatateur doivent encore être affinés. Cette approche combinée de l'anatomie et de la fonction n'est malheureusement pas encore largement applicable en routine clinique.

Il a également été proposé d'étudier la perfusion dynamique en répétant plusieurs fois l'acquisition des images à des temps rapprochés grâce à des scanners doubles tubes. Cela permet d'obtenir des paramètres quantitatifs de perfusion non accessibles avec la perfusion statique et devrait être facilité par l'arrivée des scanners à large couverture (fig. 5.27). Cette technique est toutefois associée à une exposition plus élevée aux RX et nécessite des logiciels de recalage des images pour extraire ces paramètres quantitatifs.

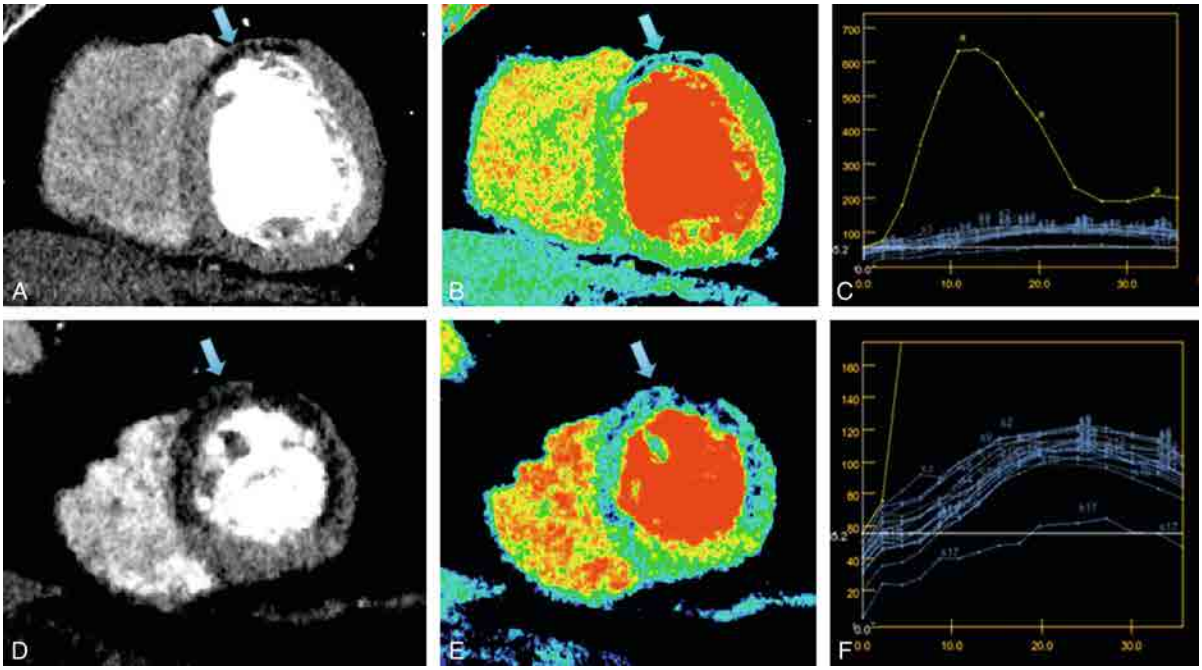


FIG. 5.27 Exemple de perfusion dynamique obtenue avec un scanner large détecteur.
Mise en évidence d'une hypoperfusion antérieure étendue sur l'image tomodensitométrique (A et D, flèches) et sur la cartographie paramétrique d'atténuation (B et E, flèches). C. Variation de l'atténuation des segments myocardiques (courbes bleues) et du sang (courbes jaunes) en fonction du temps.
F. Agrandissement de la figure C centré sur les courbes myocardiques mettant en évidence le retard de perfusion du segment 17 apical. Remerciements au Dr Macron, centre cardiologique du Nord, Saint-Denis.

Nouvelles possibilités en termes de post-traitement des images

Reconstruction itérative

Les techniques fondées sur la reconstruction itérative de l'image scanographique (type « ASIR », pour *Adaptative Statistical Iterative Reconstruction*) constituent une évolution significative en termes de réduction de dose. Reposant sur des algorithmes complexes, elles permettent de compenser *a posteriori* une image de qualité dégradée en rapport avec exposition aux RX réduite. La reconstruction itérative est actuellement intégrée en routine dans la reconstruction des images et a permis de réduire l'exposition aux RX de 40 à 60 %. Les derniers algorithmes les plus puissants incorporent une simulation du point d'émission des RX, mais nécessitent des temps de reconstruction longs et encore peu compatibles avec la pratique clinique. Les constructeurs travaillent actuellement sur des algorithmes hybrides permettant de réduire ces temps de calcul.

Mesure de la réserve de flux coronaire en scanner

La mesure de la réserve de flux coronaire (*Fractional Flow Reserve*, FFR) effectuée lors d'une coronarographie et nécessitant une injection intracoronaire d'adénosine, est devenue la technique de référence pour quantifier le caractère hémodynamiquement significatif d'une sténose. Il est actuellement possible de calculer la FFR à partir des images du coroscanner (dite FFR_{CT}) et sans injection d'agent vasodilatateur. La technique repose sur la modélisation de l'écoulement sanguin dans le réseau coronaire à partir de l'image scanner, en prenant en compte les variations relatives d'atténuation du sang et du tissu myocardique le long de l'artère coronaire et en utilisant des équations (de Navier-Stokes) qui décrivent l'écoulement théorique

des fluides dans un milieu continu [100]. Les images qui doivent être de très bonne qualité (dans les premières études, 10 à 15 % des scanners étaient exclus de l'analyse) sont adressées dans un centre de traitement aux États-Unis. Au terme de 6 à 8 heures de calcul sur un superordinateur dédié, une valeur FFR_{CT} est fournie pour chaque sténose étudiée. En termes de performance diagnostique, les trois études multicentriques de validation (DISCOVER-FLOW, DeFACTO et NXT) ont mis en évidence essentiellement une amélioration de la spécificité du coroscanner, due à une diminution du nombre des faux positifs de l'imagerie seule. Cette technique est encore actuellement confidentielle, mais l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs et l'amélioration des modèles théoriques de simulation devraient permettre de faire prochainement les calculs localement, condition *sine qua non* à sa diffusion en routine clinique. On attend beaucoup des études prospectives et registres en cours pour apprécier son intérêt diagnostique pour guider la prise en charge des patients.

Extraction des calcifications et analyse de la plaque

Un constructeur propose un outil avancé d'extraction des calcifications coronaires. L'intérêt de ce type d'outil dans la pratique quotidienne reste encore à démontrer. De même, des logiciels d'analyse de la composition de la plaque ont été proposés mais n'ont pas fait preuve pour l'instant de leur intérêt en pratique quotidienne. La meilleure caractérisation potentielle des composants de la plaque avec les scanners biénergie relancera peut-être leur utilisation.

Logiciels de recalage de l'image en scanner de perfusion

Le développement de l'étude de la perfusion dynamique en scanner de stress nécessite de pouvoir recaler les images afin d'extraire de façon efficace les paramètres reflétant la perfusion cardiaque. Plusieurs constructeurs proposent actuellement des logiciels permettant un recalage automatique des images et la présentation des cartographies des différents paramètres de perfusion.

Conclusion

Le scanner coronaire est un examen installé dans la routine clinique pour la détection des sténoses artérielles coronaires. La population qui en bénéficie le plus est celle des patients stables à risque intermédiaire de maladie coronaire, d'après les trois critères simples que sont l'âge, le sexe et les caractéristiques cliniques de la douleur ou les malades chez lesquels un test d'ischémie, en particulier un électrocardiogramme d'effort, est soit impossible à réaliser, soit d'interprétation difficile ou litigieuse. Les améliorations techniques rapides en repoussent constamment les limites et la voie est aujourd'hui ouverte vers l'étude de la perfusion et celle de la réserve de flux coronaire.

Imagerie par résonance magnétique chez le coronarien

Jérôme Garot, Olivier Lairez

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiovasculaire est utilisée de plus en plus largement en routine pour l'exploration de l'insuffisance coronaire.

Prérequis techniques

Rappels généraux

Le champ magnétique est le plus souvent de 1,5 T pour l'imagerie fonctionnelle du myocarde. Les aimants de 3 T nécessitent une adaptation des séquences d'imagerie afin de limiter certains artefacts. Les antennes réceptrices en réseau phasé sont composées de 32-64 éléments. Les gradients de champ magnétique permettent le codage et la localisation spatiale du signal. L'acquisition des images est segmentée, synchronisée à l'ECG, afin d'éviter le flou cinétique lié aux mouvements du cœur. Le flou cinétique lié aux mouvements respiratoires est maîtrisé par la réalisation d'apnées brèves et répétées.

L'IRM de stress est réalisée dans des conditions optimales de sécurité. La salle est équipée de fluides médicaux et d'un système de monitorage permettant une surveillance continue de l'ECG (3 dérivations),

de la pression artérielle et de la saturation en oxygène. Un moniteur de rappel, le chariot d'urgence et un défibrillateur sont situés à proximité immédiate de la salle d'IRM.

Séquences

Ciné-IRM

Les séquences d'acquisition rapide SSFP (*Steady-State Free Precession*) (*True-FISP, balanced FFE ou FIESTA*) sont adaptées à l'étude de l'anatomie cardiaque et de la fonction ventriculaire gauche et droite (résolution temporelle 30-35 ms). L'imagerie parallèle (iPAT, *SENSE*, *GRAPPA*, etc.) permet encore de raccourcir l'acquisition, les derniers développements permettant d'obtenir une coupe en ciné-IRM d'excellente qualité en 1-2 battements cardiaques (*compressed sensing*). L'imagerie temps réel est largement disponible. La technique de marquage myocardique (*tagging*) donne accès à des paramètres quantitatifs de déformation myocardique mais reste peu utilisée en routine.

Séquences pondérées T2 et T2*

Les séquences pondérées permettent d'obtenir des images morphologiques dont le contraste entre tissus est modifié en fonction de leurs différences de temps de relaxation, qui dépendent eux-mêmes de la densité en protons et de leur environnement chimique. En cas de pondération T2, l'eau et la graisse apparaissent en hypersignal (blanc, voire « gris clair » pour la graisse) alors que le myocarde apparaît en hyposignal (gris). De façon à différencier l'eau de la graisse, des séquences de suppression tissulaire permettant d'annuler le signal de la graisse pour ne garder que celui de l'eau y sont souvent associées (STIR, pour *Short Time Inversion Recovery*, qui implique une bascule de l'aimantation à 180° pour réaliser les acquisitions au moment où le signal de la graisse est nul, ou FatSat, qui consiste en une impulsion préparatoire qui va venir saturer le signal de la graisse). L'intérêt des séquences pondérées en T2 étant de mettre en évidence les zones d'œdème intramyocardique, elles sont la plupart du temps précédées d'impulsions préparatoires dont l'objectif est d'annuler le signal du sang circulant (*black blood*) pour améliorer le contraste entre myocarde œdématié et cavité ventriculaire.

Le principe des séquences pondérées T2* est sensiblement le même que celui des séquences pondérées T2 mais leur grande sensibilité à la teneur en fer (diminution du signal et du temps de relaxation) les réserve essentiellement pour explorer les pathologies à l'origine d'une surcharge locale ou diffuse en fer.

Perfusion myocardique

L'IRM de perfusion repose sur l'analyse du rehaussement du signal myocardique au cours du premier passage myocardique d'un bolus de chélate de gadolinium. Les séquences rapides (écho de gradient rapide, hybride avec lecture échoplanar, séquence SSFP) permettent l'acquisition de 6-8 coupes du ventricule gauche en respiration libre après injection intraveineuse (IV) d'un bolus de 0,05 à 0,1 mmol/kg de gadolinium (4-5 mL/s à l'injecteur automatique). Ces 6-8 coupes sont acquises tous les deux intervalles RR au cours de la minute suivant l'injection du bolus de gadolinium. Il est possible d'acquérir une série de coupes petit axe et une autre série de coupes grand axe du ventricule gauche au cours du même bolus, assurant une excellente couverture anatomique du ventricule gauche. Pour la détection d'une ischémie, ces acquisitions sont réalisées pendant une stimulation pharmacologique (adénosine IV à débit constant, dipirydamole en IV lente, ou régadénoson en bolus IV).

Rehaussement tardif

Les chélates de gadolinium ont une diffusion extravasculaire interstitielle. Ils entraînent un raccourcissement des temps de relaxation T1 et T2 des atomes d'hydrogène contenus dans les molécules d'eau avoisinantes et augmentent le signal en relation avec leur concentration. Après l'injection, le contraste au sein du tissu dépend de la délivrance locale (*wash-in*), de la clairance locale (*wash-out*) et du volume de distribution de l'agent de contraste. Le tissu nécrosé a une perfusion réduite, réduisant la délivrance locale et la clairance de l'agent. Le gadolinium diffuse hors des vaisseaux vers un secteur interstitiel augmenté. L'imagerie de rehaussement tardif doit être réalisée entre 10 et 15 minutes après l'injection. Ces séquences reposent sur les différences entre les temps de relaxation T1 du myocarde sain et du myocarde nécrosé, liées elles-mêmes aux concentrations distinctes du chélate de gadolinium. Immédiatement après l'onde R de l'ECG, une impulsion radiofréquence de -180° bascule totalement la magnétisation longitudinale. Les images de rehaussement tardif sont acquises après un court délai TI suivant cette inversion. Ce délai TI (temps d'inversion) est optimisé pour chaque patient afin que le signal du myocarde sain soit nul au moment de l'acquisition, tandis que la zone nécrosée ayant accumulé le gadolinium apparaît en hypersignal. Le TI se situe typiquement autour de 300 ms lorsque l'acquisition est réalisée 10-15 minutes après injection

IV de 0,1-0,2 mM de gadolinium. Les séquences les plus validées sont les séquences bidimensionnelles ou tridimensionnelles en inversion-récupération en écho de gradient [101, 102]. Les séquences *PSIR* (*Phase Sensitive Inversion Recovery*) offrent l'avantage d'être réalisées au cours d'une apnée très brève ou en respiration libre. Il s'agit d'une acquisition bidimensionnelle ou tridimensionnelle ne nécessitant pas l'adaptation du temps d'inversion.

Ischémie myocardique

L'IRM de stress permet de mettre en évidence une ischémie myocardique réversible au cours d'un test de provocation, soit par l'imagerie de perfusion myocardique au cours d'une stimulation par adénosine ou dipyridamole à la recherche d'un defect segmentaire, soit par l'analyse de la fonction ventriculaire gauche segmentaire (ciné-IRM) sous doses croissantes de dobutamine. L'examen se déroule dans des conditions optimales de sécurité : médecin formé aux techniques de réanimation, matériel de réanimation dont un défibrillateur, infirmière diplômée, ECG 12 dérivations avant et après l'examen, surveillance de la pression artérielle, monitoring continu de l'ECG, et communication avec le patient. L'IRM de stress peut être réalisée sans risque supplémentaire par rapport à la scintigraphie myocardique de perfusion ou à l'échocardiographie de stress [103, 104].

IRM de perfusion myocardique au cours du stress

La résolution spatiale est d'environ 1,4 × 1,4 mm^2 dans le plan de l'image. La résolution temporelle permet l'analyse de la distribution du gadolinium au cours du premier passage myocardique, reflet de la perfusion myocardique. La plupart des centres réalisent une acquisition des images de perfusion uniquement au cours du stress. Elles sont confrontées aux images de rehaussement tardif à 10 minutes, afin de préciser la présence éventuelle d'un infarctus. Une ischémie myocardique provoquée est identifiée en cas d'hyposignal segmentaire sur la perfusion au cours du stress associé à une absence de rehaussement tardif au sein du segment considéré (fig. 5.28).

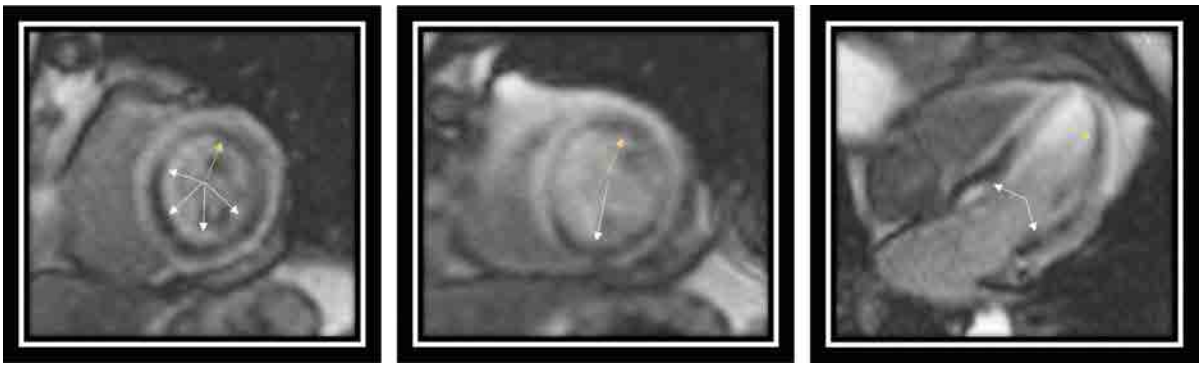


FIG. 5.28 Images extraites d'une séquence dynamique d'étude de la perfusion myocardique au cours du stress lors du premier passage myocardique d'un bolus de gadolinium (0,1 mmol/kg) en vues petit axe et 4 cavités.
Hypoperfusion myocardique étendue septobasale, inférieure et inférolatérale (flèches blanches) et antérieure médiane/apicolatérale (flèches jaunes), indiquant une ischémie myocardique chez un patient pluritronculaire (pas de séquelle d'infarctus sur les images de rehaussement tardif).

L'adénosine a une demi-vie plasmatique très courte, permettant une cessation des effets pharmacologiques et indésirables très rapidement après la fin de la perfusion. L'imagerie de perfusion est réalisée pendant une perfusion continue à débit constant (140 µg/kg/min), démarrée 2-3 minutes avant l'injection de gadolinium et poursuivie jusqu'à la fin de l'imagerie de perfusion. Pour le dipyridamole, l'imagerie est réalisée après une injection IV lente sur 3 minutes. Ses effets pharmacologiques peuvent être rémanents. Il est préférable de les neutraliser par une injection lente d'aminophylline à la fin de l'examen (250 mg en IV lente). Les principaux effets indésirables sont les suivants : nausées, constriction thoracique, dyspnée, flush, céphalées, douleurs abdominales, vertiges, baisse de la pression artérielle. Ces agents sont contre-indiqués en cas d'antécédent récent (< 3 mois) d'accident vasculaire cérébral, d'asthme ou de syndrome obstructif bronchique sévère. Les contre-indications cardiovasculaires au stress le rétrécissement aortique serré et la cardiomyopathie obstructive. L'IRM de stress est réalisée en 30 minutes en une seule

séance (ciné-IRM de la fonction ventriculaire, imagerie de la perfusion au cours du stress et imagerie de rehaussement tardif).

L'interprétation des images est visuelle, à la recherche de segments myocardiques hypoperfusés lors du stress (hyposignal), par comparaison aux segments normalement perfusés. Elle peut être aidée par des outils d'analyse quantitative ou semi-quantitative, établissant les courbes de l'intensité du signal myocardique par secteur en fonction du temps. L'imagerie paramétrique permet la détermination du volume sanguin myocardique (plateau) et de la perfusion myocardique (pente × plateau). La validation chez l'homme est acquise par comparaison au débit sanguin myocardique absolu et à la réserve de perfusion myocardique en tomographie par émission de positons (TEP).

L'efficacité diagnostique de l'IRM de stress pour la mise en évidence d'une insuffisance coronaire a été démontrée dès les premières études (tableau 5.12). La mise en évidence d'un défaut de perfusion myocardique au cours du stress a une sensibilité et une spécificité équivalentes à celles de la TEP pour le diagnostic d'insuffisance coronaire, en retenant l'angiographie conventionnelle comme référence [105]. Plus récemment (étude CE-MARC), 752 patients ayant une suspicion d'insuffisance coronaire ont bénéficié d'une IRM de stress (perfusion sous adénosine, rehaussement tardif) ainsi que d'une scintigraphie de stress au ^{99m}Tc (tableau 5.13) [104]. L'analyse des courbes ROC (*Receiving Operator Characteristic*) indique une supériorité de l'IRM de stress (aire sous la courbe 0,89, 0,86-0,91 *versus* 0,74, 0,70-0,78 ; $p < 0,0001$). L'aire sous la courbe pour les patients monotronculaires était de 0,87 (0,83-0,90) pour l'IRM contre 0,71 (0,66-0,76) pour la scintigraphie myocardique ($p < 0,0001$). Pour les patients pluritronculaires, elle était de 0,91 (0,87-0,95) pour l'IRM et 0,77 (0,72-0,83) pour la scintigraphie myocardique ($p < 0,0001$). L'IRM de perfusion au cours du stress a été validée par comparaison à la FFR (*Fractional Flow Reserve*, guide de pression invasif) avec une excellente correspondance (sensibilité, spécificité et efficacité diagnostique de 91, 90 et 91 %, respectivement) [106, 107]. À cet aspect fonctionnel du retentissement de la sténose, l'IRM de stress informe sur la localisation et l'extension de l'ischémie avec un impact majeur sur la décision thérapeutique (> 10 % de la masse myocardique pour décider d'une revascularisation) (recommandations de l'*European Society of Cardiology* sur la revascularisation myocardique).

Tableau 5.12

Efficacité diagnostique de l'IRM de perfusion au cours du stress pharmacologique.

Auteurs	Année	Patients (n)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Comparaison
Schwitter [105]	2001	66	91/87	94/85	TEP/QCA (≥ 50 %)
Ibrahim	2002	59	69/86	89/84	QCA (> 75 %)/TEP
Nagel [116]	2003	84	88	90	QCA (≥ 75 %)
Ishida	2003	104	90	85	QCA (≥ 70 %)/TEP
Plein	2004	68	88	83	Angiographie (≥ 70 %)
Paetsch	2004	79	91	62	QCA (> 50 %)
Takase	2004	102	93	85	Angiographie (> 50 %)
Giang	2004	80	91	78	QCA (≥ 50 %)
Plein	2005	102	88	82	Angiographie (> 70 %)

QCA : angiographie coronaire quantitative ; SPECT : scintigraphie myocardique monophotonique ; TEP : tomographie par émission de positons.

Tableau 5.13

Comparaison de la valeur diagnostique de l'IRM de stress et de la scintigraphie de stress dans l'étude CE-MARC [104].

Test fonctionnel	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
IRM	86,5	83,4	77,2	90,5
Scintigraphie	66,5	82,6	71,4	79,1

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Pour la stratification du risque, l'IRM de stress est supportée par une étude de 815 patients démontrant une forte association entre l'existence d'une ischémie inductible en IRM et la survenue d'évènements cardiaques majeurs [108]. Cette relation est claire chez les patients ayant une coronaropathie suspectée et chez les patients symptomatiques avec une coronaropathie connue. Dans cette étude, l'IRM de stress a permis de reclasser précisément le risque d'évènements coronaires chez 91,5 % des patients ayant une probabilité prétest intermédiaire (65,7 % intermédiaire – bas, 25,8 % intermédiaire – élevé) avec les modifications correspondantes des taux d'évènements coronaires observés (0,3 et 4,9 % par an pour les patients ayant un risque post-test faible et élevé, respectivement). Une méta-analyse (19 études, 11 636 patients) rapporte que les patients présentant une ischémie inductible en IRM de stress ont un taux plus élevé de survenue d'infarctus du myocarde (risque relatif [RR] 7,7 ; p = 0,0001), de décès d'origine cardiovasculaire (RR 7,0 ; p = 0,0001) et du critère combiné (RR 6,5 ; p = 0,0001), par comparaison avec les patients ayant une IRM négative [109]. La présence de lésions de rehaussement tardif est également associée de manière significative à un pronostic défavorable. Ces données montrent que l'IRM de stress a une valeur pronostique similaire à celle démontrée pour la scintigraphie myocardique de stress ou l'échocardiographie de stress. Une IRM de stress négative est associée à un taux de survenue d'évènements coronariens très faible (< 1 % par an pour infarctus et décès). La valeur pronostique de l'IRM de stress sous adénosine est démontrée chez des patients présentant une douleur thoracique sans élévation de troponine et avec un ECG non diagnostique. Chez 135 patients suivis un an, les anomalies de perfusion au cours du stress ajoutent une valeur pronostique supplémentaire pour prédire la survenue d'un évènement (infarctus, décès, diagnostic positif d'insuffisance coronaire) par rapport aux seuls facteurs de risque classiques [110]. Aucun patient présentant un test négatif n'a eu d'évènement clinique coronarien au cours du suivi, illustrant l'excellente valeur prédictive négative.

Ciné-IRM de stress sous dobutamine

L'étude de la fonction ventriculaire gauche segmentaire par ciné-IRM sous dobutamine est validée pour la détection d'une ischémie myocardique, par comparaison à l'échocardiographie de stress [111]. Le protocole complet est réalisable dans des conditions de sécurité équivalentes à celles de l'échocardiographie (40-50 µg/kg/min, ± 1 mg d'atropine, > 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique). Les bêtabloquants sont arrêtés au moins 48 heures avant l'examen. L'IRM permet d'acquérir différents plans de coupe en vue petit axe ou grand axe (2, 3 ou 4 cavités), offrant une excellente couverture anatomique des parois ventriculaires gauches. Ces acquisitions sont répétées dans les conditions de base et au cours de la perfusion de doses croissantes de dobutamine. Elles peuvent être comparées pratiquement en temps réel sur une console déportée. L'ischémie myocardique provoquée se traduit par l'apparition d'un trouble de cinétique segmentaire au niveau d'au moins deux segments myocardiques contigus ou par la dégradation d'au moins un point du score de cinétique segmentaire au niveau d'au moins deux segments contigus. L'IRM offre une meilleure détection des contours myocardiques, une meilleure reproductibilité d'analyse de la fonction ventriculaire gauche régionale et n'est pas limitée par les problèmes d'atténuation acoustique. L'examen est de qualité diagnostique dans une proportion plus importante que pour l'échocardiographie. L'efficacité diagnostique, en prenant l'angiographie conventionnelle comme méthode de référence, est supérieure à celle de l'échocardiographie de stress (sensibilité pour la détection d'une ischémie myocardique de 86 *versus* 74 %, spécificité de 86 *versus* 70 %) [111]. Le protocole complet est assez rapide (30 minutes environ), comparable à celui de l'échocardiographie de stress. Les images sont acquises à chaque palier de dose, une minute après la modification du débit. Les effets secondaires et les contre-indications sont connus. Le test est arrêté en cas d'apparition ou d'aggravation d'un trouble de cinétique segmentaire, ce d'autant qu'il s'accompagne d'une douleur angineuse. Le patient reste sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes et normalisation de l'ECG. Les autres motifs d'arrêt de l'examen sont les suivants : effets secondaires mal tolérés, chute de pression artérielle au cours du stress de plus de 20 mmHg, extrasystoles ventriculaires

polymorphes avec formes répétitives, troubles du rythme ventriculaire soutenus. Les critères de gravité en cas de positivité sont les suivants : large territoire asynergique, chute de pression artérielle, tachycardie ventriculaire soutenue.

Les anomalies du segment ST de l'ECG ne peuvent être analysées dans l'aimant. Le monitoring continu de l'ECG permet la détection précoce de troubles du rythme. Sur des séries importantes, les données de sécurité sont équivalentes à celles de l'échocardiographie de stress. Sur 1 000 cas consécutifs réalisés entre 1997 et 2002, le taux de réussite de l'examen était proche de 100 % [103]. Seulement 4 patients n'ont pu bénéficier de l'ensemble de l'examen en raison de problème de synchronisation à l'ECG. La fréquence cardiaque cible (> 85 % de la fréquence maximale théorique) n'a pu être atteinte dans 9,5 % des cas, en raison d'une dose maximale de dobutamine (2,1 %) ou de la survenue d'effets secondaires indésirables (7,4 %).

L'analyse des images est essentiellement visuelle. La qualité des images et du contraste entre l'endocarde et le sang intracavitaire permet une bonne reproductibilité intra et interobservateur. Les performances du test peuvent être encore améliorées en utilisant le marquage myocardique [112].

Pour le pronostic, les patients ayant une ciné-IRM de stress sous dobutamine maximale et négative ont un taux d'évènement très faible au cours du suivi, par opposition aux patients présentant une ischémie myocardique [113]. L'IRM a été validée pour stratifier le risque chez des patients à haut risque préopératoire [114].

Réserve coronaire

L'IRM permet l'évaluation physiologique de la circulation coronaire. Les séquences en contraste de phase permettent le codage de la vélocité du flux coronaire au repos et en situation d'hyperhémie sous adénosine, donnant accès à la réserve coronaire ($V_{adénosine}/V_{base}$) [115, 116]. Cette méthode de mesure de la réserve coronaire est validée cliniquement par rapport au guide doppler et à la TEP [117, 118]. Ces techniques ont permis d'identifier des sténoses supérieures à 70 % de l'IVA proximale (réserve coronaire < 1,7) avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 83 % [115]. Nagel et al. rapportent des résultats similaires pour le dépistage des resténoses, y compris intrastent [116].

Spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) repose sur l'étude du phosphore ^{31}P, impliqué dans le métabolisme énergétique du myocarde. L'adénosine triphosphate (ATP) et la phosphocréatine (PCr) peuvent être quantifiés au repos et au cours d'un stress. La SRM permet la mesure du rapport PCr/ATP, reflet du statut énergétique local du segment myocardique exploré. L'ischémie myocardique induite par un test du *hand-grip* peut être détectée par une diminution transitoire du rapport PCr/ATP [119]. Cette réponse de type ischémique est absente au sein des segments myocardiques non viables [120]. Le myocarde viable se caractérise par des taux absolus normaux d'ATP, à l'inverse du myocarde non viable [121]. Le rapport PCr/ATP mesuré par spectroscopie est normal au sein du myocarde sidéré [122]. La SRM permet la caractérisation métabolique du myocarde viable [123]. Une baisse transitoire du rapport PCr/ATP est mise en évidence lors de l'effort isométrique chez 20 % des femmes présentant des douleurs thoraciques angineuses à coronaires épicardiques saines, suggérant une atteinte primitive de la microcirculation coronaire [124].

Dysfonction ventriculaire gauche chronique d'origine ischémique – Viabilité myocardique

Au cours des pathologies ischémiques, l'atteinte myocardique se traduit à terme par un remodelage ventriculaire gauche. Sur les images de ciné-IRM, les logiciels permettent une mesure automatisée des paramètres de fonction ventriculaire gauche (volumes, masse ventriculaire gauche, fraction d'éjection ventriculaire, débit cardiaque, épaississement systolique segmentaire). L'IRM est l'examen de référence pour la détermination de la fonction et de la masse ventriculaire gauche.

IRM de rehaussement tardif

L'IRM permet l'imagerie en haute résolution (proche du millimètre) de l'infarctus du myocarde, quelle que soit son ancienneté. Durant les 10 à 15 minutes suivant son injection, le gadolinium se distribue dans le secteur extravasculaire et s'accumule dans la zone de l'infarctus, apparaissant en hypersignal sur les séquences en inversion-récupération. L'IRM permet de déterminer l'extension de la nécrose au

sein de la paroi myocardique, du sous-endocarde vers le sous-épicarde, en 5 catégories : 0, 1-25, 26-50, 51-75 et 76-100 %. Pour un secteur myocardique donné, la probabilité de récupération fonctionnelle après revascularisation est inversement corrélée au degré d'extension transmurale de la nécrose (fig. 5.29) [125]. L'IRM offre une valeur ajoutée par rapport aux autres méthodes car elle prédit l'amélioration fonctionnelle sur un continuum en fonction de l'extension transmurale de l'infarctus. Cette imagerie est très sensible et permet la détection des petits infarctus non transmuraux, ainsi que des nécroses de l'appareil sous-valvulaire [126-128]. Elle objective l'extension fréquente à la paroi diaphragmatique du ventricule droit à partir des nécroses inférieures, alors même que l'examen clinique, l'ECG et l'échocardiographie ne montrent aucun signe d'atteinte du ventricule droit. La reproductibilité de la méthode est bonne, la corrélation avec la TEP est excellente [129]. La supériorité de l'IRM par rapport aux méthodes scintigraphiques est démontrée, notamment pour la mise en évidence des nécroses sous-endocardiques [128, 130, 131].

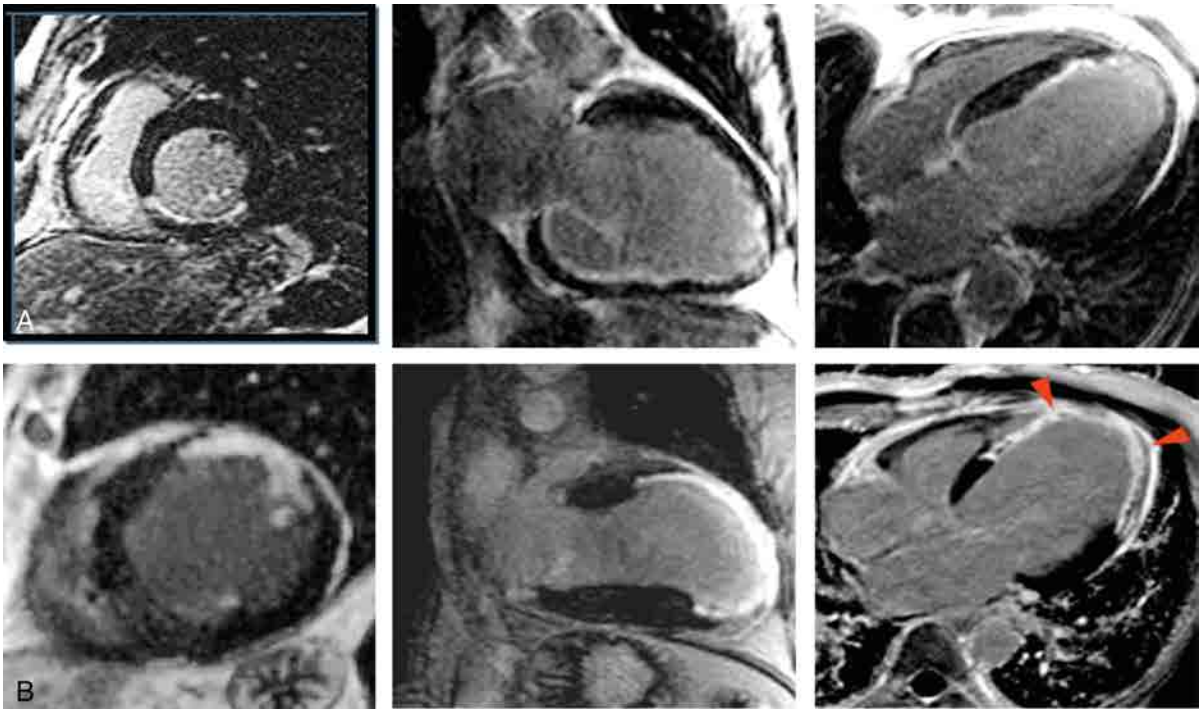


FIG. 5.29 Images en inversion-récupération acquises 10 minutes après injection de gadolinium.
A. Infarctus inférieur et antéro-septo-apical sous-endocardique avec une bonne viabilité (transmuralité de 25-50 %). B. Infarctus antérieur étendu transmural sans viabilité.

D'autres paramètres issus des images de rehaussement tardif ont été proposés pour détecter la viabilité. La présence d'un anneau sous-épicardique résiduel de tissu sain de plus de 3 mm d'épaisseur est un bon facteur prédictif de récupération fonctionnelle à distance d'une revascularisation. Ce paramètre a été comparé à l'épaisseur télédiastolique du myocarde en prenant la TEP comme méthode de référence clinique [132]. Il apparaît très utile chez des patients présentant une dysfonction systolique chronique avec un amincissement pariétal.

L'IRM de contraste au gadolinium permet d'identifier, parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque, ceux qui vont bénéficier d'une amélioration de la fraction d'éjection et du remodelage ventriculaire gauche après initiation d'un traitement bêtabloquant [133]. Chez ces patients, il existe une relation inverse entre l'étendue initiale des zones de rehaussement et l'amélioration fonctionnelle à 6 mois sous traitement bêtabloquant. L'étendue du myocarde dysfonctionnel mais viable (non rehaussé) est un puissant facteur prédictif indépendant de l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire, du score de cinétique segmentaire, ainsi que des volumes télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche.

Réserve contractile

Au décours d'un infarctus du myocarde ou en cas de dysfonction ventriculaire gauche chronique d'origine ischémique, la présence d'une réserve contractile en ciné-IRM sous faibles doses de dobutamine est

prédictive de la présence d'une viabilité myocardique locale. Par la mise en évidence d'une réserve contractile, la détection de la viabilité myocardique et du myocarde hibernant est validée [134, 135]. Dans cette indication, la réalisation d'un test complet jusqu'aux fortes doses de dobutamine a deux intérêts majeurs :

- d'une part, la mise en évidence d'une ischémie myocardique provoquée est un élément pronostique défavorable supplémentaire et incite à procéder rapidement à une revascularisation coronaire complète ;
- d'autre part, l'existence d'une réponse biphasique (amélioration de la cinétique segmentaire à faible dose accompagnée d'une nouvelle dégradation aux fortes doses) est le facteur prédictif le plus puissant d'amélioration fonctionnelle à distance d'un geste de revascularisation.

À partir des images de marquage myocardique (*tagging* – fig. 5.30), l'analyse du recrutement des déformations myocardiques sous faible dose de dobutamine est intéressante pour prédire la viabilité myocardique [136, 137].

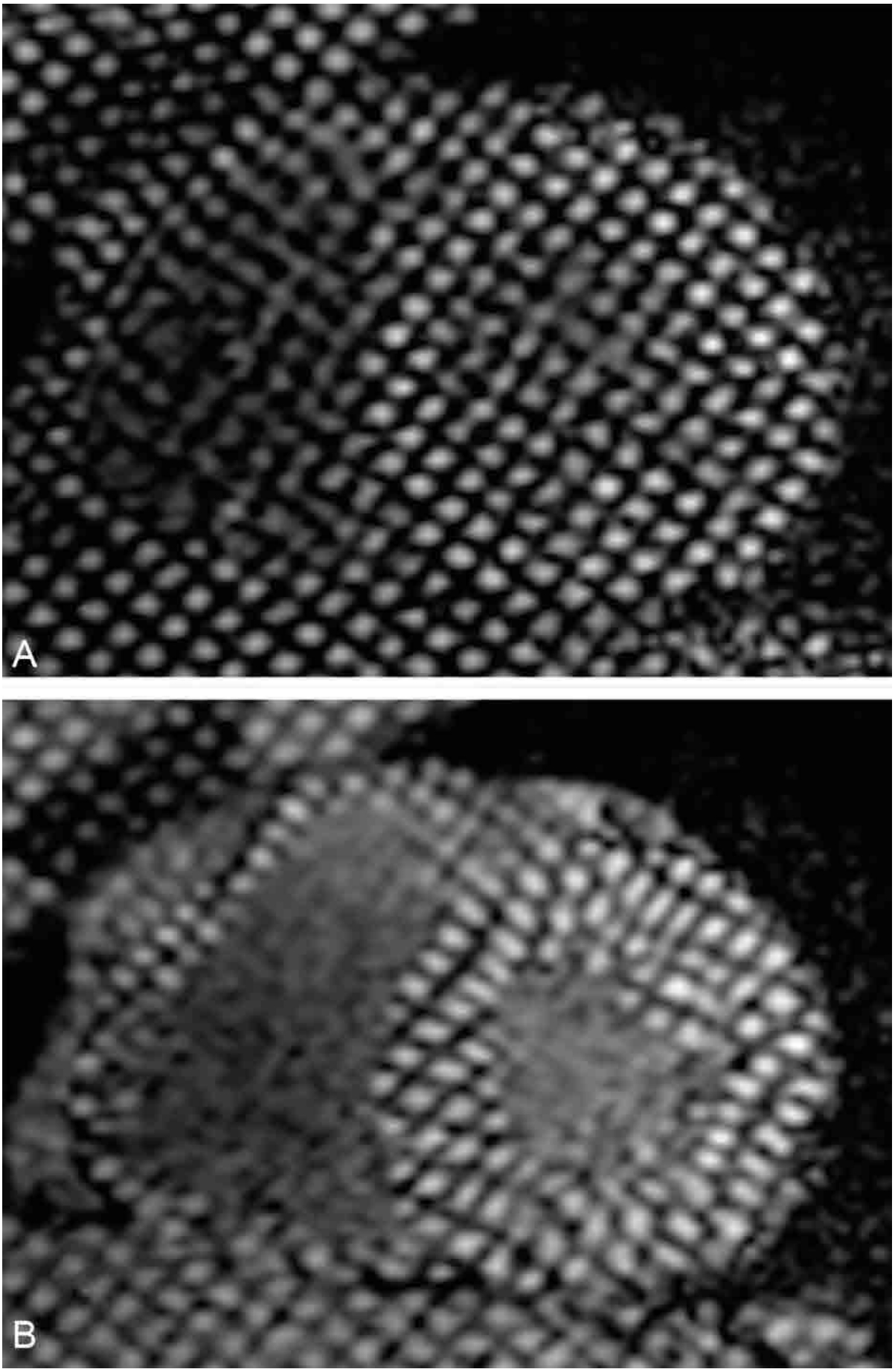

A
B

FIG. 5.30 Images de marquage myocardique par *tagging* en diastole (A : bandes de marquage parallèles) et systole (B : bandes de marquages déformées) permettant d'évaluer la déformation myocardique.

En cas de dysfonction ventriculaire gauche chronique d'origine ischémique, la recherche d'une viabilité myocardique est cruciale. Lorsque la viabilité tissulaire est présente, la revascularisation la plus complète possible permet l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche et un bénéfice sur la morbimortalité.

Infarctus aigu du myocarde et complications

À la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM), la revascularisation myocardique doit être réalisée en urgence et l'IRM cardiaque n'a pas d'indication. Cependant, en cas de douleur thoracique suspecte de syndrome coronarien aigu, même en l'absence de modification électrocardiographique et d'ascension des marqueurs de nécrose myocardique, il a été démontré que l'IRM permettait le diagnostic de syndrome coronarien aigu avec une haute sensibilité dépassant les performances des paramètres cliniques standards [138]. Au-delà de sa capacité d'étude de la cinétique segmentaire, de la perfusion myocardique ou de détection d'une nécrose myocardique *via* les séquences de rehaussement tardif, cette performance de l'IRM cardiaque dans le diagnostic de souffrance myocardique aiguë est notamment due à sa capacité de diagnostiquer la présence d'un œdème myocardique, première manifestation au cours du processus ischémique. Ainsi, l'implémentation de séquences pondérées T2 au protocole standard en IRM cardiaque permet une spécificité, une valeur prédictive positive et une performance globale de 96, 85 et 93 %, respectivement, pour le diagnostic de syndrome coronarien aigu [139]. Cependant, malgré un temps moyen d'examen de seulement 32 ± 8 minutes dans cette dernière étude, les difficultés d'accessibilité à la technique à partir des services d'urgence expliquent que l'IRM ne soit que peu, voire pas utilisée dans cette indication en pratique clinique.

En revanche, l'IRM cardiaque permet d'évaluer l'efficacité de la revascularisation et d'explorer les séquelles myocardiques laissées par l'ischémie aiguë prolongée et la reperfusion du myocarde.

Œdème myocardique et indice de récupération myocardique

L'utilisation de séquences pondérées T2 avec annulation du signal de la graisse permet la visualisation de l'œdème myocardique qui survient de façon précoce, après quelques minutes d'occlusion d'une artère coronaire et avant même l'apparition des lésions irréversibles et du rehaussement tardif [140]. Ainsi, comme évoqué plus haut, l'IRM cardiaque permet un diagnostic précoce de syndrome coronarien aigu et l'œdème qui en découle peut être détecté jusqu'à 6 mois après l'épisode aigu [141]. Au cours du syndrome coronarien aigu, cette zone d'œdème définit la zone à risque et est associée au risque d'événements cardiovasculaires et de décès à 6 mois de la phase aiguë [142]. L'œdème va progressivement laisser la place à des lésions irréversibles de nécrose cardiomyocytaire, dont l'étendue va croître avec le temps d'ischémie. Cette zone de nécrose caractérisée par l'apparition d'un rehaussement tardif définit la zone d'infarctus. En cas de désobstruction de l'artère, la zone à risque moins la zone d'infarctus définit la zone de sauvetage myocardique qui, rapportée à la zone à risque, définit d'indice de sauvetage myocardique (ISM) au cours de la revascularisation (fig. 5.31). L'ISM va en diminuant avec le temps d'occlusion de l'artère et a un impact pronostique majeur puisqu'il est associé à une diminution des événements cardiovasculaires majeurs (décès, nouvel infarctus ou insuffisance cardiaque congestive) sur un suivi à 6 mois de la phase aiguë [143].

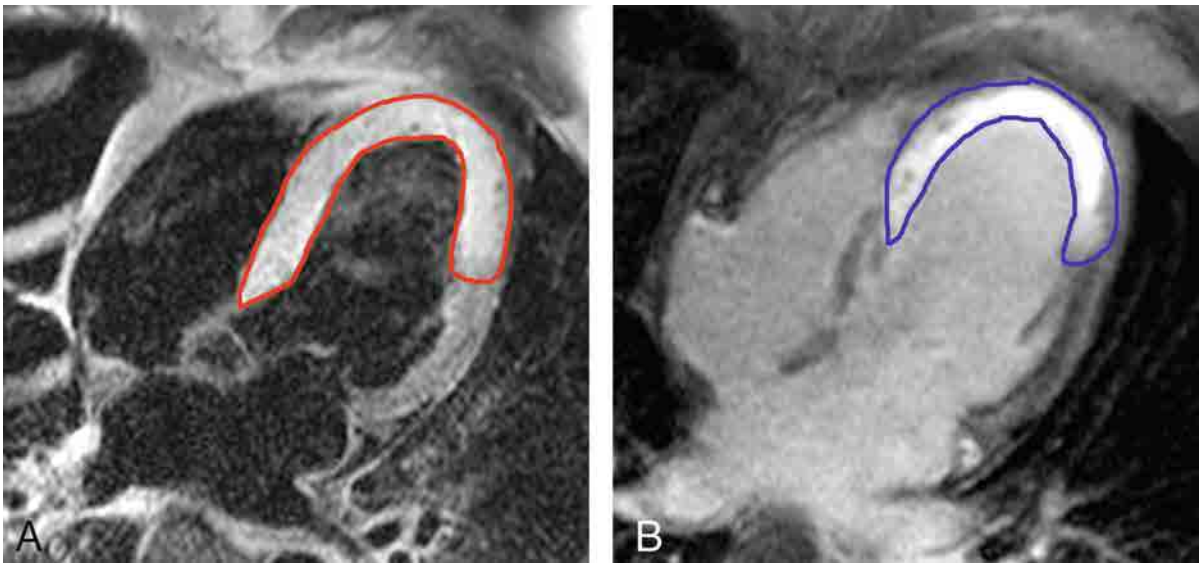


FIG. 5.31 **Images pondérées T2 (A) avec œdème myocardique en hypersignal (zone à risque délimitée en rouge) et images de rehaussement tardif (B) avec nécrose myocardique (zone d'infarctus délimitée en bleu) permettant de calculer la zone de sauvetage myocardique.**

Obstruction microvasculaire et hémorragie intramyocardique

L'occlusion prolongée d'une artère coronaire, en cas de recanalisation tardive, se manifeste par l'apparition d'une zone d'obstruction microvasculaire qui peut être quantifiée par l'IRM. Dès les séquences de perfusion, la présence d'un défect de perfusion sous-endocardique est le premier signe de cette obstruction microvasculaire (fig. 5.32A). Mais c'est sur les séquences de rehaussement tardif que la persistance d'une zone sous-endocardique ne prenant pas le contraste, cernée d'une plage de rehaussement tardif d'extension plus ou moins transmurale, signe l'obstruction de la microcirculation coronaire (fig. 5.32B). La présence d'une obstruction microvasculaire favorise l'apparition d'un remodelage ventriculaire et a un impact pronostique défavorable à long terme [144, 145]. En fonction du temps entre l'administration du gadolinium et l'acquisition des images de rehaussement, cette zone d'obstruction microvasculaire a tendance à diminuer par diffusion passive de proche en proche du gadolinium. La persistance d'une zone d'obstruction microvasculaire, malgré une acquisition tardive des images, aggrave le remodelage ventriculaire à long terme et le pronostic qui l'accompagne [146].

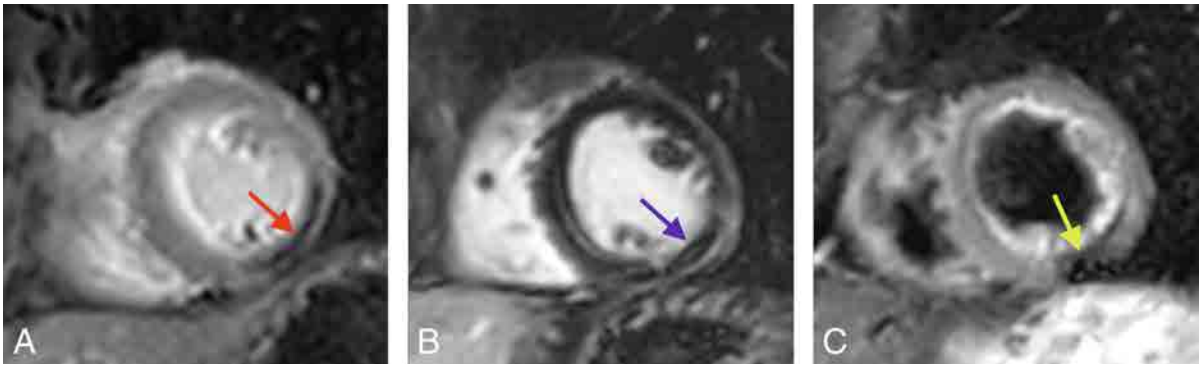


FIG. 5.32 **Images d'infarctus inférolatéral en court axe.**
Obstruction microvasculaire avec défect de perfusion sous-endocardique (A, flèche rouge) et hyposignal sous-endocardique (absence de pénétration du gadolinium) au sein d'une zone de rehaussement tardif (B, flèche bleue). Présence d'une hémorragie intramyocardique en hyposignal sur les séquences pondérées T2 (C, flèche jaune).

En cas de recanalisation tardive, la reperfusion tissulaire qui fait suite à la nécrose microcirculatoire peut aboutir à l'apparition d'une zone d'hémorragie intramyocardique [147]. Ces zones d'hémorragie peuvent être visualisées en IRM par l'utilisation de séquences pondérées T2 ou T2* dont le signal est diminué par la présence du fer contenu dans l'hème libéré par l'hémoglobine au cours du processus hémorragique (fig. 5.32C). La persistance de dépôts de fer au sein du myocarde cicatriciel est à l'origine d'une inflammation locale qui favorise le remodelage ventriculaire [148] et explique que la présence d'une hémorragie intramyocardique après revascularisation est un puissant facteur pronostique à long terme, supérieur à la seule obstruction microvasculaire [149-151].

Qu'il s'agisse de l'obstruction microvasculaire induite par une ischémie aiguë prolongée ou de l'hémorragie intramyocardique qui résulte de la recanalisation tardive de l'artère, ces deux phénomènes vont laisser une cicatrice profonde au niveau myocardique qui va se détruire par un intense phénomène de remodelage ventriculaire [152].

Taille de l'infarctus, remodelage ventriculaire et évolution

Parce que la taille de l'infarctus du myocarde est un facteur pronostique déterminant, l'IRM est une technique qui revêt un intérêt majeur pour stratifier le risque et déterminer le pronostic en post-infarctus. En plus de sa capacité à évaluer l'extension transmurale de la zone de nécrose, et donc la présence de viabilité en post-infarctus, les séquences de rehaussement tardif permettent de quantifier précisément la taille de l'infarctus qui est corrélée à l'augmentation des volumes ventriculaires, à la dégradation de la fraction d'éjection et à la mortalité à long terme [153]. Ainsi, la présence d'un rehaussement tardif, même d'étendue limitée, procure des informations pronostiques sur la survenue des évènements cardiovasculaires et sur la mortalité cardiaque au-delà des facteurs prédictifs usuels cliniques, angiographiques et de fonction cardiaque (volume télésystolique, fraction d'éjection). Même dans les heures qui suivent l'infarctus, l'extension myocardique du rehaussement tardif en IRM reste l'un des plus puissants facteurs prédictifs de dysfonction systolique ventriculaire, d'évènement cardiovasculaire et de décès à long terme [154]. Même en l'absence d'antécédent d'infarctus, la présence d'un rehaussement tardif en cas de suspicion de coronaropathie reste un facteur prédictif majeur d'évènement cardiovasculaire et de décès [155]. Le volume de l'infarctus en rehaussement tardif est un facteur prédictif plus puissant que la fraction d'éjection pour prédire l'inductibilité d'une tachycardie ventriculaire monomorphe au cours d'une stimulation ventriculaire programmée [156]. La taille de la zone bordante de l'infarctus, correspondant à la zone d'hétérogénéité du signal qui borde la zone de rehaussement tardif (*grey zone*), est corrélée au risque rythmique des patients porteurs de cardiomyopathie ischémique [157, 158]. Ces données corroborent l'hypothèse que la zone bordante en périphérie de l'infarctus peut constituer un substrat arythmogène important.

En plus de son aide à l'évaluation du pronostic, par son excellent contraste spontané entre myocarde et cavité et avec l'apport des séquences de rehaussement tardif, l'IRM cardiaque permet de suivre l'évolution de la paroi infarcie et des volumes ventriculaires. Ainsi, l'existence d'une déformation des contours diastoliques ventriculaire gauche associée à une dyskinésie soulève parfois le diagnostic différentiel entre vrai et faux anévrisme ventriculaire. Un collet étroit associé à un jet turbulent se dirigeant vers la cavité anévrismale est en faveur du diagnostic de faux anévrisme. En cas de faux anévrisme, la paroi est constituée de péricarde et on n'observe pas de rehaussement tardif de la paroi après injection de gadolinium (fig. 5.33). À l'inverse, la paroi du vrai anévrisme est composée de fibrose (infarctus ancien), offrant un secteur de distribution accru au gadolinium (fig. 5.34). En cas d'anévrismectomie, l'IRM permet de visualiser les zones de jonction entre myocarde sain et myocarde infarci, et de prévoir les volumes ventriculaires post-anévrismectomie pour prévenir une évolution vers la restriction [159].



FIG. 5.33 **Faux anévrisme de la paroi latérale du ventricule gauche en coupes court axe (A, flèche) et 3 cavités (B, flèche), absence de rehaussement tardif de la paroi du sac anévrismal (C).**

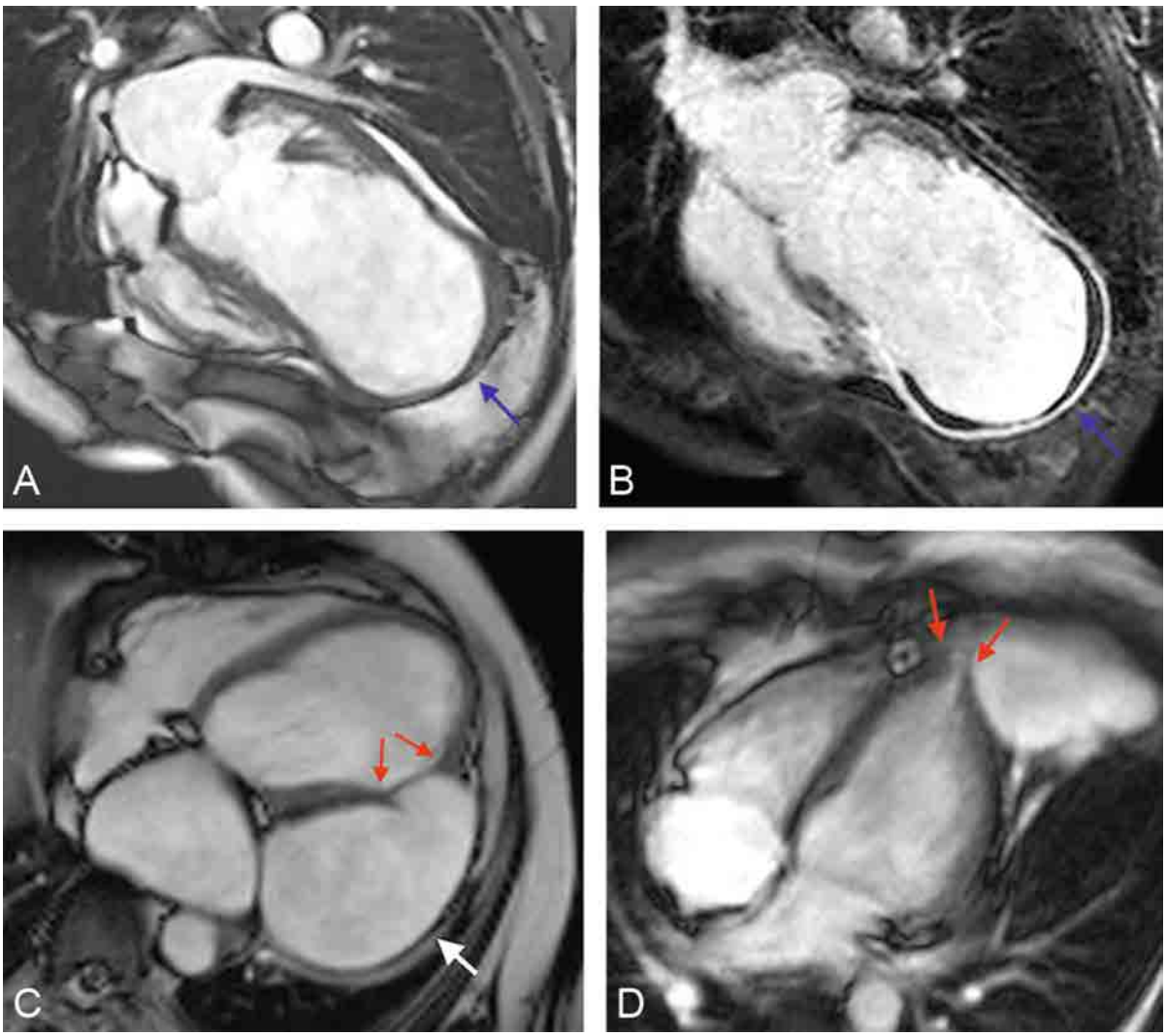


FIG. 5.34 **Anévrisme ventriculaire gauche (flèches bleues) en ciné-IRM (A) et en rehaussement tardif (B) avec thrombus tapissant la paroi anévrismale (en noir). Faux anévrismes ventriculaires gauches en ciné-IRM (C et D, collet marqué par les flèches rouges ; flèche blanche : faux anévrisme de la paroi latérale du ventricule gauche).**

La résolution spatiale et la qualité du contraste permettent la détection des thrombus intraventriculaires avec une grande sensibilité [160]. Dans cette indication, l'IRM ne connaît pas les mêmes limites que l'échocardiographie pour l'exploration de la pointe du ventricule et des thrombus apicaux. Sur une cohorte de 200 patients explorés dans les suites d'un infarctus du myocarde après revascularisation percutanée, l'incidence des thrombus intraventriculaires était de 9 % sur l'ensemble de la population et 14 % parmi les infarctus antérieurs [161]. Sur les 17 thrombus visualisés en IRM, seuls 4 ont été détectés en échocardiographie. En effet, les thrombus peuvent être tapissés le long d'une paroi antérieure akinétique, ou en position apicale, et sont alors difficiles à visualiser en échocardiographie transthoracique. Le diagnostic en IRM est aisé du fait d'un important contraste entre la zone infarcie en hypersignal sur les séquences de rehaussement tardif et le thrombus en regard, non rehaussé par le gadolinium. Ainsi, les séquences de rehaussement tardif permettent une sensibilité de 82 à 88 % et une spécificité de 99 à 100 % pour la détection de thrombus intraventriculaire [162].

Développement des séquences de *mapping*

Les avancées les plus récentes dans le domaine de l'IRM cardiaque ont été obtenues avec le développement des techniques de *mapping* qui permettent de réaliser une cartographie des différents temps de relaxation T1, T2 et T2* du myocarde [163]. Ces séquences de cartographie permettent une analyse quantitative des propriétés physico-chimiques du myocarde qui sont ensuite présentées sous la forme d'une imagerie paramétrique pour interprétation aisée. Ainsi, les séquences de *mapping* du T2 ou du T2* sont particulièrement intéressantes pour visualiser et quantifier les hémorragies intramyocardiques [164].

Le *mapping* du T1 avant et après administration de produit contraste permet quant à lui de mesurer la zone à risque ainsi que la taille de l'infarctus [165] et, à partir de l'hématocrite, de quantifier le volume extracellulaire du myocarde dont l'augmentation s'accompagne d'une aggravation du remodelage ventriculaire en post-infarctus [166-168].

Conclusion

L'IRM de stress, par l'imagerie de perfusion ou la ciné-IRM sous dobutamine, offre une alternative validée à la scintigraphie myocardique de stress ou à l'échocardiographie de stress pour la détection de l'ischémie myocardique (examen de classe I dans les recommandations de l'*European Society of Cardiology*) [169].

L'IRM permet de visualiser les conséquences myocardiques de l'ischémie aiguë au cours de l'infarctus au travers de l'œdème myocardique, l'obstruction microvasculaire et l'hémorragie intramyocardique. Elle permet le diagnostic des complications de l'infarctus et l'exploration du remodelage ventriculaire qui l'accompagne. L'IRM est la technique de référence pour le diagnostic de viabilité myocardique. Sa valeur pronostique est établie chez le coronarien.

Mesure de pression intracoronaire : FFR, iFR

François Derimay, Gilles Rioufol

Anatomie et fonction de la sténose coronaire

La compréhension de l'hyperhémie et de l'autorégulation coronaire a révolutionné dans les années soixante-dix la prise en charge de la coronaropathie chez l'Homme permettant de passer d'une évaluation « anatomique » à une analyse « fonctionnelle » de l'ischémie myocardique. Expérimentalement, Gould a montré qu'à partir d'environ 50 % de sténose, le débit maximal en hyperhémie commence à s'abaisser alors même qu'au repos la sténose doit être supérieure à 90 % pour que le débit myocardique diminue (fig. 5.35) [170]. C'est à partir de ces travaux que l'on considère généralement une sténose angiographique comme significative à partir d'un degré de serrage de 50 % puisqu'elle est susceptible de diminuer le débit myocardique maximal à l'effort (corollaire d'une hyperhémie maximale).

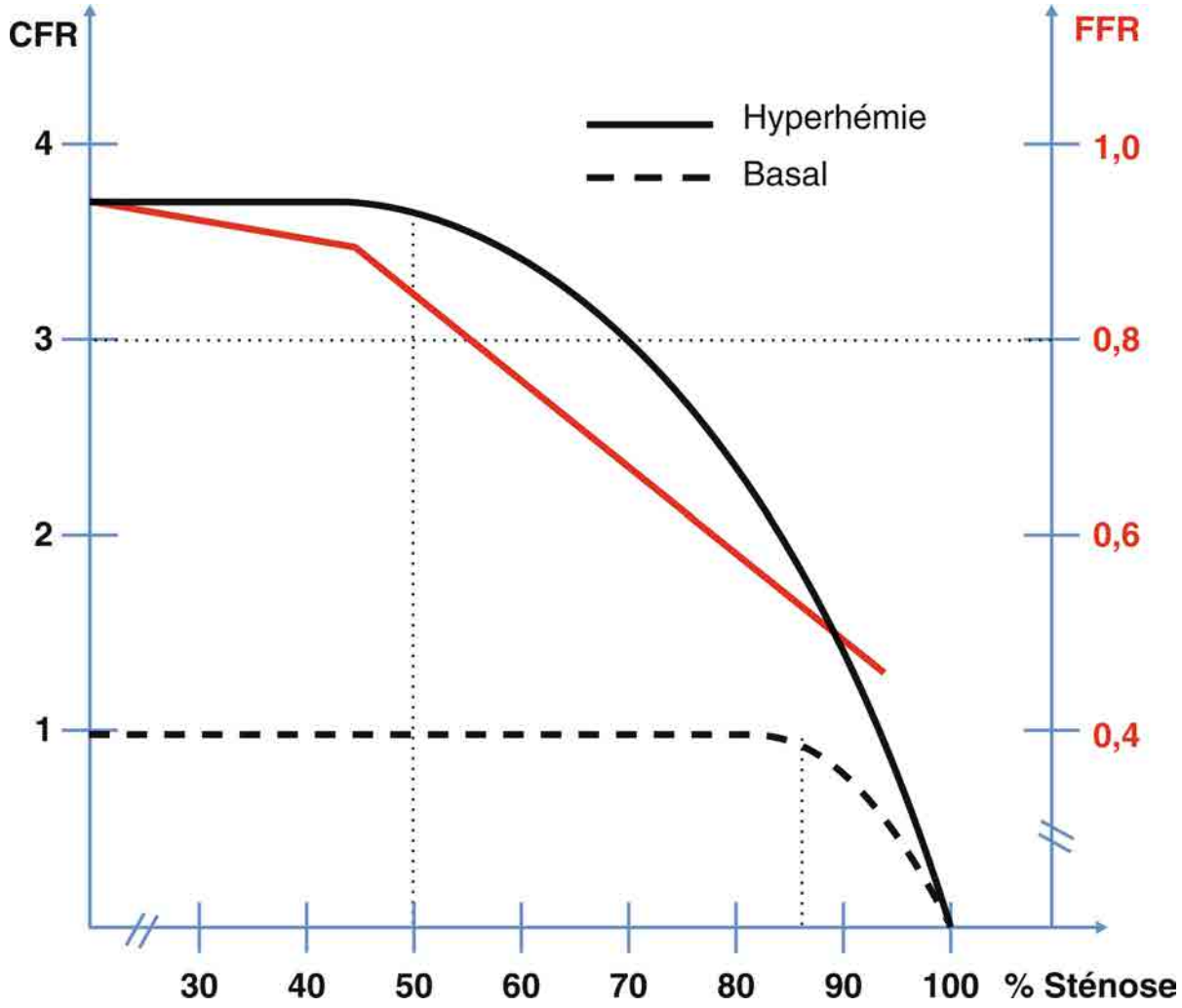


FIG. 5.35 Évolution de l'hyperhémie et de la FFR (*Fractional Flow Reserve*) en fonction du degré de sténose coronaire.
La « réserve coronaire » (CFR : *Coronary Flow Reserve*) est le rapport du débit coronaire en hyperhémie sur sa valeur au repos et, ceci, pour un degré donné de sténose.

À la différence des conditions expérimentales où la sténose est contrôlée, son analyse clinique par l'imagerie montre que ce concept comporte un nombre important de limites et d'approximations (fig. 5.36) [171] :

- l'athérosclérose coronaire est une pathologie de la paroi artérielle et l'angiographie n'analyse que le luminogramme sans aucune information sur la plaque elle-même, son remodelage ou son extension axiale et longitudinale ;
- l'imagerie coronaire est la représentation plane d'un objet tridimensionnel en mouvement avec des phénomènes de sommation et de superposition rendant imparfaite la visualisation d'une lésion athéromateuse complexe en dépit de la multiplication des angles d'incidence ;
- l'évaluation de la sténose coronaire s'exprime en pourcentage d'obstruction endoluminale par rapport à un segment de référence assumé comme « sain ».

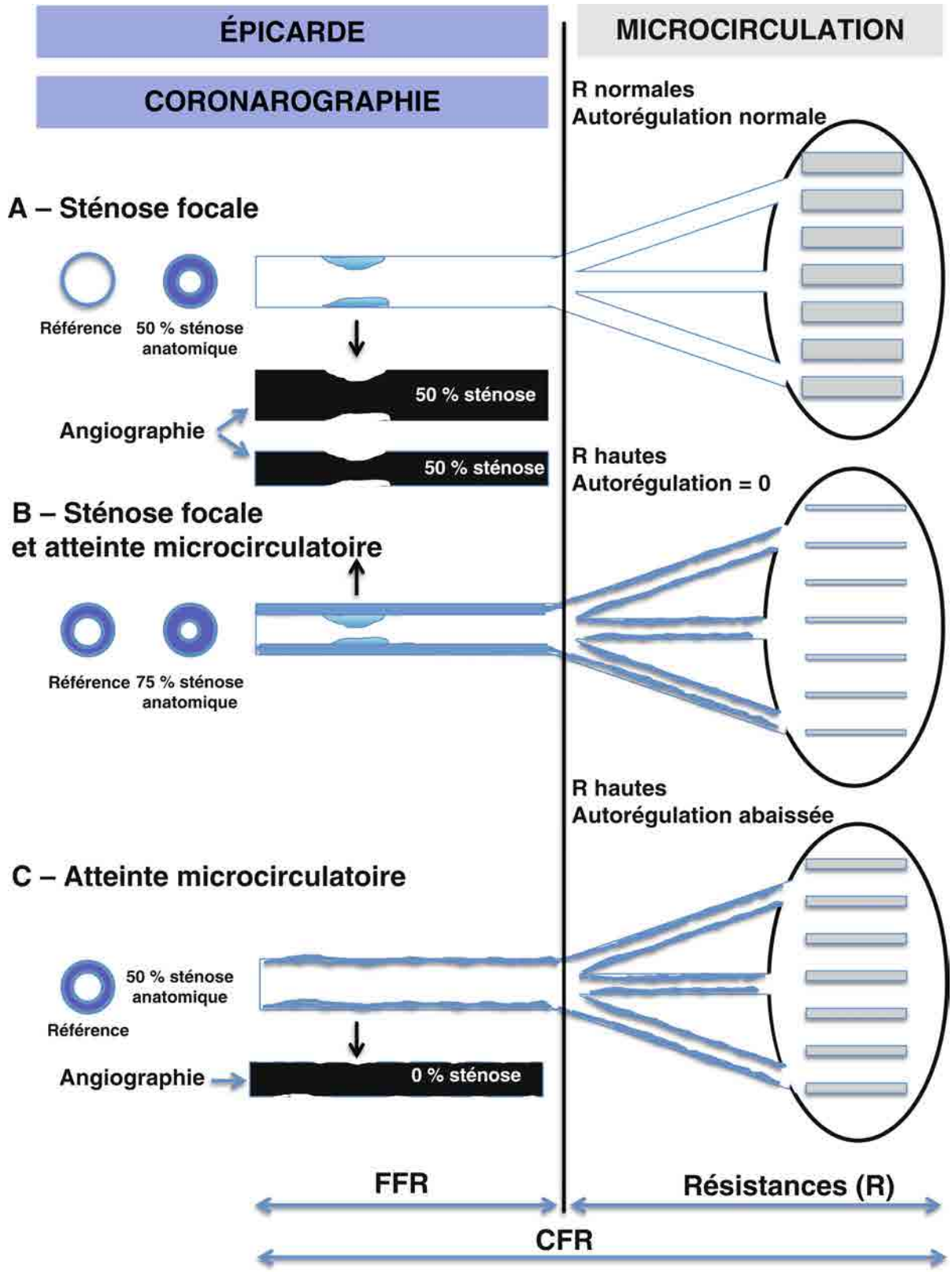


FIG. 5.36 **Représentation schématique des principaux types de lésions coronaires épicardiques et microcirculatoires montrant les limites de la coronarographie.**
CFR : *Coronary Flow Reserve* ; FFR : *Fractional Flow Reserve*.

Or, si cet élément est correct expérimentalement, il est montré en clinique que l'athérosclérose coronaire est diffuse et qu'aucun segment coronaire n'en est indemne. Les segments dits « de référence » utilisés

pour mesurer la sténose sont donc sous-évalués. Les lésions schématisées de type A et B seront considérées comme semblables par angiographie, en absence de toute information sur le segment de référence choisi, et une lésion de type C sera systématiquement sous-estimée, voire non diagnostiquée par angiographie (*cf.* fig. 5.36). La résolution spatiale de la coronarographie étant d'environ 250 µm, alors que 95 % des résistances myocardiques siègent au niveau des microvaisseaux (et *a fortiori* les capillaires), cela implique que la régulation coronaire ne soit pas analysable par cette technique. Enfin, l'évaluation des vaisseaux collatéraux (en deçà de la résolution radiologique pour leur immense majorité) n'est pas évaluable correctement alors même qu'ils influent sur l'ischémie myocardique. L'estimation de l'ischémie myocardique associée à une sténose coronaire n'est donc pas satisfaisante par l'anatomie seule, et encore moins à travers le prisme de la coronarographie du fait de ses propres limites de résolution.

Concepts de la *Fractional Flow Reserve* (FFR)

Il a fallu attendre le milieu des années quatre-vingt-dix pour que la miniaturisation des capteurs permette d'évaluer chez l'Homme le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire pendant la coronarographie. Le capteur idéal permettant de mesurer le débit myocardique n'étant pas technologiquement réalisable, des capteurs doppler, puis des capteurs de pression de 0,014 pouce (soit 1/3 de mm) suffisamment fins pour ne pas créer d'obstruction intra-artérielle ont été développés, permettant de transposer en clinique les connaissances physiopathologiques jusqu'alors accessibles uniquement dans les laboratoires expérimentaux.

Le prérequis d'une analyse fonctionnelle de la circulation coronaire passe par la mesure de deux états stables : au repos (basal) et en hyperhémie. La réserve coronaire (CFR pour *Coronary Flow Reserve*) est alors le ratio du débit myocardique (ou son approximation à partir de spectres de vitesse doppler) en hyperhémie sur ses valeurs de repos.

En l'absence de capteur de débit, la CFR est obtenue grâce au doppler IC (intracoronaire). Elle explore l'ensemble de l'artère coronaire, de l'arbre épicardique avec sa sténose jusqu'à l'étage microcirculatoire, et correspond au ratio de débit Q : $CFR = Q_{max}/Q_{repos}$ (Q_{max} obtenu en hyperhémie). En absence de pathologie, la réserve coronaire est considérée comme normale entre 3 et 6.

La CFR compare, pour une sténose donnée, la capacité du système vasculaire coronaire à augmenter le débit myocardique. Elle dépend de la résistance épicardique R (anormale) créée par la sténose mais aussi des capacités de vasodilatation de la microcirculation. Une CFR inférieure ou égale à 2 est généralement acceptée comme pathologique (et potentiellement indicatrice de sténose épicardique significative). Pourtant, une atteinte microcirculatoire (diabète, hypertrophie myocardique, fibrose, etc.) abaisse la CFR, même en l'absence de sténose épicardique, ce qui fait qu'une CFR basse n'est pas forcément synonyme de sténose significative (fig. 5.37). D'autre part, la CFR est sensible aux conditions hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, hyperdébit) et sa réalisation en cardiologie interventionnelle n'est pas toujours aisée avec une variabilité des mesures doppler pouvant atteindre jusqu'à 20 %. Ces éléments expliquent que pour un patient donné, ou un territoire myocardique donné, il n'y a pas de valeur unique de CFR « normale » (entre 3 et 6). Une normalisation de la CFR par la valeur obtenue sur une artère non pathologique a été proposée (CFR « relative ») mais sa réalisation est difficile et peu utilisée en pratique (2 mesures sur 2 artères coronaires pour une seule valeur).

$$CFR = \frac{Q_{max} \text{ avec sténose}}{Q_{repos} \text{ (avec sténose)}} \qquad FFR \# \frac{Q_{max} \text{ avec sténose}}{Q_{max} \text{ sans sténose}}$$

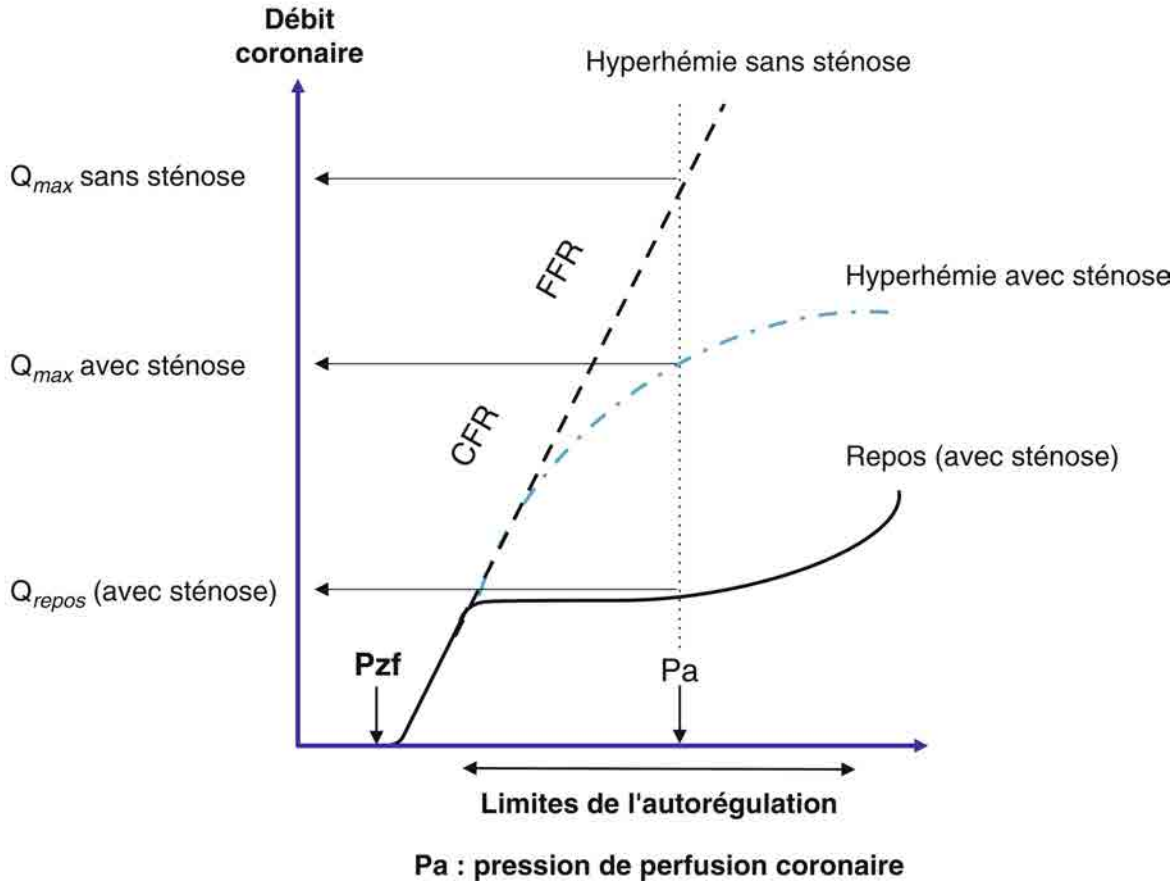


FIG. 5.37 **Autorégulation coronaire en présence d'une sténose, réserve coronaire (CFR : *Coronary Flow Reserve*) et *Fractional Flow Reserve* (FFR).**
Pzf : *Pression zen flow.*

Les résistances myocardiques sont situées pour 95 % d'entre elles à l'étage microcirculatoire et intéressent quasi exclusivement artérioles et capillaires. Cela implique que le réseau coronaire épicardique (exploré par la coronarographie) est typiquement un réseau de conductance qui ne participe que pour 5 % de l'ensemble du système résistif et est donc négligeable. Il a ainsi pu par exemple être montré que sur une artère coronaire normale, la pression intracoronaire reste la même sur tout son trajet épicardique.

La FFR est l'équivalent d'une CFR relative par normalisation du débit myocardique maximal. Il est donc logique que ces deux grandeurs soient intimement liées (*cf.* fig. 5.35 et 5.37).

LA FFR repose sur plusieurs simplifications méthodologiques qui la rendent reproductible et simple d'utilisation [172, 173] :

- il existe une relation mathématique entre pression P, résistances R et débit ($Q = \delta P/R$). En partant du postulat qu'en hyperhémie maximale, les résistances sont minimales, stables et négligeables, l'équation du débit myocardique se simplifie en n'intégrant que les valeurs de pression P, facilement mesurables (à la différence du débit) ;
- avec la simplification1 et *R#0*, le débit peut être estimé par l'équation $Q \# \delta P$ où δP correspond par définition à la différence mesurée entre pression d'entrée et de sortie : pressions artérielle et veineuse (*Pv*) respectivement. La pression veineuse étant considérée comme négligeable par rapport à la pression artérielle (rapport de 1 à 20 en absence d'insuffisance cardiaque), δP se simplifie en P (artérielle) ;
- la FFR correspond au ratio du débit myocardique de l'artère étudiée en hyperhémie sur le débit théorique de cette même artère en absence de sténose ($FFR = Q_{max}$ *sténose*$/Q_{max}$ *sans*

sténose). L'utilisation de l'hyperhémie permet de passer d'une mesure de débit à une mesure de pression. Le débit de l'artère sténosée se mesure en aval de la sténose et est simplifié en mesure de la pression distale *Pd*. Le débit théorique de cette même artère sans sténose utilise le fait que les pressions intracoronaires sont constantes sur tout le trajet épicardique d'une artère non pathologique, et est alors simplifié en mesure de la pression proximale en amont de la sténose *Pa*. Assumant ces simplifications successives, la FFR devient en hyperhémie un ratio de pressions : *FFR = Pd/Pa* (ratio de pression distale à la sténose sur pression aortique), facilement mesurable (fig. 5.38).

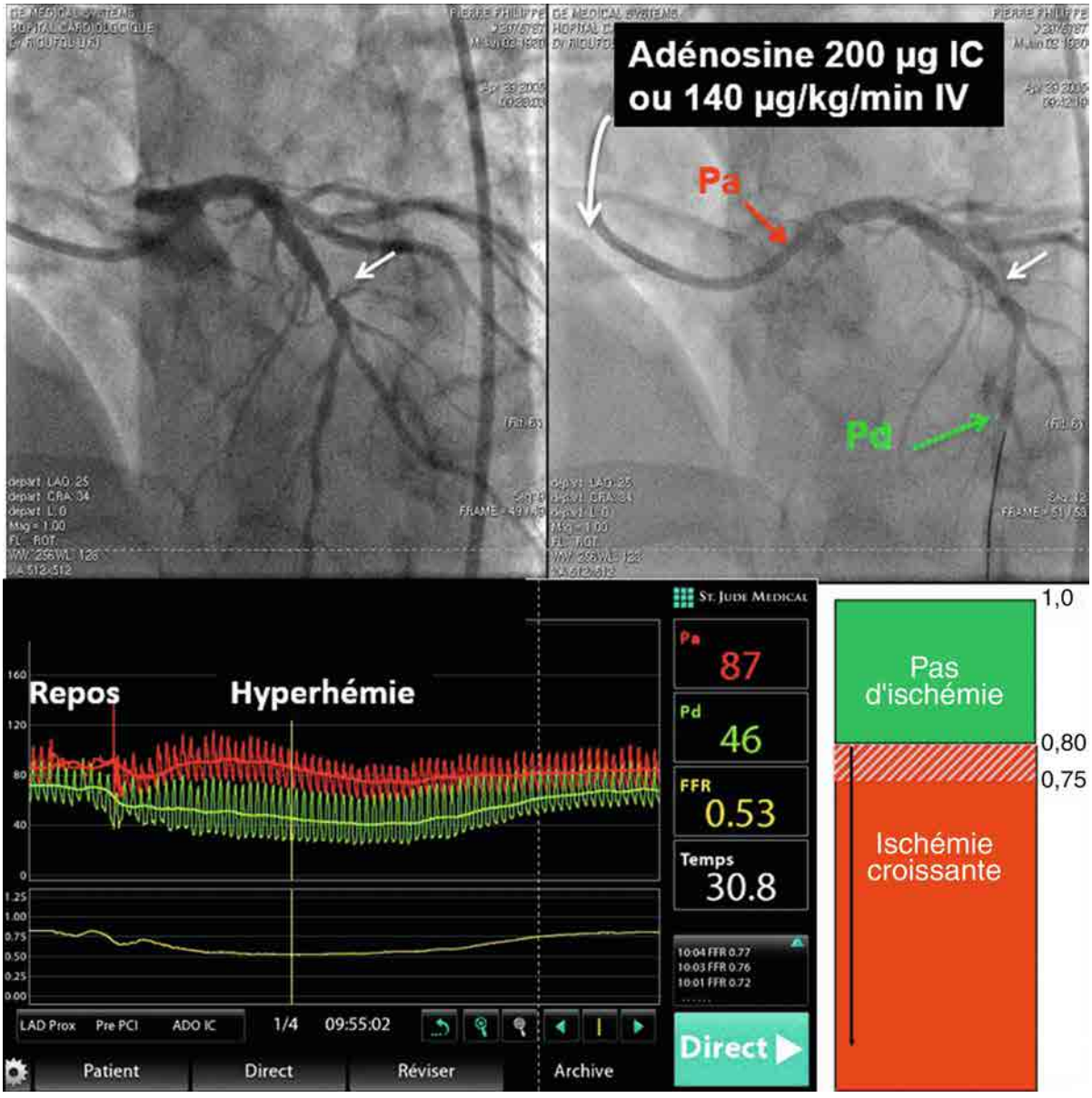


FIG. 5.38 Réalisation pratique d'une mesure de FFR (*Fractional Flow Reserve*) en cardiologie interventionnelle.

Toutes ces raisons expliquent la large diffusion de la FFR puisque ces simplifications méthodologiques permettent de considérer systématiquement un débit maximal normalisé et donc comparable d'un patient à l'autre. Elles permettent de plus de s'affranchir de l'inconnue microcirculatoire en considérant que pendant l'hyperhémie, la vasodilatation est maximale pour le territoire myocardique étudié, impliquant donc que la FFR n'explore que l'étage coronaire épicardique. Enfin, pour des pressions de perfusion (*Pa*) restant dans la

zone d'autorégulation coronaire, la FFR est beaucoup moins sensible aux conditions hémodynamiques que la CFR.

Une mesure de FFR est comprise par définition entre 0 et 1 (en pratique, en général entre 0,5 et 1). Du fait de son caractère de conductance quasi pur, une mesure de FFR sur une artère normale est égale à 1 (et non variable comme la CFR). Plus une sténose épicardique est sévère, plus la FFR s'abaisse. Il a été montré expérimentalement et cliniquement qu'une FFR inférieure ou égale à 0,75 est associée à une ischémie myocardique avec une sensibilité de 88 %, une spécificité de 100 % et globalement une précision de 93 % [174]. Secondairement, le seuil de FFR inférieur ou égal à 0,80 a été retenu afin d'augmenter la sensibilité diagnostique à plus de 90 % et c'est le seuil accepté en clinique pour retenir une lésion coronaire comme significative fonctionnellement, indépendamment de son aspect anatomique. Cliniquement, une sténose jugée angiographiquement entre 50 et 70 %, avec les limites que l'on a vues, n'est en fait fonctionnellement significative (donc FFR ≤ 0,80) que dans un tiers des cas seulement [175].

Il est à noter que le concept de FFR a été validé expérimentalement, puis cliniquement pour une coronaropathie stable et dans des conditions où la microcirculation est normale, c'est-à-dire en absence d'hypertrophie myocardique ou d'atteinte microvasculaire aiguë ou chronique, comme l'artère coupable d'un infarctus avec sus-décalage du segment ST (nécrose myocardique amputant la réserve coronaire, œdème et *no flow* influençant de façon transitoire la réserve coronaire). De même, les situations cliniques valides pour la FFR excluent *a priori* des conditions hémodynamiques pathologiques comme les tableaux d'insuffisance cardiaque (du fait de l'augmentation des pressions de remplissage veineux susceptible d'augmenter significativement *Pv*, négligée dans l'équation standard de la FFR) ou les situations d'hypotension artérielle marquée (Pa < 80 mmHg) (car les pressions de perfusion se situent en deçà de la zone d'autorégulation coronaire).

La situation clinique fréquente des syndromes coronaires aigus a été secondairement étudiée. Il est admis que l'artère coupable d'un STEMI en phase aiguë ne peut pas être correctement étudiée par FFR (celle-ci peut s'abaisser secondairement dans les semaines suivantes si la nécrose myocardique n'est pas transmurale avec la restauration progressive de la microcirculation résiduelle). Un délai d'au moins 1 semaine a été proposé mais il a été montré que la FFR pouvait se modifier entre 24 heures et 6 mois après le STEMI. En revanche, chez un patient pluritronculaire, les mesures de FFR sur les artères non coupables du STEMI sont physiologiquement correctes et réalisables, même en phase aiguë.

Hyperhémie myocardique en cardiologie interventionnelle et iFR

La FFR repose sur le postulat de l'obtention de l'hyperhémie myocardique pendant sa mesure afin d'autoriser la simplification des équations et passage arithmétique d'un débit à une pression. Si l'hyperhémie est incomplète, la mesure de FFR sera surévaluée et une sténose fonctionnellement significative (FFR ≤ 0,80) pourra à tort être considérée comme non significative (FFR > 0,8) [176, 177].

Une hyperhémie peut être obtenue expérimentalement par :

- une occlusion coronaire brève mais rarement réalisable en clinique ;
- un effort physique maximal, difficilement obtenu pendant une coronarographie ;
- ou, pharmacologiquement, universellement utilisée en clinique.

Plusieurs molécules sont disponibles, (dipyridamole, papavérine, adénosine, adénosine triphosphate, régadénoson, etc.) mais en général, l'adénosine est la molécule de choix du fait de sa bonne tolérance. Il n'existe toutefois pas de critère clinique permettant de confirmer l'atteinte d'une hyperhémie maximale ; or, c'est une condition *sine qua non* pour mesurer la CFR, comme la FFR. Il faut donc se fier aux données expérimentales et avoir une réalisation pratique rigoureuse sous peine de sous-évaluation de la sténose et de potentielles erreurs diagnostiques. La référence est une perfusion intraveineuse de 140 µg/kg/min d'adénosine, mais il est admis qu'un bolus de 200 µg IC est équivalent. Pour des raisons pratiques, c'est la voie IC qui est généralement utilisée.

L'adénosine peut provoquer un certain nombre d'effets secondaires (tachycardie, hypotension artérielle relative, bloc atrioventriculaire suprahissien, oppressions thoraciques) brefs par voie IC (la demi-vie de l'adénosine est d'environ 15 secondes) et plus fréquents par voie IV mais cédant en quelques secondes à l'arrêt de la perfusion. L'adénosine IV est contre-indiquée en cas de syndrome asthmatique sévère car il existe un risque de bronchospasme pouvant être très sévère.

Ces effets secondaires, le temps pratique nécessaire à l'induction de l'hyperhémie (surtout pour la voie IV), voire le coût de l'adénosine (surtout pour la perfusion IV) ont pu être des freins à l'usage de la FFR.

Physiologiquement, du fait du caractère contractile du myocarde, le débit coronaire a une distribution biphasique, deux tiers à trois quarts du débit étant obtenus en diastole (surtout pour le réseau coronaire gauche, le ratio étant plus près de ½ pour l'artère coronaire droite du fait de la moindre masse ventriculaire droite créant une moindre compression extrinsèque).

Il a été montré que, durant le cycle cardiaque, pendant une période précise de la diastole, les résistances myocardiques sont abaissées (même si elles ne sont pas minimales) et, dans une certaine mesure, assez stables. Cela a pu être mis à profit pour mesurer avec un guide FFR le gradient *Pd*/*Pa* sans créer d'hyperhémie, durant cette période diastolique privilégiée et observer une corrélation raisonnable avec les mesures de FFR « classiques ». Cet index a été appelé iFR pour *instantaneous wave-Free Ratio* [178] et un seuil de discrimination pour une lésion fonctionnellement significative a été retenu à 0,89 avec une précision de 80 % comparativement à une mesure par FFR.

CFR et FFR partagent le même concept physiopathologique et donc sont intimement et linéairement reliées (fig. 5.39). Théoriquement, en cas de FFR inférieure ou égale à 0,80, la CFR devrait être inférieure ou égale à 2 et indiquerait une ischémie myocardique inductible. En cas de FF supérieure à 0,80, la CFR devrait être supérieure à 2 et indiquerait une perfusion coronaire normale (quel que soit l'aspect anatomique jugé par angiographie). Pourtant, en étudiant cliniquement la répartition des lésions coronaires selon les seuils de 2 pour la CFR et de 0,80 pour la FFR, il apparaît des discordances de classification dans au moins un tiers des cas. Le plus fréquent est celui d'une FFR inférieure ou égale à 0,80 et une CFR supérieure à 2. Cela s'explique probablement par le fait que la CFR explore l'étage épicardique (et la sténose) mais aussi l'étage microcirculatoire (à la différence de la FFR) et qu'ainsi, les discordances CFR/FFR mettent en avant les atteintes microcirculatoires qui peuvent être dissociées de la sténose épicardique. Il a été montré en clinique qu'une CFR inférieure ou égale à 2 a le plus mauvais pronostic, alors même qu'une sténose avec FFR de 0,80 mais CFR supérieure à 2 garde un pronostic excellent, probablement du fait que la qualité de la microcirculation, dans ce cas, permettrait une augmentation suffisante du débit myocardique à l'effort en dépit de la résistance crée par la sténose isolée. Ces données sont aussi retrouvées si l'on utilise le concept de CFR de façon non invasive en analysant les débits coronaires (et non plus une approximation à partir des spectres de vitesse au doppler IC) par tomographie par émission de positons. Cela ouvre des thèmes de recherche importants dans la prise en charge de la coronaropathie et de l'impact clinique des sténoses épicardiques (accessibles à une revascularisation) et des lésions de la microcirculation (seulement estimables de façon indirecte et surtout sans traitement spécifique dédié à ce jour).

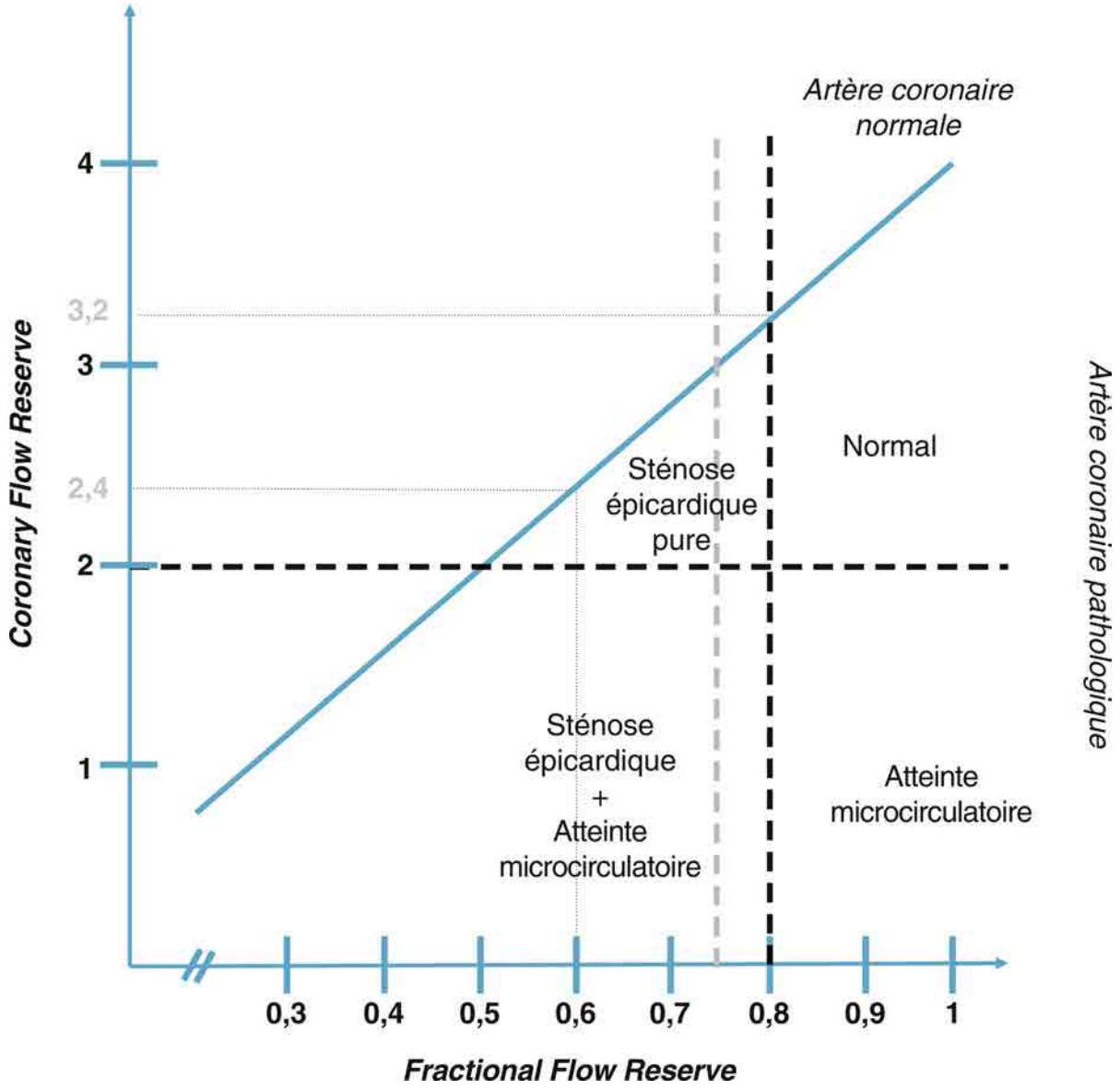


FIG. 5.39 **Pathologies coronaires et microcirculatoires : corrélations et discordances entre *Fractional Flow Reserve* et *Coronary Flow Reserve*.**

Fractional Flow Reserve et preuves cliniques

L'utilisation de la FFR dans les salles de cathétérisme a permis de démontrer la supériorité d'une approche fonctionnelle sur une approche anatomique (angiographique) pour la prise en charge interventionnelle des patients coronariens.

Chez des patients monotronculaires avec coronaropathie stable, l'étude DEFER a démontré qu'en cas de FFR supérieure à 0,75, une stratégie médicale conservatrice (sans revascularisation) est au moins aussi efficace qu'une revascularisation avec stent (stent nu à l'époque) avec un recul de 15 ans en diminuant le risque d'infarctus (principalement péri-procéduraux).

Chez des patients pluritronculaires indiqués pour une revascularisation interventionnelle, une stratégie basée sur la FFR diminue d'environ 30 % le nombre de lésions à revasculariser, diminue le nombre de stents et améliore le pronostic global sans exposer à un surrisque de revascularisation ou d'infarctus sur les lésions non traitées dans l'étude FAME.

Chez des patients pluritronculaires pris en charge en phase aiguë de STEMI, l'utilisation de la FFR sur les lésions non coupables (en plus de la revascularisation systématique de la lésion coupable en angioplastie

primaire) a montré dans les études DANAMI-PRIMULTI et COMPARE-ACUTE que les patients avaient un meilleur pronostic qu'avec une stratégie de revascularisation ciblée sur la lésion coupable seulement.

Il a aussi été montré dans les études DEFINE-FLAIR et iFR-SWEDEHEART que l'utilisation de l'iFR était globalement non inférieure à celle de la FFR pour guider la revascularisation de patients à plutôt faible risque.

Enfin, à la différence des résultats apportés par l'étude COURAGE sur l'intérêt d'une revascularisation par angioplastie de patients avec angor, l'étude FAME2 a montré qu'en cas de sténose coronaire avec FFR inférieure ou égale à 0,80, le pronostic était meilleur si la revascularisation avec stent actif était choisie plutôt qu'un traitement médical optimal en ramenant le pronostic au niveau de celui de patients avec FFR supérieure à 0,80. Revasculariser une sténose avec FFR inférieure ou égale à 0,80 diminue à 5 ans le risque d'infarctus spontané.

Plus généralement, la FFR apporte actuellement une information fonctionnelle en cas de coronaropathie stable permettant de guider une revascularisation interventionnelle selon le seuil de 0,80. La FFR apparaît de plus être aussi un marqueur de risque continu d'évènement cardiaque : plus la FFR est abaissée, plus le risque de décès, infarctus ou revascularisation augmente dans les 2 ans. Un patient avec lésion coronaire dont la FFR est mesurée à 0,70 est plus à risque qu'à 0,80, lui-même plus à risque qu'à 0,85.

Conclusion

En 25 ans, la FFR a été méthodiquement validée expérimentalement et cliniquement sur la plupart des situations cliniques de la coronaropathie et de l'ischémie myocardique. Son rôle a été démontré dans de nombreuses études cliniques randomisées et permet d'éviter des revascularisations inutiles tout en améliorant le pronostic global des patients. La FFR est actuellement acceptée comme le gold standard pour la détection de l'ischémie et fait l'objet de recommandations de classe IA en absence de preuve préalable d'ischémie pour guider la revascularisation coronaire, en faisant un outil indispensable dans les laboratoires de cardiologie interventionnelle.

Imagerie non invasive des plaques d'athérosclérose

Fabien Hyafil

Concept de plaque d'athérosclérose vulnérable

Les plaques d'athérosclérose peuvent rester asymptomatiques pendant de nombreuses années, mais mettre soudainement en jeu le pronostic vital des patients lors de leur rupture. La rupture de la chape fibreuse des plaques met en contact leur contenu hautement thrombogénique avec le sang circulant et stimule la formation d'un thrombus pouvant aboutir à l'occlusion complète de la lumière artérielle. De manière plus rare, l'érosion de la couche de cellules endothéliales couvrant les plaques peut aussi aboutir à la formation d'un thrombus artériel.

Les mécanismes aboutissant à la rupture d'une plaque d'athérome et à la formation d'un thrombus intracoronaire restent encore incomplètement compris. La comparaison des plaques d'athérosclérose « coupables », compliquées d'une thrombose artérielle, avec des plaques « stables » a permis de définir les principales caractéristiques histologiques et biologiques des plaques d'athérosclérose coupables. Les plaques d'athérosclérose ayant le même aspect histologique que les plaques coupables sont considérées comme des « plaques vulnérables », susceptibles de se rompre et d'engendrer une thrombose coronaire aiguë.

Les plaques vulnérables se caractérisent par la présence d'un volumineux noyau nécrotico-lipidique composé de dépôts de lipides extracellulaires et de cellules spumeuse gorgées de lipides. La chape fibreuse recouvre le noyau athéromateux et protège les plaques d'athérome de la rupture. Cette chape est composée de cellules musculaires lisses et d'un important réseau de collagène extracellulaire. Les plaques vulnérables ont une infiltration importante par des macrophages, qui secrètent dans les plaques des enzymes détruisant la matrice extracellulaire et fragilisent la chape fibreuse, favorisant ainsi sa rupture. Dans les artères coronaires, les plaques d'athérome évoluent initialement vers la région externe de la paroi par un phénomène appelé remodelage positif. Cette adaptation considérée initialement comme bénéfique, puisque

limitant la sténose artérielle, pourrait en fait être un marqueur de plaque vulnérable et associée aux plaques avec un volumineux noyau lipidique et riches en cellules inflammatoires.

Le remodelage positif des plaques d'athérome explique comment des plaques non sténosantes sont impliquées dans les syndromes coronariens aigus et la difficulté de leur détection par des techniques analysant uniquement la lumière artérielle. Dans les artères carotides, le remodelage positif des plaques d'athérosclérose est moins marqué. Le risque d'événement cérébral ischémique augmente progressivement avec le degré de sténose des artères carotides. À la différence des artères coronaires, on observe rarement d'occlusion complète thrombotique des artères carotides après une rupture de plaque. Les événements ischémiques cérébraux sont dans la plupart des cas causés par la migration distale de thrombi formés au contact des plaques d'athérosclérose rompues. La composition morphologique et biologique des plaques d'athérosclérose vulnérables reste toutefois très similaire à celle observée dans les artères coronaires.

Les progrès des techniques d'imagerie non invasive réalisés durant les 20 dernières années permettent aujourd'hui d'identifier plus précisément les caractéristiques des plaques d'athérosclérose dans les artères coronaires et carotides. L'imagerie morphologique permet de détecter certains des paramètres de plaques vulnérables tels que le volume des plaques, la présence d'un remodelage positif, la taille du noyau lipidique, la présence d'une rupture de la chape fibreuse et d'un thrombus. L'imagerie moléculaire permet d'analyser la composition biologique des plaques, en particulier de détecter leur activité inflammatoire.

Ce texte présente les avancées réalisées dans la détection et la caractérisation des plaques d'athérosclérose par imagerie non invasive et ouvre des perspectives sur l'intérêt de ces imageries dans l'évaluation du risque des patients et l'évaluation de l'efficacité des traitements visant à stabiliser les plaques d'athérosclérose.

Imagerie de l'athérosclérose par coroscanner (fig. 5.40)

Le coroscanner permet non seulement de détecter la présence des sténoses coronaires mais aussi de visualiser directement les plaques d'athérosclérose. Les plaques ont des valeurs de densités (unité Hounsfield, UH) plus faibles que celles de la lumière. Il faut donc changer les paramètres de fenêtrage des images pour pouvoir visualiser les plaques d'athérosclérose en scanner. Les plaques d'athérosclérose peuvent être classées en trois types en coroscanner :

- calcifiées si les calcifications s'étendent sur plus de 70 % du volume de la plaque ;
- non calcifiées (< 70 % du volume de plaque non calcifiée) ;
- et mixtes si elles n'appartiennent à aucune des deux catégories précédentes.

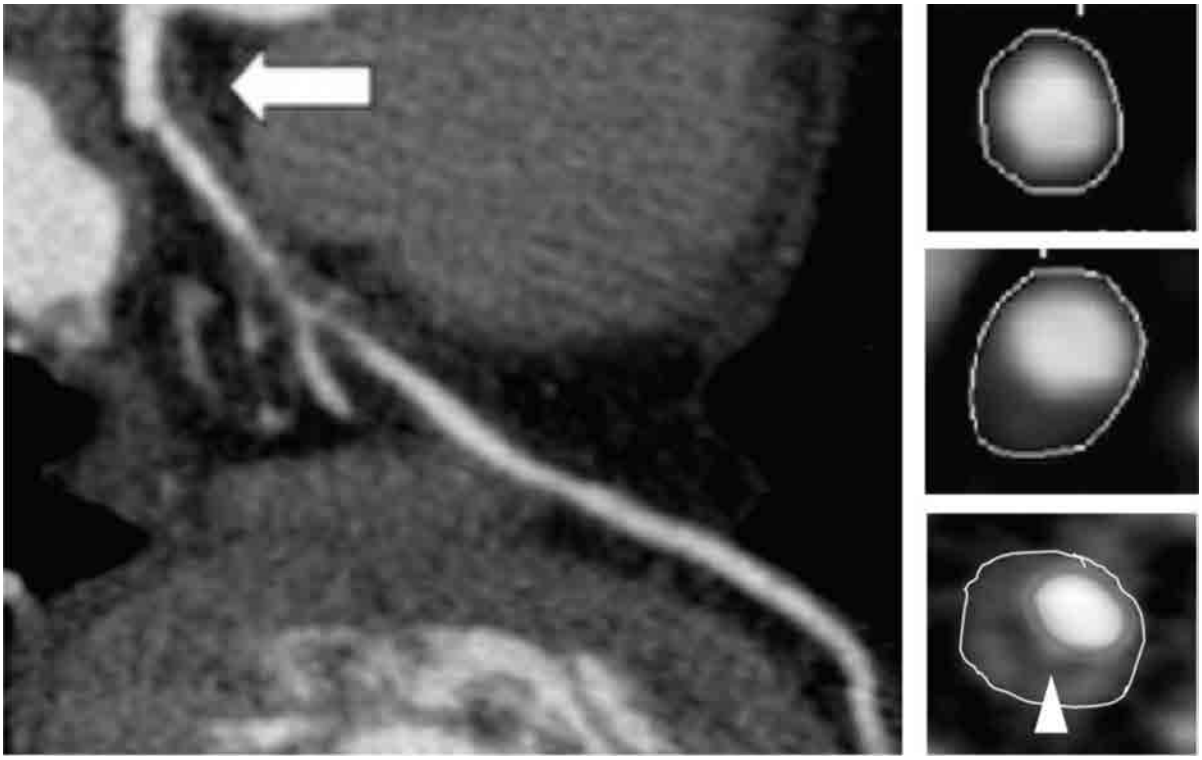


FIG. 5.40 Imagerie de l'athérosclérose en coroscanner chez un patient hospitalisé pour un syndrome coronarien sans sus-décalage du segment ST.
On note la présence d'une sténose subocclusive de l'IVA moyenne. En amont de cette sténose, il existe une volumineuse plaque non calcifiée (flèche blanche) débutant à la fin du tronc commun et s'étendant à toute l'IVA proximale avec une composante hypodense (pointe de flèche blanche) et un important remodelage positif, des aspects typiques de plaque vulnérable en coroscanner.

De plus, les plaques peuvent être définies comme hypodenses si elles contiennent une région avec des densités inférieures à 30 UH. Les calcifications dans les plaques sont considérées comme punctiformes (*spotty calcification*) si les voxels de densité supérieure à 130 UH s'étendent sur moins de 3 mm dans les trois directions. La surface et le volume des plaques d'athérosclérose peuvent aussi être évalués en coroscanner avec une bonne corrélation de ces mesures avec celles réalisées par échographie endocoronaire et une reproductibilité des mesures de volume évaluée à 4 %. L'index de remodelage (IR) des plaques peut être calculé en comparant la surface du vaisseau sur une coupe axiale traversant la plaque et en la divisant par la surface du vaisseau dans une région saine située à moins de 10 mm de la plaque. La présence d'un remodelage positif est habituellement définie comme un IR supérieur à 1,10 et un remodelage négatif, comme un IR inférieur à 0,90.

Afin de préciser les caractéristiques des plaques instables en coroscanner, les aspects des plaques de patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu ont été comparés avec ceux de patients avec un angor stable. Les plaques d'athérosclérose non calcifiées ou mixtes avec un remodelage positif sont plus fréquentes chez les patients avec un syndrome coronarien aigu que chez les patients avec un angor stable. De plus, la lésion coupable a fréquemment un volume et un remodelage positif plus important que les lésions non coupables présentes chez le même patient ou que les lésions de patients avec un angor stable. Ces données ont été confirmées par Motoyama et al., qui observent aussi plus fréquemment l'association de régions hypodenses, de calcifications punctiformes et d'un remodelage positif au niveau de la plaque coupable en scanner [179]. De manière intéressante, les plaques non calcifiées et mixtes en scanner sont plus fréquentes et réparties de manière homogène entre les artères coupables et les autres territoires coronaires, plaidant en faveur d'un processus global touchant l'ensemble des coronaires des patients avec un syndrome coronarien aigu [180].

À partir des larges cohortes de patients imagés en coroscanner, certaines équipes ont essayé d'identifier les caractéristiques des plaques associées à la survenue d'événements cardiovasculaires. Min et al. ont analysé de manière rétrospective une cohorte de plus de 1 000 patients et montré que la présence d'une sténose de plus de 50 % du tronc commun et de lésions tritronculaires sur un coroscanner était le facteur le mieux corrélé à la mortalité cardiovasculaire dans cette cohorte, de manière similaire à ce qui était

déjà connu à partir des données de coronarographie [181]. La présence de plaques d'athérosclérose non sténosantes en scanner était associée à un risque cardiovasculaire plus faible que les sténoses tritronculaires, mais restant supérieur à celui des patients avec un coroscanner normal. Dans une plus petite étude prospective, 100 patients ont été suivis pendant 16 mois après la réalisation d'un coroscanner [182]. La même tendance a été observée que dans l'étude de Min avec un taux d'événements ischémiques coronariens élevé (63 %) chez les patients ayant sur le coroscanner des lésions coronaires sténosantes en particulier du tronc commun et de l'IVA, un taux plus faible d'événements en présence de lésions non sténosantes, et l'absence d'événement coronarien aigu chez les patients ayant un coroscanner normal. Le bon pronostic des patients ayant un coroscanner normal sans plaque a été confirmé dans une autre étude prospective [183].

L'augmentation du risque cardiovasculaire observée chez les patients avec des atteintes tritronculaires en coroscanner peut s'expliquer par la présence d'une ischémie myocardique étendue en lien avec ces sténoses, mais aussi par l'existence d'une athérosclérose plus étendue chez ces patients, associée donc à une prévalence plus élevée de plaques vulnérables. L'analyse de la morphologie des plaques en coroscanner a permis de préciser le profil type des « plaques à haut risque » associées à un risque plus événement cardiovasculaire au cours du suivi. Ces plaques présentent les deux caractéristiques suivantes : remodelage positif supérieur à 1,10 et présence d'une région hypodense (< 30 HU). Un aspect typique de plaque vulnérable est celui en « rond de serviette » (*napkin ring*) qui associe dans une plaque un large volume, une région centrale hypodense et un rehaussement de la région périphérique par le contraste.

Motoyama et al. ont évalué chez 3 158 patients le risque de survenue d'un syndrome coronarien aigu en fonction de l'aspect des plaques sur le coroscanner initial [184]. Seuls 10 % des patients présentaient initialement des plaques classées comme à haut risque sur le coroscanner. Le risque d'événement cardiovasculaire après 4 ans de suivi était de 16 % en présence des deux caractéristiques morphologiques de plaque à haut risque et de seulement 1,6 % en l'absence de marqueur de plaque à haut risque. Chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu au cours du suivi, le délai moyen entre le coroscanner et la survenue de l'événement était plus court en présence qu'en absence de plaque à haut risque (1,5 *vs* 3,5 ans). Toutefois, la présence de plaques à haut risque n'expliquait que 50 % de l'ensemble des syndromes coronariens aigus observés dans cette cohorte. En plus de la présence de plaques à haut risque, la détection d'une progression globale des plaques d'athérosclérose en coroscanner a été identifiée comme un autre marqueur de risque d'événements à moyen terme.

En résumé

L'étendue et la progression de l'athérosclérose coronaire ainsi que la présence de plaques à haut risque sont des facteurs clairement associés à une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu à moyen terme. Cependant, des études cliniques sont nécessaires pour évaluer si la caractérisation de l'athérosclérose coronaire par coroscanner peut jouer un rôle dans l'individualisation des traitements préventifs et ainsi aider à améliorer la prise des charges des patients avec une athérosclérose coronaire asymptomatique.

Imagerie de l'athérosclérose par IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'atteindre des résolutions spatiales de l'ordre de 250 µm au niveau de l'aorte et des artères carotides. Les plaques d'athérosclérose peuvent aussi être imagées dans les artères coronaires en utilisant l'IRM mais l'analyse de la paroi coronaire est limitée à un segment coronaire et nécessite une apnée prolongée. L'analyse des plaques coronaires en IRM reste pour l'instant limitée à des centres experts.

Certaines séquences IRM permettent de supprimer le signal du sang. Ces séquences « inversion-récupération » comportent une première stimulation radiofréquence de l'ensemble des protons du champ (inversion) suivi, après une durée appelée temps d'inversion, d'une deuxième stimulation radiofréquence (récupération) limitée au plan de coupe. La suppression du signal du sang est obtenue en choisissant un temps d'inversion, pour lequel la relaxation des protons du sang est nulle. Les séquences IRM « sang noir » permettent ainsi d'obtenir un contraste élevé entre les signaux provenant de la paroi et de la lumière artérielle et permettent ainsi d'avoir une meilleure définition des contours des plaques d'athérosclérose. Ces séquences permettent l'acquisition simultanée de plusieurs plans de coupes et ainsi l'analyse de l'ensemble d'un segment artériel avec un temps d'acquisition limité.

En utilisant ces techniques, des études cliniques ont démontré que l'IRM est une très bonne technique pour mesurer le volume total des plaques d'athérosclérose aortique avec un niveau d'erreur de moins de 5 %. Cette très bonne précision dans la mesure du volume d'athérosclérose a été utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements visant à faire régresser les plaques d'athérosclérose. Une étude réalisée chez 51 patients a été

la première à mettre en évidence la régression des plaques d'athérosclérose aortiques et carotidiennes sous traitement par statines [185]. Une étude japonaise a comparé l'effet d'un an de traitement avec deux doses de statines (20 *vs* 5 mg d'atorvastatine) sur la progression du volume des plaques aortiques [186]. Le traitement par la dose la plus élevée de statines était associé à une régression significative du volume des plaques de l'aorte thoracique et à une progression plus lente des plaques de l'aorte abdominale, alors qu'avec la dose la plus faible de statines, le volume des plaques aortiques thoraciques et abdominales continuait à augmenter. Ces différentes études démontrent que l'IRM est une technique d'imagerie non invasive performante pour évaluer le volume des plaques d'athérosclérose aortique chez un individu et leur évolution sous traitement. Le suivi de l'athérosclérose par IRM reste pour l'instant limité à la recherche clinique.

En plus de la détection du volume de l'athérosclérose, l'IRM permet d'identifier la composition des plaques. L'IRM multicontraste (fig. 5.41) consiste en la réalisation successive de séquences temps de vol et pondérées en T1, T2, densité de protons et T2*. L'analyse de l'intensité du signal détecté sur chacune de ces séquences permet de différencier les composants des plaques d'athérosclérose par leurs différentes caractéristiques de relaxation en IRM. Le développement de logiciels permettant d'analyser le signal pixel par pixel sur les différentes séquences IRM a permis d'améliorer la caractérisation de la composition des plaques d'athérosclérose en IRM. L'IRM multicontraste a été utilisée principalement pour l'analyse des plaques d'athérosclérose carotidiennes. En effet, celles-ci sont plus facilement accessibles à l'étude en IRM du fait de leur localisation superficielle et leur mouvement limité durant les cycles cardiaque et respiratoire, comparativement aux plaques aortiques ou coronaires. L'IRM multicontraste des plaques d'athérosclérose carotidiennes permet ainsi de détecter la présence et la taille du noyau lipido-nécrotique, la présence d'une rupture de la chape fibreuse, et les hémorragies intraplaques semi-récentes et anciennes dans les plaques d'athérosclérose carotidiennes en utilisant des séquences pondérées en T2*. La présence d'hémorragies au sein des plaques carotidiennes par IRM a été associée à une augmentation plus rapide du volume des plaques 18 mois plus tard [187] et un taux d'événements ischémiques cérébraux plus élevé.

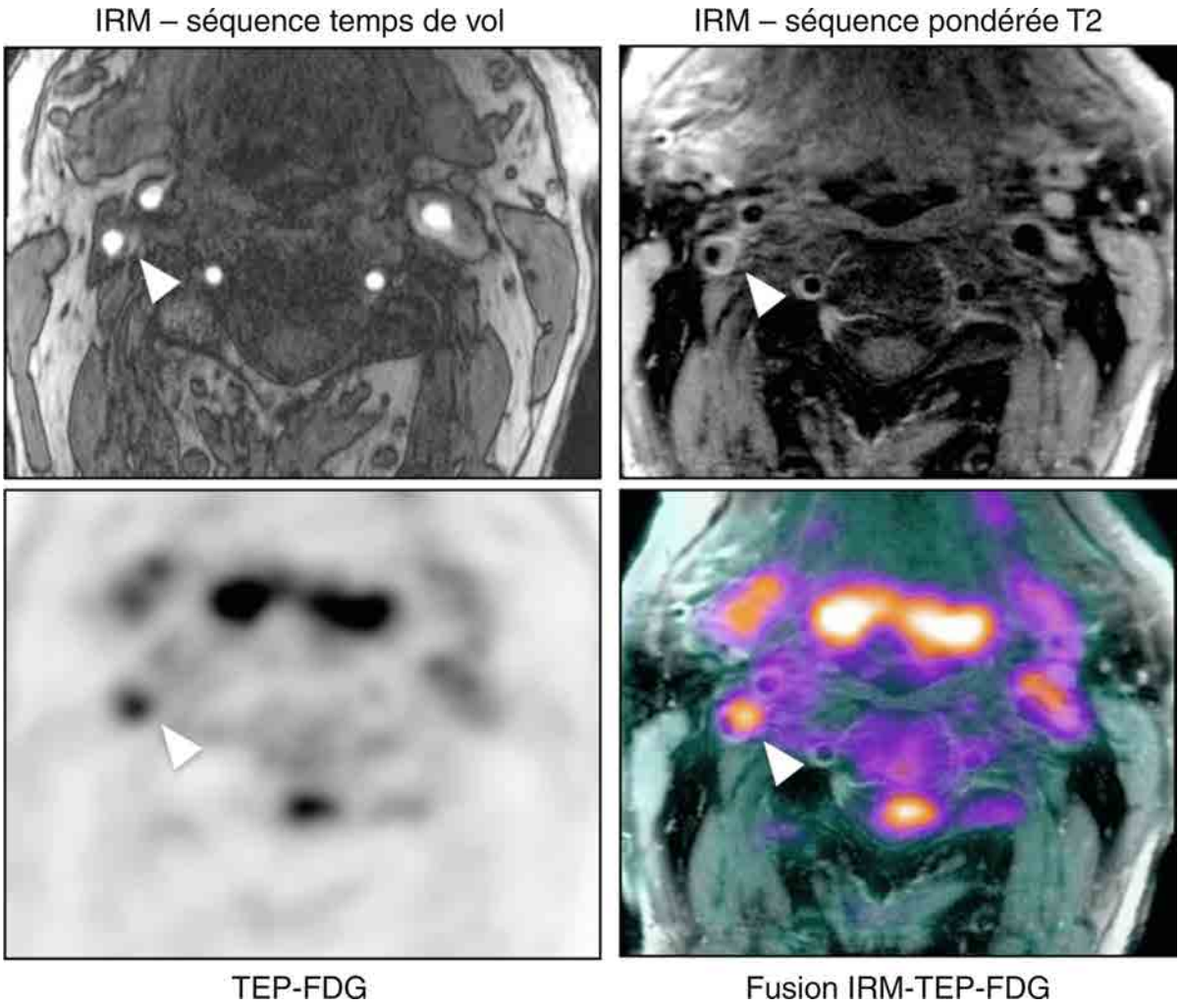


FIG. 5.41 **Imagerie combinée par TEP-IRM des plaques carotides chez un patient ayant présenté un accident cérébral vasculaire ischémique récent gauche.**
L'IRM multicontraste haute résolution des plaques carotides met en évidence une plaque à l'origine de la carotide interne gauche comportant un signal mixte hypo-intense et hyperintense sur la séquence temps de vol (sang blanc, pointe de flèche blanche) associé à un signal hypo-intense sur la séquence pondérée en T2 en faveur d'une plaque compliquée contenant à la fois un noyau lipidique et une hémorragie intraplaque récente. Sur la TEP, on note une fixation focale et intense de FDG (pointe de flèche blanche) à l'origine de la carotide interne en faveur d'une activité inflammatoire élevée dans cette plaque.

En résumé

L'IRM multicontraste des plaques d'athérosclérose permet, en mettant en évidence les caractéristiques d'une plaque vulnérable compliquée, d'aider à confirmer l'origine carotidienne probable du thrombus, chez les patients ayant présenté un événement cérébral ischémique avec plusieurs étiologies possibles. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de l'IRM multicontraste pour la stratification du risque d'événements ischémiques cérébraux chez les patients avec des sténoses carotides asymptomatiques. L'imagerie des plaques coronaires en IRM reste en revanche complexe et difficilement réalisable en dehors de centres experts.

Imagerie de l'athérosclérose par TEP

La tomographie par émission de positons (TEP) permet de détecter, avec une sensibilité de l'ordre du picomolaire et une résolution spatiale de 4 à 5 mm, l'accumulation de radiotraceurs au sein des plaques d'athérosclérose. Le radiotraceur actuellement le plus utilisé actuellement pour l'évaluation des plaques d'athérosclérose est le ^{18}F-fluorodéoxyglucose (FDG). Le FDG est un analogue du glucose qui est capté par

les cellules en utilisant les mêmes récepteurs que pour le glucose. Les macrophages captent intensément le FDG.

Dans une première étude, il a été mis en évidence que les plaques carotides de patients symptomatiques, ayant présenté récemment un accident ischémique cérébral transitoire, ont une fixation de FDG 30 % plus élevée du côté de l'ischémie cérébrale comparativement aux plaques controlatérales [188]. Il a été ensuite confirmé que l'intensité du signal FDG détecté en TEP dans les plaques carotides est bien corrélée au nombre de macrophages présents au sein de ces plaques [189]. La TEP-FDG permet donc d'évaluer avec une imagerie non invasive l'intensité de la réaction inflammatoire au sein des plaques (*cf.* fig. 5.41).

Dans une étude rétrospective chez 60 patients avec une sténose carotide serrée symptomatique, il a été mis en évidence que les patients du tertile avec l'intensité de fixation de FDG dans les plaques d'athérosclérose la plus intense avaient un risque six fois plus élevé de récidives d'événements ischémiques cérébraux que les patients des deux autres tertiles [190]. Dans des cohortes de patients imagés en TEP-FDG pour des indications oncologiques, il a aussi été retrouvé que les patients avec la fixation de FDG la plus intense dans la paroi de l'aorte thoracique avaient un risque d'événements cardiovasculaires plus élevés au cours du suivi [191, 192].

L'impact des traitements sur l'inflammation dans les plaques d'athérosclérose a aussi été évalué avec la TEP-FDG. Il a pu ainsi être démontré que l'instauration d'un traitement par statines est associée à une régression d'environ 10 % du signal FDG et survenant précocement dès 4 mois après le début du traitement [193]. La TEP-FDG est aujourd'hui fréquemment utilisée par l'industrie pharmaceutique pour évaluer les effets de nouveaux traitements visant à stabiliser les plaques d'athérosclérose sur l'inflammation vasculaire.

Une des limitations actuelles de la TEP-FDG pour l'évaluation des plaques d'athérosclérose en dehors de son coût est les contraintes organisationnelles nécessaires à la réalisation d'une imagerie de qualité :

- un jeûne d'au moins 6 heures pour limiter la fixation musculaire périphérique du traceur, éventuellement précédé d'un régime riche en lipides et pauvre en sucres la veille pour limiter la captation myocardique du FDG en cas d'imagerie des coronaires ;
- des acquisitions TEP réalisées au moins 90 minutes après l'injection pour limiter le signal vasculaire résiduel.

Afin de s'affranchir de ces contraintes, de nouveaux radiotraceurs TEP sont actuellement testés, ciblant plus spécifiquement les cellules inflammatoires dans les plaques d'athérosclérose ou les microcalcifications avec des résultats initiaux prometteurs.

En résumé

La TEP-FDG permet d'évaluer le degré d'inflammation dans les plaques d'athérosclérose. Cette information est complémentaire des données morphologiques obtenues par scanner et IRM sur la composition des plaques d'athérosclérose. L'intensité de la fixation de FDG dans les plaques est associée à leur vulnérabilité et pourrait être un marqueur pronostic du risque d'événements cardiovasculaires. Il reste toutefois à mieux définir les critères de vulnérabilité de plaque en TEP-FDG et à les intégrer aux résultats de l'imagerie morphologique.

Conclusion

Durant ces dernières années, le développement de l'imagerie vasculaire non invasive a permis de passer d'une approche centrée uniquement sur le degré de rétrécissement de la lumière artérielle à une vision plus large de cette maladie par la mise en évidence de la variété, de l'étendue et de la complexité des plaques d'athérosclérose et de leur évolution au cours du temps. Des patients avec des degrés identiques de sténose luminale peuvent avoir des compositions de leurs plaques d'athérosclérose très différentes. Un certain nombre de critères morphologiques et moléculaires de plaques vulnérables peuvent aujourd'hui être identifiés par imagerie et ont été associés à un risque plus élevé de survenue d'événements cardiovasculaires à moyen terme. Dans les prochaines années, il faudra mieux comprendre comment les marqueurs de risque identifiés en imagerie chez des patients avec une athérosclérose asymptomatique peuvent aider à une évaluation plus individualisée du risque cardiovasculaire et être intégrés dans les stratégies de prévention des événements cardiovasculaires.

Imagerie invasive de la plaque athéromateuse : imagerie par cohérence optique (OCT)

Géraud Souteyrand, Pascal Motreff

Aspects techniques

La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie de haute résolution s'appuyant sur la réflexion d'une lumière proche des infrarouges sur les tissus biologiques ou matériels prothétiques. À titre de comparaison, l'échographie endocoronaire (IVUS) utilise un faisceau d'ultrasons. En OCT, la source lumineuse est un laser qui est divisé en deux faisceaux, l'un servant de référence et l'autre étant transféré sur le tissu biologique *via* une fibre optique. La lumière rétrodiffusée est détectée. Le signal provenant du faisceau de référence et celui du tissu produisent un signal d'interférence permettant la formation de l'image. Un mouvement de rotation associé à un retrait automatique de la fibre permet une acquisition hélicoïdale du segment d'artère étudié.

L'utilisation de l'OCT au décours de la coronarographie a longtemps été limitée. En effet, l'imagerie infrarouge ne peut franchir les globules rouges. Il faut donc obtenir un lavage de l'artère pour obtenir l'image de la paroi coronaire. La première génération d'OCT, au début des années 2000, nécessitait l'occlusion artérielle transitoire par un ballon gonflé en amont du segment à explorer et au travers duquel était injecté du sérum physiologique assurant la transparence du vaisseau.

En 2010, a été développée une nouvelle génération d'OCT appelée *Frequency Domain* OCT (FD-OCT) ou *Optical Frequency Domain Imaging* (OFDI). Le principe physique est semblable à celui de l'OCT, mais une transformée de Fourier permet un traitement plus rapide de l'image autorisant un retrait de la fibre (*pullback*) à une vitesse maximale de 40 mm/s. De ce fait, la transparence du vaisseau est plus simplement obtenue par simple injection de produit de contraste permettant de se dispenser d'une occlusion au ballon. Ainsi, la plupart des limites de l'OCT ont pu être levées. La réalisation de l'examen est beaucoup plus simple, indolore et sans complication rythmique. La limite persistante est la nécessité d'injection de produit de contraste (15-20 mL par *pullback*, notable chez les patients insuffisants rénaux), au décours d'un cathétérisme sélectif, avec un flush coronaire optimal au moment du retrait de la fibre, sous peine d'obtenir une image imparfaite, altérée par de nombreux artefacts. Seules les lésions ostiales ne peuvent être à l'heure actuelle explorées en OCT.

Actuellement, deux systèmes d'OCT sont disponibles sur le marché : le système C7-XR/Ilumien® d'Abbott Vascular et le système Lunawave® de Terumo.

Caractéristiques techniques

Le diamètre de la fibre d'OCT est de 0,9 mm, ce qui permet une excellente accessibilité, y compris en cas de lésions tortueuses ou serrées. Il est nécessaire de franchir la zone à explorer avec la fibre d'OCT, la faisant progresser par un court monorail sur un guide classique d'angioplastie (0,014 mm). La vitesse de retrait est classiquement de 20 mm/s. Sa résolution se situe entre 10 et 20 μm, bien meilleure que celle de l'IVUS (100 à 150 μm). L'OCT, comparée à l'IVUS, permet une analyse beaucoup plus fine au niveau des couches les plus superficielles de l'artère coronaire, se rapprochant de l'analyse histologique.

Une des limites de l'OCT est l'analyse en profondeur avec une pénétration du signal inférieure à celle de l'IVUS. En effet, on peut obtenir en IVUS une analyse jusqu'à 4-8 mm de profondeur alors qu'en OCT, l'analyse se limite à 1-1,5 mm de profondeur. Ces éléments sont très importants à connaître et à comprendre car les indications sont influencées par ces caractéristiques techniques.

Examen en pratique

Une imagerie OCT se réalise au cours d'un examen coronarographique avec classiquement un cathéter guide de 6 Fr [194]. Le cathéter guide est choisi pour permettre une injection très sélective de produit de contraste. L'examen est réalisé après injection intracoronaire de dérivés nitrés. Il nécessite le même environnement antithrombotique qu'une angioplastie coronaire : 250 mg d'aspirine, 50 UI/kg d'héparine non fractionnée. La sonde d'OCT est amenée en aval de la lésion coronaire à étudier sur un guide d'angioplastie conventionnel 0,014 mm (fig. 5.42). Un retrait automatique permet d'étudier le vaisseau sur

une longueur donnée (54 à 150 mm). Le milieu transparent est obtenu grâce à l'injection de produit de contraste concomitante du retrait de la fibre (15 à 20 mL, à un débit variant de 3,5 à 6 mL/s). Une fois l'acquisition réalisée, la sonde est retirée afin de limiter le risque de thrombose.

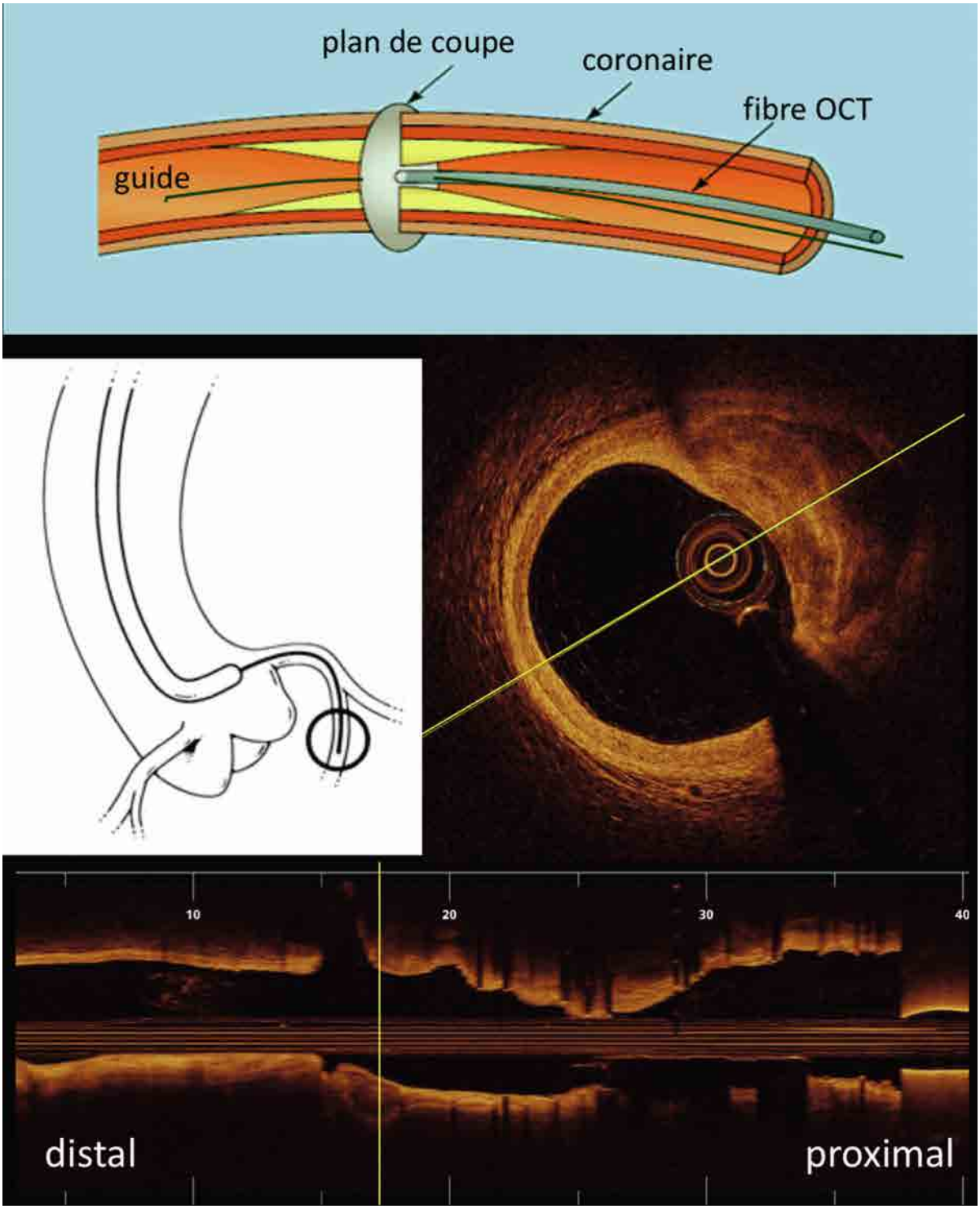


FIG. 5.42 **Principe de l'OCT.**
Acquisition du signal par retrait automatique de la fibre sur guide. Image en coupe et reconstruction longitudinale.

Les images obtenues sont présentées sous deux formes : coupe axiale et reconstruction longitudinale (dite *longview*). Par convention, sur la *longview*, la distalité du vaisseau est à gauche de l'image et la proximalité à droite. Les logiciels intégrés aux consoles permettent une analyse quantitative semi-automatique des acquisitions (surface et diamètre de lumière, surface et diamètre de stent, surface et diamètre du vaisseau), ainsi qu'une reconstruction tridimensionnelle.

Analyse qualitative

L'OCT est un très bon outil pour analyser la maladie athéromateuse. Elle permet l'étude fine de l'épaisseur vasculaire et de la chape fibreuse, du noyau lipidique, de la morphologie de surface de plaque, ou encore de la présence de thrombus.

Au niveau d'une artère saine, l'OCT permet de bien identifier les trois couches vasculaires : intima, média et adventice. L'intima est la couche la plus superficielle, mesurant 4 à 5 µm d'épaisseur, composée de cellules endothéliales reposant sur la limitante élastique interne qui lui donne une forte réflectivité. La média est délimitée par la limitante élastique interne et la limitante élastique externe. Elle a une épaisseur de 125 à 300 µm et est composée de cellules musculaires lisses et de matrice extracellulaire donnant un signal OCT pauvre (hyposignal) avec faible atténuation. L'adventice est la couche la plus profonde et présente un signal OCT riche (hypersignal). L'imagerie OCT permet, par sa résolution, de se rapprocher de l'analyse histologique. L'épaississement de l'intima-média, première étape de la lésion athéromateuse, peut ainsi être appréhendé.

Les confrontations avec l'anatomopathologie post-mortem et les études animales ont permis d'avancer dans l'analyse qualitative de la plaque athéromateuse en OCT (fig. 5.43) [195].

- Une **plaque fibreuse** est reconnue par son aspect homogène et une haute réflectivité avec faible atténuation.
- Les **calcifications** sont représentées par la présence d'une plaque hétérogène à bords nettement délimités, souvent tranchants, avec une faible atténuation du signal.
- Elles sont facilement différenciables des **plaques lipidiques** dont les bords sont mousses et qui entraînent une atténuation forte du signal car l'imagerie infrarouge ne peut pas traverser les lipides. L'atténuation du signal en profondeur interdit la visualisation des bords postérieurs de la plaque. Les plaques lipidiques se développent en profondeur de l'intima et sont recouvertes d'une couche à forte réflectivité correspondant à la chape fibreuse. Cette **chape fibreuse**, lorsqu'elle se rompt, peut être responsable de syndromes coronariens aigus. Il a été montré qu'une fine chape fibreuse (*Thin-Cap Fibroatheroma* ou TCFA) est un facteur d'instabilité de plaque. En OCT, une mesure inférieure à 65 µm est considérée comme le seuil en faveur d'une plaque vulnérable. L'infiltration de macrophages, suspectée en OCT en présence de points brillants au sein de la plaque, semble être également un critère de vulnérabilité de plaque.
- Concernant le **thrombus**, l'OCT permet de différencier le thrombus blanc, riche en plaquettes, du thrombus rouge :
  - le thrombus blanc entraîne une faible atténuation du signal et est souvent mobile ou mural ;
  - le thrombus rouge génère une forte atténuation du signal et empêche l'analyse en profondeur notamment de la plaque sous-jacente. Le caractère occultant du thrombus rouge limite les performances de l'OCT dans certains syndromes coronariens aigus.

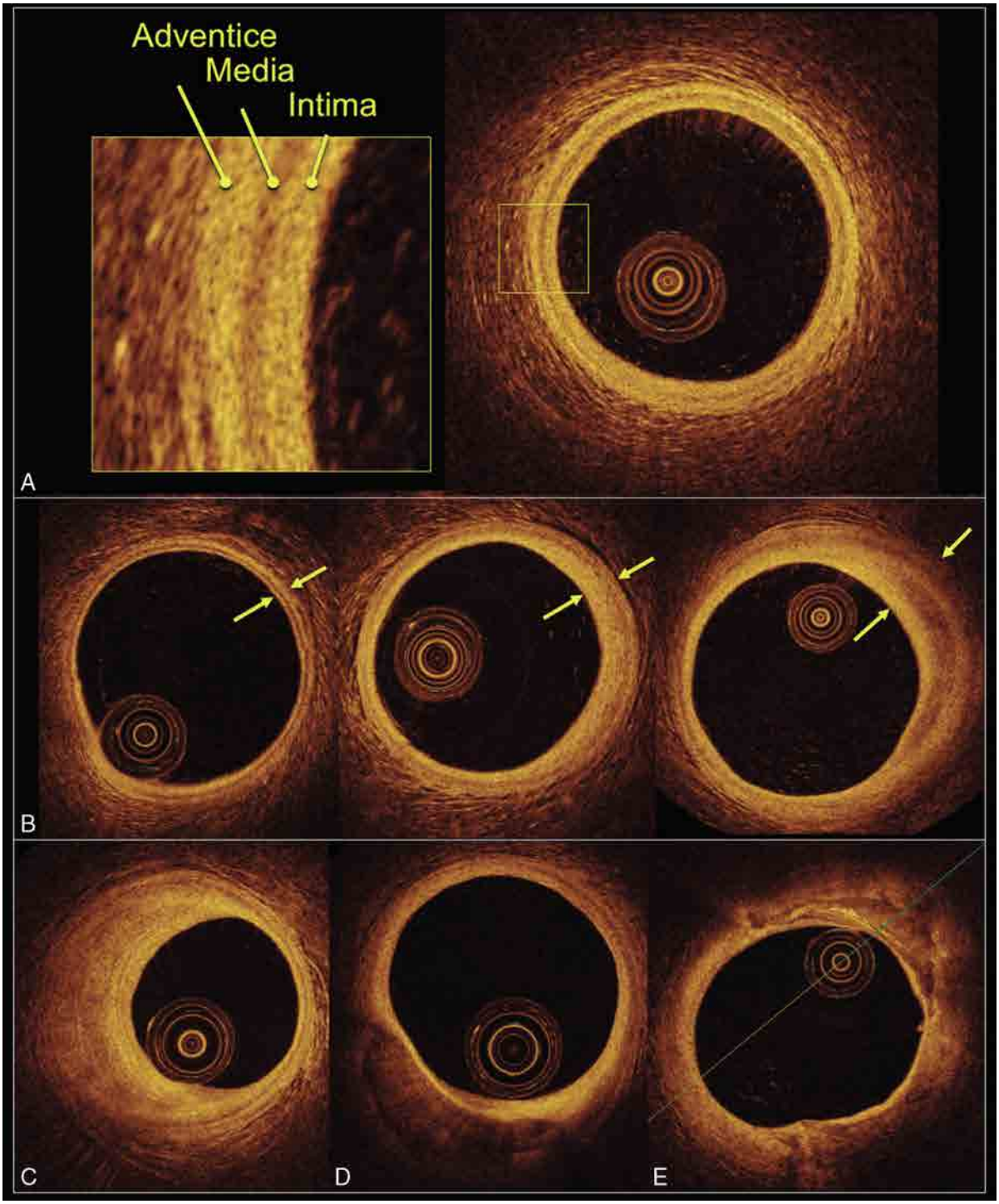


FIG. 5.43 **Imagerie OCT.**
A. Coronaire saine. B. Coronaire saine et athérome débutant. C. Plaque fibreuse. D. Plaque lipidique. E. Plaque calcique.

Analyse quantitative

La résolution de l'OCT permet des mesures précises des diamètres et surfaces de la lumière artérielle ou des stents. Elle est plus limitée pour les mesures de surface totale ou de diamètre du vaisseau en raison de la faible pénétration du signal. Les mesures sont fiables et reproductibles, fidèles aux mesures physiques comme en témoignent les études sur banc, alors que l'IVUS a tendance à surestimer les valeurs réelles.

Les mesures observées doivent toutefois prendre en compte les biais artefactuels toujours possibles en imagerie endoluminale (excentration, désaxation de la fibre par rapport au vaisseau), tout comme les variations physiologiques au cours du cycle cardiaque.

Au même titre que l'IVUS, l'OCT est limitée pour déterminer la significativité fonctionnelle d'une lésion coronarienne. La surface minimale de lumière en OCT est mal corrélée aux mesures de *Fractional Flow Reserve* (FFR) dans les artères coronaires en dehors du tronc commun. En effet, d'autres facteurs sont à prendre en compte, comme la quantité de myocarde viable. Les seuils de surfaces minimales de lumière en OCT semblent être plus petits qu'en IVUS : les études retrouvent un seuil médian en OCT de 1,96 mm^2, alors qu'il est de 2,8 mm^2 en IVUS pour les gros troncs épicardiques. Malgré ces seuils, la valeur prédictive négative de l'OCT par rapport à la FFR est entre 66 et 89 %. Ainsi, la décision thérapeutique ne peut être prise uniquement sur les données de surface minimale de lumière en OCT.

Malgré l'absence de validation clinique, l'OCT fournit des rapports de surfaces précis entre segments de référence d'amont et d'aval et surface minimale au niveau de la lésion. Les mesures précises fournies par l'OCT peuvent donc aider au choix de la taille du stent à implanter. Le *pullback* à vitesse constante permet de délimiter la longueur du segment à stenter. Le diamètre du stent est choisi à partir des moyennes des diamètres de la limitante élastique externe des segments de référence d'amont et d'aval. Lorsque la limitante élastique externe ne peut être visualisée, le choix du diamètre de stent repose sur la moyenne des diamètres de lumière artérielle des mêmes segments de référence.

OCT en pratique clinique : indications

En 10 ans, l'OCT s'est imposée comme un outil majeur en cardiologie interventionnelle. Elle est utile pour lever une ambiguïté morphologique, dans la prise en charge ou la compréhension des syndromes coronariens, dans la gestion de l'angioplastie complexe ou l'analyse des complications du stenting.

Analyse des ambiguïtés morphologiques en angiographie

L'angiographie coronaire n'est qu'un luminogramme ne permettant pas l'analyse de la paroi coronaire et des éventuelles structures endoluminales. Il est parfois difficile en angiographie, devant des images en mouvement, souvent de tonalité claire, parfois gênées par des superpositions, de préciser la nature et l'étendue des lésions observées (plaque athéromateuse ? dissection coronaire ? thrombus frais ? thrombus recanalisé ? calcifications ?). Ces limites peuvent entraîner des difficultés diagnostiques. L'imagerie endocoronaire, et en particulier l'OCT, prend toute sa place pour préciser, corriger le diagnostic et éventuellement orienter la prise en charge thérapeutique (fig. 5.44). Si la réalisation de l'OCT s'est simplifiée, il est important d'en connaître la sémiologie.

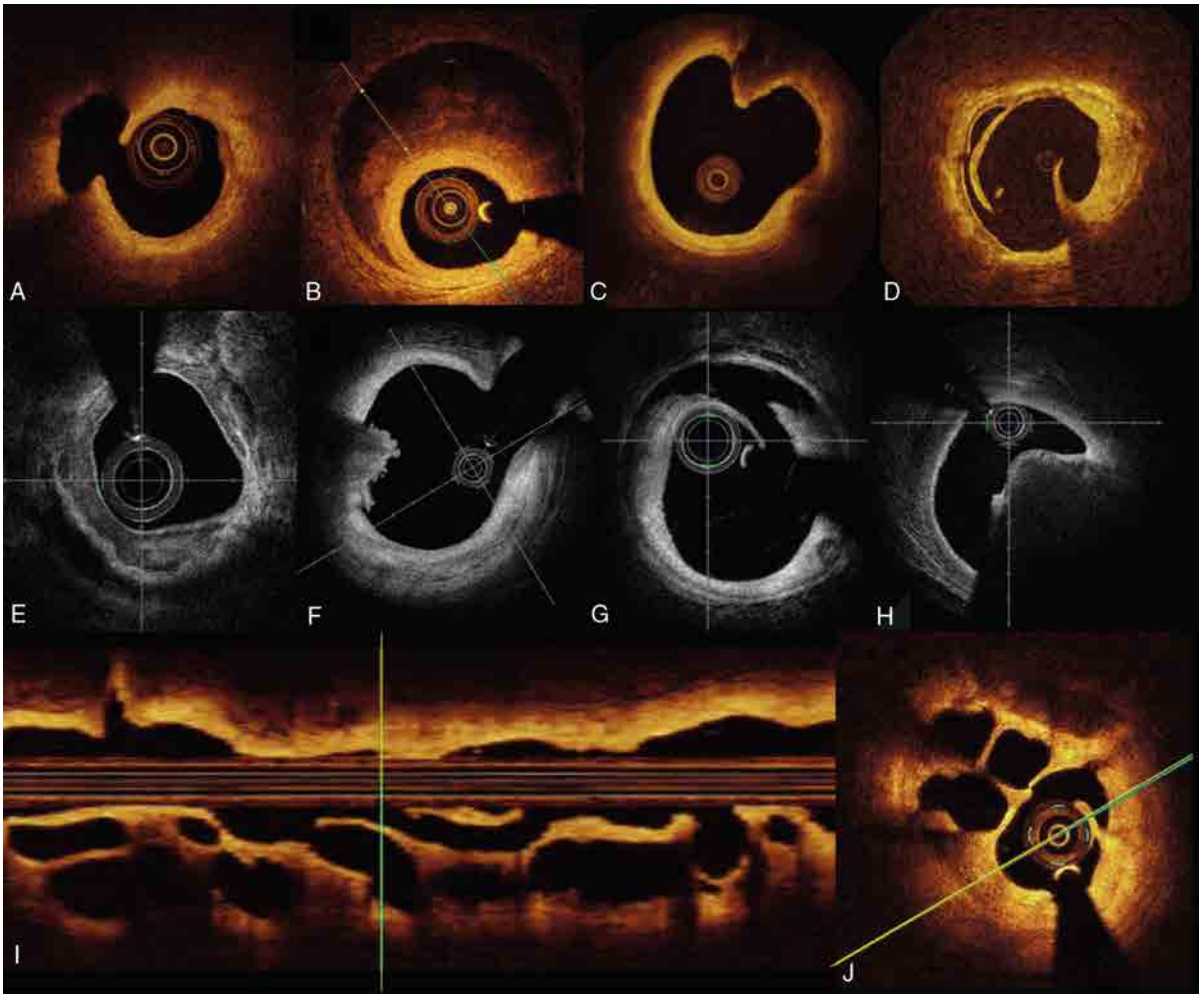


FIG. 5.44 **Ambiguïtés angiographiques et OCT.**
A. Rupture de plaque détergée. B. Hématome coronaire. C. Ergot calcifié. D. Rupture coronaire iatrogène. E. Anneau calcifié. F. Thrombus. G. Dissection iatrogène. H. Bourgeon calcifié. I. Thrombus ancien recanalisé, *lotus root* en *longview* et en coupe (J).

Évaluation de la lésion coupable de syndrome coronarien aigu

Dans trois quarts des syndromes coronariens aigus, le mécanisme responsable est une rupture de plaque compliquée de thrombose. L'angiographie est parfois insuffisante pour écarter une autre étiologie (embole, érosion, dissection spontanée), préciser la localisation de la lésion coupable et la participation thrombotique dans l'occlusion coronaire. L'OCT est un outil permettant d'analyser la lésion coupable et d'identifier le mécanisme responsable du syndrome coronarien aigu (fig. 5.45). L'apport de la technique est d'autant plus contributif que l'image angiographique est ambiguë, que la présentation clinique est insolite, faisant suspecter un syndrome coronarien aigu non athéromateux.

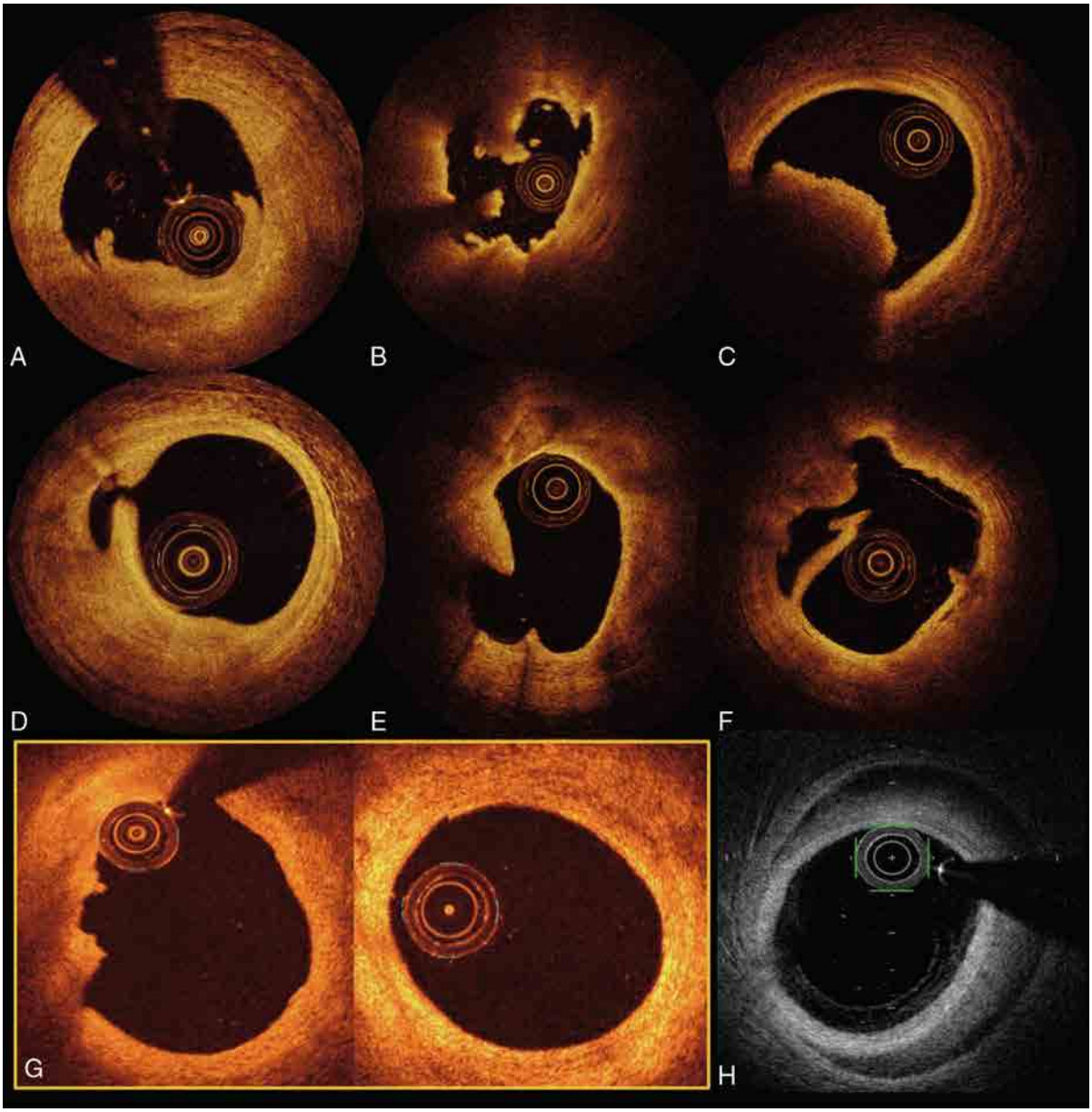


FIG. 5.45 **Syndromes coronariens aigus et OCT.**
A. Thrombus blanc. B, C. Thrombus rouges. D, E, F. Ruptures de plaques après déthromboses. G. Érosion de plaque et thrombus avec contrôle à 1 mois. H. Hématome coronaire spontané.

L'OCT permet d'approcher les caractéristiques morphologiques de plaques vulnérables : chape fibreuse fine inférieure à 65 µm (TCFA), plaque burden important (> 40 % de la surface du vaisseau), taille du noyau nécrotique (> 2 quadrants), nodules calcifiés, microchenaux.

Dans le contexte de syndrome coronarien aigu, l'apport de l'OCT est maximal après déthrombose mécanique ou médicamenteuse, le thrombus rouge étant une limite majeure à la progression du signal et donc à l'analyse de la lésion coupable sous-jacente. Lorsque la situation clinique le permet, il peut donc être utile de différer l'analyse OCT après résorption totale ou partielle de la charge thrombotique. L'OCT permet alors de différencier les ruptures de chapes fibreuses et les érosions de plaque. Elle permet de préciser le site de la rupture de plaque (il n'est pas rare que l'anomalie angiographique soit le résultat d'une migration thrombotique d'une rupture située plus en amont), d'estimer la charge thrombotique, de mesurer l'extension longitudinale de la plaque et les diamètres de référence en amont et en aval. Ainsi, dans l'étude randomisée DOCTORS, l'utilisation de l'OCT dans le syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST impactait sur le critère pronostic primaire, avec une FFR post-angioplastie plus élevée (0,94 *vs* 0,92, p = 0,005) [196].

L'érosion est une notion assez récente correspondant à la perte de la couche endothéliale superficielle qui va provoquer la formation de thrombus. L'érosion est un diagnostic d'élimination, affirmé en OCT en l'absence de rupture puisque l'altération de l'endothélium dont l'épaisseur est de l'ordre de 5 µm n'est pas visible. En comparaison avec les plaques rompues, les plaques compliquées d'érosions sont moins sténosantes avec un contenu lipidique plus faible, un arc plus restreint et une chape fibreuse plus épaisse. Plusieurs études guidées par l'OCT ont montré qu'en cas d'érosion, un traitement médical sans stenting systématique est une possibilité thérapeutique avec une bonne évolution clinique [197].

Niccoli et al. rapportent une évolution différente des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu en cas d'érosion ou de rupture de plaque. Les deux groupes de patients étaient traités de manière équivalente (stent actif dans 70 % des cas) mais les patients avec rupture de plaque ont présenté plus d'évènements sur un suivi de 32 mois que ceux avec érosion [198]. Le pronostic semble donc différent en fonction du mécanisme responsable du syndrome coronarien aigu.

L'OCT permet également d'identifier des causes moins fréquentes responsables de syndrome coronarien aigu que sont les syndromes coronariens aigus non athéromateux. Parmi eux, la dissection coronaire spontanée doit être évoquée en cas de syndrome coronarien aigu chez une femme jeune avec peu d'athérome en angiographie. En cas de doute diagnostique, l'OCT permet de faire le diagnostic, de guider une angioplastie de sauvetage lorsque celle-ci s'impose. L'imagerie endocoronaire a permis de mieux connaître cette entité qui représente environ 1 % de l'ensemble des syndromes coronariens aigus mais concerne 25 à 35 % des syndromes coronariens aigus de la femme jeune. Elle permet de renoncer à une angioplastie malencontreuse susceptible d'entraîner une extension d'un hématome pariétal ou un stenting en fausse lumière, l'évolution de la dissection étant le plus souvent spontanément favorable. Dans certaines situations catastrophiques avec occlusion coronaire proximale, l'OCT a pu guider un traitement salvateur par fenestration au ballon coupant et/ou le stenting en vraie lumière.

Guidage de l'angioplastie

La résolution de l'OCT et les cônes d'ombres générés par les mailles des endoprothèses font de cet outil une aide essentielle au guidage de l'angioplastie. L'OCT permet d'étudier et de valider de nouveaux dispositifs, de nouvelles stratégies, notamment dans les procédures complexes (bifurcations), que ce soit sur banc ou *in vivo*.

En pratique clinique, l'OCT peut avoir plusieurs intérêts, que ce soit la planification de la procédure, le contrôle immédiat ou à distance du geste ou dans la compréhension d'une complication :

- pour la planification de l'angioplastie : l'OCT évalue la lésion, détermine la morphologie et la nature de la plaque, identifie les segments de références et permet de choisir en fonction la longueur et le diamètre du stent. La visualisation de calcifications circulaires ou protrusives peut conduire à la réalisation d'une athérectomie rotationnelle préalable ;
- après la mise en place du stent, l'OCT permet d'apprécier son expansion. Il est recommandé que la surface minimale intrastent soit supérieure à 80 % de la moyenne des surfaces de vaisseau référence d'amont et d'aval.

L'OCT permet également d'objectiver la bonne apposition des mailles, l'existence ou non de dissections des bords et d'évaluer une éventuelle protrusion de matériel. Une étude a retrouvé comme critères prédictifs d'évènements cardiovasculaires la présence en OCT d'une dissection des bords supérieure à 200 µm, d'une surface intrastent inférieure à 5 mm^2 et d'une surface luminale inférieure à 4,5 mm^2 en aval [199].

Une étude randomisée récente a comparé l'OCT, l'IVUS et l'angiographie pour guider l'angioplastie (I LUMEN III) [200]. Le guidage par OCT a été non inférieur à celui de l'IVUS avec des surfaces minimales intrastents supérieures mais sans différence significative.

Dans le stenting complexe, notamment des bifurcations ou du tronc commun, l'OCT permet de confirmer le bon déploiement, la bonne apposition au niveau de l'ensemble du segment stenté, ainsi que la bonne ouverture des mailles en direction des branches secondaires.

À distance du *stenting*, l'OCT peut apprécier la présence ou non d'une couverture homogène des mailles sans pouvoir en affirmer la nature histologique ainsi que l'existence d'un thrombus.

Compréhension des complications du stenting

L'OCT permet au décours d'une angiographie une analyse fine des stents et de complications potentielles : malapposition des mailles, défaut de déploiement, défaut de couverture néo-intimale des mailles, dissection

en amont ou en aval du stent, présence de néoathérosclérose, rupture de plaque, thrombus endoluminal (fig. 5.46).

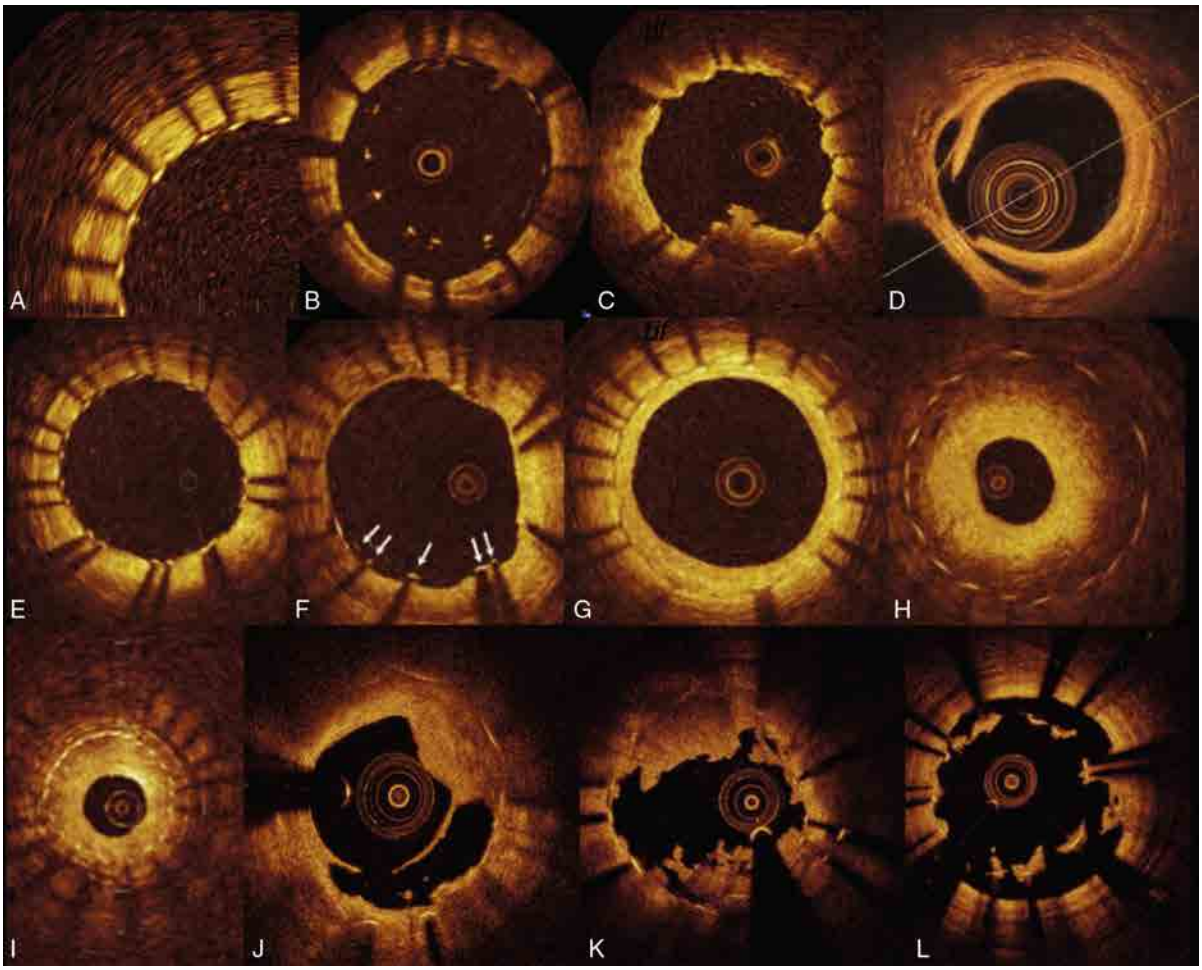


FIG. 5.46 Stents et OCT.
Contrôle post-stenting immédiat : apposition parfaite (A), malapposition (B), protrusion thrombotique (C), dissection des bords (D). Contrôle à distance du stenting : défaut de couverture des mailles (E), couverture inhomogène (F), hyperplasie néo-intimale (G), resténose (H). Complications du stenting : défaut de déploiement et resténose (I), rupture de néoathérosclérose (J), thrombose de stent (K), thrombose sur malapposition (L).

L'OCT n'est pas recommandée en routine pour l'évaluation des stents à moyen et long terme. En revanche, elle est d'un apport essentiel dans la compréhension des complications aiguës ou tardives du stenting. En effet, l'angiographie est souvent insuffisante pour expliquer les mécanismes de complications que sont les resténoses et thromboses de stents.

Les resténoses, beaucoup plus rares avec les stents actifs de dernières générations, peuvent être causées soit par une hyperplasie néointimale (survenant dans les 6 à 12 mois après implantation), soit par une néoathérosclérose (plus fréquente et plus précoce avec les stents actifs). D'autres mécanismes peuvent intervenir et contribuer à la reprise de symptômes comme un sous-déploiement initial de l'endoprothèse. L'OCT est alors susceptible d'aider à la compréhension du ou des mécanismes de resténose (hyperplasie néo-intimale *versus* néoathérosclérose) et de guider la thérapeutique.

C'est surtout dans la compréhension des thromboses de stents que la contribution de l'OCT est majeure. La thrombose de stent est une complication redoutable, parfois fatale et dont l'origine peut être multifactorielle. En fonction du délai de survenue de la thrombose, la prévalence des divers facteurs responsables change. Lorsque la thrombose survient précocement, il s'agit d'un défaut de traitement antithrombotique ou d'une complication technique (dissection des bords). Plus à distance, on retrouve l'impact d'un défaut de déploiement, d'une malapposition de mailles (dont les conséquences peuvent être

catastrophiques lors de l'allégement du traitement antiagrégant) ou d'une rupture de néoathérosclérose. L'angiographie seule peut être prise à défaut dans l'identification du mécanisme responsable. Les registres récents comme PESTO et PRESTIGE ont montré la valeur ajoutée de l'OCT dans ces situations. Après déthrombose, l'OCT permet dans PESTO de rectifier la décision thérapeutique dans 55 % des cas, à la lumière d'une imagerie de haute résolution. L'option choisie se trouve argumentée (thromboaspiration, ajustement du traitement médical, geste additionnel, que ce soit l'implantation d'un nouveau stent ou une post-dilatation au ballon). *In fine*, dans PESTO, ces stratégies guidées par OCT ont été réparties en trois tiers équilibrés : renforcement du traitement médical, nouvelle angioplastie au ballon et nouveau stenting intrastent. À la lecture de ces études, il apparaît difficile de se passer d'OCT dans la gestion optimale et adaptée des thromboses de stents [201, 202].

Limites

Il est important de connaître les limites de l'OCT afin de la réserver aux bonnes indications. Du fait de la faible pénétration du signal (1 à 2 mm), l'évaluation du volume de la plaque ou des couches les plus profondes de l'artère n'est pas possible en OCT.

Le fait d'injecter du produit de contraste pour obtenir une image est une limite chez les patients insuffisants rénaux, même si l'expérience permet d'obtenir des *pullbacks* de qualité avec moins de 20 mL de produit de contraste. Les lésions coronaires ostiales peuvent également être difficiles à explorer, ce qui constitue une limite à l'analyse du tronc commun. L'OCT n'est pas réalisable en cas de diamètre du vaisseau inférieur à 2 mm ou de tortuosités importantes. De même, les occlusions ou subocclusions ne permettant pas le flush de l'artère sont des contre-indications.

Comme dans tout examen invasif endocoronaire, il existe un risque théorique de dissection ou de thrombose endoluminale. L'expérience et le respect de règles de procédures limitent ce risque.

Conclusion

L'OCT, grâce à sa haute résolution, a pris une place prépondérante ces dernières années dans la compréhension de certaines formes de maladie coronaire et dans la pratique de l'angioplastie coronaire. Ses indications à l'heure actuelle sont essentiellement : la résolution d'ambiguïté morphologique après angiographie, la compréhension et la gestion de certains syndromes coronariens aigus, le guidage et le suivi du stenting.

Hiérarchisation des explorations dans la maladie coronarienne

Claude Le Feuvre

Points clés dans la maladie coronarienne stable

- Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est éliminé cliniquement sur les caractéristiques des symptômes.
- Le bilan initial comporte systématiquement ECG et échocardiographie.
- La probabilité prétest de la présence d'une sténose coronaire significative est calculée sur les caractéristiques des symptômes, l'âge et le sexe.
- La coronarographie est indiquée d'emblée, sans autre examen non invasif, chez les patients avec symptômes sévères et probabilité prétest supérieure à 85 %.
- Un examen complémentaire non invasif est réalisé chez les patients avec probabilité prétest entre 15 et 85 %.
- Une imagerie de stress est à privilégier, de préférence à l'effort (stress pharmacologique en cas d'exercice non réalisable).

- Le choix de l'examen non invasif à réaliser est fonction de la faisabilité et de la disponibilité des tests selon les critères liés au patient et l'expertise locale pour le test.
- Le scanner coronaire peut être choisi en alternative à l'imagerie de stress chez les patients avec probabilité prétest basse, ente 15 et 50 %, en raison de sa bonne valeur prédictive négative.
- Chez les patients avec probabilité prétest entre 15 et 85 %, les explorations non invasives permettent une stratification du risque : la coronarographie est indiquée chez les patients à risque élevé (mortalité > 3 % par an) et chez ceux à plus faible risque en cas de symptômes non améliorés par un traitement médical optimal.

Les explorations dans la maladie coronaire sont multiples, ce qui justifie leur hiérarchisation. Elles peuvent être fonctionnelles ou anatomiques, invasives ou non (tableau 5.14). La hiérarchisation des explorations a fait l'objet de recommandations concordantes par l'*European Society of Cardiology* et l'HAS dans la maladie coronaire stable et le syndrome coronarien aigu [203-208]. La coronarographie est recommandée dans le syndrome coronarien aigu ST + lorsqu'une angioplastie est réalisable dans des délais raisonnables, et dans le syndrome coronarien aigu ST- à haut risque, en particulier avec augmentation de la troponine, en l'absence de comorbidité contre-indiquant une revascularisation. La coronarographie peut être indiquée chez les patients avec syndrome coronarien aigu non ST + à bas risque d'événement cardiovasculaire grave (absence de modification ECG et troponine, score de GRACE [*Global Registry of Acute Coronary Events*] < 140), lorsque l'imagerie cardiaque non invasive retrouve une ischémie myocardique étendue.

Tableau 5.14

Explorations dans la maladie coronarienne.

Exploration coronaire	Non invasive	Invasive
Anatomique : recherche d'une sténose coronaire	Scanner coronaire	Coronarographie
Fonctionnelle : recherche d'une ischémie myocardique, d'une diminution de la réserve coronaire	Épreuve d'effort Scintigraphie de stress Échocardiographie de stress IRM de stress	*Fractional Flow Reserve* (FFR) lors d'une coronarographie

Nous nous limitons ici à la hiérarchisation des explorations dans la maladie coronaire stable, qui est également consensuelle dans les recommandations ESC et HAS [203, 207, 208].

Place des explorations dans la prise en charge initiale des patients avec suspicion de maladie coronaire (fig. 5.47)

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'éliminer un syndrome coronarien aigu qui relève d'un traitement spécifique [204, 205].

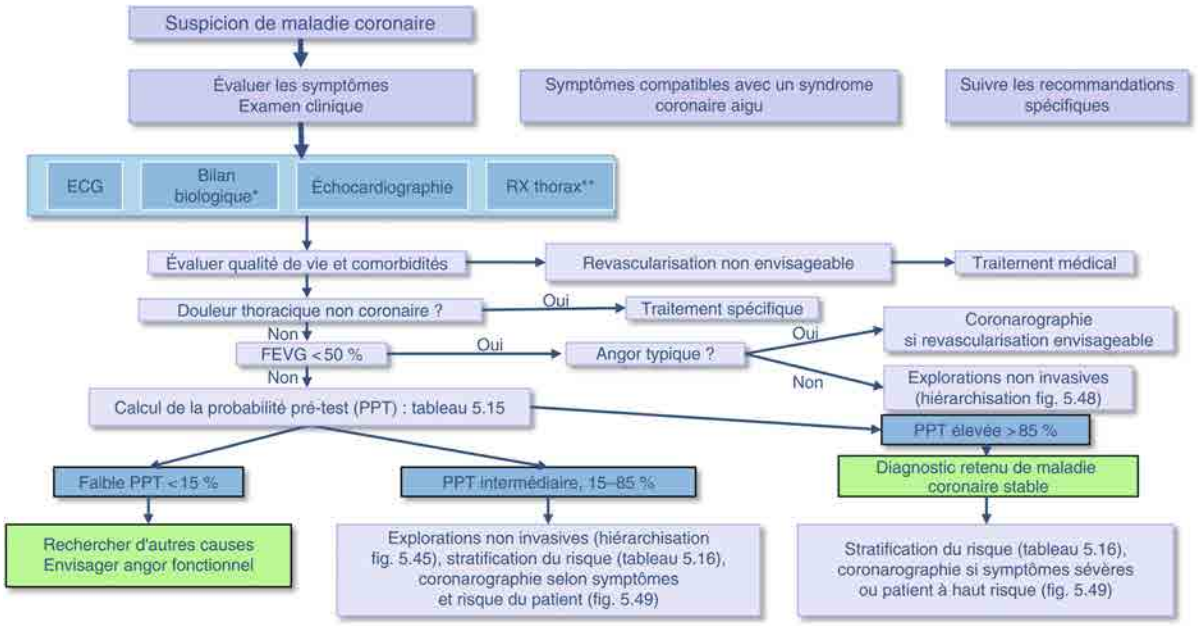


FIG. 5.47 Place des explorations dans la prise en charge initiale des patients avec suspicion de maladie coronaire.
ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NT-proBNP : *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* ; PPT : probabilité prétest ; RX : radiographie.

Le bilan initial chez les patients avec suspicion de maladie coronaire stable repose sur l'ECG, l'échocardiographie, le bilan biologique et, dans certains cas, la radiographie de thorax (*cf.* fig. 5.47).

Un traitement médical est proposé chez les patients avec comorbidités contre-indiquant un geste de revascularisation.

Une coronarographie est réalisée chez les patients avec angor typique et FEVG inférieure à 50 %.

La probabilité prétest d'avoir une sténose coronaire significative est calculée chez les patients avec FEVG supérieure à 50 %. Cette probabilité est estimée à partir de l'âge, du sexe et des caractéristiques des douleurs ressenties (tableau 5.15). Une probabilité prétest faible, inférieure à 15 %, doit faire rechercher d'autres causes ou un angor fonctionnel. Une probabilité prétest élevée, supérieure à 85 %, permet de confirmer le diagnostic de maladie coronaire stable et nécessite de stratifier le risque de décès cardiaque selon les résultats des explorations non invasives (tableau 5.16). La coronarographie est indiquée chez les patients à haut risque ou avec symptômes sévères (*cf.* fig. 5.49). Une probabilité prétest intermédiaire, entre 15 et 85 %, justifie la réalisation d'explorations non invasives (*cf.* fig. 5.48), la stratification du risque (tableau 5.16) et une coronarographie selon les symptômes et risques du patient (*cf.* fig. 5.49).

Tableau 5.15

Probabilité prétest (%)de sténose coronaire significative chez les patients avec douleurs thoraciques suspectes de maladie coronaire stable.

Âge (ans)	Angor typique[1]		Angor atypique[2]		Douleur non angineuse[3]	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

1. Angor typique (certain) : rassemble les trois caractéristiques suivantes :

– gêne rétrosternale caractéristique en qualité et durée,

– en présence d'un stress physique (effort) ou émotionnel,

– qui disparaît au repos ou après trinitrine.

2. Douleur angineuse atypique : 2 des 3 caractéristiques.

3. Douleur thoracique non angineuse : 0 ou 1 des 3 caractéristiques.

Tableau 5.16

Évaluation du risque de décès cardiaque selon les résultats des explorations non invasives.

Risque de décès cardiaque	Haut > 3 % par an	Intermédiaire 1-3 % par an	Faible < 1 % par an
ECG d'effort	Précocement très positif*	Positif avec score intermédiaire*	Négatif avec niveau d'effort élevé*
Quantification de l'ischémie à l'imagerie	> 10 % du ventricule gauche	1-10 % du ventricule gauche	Pas d'ischémie
Scanner coronaire	Tronc commun, tritronculaire, IVA1	Sténoses significatives proximales (sauf tronc coronaire, tritronculaire, IVA1)	Normal ou plaques non significatives

ECG : électrocardiogramme ; IVA1 : interventriculaire antérieure, segment 1.

* Calcul du score de Duke selon l'importance du sous-décalage de ST, le niveau d'effort, l'angor lors de l'ECG d'effort : cardiology.org/tools/medcalc/duke/

Hiérarchisation des explorations non invasives chez les patients avec suspicion de maladie coronaire stable et probabilité prétest intermédiaire (fig. 5.48)

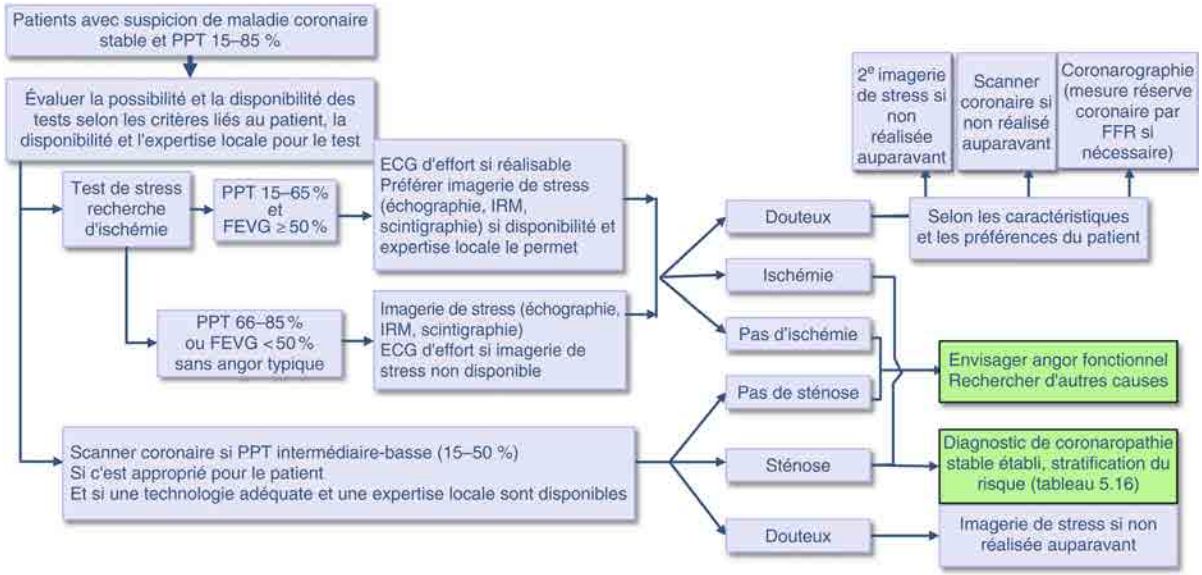


FIG. 5.48 Hiérarchisation des explorations non invasives chez les patients avec suspicion de maladie coronaire stable et probabilité prétest (PPT) intermédiaire.
ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; FFR : *Fractional Flow Reserve* ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Une exploration cardiaque non invasive doit être réalisée chez les patients avec suspicion de maladie coronaire stable et probabilité prétest intermédiaire, entre 15 et 85 %.

Une recherche d'ischémie par test de stress est indiquée dans trois circonstances :

- probabilité prétest entre 15 et 65 % et FEVG ≥ 50 %,
- probabilité prétest entre 66 et 85 % ;
- FEVG < 50 % sans angor typique.

Les examens de stress induit par l'exercice (si la capacité d'effort le permet) doivent être privilégiés par rapport aux examens par stress pharmacologique (dobutamine, adénosine, dipyramidole).

Le choix de l'examen non invasif à réaliser est fonction de la faisabilité et de la disponibilité des tests selon les critères liés au patient, la disponibilité et l'expertise locale pour le test. Les caractéristiques du patient peuvent contre-indiquer certaines explorations non invasives : claustrophobie pour l'IRM, tachycardie ne pouvant être ralentie par bêtabloquant pour le scanner coronaire, mauvaise échogénicité pour l'échographie de stress, insuffisance rénale pour l'injection iodée du scanner, troubles du rythme contre-indiquant la dobutamine ou asthme contre-indiquant le dipyridamole ou l'adénosine d'une imagerie fonctionnelle lorsque l'effort est impossible. Si l'expertise locale le permet, aussi bien en matière de personnel médical et paramédical (présence, formation, expérience) qu'en matière d'équipement (accessibilité et disponibilité d'appareils avec logiciel d'application cardiaque), l'imagerie de stress (échographie, scintigraphie ou IRM de stress) doit être préférée à l'ECG d'effort (moins bonne sensibilité et spécificité dans le diagnostic de sténose coronaire significative). Il n'existe pas de hiérarchisation entre les explorations non invasives par imagerie de stress, mais l'irradiation du patient doit être limitée au maximum, soit par le choix d'une exploration non irradiante, soit en appliquant les mesures existantes de minimisation des doses.

Le scanner coronaire est intéressant chez les patients avec probabilité prétest intermédiaire basse (15-50 %), en raison de sa bonne valeur prédictive négative.

L'absence d'ischémie à l'imagerie de stress, ou de sténose au scanner, doit faire rechercher une autre cause ou faire penser à un angor fonctionnel.

Selon les caractéristiques et les préférences du patient, un résultat douteux à la première imagerie peut justifier une seconde imagerie (scanner en cas d'imagerie de stress litigieuse, imagerie de stress en cas de scanner litigieux) ou une coronarographie (avec, si nécessaire, mesure de la réserve coronaire par FFR si la sténose est intermédiaire).

La documentation d'une ischémie à l'imagerie de stress ou d'une sténose coronaire au scanner confirme le diagnostic de maladie coronaire stable et nécessite la stratification du risque (*cf.* tableau 5.16) dont dépend l'indication de coronarographie.

Indication de la coronarographie chez les patients avec coronaropathie stable (fig. 5.49)

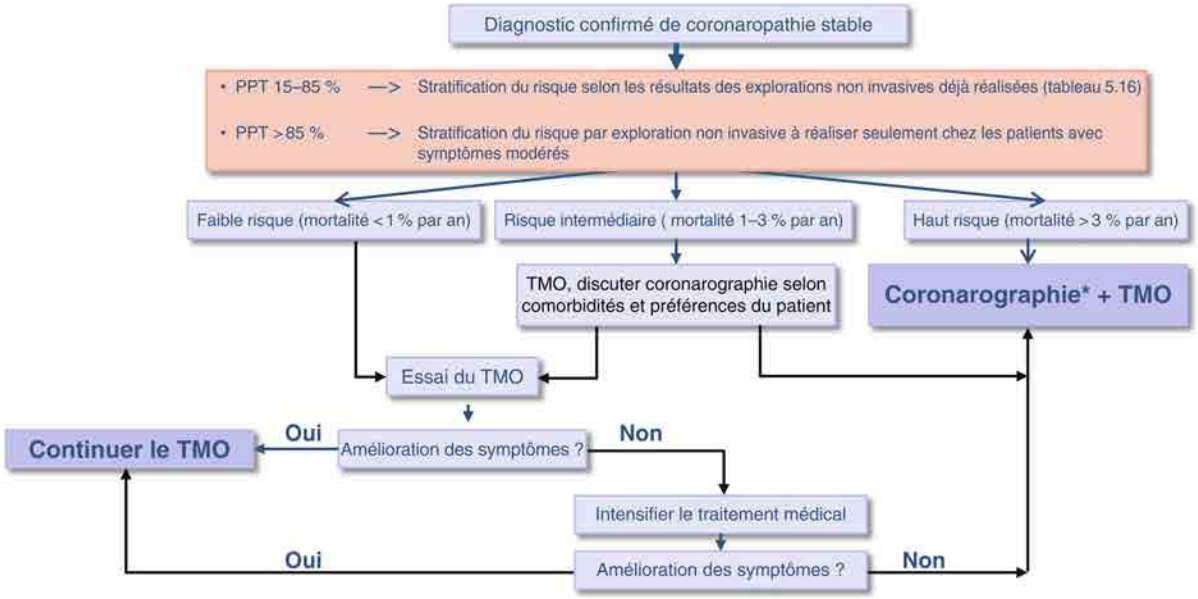


FIG. 5.49 Indications de la coronarographie chez les patients avec coronaropathie stable.
FFR : *Fractional Flow Reserve* ; PPT : probabilité prétest ; TMO : traitement médical optimal.

L'indication de la coronarographie chez les patients avec maladie coronaire stable doit être limitée aux patients chez qui la revascularisation améliorera la morbimortalité. Il peut s'agir de patients invalidés par un angor malgré un traitement médical optimal (bénéfice fonctionnel), ou de patients à risque élevé de décès cardiaque (bénéfice vital). En dehors des patients avec symptômes sévères et probabilité prétest supérieure à 85 %, l'indication de la coronarographie est fonction de la stratification du risque selon les résultats des explorations non invasives déjà réalisées (*cf.* tableau 5.16).

- La coronarographie est justifiée chez les patients à haut risque (mortalité > 3 % par an), avec mesure de la FFR si la sténose coronaire est intermédiaire, et revascularisation si la FFR est inférieure à 0,80 ou si la sténose coronaire est supérieure à 80 %.
- La coronarographie peut également être proposée chez certains patients à risque intermédiaire (mortalité 1-3 % par an), selon les comorbidités et la préférence du patient, après information sur les bénéfices et risques de la procédure.
- Chez les patients à faible risque (mortalité < 1 % par an) ou à risque intermédiaire mais en présence de comorbidités, la coronarographie n'est réalisée qu'après échec d'un traitement médical optimal, avec absence d'amélioration de l'angor malgré l'intensification du traitement médical.

Traitement de l'angor stable

Jean-Pierre Monassier

L'angine de poitrine est un symptôme. Elle s'exprime par un accès douloureux paroxystique souvent rétrosternal et traduit la souffrance du muscle cardiaque consécutive à une ischémie myocardique. Un déséquilibre intermittent entre besoins et apports myocardiques en oxygène en est le mécanisme pathogénique (presque) exclusif.

L'« angor stable » se traduit par des accès brefs et spontanément réversibles qui se répètent à intervalles plus ou moins réguliers. Le patient ne ressent aucun sentiment d'urgence car les signes cliniques s'évanouissent rapidement. On en rapproche souvent l'ischémie silencieuse, isolée ou associée à la forme symptomatique. La somme physiologique de ces deux formes traduit la « charge ischémique » à laquelle est soumis le myocarde. Elle est un indice pronostique trop peu recherché.

Le traitement de l'angor stable fait appel à la pharmacologie et à la revascularisation myocardique. Ces deux stratégies sont, à tort, à l'origine de controverses car leurs indications et leurs mises en œuvre sont complémentaires.

Lorsque le 16 septembre 1977 à l'hôpital universitaire de Zürich, Andreas Gruentzig (1939-1985) effectuait avec succès la première angioplastie coronaire transluminale d'une sténose serrée de l'artère interventriculaire antérieure chez un patient angineux avec épreuve d'effort positive, il n'imaginait pas que 40 ans plus tard, l'indication de cette technique au cours de l'angor stable serait encore contestée. Le jeune *fellow* argentin René Favaloro (1923-2000), 10 ans avant lui (1967), à la Cleveland Clinic (lieu de naissance de la coronarographie par Mason Sones), sauvait de nombreuses vies en développant la chirurgie de pontage coronaire dont il fut l'un des principaux pionniers. Avaient-ils tort ? Certes non, mais comme souvent en médecine, la nuance succède aux certitudes les plus absolues.

Le traitement de la maladie coronaire, stable ou stabilisée, doit être revisité, adapté à chaque patient [209-211] et aux nombreux modes d'expression clinique et anatomophysiologique.

Traiter un angor stable suppose que les pièges diagnostiques aient été écartés, que l'ischémie et son étendue aient été démontrées, et que le patient ou la patiente concerné(e) ait fait l'objet d'un bilan complet (âge, antécédents, comorbidités, facteurs de risque athéromateux, équilibre glycémique et fonction rénale, risque hémorragique, etc.). Cette étape initiale se décline de la façon suivante :

- reconnaître l'angor ;
- en identifier le(s) mécanisme(s) ;
- établir le projet thérapeutique dont fait partie la prévention secondaire.

Angors stables

On ne peut qu'effleurer ici la grande diversité séméiologique de la forme stable de la maladie coronaire. Elle en est la manifestation initiale dans la moitié des cas. On peut néanmoins rappeler les expressions cliniques inhabituelles, voire trompeuses, qui répondent d'ailleurs à des mécanismes physiopathologiques différents. La symptomatologie peut rester stable, s'améliorer ou souvent s'aggraver et aboutir à un syndrome coronarien aigu (SCA). L'angor d'effort en est l'expression la plus connue. Son intensité répond à la classification de la *Canadian Heart Association* (de 1 à 4 en fonction de la sévérité des symptômes). D'autres situations doivent être signalées :

- la « blockpnée » qui exige l'interruption de l'effort malgré l'absence de douleur ;
- le syndrome d'échauffement (*WalkThrough' angina*) qui survient au début de l'effort puis, ayant disparu en quelques minutes spontanément ou après une dose de nitrés, autorise la poursuite de cet effort ;
- la baisse brutale des performances chez un sportif ;
- les angors spontanés ou mixtes. Les dysfonctions de la vasomotricité artérielle y jouent un rôle majeur [212, 213]. Des comorbidités (anémie, rétrécissement aortique, diabète, insuffisance rénale, etc.) ou des anomalies morphologiques de l'arbre coronaire, dont les « ponts musculaires » (*cf.* plus loin dans ce chapitre Anomalies congénitales de trajet et de terminaison

des artères coronaires), peuvent se révéler sous forme angineuse. Le seuil d'angor peut s'abaisser en période de froid ou au cours d'un effort contre le vent. La réversibilité de la douleur ou sa prévention par les nitrés d'action rapide est un argument diagnostique.

La première étape de la prise en charge d'un angor stable est donc clinique !

Ischémie

Il n'existe pas d'angine de poitrine sans ischémie myocardique. L'impossibilité de la mettre en évidence doit faire rechercher d'autres étiologies. Elle est un préalable à toute stratégie thérapeutique (fig. 5.50). Cette étape fondamentale est détaillée plus haut dans ce chapitre (*cf.* Hiérarchisation des explorations dans la maladie coronarienne).

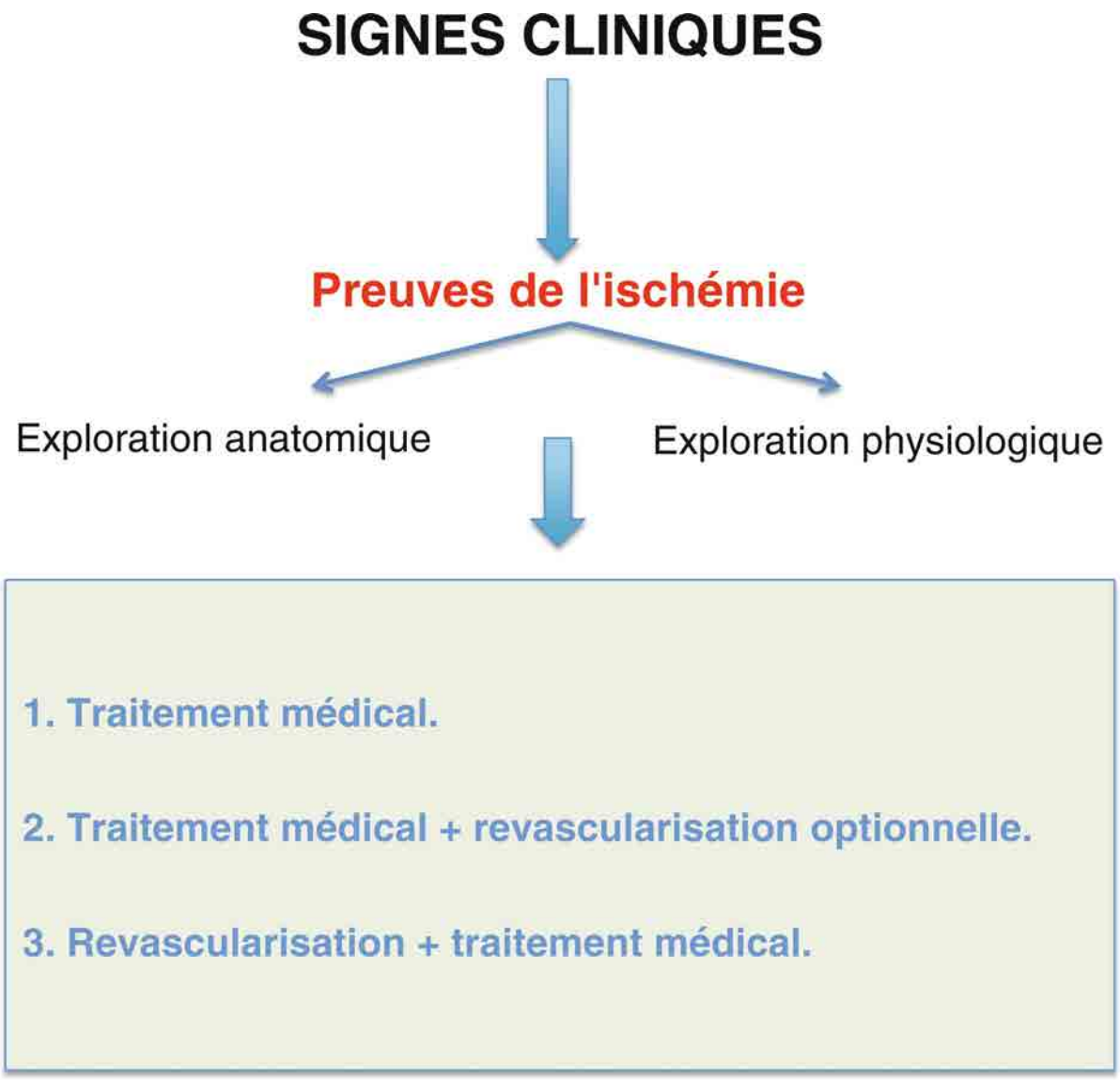


FIG. 5.50 **Algorithme général du diagnostic d'un angor stable.**

Ajoutons que l'ECG de repos est le plus souvent normal, sauf en cas de cardiopathie préexistante.

L'ischémie est donc le point de convergence des nombreuses pathologies de la paroi artérielle coronaire et qui perturbent le flux sanguin destiné au myocarde. Plus elle est étendue, plus le pronostic est incertain [214]. Dès que le volume myocardique en péril dépasse 10, voire 20 % de la masse globale, la mortalité

à 2 ans est doublée en l'absence de traitement efficace. Elle est triplée quand l'ischémie s'étend à 20 % du ventricule gauche alors qu'elle n'est que de 1 % lorsque la zone menacée est inférieure à 5 %.

De la paroi artérielle à l'ischémie !

Une sténose coronaire est un obstacle circulatoire. Elle génère l'angor, l'infarctus du myocarde, des morts subites et certaines formes d'insuffisance cardiaque : la supprimer par angioplastie ou la contourner par pontage est donc un impératif thérapeutique, obligatoirement couronné de succès.

Ce syllogisme a longtemps été considéré comme un acquis scientifique définitif ! Cependant, plusieurs données nouvelles ont modifié la façon de comprendre l'évolution de la maladie coronaire stable, donc de son traitement (fig. 5.51) :

- une sténose anatomiquement significative (50 à 70 % de diminution du diamètre luminal) n'est ischémiante que dans 75 % des cas [215, 216] ;
- une sténose anatomiquement non significative peut néanmoins générer une souffrance myocardique intermittente, car fonctionnellement ischémiante ;
- la thrombose des syndromes coronariens aigus, y compris ceux avec sus-décalage de ST, est la conséquence dans un cas sur deux de sténoses non significatives mais fissurées ou rompues ;
- l'« angor à coronaires angiographiquement normales », souvent considéré comme « bénin », est à l'origine d'ischémies myocardiques d'un pronostic incertain [217] et justifie une plus grande attention.

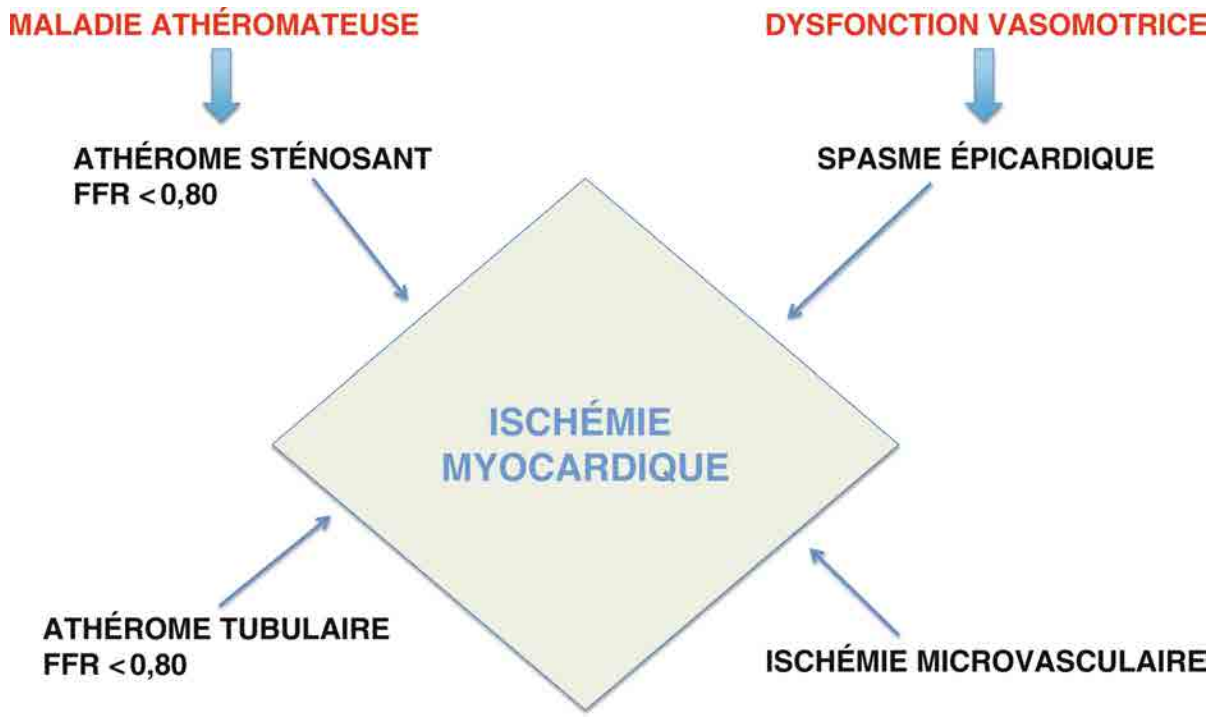


FIG. 5.51 **Mécanismes de l'ischémie.**
FFR : *Fractional Flow Reserve*.

L'ischémie a donc remplacé la sténose au centre de la réflexion thérapeutique. Ainsi, une lésion athéromateuse fixe et « serrée » n'est pas seule responsable de la maladie coronaire stable et les anomalies de la vasomotricité coronaire (épicardique et microvasculaire) interviennent fréquemment dans la genèse de l'angor (ci-dessous [218]) (*cf.* fig. 5.51).

Démasquer l'ischémie

Cette étape fondamentale est détaillée par ailleurs. Il suffit de rappeler ici que ses objectifs sont :

- de démontrer la survenue paroxystique d'un courant de lésion sous-endocardique (exceptionnellement sous-épicardique) au cours d'une épreuve d'effort démaquillée au besoin complétée par une scintigraphie myocardique ou pendant un enregistrement Holter prolongé ;
- et/ou une dysfonction ventriculaire gauche segmentaire (échographie et IRM de stress). Ces examens révèlent l'ischémie et son étendue, donc apportent une information pronostique ;
- la tomographie par émission de positons (TEP-scan) peut en affiner l'analyse dans des cas complexes.

Ajoutons que l'ECG de repos est le plus souvent normal sauf cardiopathie préexistante.

Initiateurs de l'ischémie

La coronarographie invasive programmée (pratiquée en ambulatoire en respectant des protocoles rigoureux) reste l'examen de référence pour découvrir les mécanismes responsables de l'ischémie. La place du scanner coronaire est précisée plus haut dans ce chapitre. Elle est très évolutive et pourrait, à terme, prendre une place croissante, complétant la voie invasive, voire permettre l'accès aux données de flux (ci-dessous). La coronarographie invasive a désormais un versant anatomique et un autre fonctionnel (fig. 5.50 et 5.52). Ce dernier a considérablement évolué parallèlement à une connaissance de plus en plus fine de la physiologie de la circulation coronaire (*cf. supra* Physiopathologie de la circulation coronaire) et permet de comprendre l'ischémie en l'absence d'obstacle épicardique.

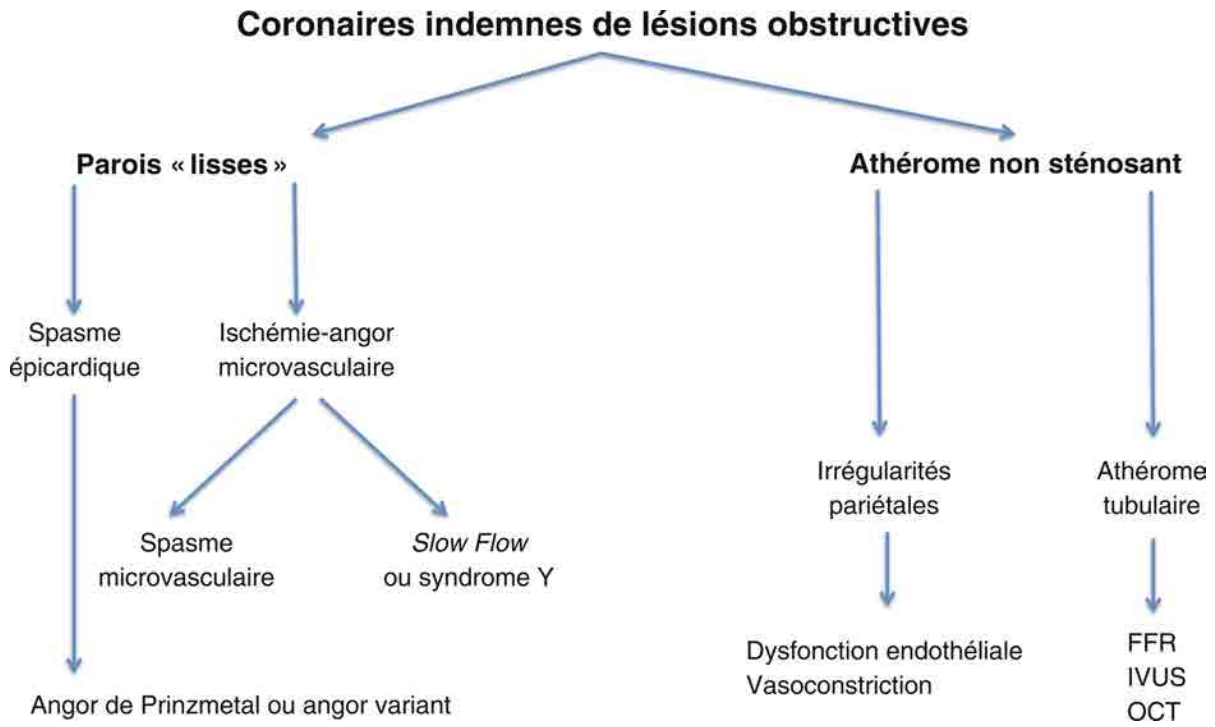


FIG. 5.52 Diagramme étiologique de l'angor stable sans lésions obstructives.
FFR : *Fractional Flow Reserve* ; IVUS : *Intravascular Ultrasound* ; OCT : *Optical Coherence Tomography*.

Exploration anatomique

Elle met en évidence l'athérome sténosant, les ponts musculaires et leur constriction systolique, enfin des anomalies morphologiques (naissances anormales, anévrismes). L'athérome exprimé par (au moins) une sténose fixe et « significative » est évidemment la cause la plus fréquente de l'angine de poitrine stable d'effort. Elle est la partie visible de « l'iceberg athéromateux » (fig. 5.53).

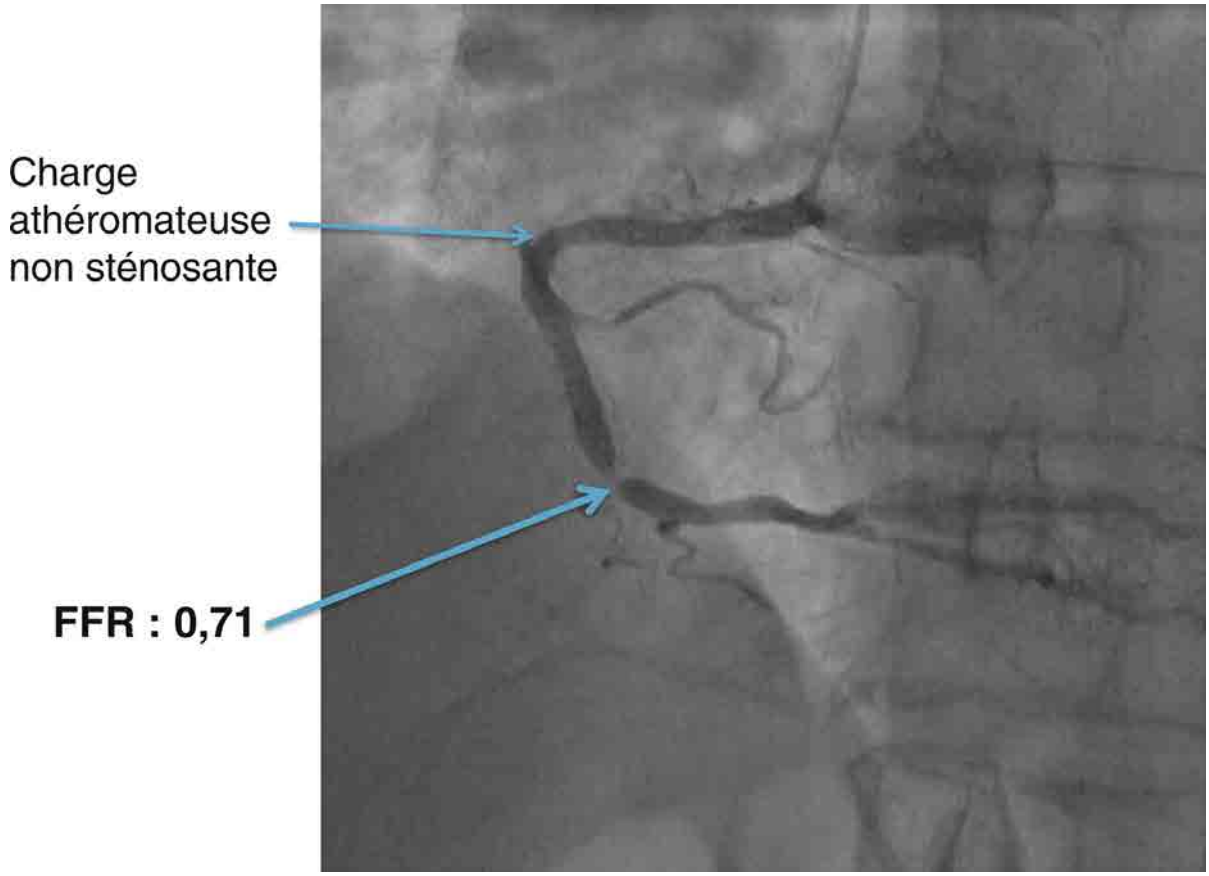


FIG. 5.53 **Angor stable récent – sténose ischémiante + athérome diffus de la coronaire droite.**

Une artère est dite « anatomiquement » sténosée lorsque la réduction du diamètre luminal est supérieure à 50 % pouvant aller jusqu'à l'occlusion (on parle alors d'occlusion chronique, généralement compensée [incomplètement] par une circulation de suppléance). On définit alors les patients « mono », « bi » ou « tritronculaires ». Les lésions du tronc coronaire (ostiales, médianes ou distales) ont une place particulière du fait de l'étendue du territoire menacé (fig. 5.54).



FIG. 5.54 **Sténose serrée du tronc distal.**

Exploration fonctionnelle de la circulation coronaire

Elle poursuit deux objectifs principaux :

- affirmer le caractère ischémiant d'une sténose athéromateuse ;
- dévoiler des dysfonctions de la vasomotricité.

La mesure de la « FFR » (*Fractional Flow Reserve*) [216, 219] sous hyperhémie par l'adénosine, désormais de pratique courante et décrite en détail plus haut dans ce chapitre (*cf.* Mesure de pression intracoronaire), de même que de nouveaux paramètres voisins (iFR). Une valeur de FFR inférieure à 0,80 affirme que l'obstacle observé est à l'origine d'une ischémie dans le territoire desservi par ce segment coronaire. Ce paramètre est un élément décisionnel pour le choix thérapeutique. Parmi les lésions anatomiquement « significatives » (> 50 %), 25 % ne sont pas ischémiantes. L'inverse est également possible (plus de 30 % ?) [213]. Plus la FFR est basse, plus l'avenir du patient angineux est précaire (notamment en dessous de 0,65). En cas de divergence entre l'anatomie et la FFR, cette dernière est l'arbitre et prend le pas quant au pronostic clinique et au choix thérapeutique. Toutefois, après un infarctus myocardique avec sus-décalage de ST traité par angioplastie primaire, les valeurs de FFR restent incertaines pendant quelques semaines (atteinte microvasculaire) [218].

Étude de la vasomotricité et de l'anatomie endoluminale

Elle est indiquée au sein de cet ensemble nosologique complexe classiquement regroupé sous le terme d'angor à coronaires « angiographiquement normales » [220]. Celui d'« angor sans lésions obstructives » est plus proche de la réalité angiographique et fonctionnelle (ci-dessous). Il est désormais préféré et ce choix est expliqué ci-dessous. Les situations suivantes sont observées (*cf.* fig. 5.51) :

■ mesurée bien qu'en l'absence de toute plaque visible, une FFR < 0,80 fait suspecter un athérome concentrique, tubulaire et diffus réduisant progressivement la vitesse circulatoire au long du segment étudié. L'imagerie endoluminale (IVUS – OCT) confirme ce diagnostic :

– présence de plaques athéromateuses peu sténosantes apparaissant sous forme d'irrégularités pariétales n'induisant aucune réduction de flux, même en hyperhémie mais susceptibles de vasoconstriction,

– artères à parois lisses sans ralentissement circulatoire. Dans les deux derniers cas, le test à l'acétylcholine ou à la méthylergonovine intracoronaire ou intraveineuse évalue la fonction endothéliale. Elle peut provoquer l'apparition d'une vasoconstriction épicardique (spasme) (> 50 % de diminution du diamètre artériel), localisée ou diffuse (fig. 5.55). On peut également voir apparaître une douleur thoracique avec modifications ECG alors que les segments épicardiques restent normaux. Le diagnostic est alors celui d'un spasme microvasculaire ;

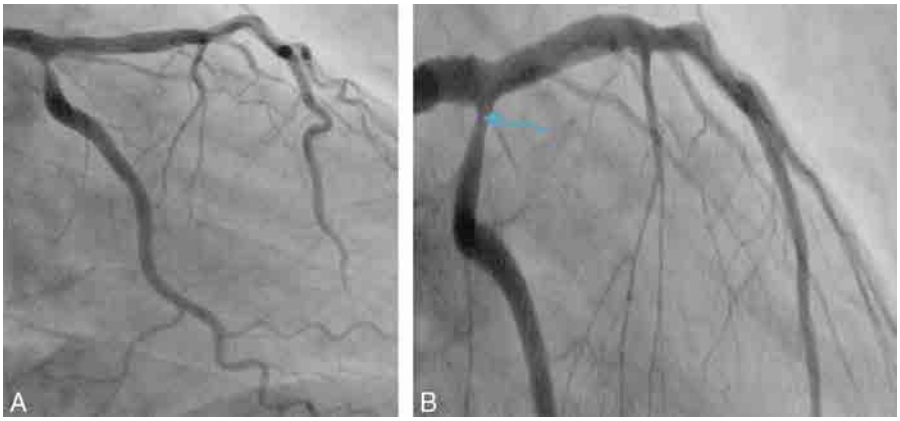


FIG. 5.55 Sténose coronarienne aiguë non ST + : spasme circonflexe sur plaque non sténosante.
A. Spasme circonflexe sur plaque athéromateuse. B. Après nitré intracoronaire.

■ la constatation d'un ralentissement du débit coronaire (*slow flow* – à différencier du *no-reflow* de l'angioplastie primaire pour SCA-), appelé également syndrome Y (intervention du neuropeptide Y vasoconstricteur ?), est caractérisée par une élévation des résistances artériolaires. La dysfonction endothéliale des pré-artérioles et la vasoconstriction dépendante des cellules musculaires lisses des artérioles précapillaires expliquent l'angor microvasculaire (fig. 5.56). Il est régressif sous adénosine mais peut être aggravé par les nitrés (baisse de la pression artérielle). Le diabète, l'hypertension artérielle, le tabac sont des facteurs favorisants de cette forme d'angor survenant majoritairement au repos. Il peut être une source d'échec partiel après angioplastie.

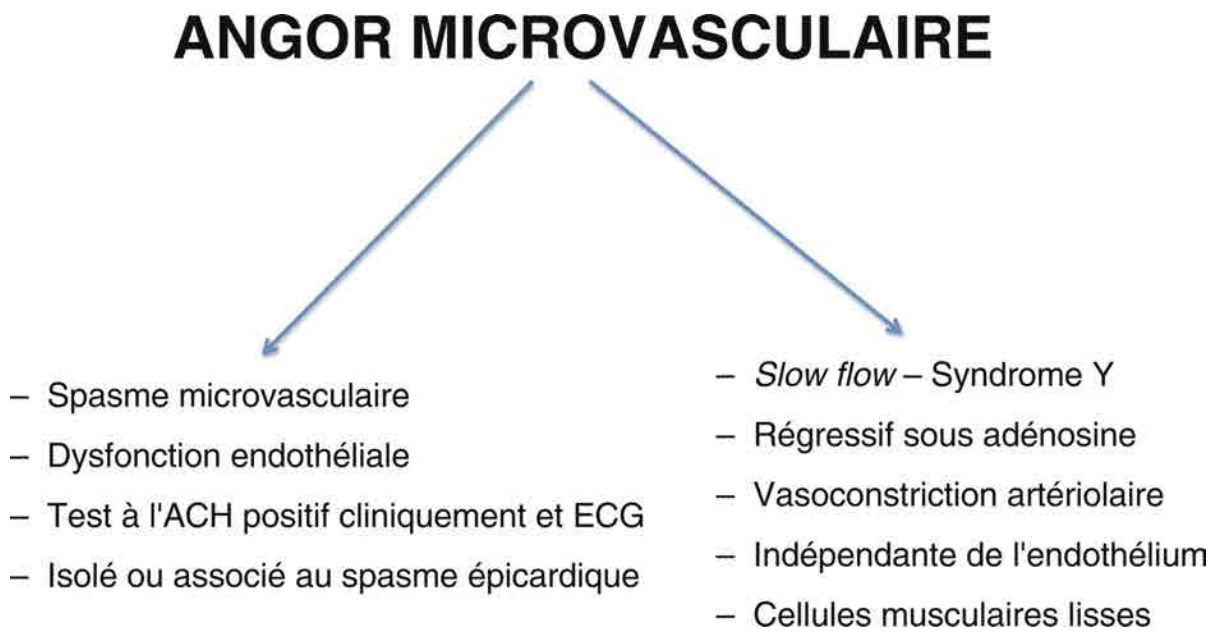


FIG. 5.56 **Dysfonction pré-artériolaire et artériolaire-précapillaire.**
ACH : acétylcholine ; ECG : électrocardiogramme.

L'exploration hémodynamique et celle de la vasomotricité sont ainsi des temps essentiels au cours de la coronarographie. Elle permet de compléter les informations obtenues par l'examen angiographique qui ne se limite donc pas à une imagerie radiologique. Une discussion sémantique concerne le syndrome X : il traduit l'impossibilité de mettre en évidence une anomalie coronaire à l'origine de l'angor et de l'ischémie myocardique. Il est utilisé fréquemment et par excès, dès que, face à un angor typique, l'angiographie objective des parois artérielles « saines ». D'autres auteurs proposent plus logiquement de faire appel à cette définition lorsque, l'ischémie étant démontrée, le bilan est négatif mais au terme des explorations complètes, angiographiques, hémodynamiques, vasomotrices, voire après imagerie endoluminale. Le qualificatif « X » est alors justifié car correspondant alors à l'absence effective d'étiologie décelable (25 % des cas) (fig. 5.57). Il oblige alors à rechercher des causes cardiaques non coronaires ou extra-cardiaques.

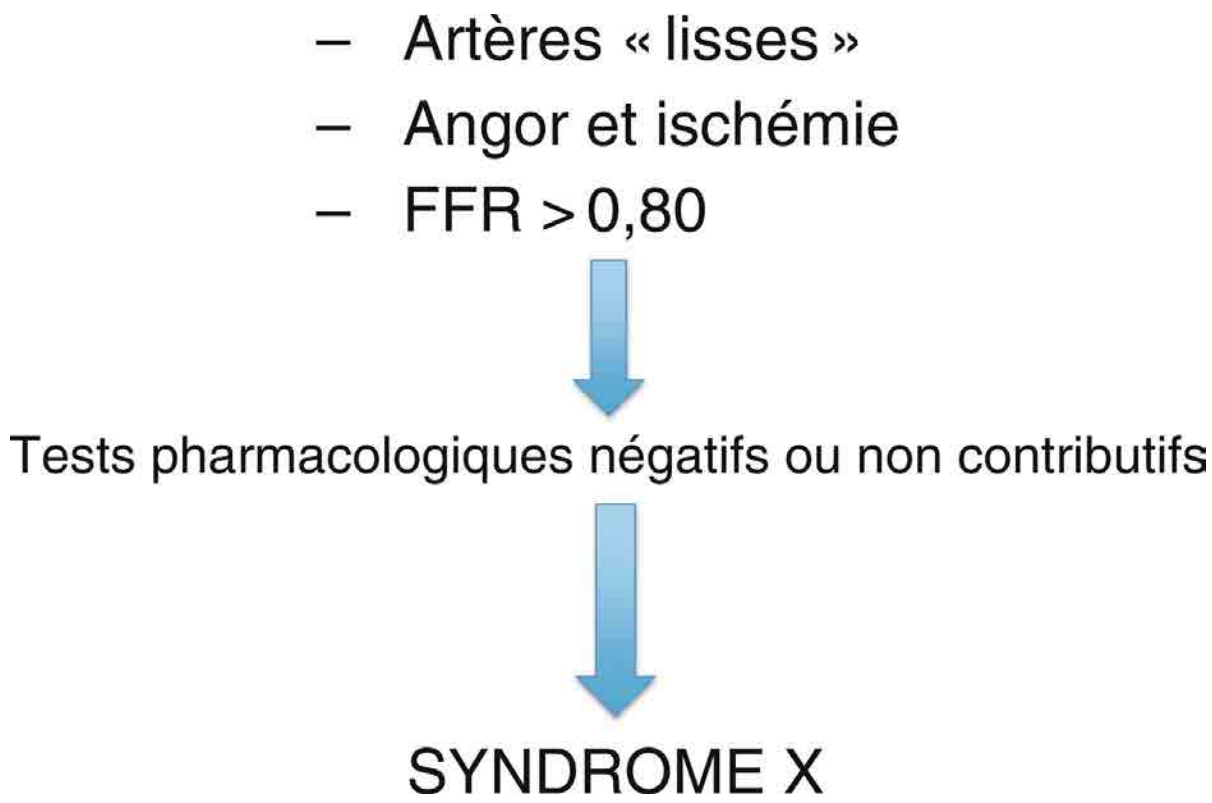


FIG. 5.57 **Définition « moderne » du syndrome X.**

Anomalies morphologiques

Leur incidence est sous-estimée. Elles comprennent les ponts musculaires, les anévrismes coronaires et les malpositions coronaires congénitales (*cf.* plus loin dans ce chapitre Anomalies congénitales de trajet et de terminaison des artères coronaires).

Objectifs du traitement de l'angor stable

Le bilan clinique et biologique, la preuve de l'ischémie, l'analyse des nombreuses informations fournies par la coronarographie étant obtenus, le protocole thérapeutique peut être établi. La fonction rénale est sous haute surveillance en raison de l'utilisation de produits iodés.

Les bénéfices suivants sont recherchés :

- réduire l'ischémie myocardique, donc l'angor, et améliorer la qualité de vie ;
- prévenir les accidents aigus, donc des revascularisations urgentes et des décès ;
- ralentir ou interrompre la progression de l'athérome coronaire, de même que sur les autres sites sensibles (carotides, membres inférieurs, etc.) ;
- augmenter l'espérance de vie.

Pour y parvenir, le praticien dispose :

- de plusieurs molécules dont l'objectif est curatif et/ou préventif ;
- de la revascularisation par angioplastie avec stents pharmaco-actifs de dernière génération ou par pontage coronaire avec au moins un greffon artériel sur le vaisseau majeur, le plus souvent l'interventriculaire antérieure.

Traitement médical

La notion d'optimisation de l'approche pharmacologique (OMT : *Optimal Medical Treatment*) fait désormais partie de la stratégie de prise en charge de l'angor stable [211, 221]. Le traitement médical est indispensable dans toutes les circonstances. Il est proposé par certains comme la seule option initiale au terme d'essais discutés mais essentiels par leur apport théorique [222]. Il est cependant irréaliste de l'opposer à la revascularisation dont il est un allié indispensable. Les sites d'action des différentes molécules disponibles sont rappelés dans le tableau 5.17.

Tableau 5.17

Cibles médicamenteuses.

Ischémie	Médicaments	Athérome	Thrombose
MVO_2	Bêtabloquants	Statines	Aspirine
	Ivabradine	Ézétimibe	
	ICC	Anti-PCSK9 ?	Anti-$P2Y_{12}$
Apports	Nitrés		
	IEC		
	Nicorandil		Anticoagulants (?)
	ICC		
Métabolisme	Trimétazidine/nicorandil		
	Ranolazine		

ICC : inhibiteurs du canal calcique ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MVO_2 : consommation myocardique en oxygène.

Nitrés

Bien qu'étonnamment sous-utilisés, ils ont un effet anti-ischémique double [211, 221] : amélioration du flux coronaire et diminution du travail cardiaque. Ils atténuent la dysfonction endothéliale (NO-synthase). Les formes à action immédiate accélèrent la régression des accès angineux et, absorbés avant un effort, ils les préviennent. Certains angors spontanés y répondent plus difficilement, surtout en cas d'implication de la microcirculation. Les nitrés ne doivent pas être associés à leurs « cousins », inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 ou PDE-5 (sildénafil, vardénafil, tadalafil). Chez un patient, la nécessité d'y faire appel de plus en plus souvent ou leur échec face à une crise typique doit faire prendre immédiatement conscience de la proximité d'un syndrome coronaire aigu. Le patient informé fera ainsi appel au centre 15 qui le dirigera vers une « unité de la douleur thoracique » (*chest pain unit*) (*cf. infra* dans ce chapitre).

La nécessité de prescrire un nitré d'action prolongée traduit un angor invalidant ou associé à une insuffisance ventriculaire gauche, donc un échec (au moins partiel) du traitement pharmacologique. L'angor vasomoteur en est une indication (ci-dessous). Leur prescription discontinue (8 heures sur 24) évite un échappement thérapeutique (« tachyphylaxie »). Leur interruption brutale expose à une recrudescence de l'angor par un phénomène de rebond.

La molsidomine, dont le mode d'action est proche des nitrés, peut être proposée chez les patients intolérants à ces derniers.

Bêtabloquants

Cinq vertus les rendent indispensables [211] :

- diminution de l'inotropisme, donc de la consommation d'oxygène ;
- prolongation de la diastole, donc de la durée de perfusion tissulaire grâce à leur action bradycardisante ;

- redistribution du flux sanguin des zones « normales » vers les zones « ischémiques » ;
- effet antiarythmique (?) ;
- diminution de la mortalité à distance après infarctus du myocarde (avec ou sans angor).

La bradycardie de repos (diminution d'au moins 10 bpm) est un signe d'adhésion thérapeutique. Les bêtabloquants cardiosélectifs évitent nombre des effets indésirables de cette famille moléculaire (bradycardie excessive, troubles vasomoteurs, syndrome de Raynaud, aggravation d'un asthme, dysfonction érectile). Un rebond avec accroissement de la fréquence des accès angineux, diminution du seuil ischémique, voire survenue d'un évènement aigu est également possible. S'il est nécessaire, le sevrage doit être progressif (3 semaines). La prescription d'un inhibiteur calcique (non dihydropyridinique) est conseillée en relais (ci-dessous). Enfin, contrairement à une opinion répandue, les bêtabloquants cardiosélectifs (nébivolol ?) peuvent être proposés dans l'angor vasomoteur, notamment dans ses rares formes survenant à l'effort ou en présence d'une composante adrénergique.

Inhibiteurs du canal calcique (ICC)

Ils s'opposent à l'entrée de calcium au sein de la cellule myocardique et des cellules musculaires lisses de la média artérielle (donc aussi artériolaire). Ils sont donc inotropes négatifs et vasodilatateurs [211, 221]. Les dihydropyridines accélèrent la fréquence sinusale, justifiant leur association à une molécule bradycardisante (bêtabloquants, ivabradine). Elles atténuent l'hypertension d'effort et, à ce titre, ont une place dans l'arsenal thérapeutique de l'angor stable. Le diltiazem et le vérapamil, non dihydropyridinidiques (« benzothiazépines »), ne sont pas tachycardisants et peuvent être indiqués (mais sont rarement proposés) en 1re intention sauf dans l'angor spontané « spastique » dont ils sont des drogues de choix. Ils peuvent prendre, si nécessaire, le relais des bêtabloquants.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Leur place en prévention secondaire n'est pas discutée. Leur action antihypertensive permet de diminuer la consommation d'oxygène et protège la paroi artérielle. On connaît l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine 2, synthétisée au sein de l'endothélium. On comprend donc l'action vasodilatatrice des IEC qui diminuent les résistances artériolaires : ils ont par conséquent une place dans l'angor en général et microvasculaire en particulier (ci-dessous). Les ARA2 peuvent leur être substitués en cas de (rares) effets indésirables (toux irritative).

Autres anti-ischémiques

Certaines molécules sont d'usage plus confidentiel (à tort ?) ou plus récent mais leur effet anti-ischémique a été démontré (ivabradine, nicorandil, trimétazidine, ranolazine) (*cf.* tableau 5.17) [221]. Il serait trop long de les détailler ici mais leur intérêt est clairement sous-estimé. On peut citer le rôle bradycardisant de l'ivabradine, les vertus vasodilatatrices mais aussi protectrices myocardiques du nicorandil. La trimétazidine a quelques difficultés à trouver sa place malgré ses effets métaboliques séduisants au sein du cardiomyocyte. La ranolazine (non disponible en France), qui s'oppose aux courants sodiques membranaires et en conséquence à la surcharge calcique intracellulaire, est utilisée avec réserve en raison du risque d'allongement du QT [221]. Son action anti-ischémique est certaine.

Antithrombotiques

Prévenir la thrombose (sur plaque d'athérome instable ou intrastent) est un objectif qui oblige à naviguer sous la menace du risque hémorragique : l'aspirine (à dose faible – 75 ou 100 mg/j – et au long cours) doit être prescrite à tout patient coronarien revascularisé ou non, y compris en présence de plaques non sténosantes. Après pontage, elle est le seul antithrombotique utile induisant donc un moindre risque de saignement, donnée à prendre en compte. Après angioplastie, elle est associée à un inhibiteur du récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$ (clopidogrel dans l'« angor stable ») (et systématiquement un inhibiteur de la pompe à protons) : double antiagrégation plaquettaire (DAPT) dont la durée est discutée. Elle tend à se raccourcir (3 à 6 mois, voire parfois 1 mois) car le risque de thrombose de stents a considérablement diminué (< 2 % à 2 ans) (*cf. infra* dans ce chapitre Stents coronaires de dernière génération : est-on au bout de l'histoire ?), alors que le risque hémorragique s'accroît avec le temps (scores de risque : PRECISE-DAPT, PARIS) et chez les patients plus âgés, hypertendus mal contrôlés, polymédicamentés et susceptibles de subir une intervention chirurgicale extra-cardiaque non programmée.

La présence d'une fibrillation atriale chez un patient traité par angioplastie est la situation à plus haut risque hémorragique. Le praticien et son patient sont confrontés à un dilemme sans réponse claire et en cours d'évaluation : on propose une trithérapie courte (1 mois), aspirine, anti-$P2Y_{12,}$ nouvel anticoagulant à posologie réduite, puis une bithérapie (suppression de l'aspirine) jusqu'à 6, voire 12 mois [223]. La stratégie ultérieure qui pourrait faire appel aux nouveaux anticoagulants seuls est à l'étude. Cette situation clinique particulièrement sensible appelle de nouveaux protocoles efficaces et plus sécuritaires.

Statines

Elles font partie intégrante de la prévention secondaire. Elles ont pour objectif d'éviter la progression de l'athérome. Elles tentent aussi de prévenir la survenue ou la progression d'autres localisations athéromateuses (membres inférieurs, carotides). On a pu leur attribuer des vertus antiangineuses (propriétés « pléiotropes ») [211]. Leur posologie idéale, sauf effets secondaires, doit permettre d'atteindre un LDL-cholestérol de 70 mg/L. L'habileté du thérapeute doit emporter l'adhésion du patient en adaptant chez chaque personne la nature et la posologie de la molécule (si nécessaire associée à l'ézétimibe). Son interruption brutale et injustifiée génère des conséquences cliniques graves. La composante inflammatoire de l'athérome pourrait être combattue si les essais en cours avec certaines molécules « anti-PCSK9 » devaient confirmer leur action simultanée sur le LDL-cholestérol et l'interleukine 1β.

Particularités thérapeutiques de « l'angor sans obstruction coronaire »

Le traitement médical est évidemment la seule possibilité. Il fait appel à tout ou partie des outils pharmacologiques décrits précédemment et adaptés aux hypothèses pathogéniques émises. Souvent considéré comme une affection bénigne, plus fréquente dans le sexe féminin, le pronostic de ces patients peut cependant être défavorable [217, 220]. On a pu constater la survenue d'un évènement cardiovasculaire sévère (dont les décès) une fois sur cinq en cas d'athérome non sténosant [220] justifiant une stratégie de prévention secondaire minutieuse adaptée aux facteurs de risque (*cf.* chapitre 3). Qui plus est, alors que les parois coronaires sont angiographiquement indemnes de tout athérome, des accidents coronariens surviennent deux à trois fois plus fréquemment qu'au sein d'une population asymptomatique. Les molécules les plus adaptées sont citées par ordre préférentiel dans l'encadré 5.2. Les nitrés, les inhibiteurs du canal calcique et les statines sont largement utilisés, associés ou non à l'aspirine. En présence d'un état hyperadrénergique, les bêtabloquants cardiosélectifs ont été testés avec succès mais restent à l'étude. Les IEC y ont leur place. Chez les femmes ménopausées, un traitement œstrogénique a été proposé (résultats discutés) [217]. Dès que la participation d'un athérome non sténosant est montrée, aspirine et statines doivent être utilisées d'autant plus que ces patients présentent des facteurs de risque athérogènes. La suppression du tabac et la lutte contre les composantes du syndrome métabolique sont indispensables. Certains angors à coronaires « normales » résistent à tout traitement et font partie des « angors réfractaires ».

Encadré 5.2

Traitement de la dysfonction endothéliale

Première ligne

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Nitrés
- Statines
- Aspirine (?)

Deuxième ligne

- Inhibiteurs du canal calcique
- Nicorandil
- Ivabradine
- Bêtabloquants cardiosélectifs

- Œstrogènes ?

Revascularisation myocardique

Face à un angor stable débutant dont l'ischémie est démontrée, si la coronarographie met en évidence une ou des sténose(s) athéromateuse(s) avec FFR inférieure à 0,80, la décision de traiter immédiatement l'obstacle anatomique paraît une évidence. Or, cette indication est étonnamment controversée, au moins en 1re intention. Deux options s'opposent :

- traitement médical optimal, puis revascularisation en cas d'échec. La revascularisation devient alors une option « si nécessaire » (à terme chez 30 à 60 % des patients) [215, 216, 222] ;
- revascularisation d'emblée, associée à un traitement médical optimal.

Le nombre élevé d'essais cliniques et de méta-analyses traduit le degré d'indécision de la communauté médicale. Les recommandations des grandes sociétés savantes qui s'appuient sur des travaux comparant les deux stratégies sont elles-mêmes hésitantes [224]. Il y a donc place pour une analyse objective de chaque situation clinique. La question posée ici n'est pas de savoir s'il faut revasculariser systématiquement tous les angors stables, mais « quels sont les patients qui bénéficieront de cette stratégie » ? Une analyse complète de la maladie ischémique est le pilier de la stratégie afin d'éviter à la fois la surutilisation mais aussi la sous-utilisation des techniques de revascularisation (*treament risk paradox*).

Indications cliniques

Certaines sont (actuellement) indiscutées [224]. Elles concernent :

- l'angor d'emblée sévère (classes 3 et 4), souvent exclu des essais randomisés ;
- l'angor rapidement évolutif ;
- les « seuils angineux bas » ou les signes ischémiques précoces et/ou intenses au cours d'un test de provocation ;
- l'angor provoquant une ischémie étendue > 10 % de la masse myocardique ;
- l'angor résistant au traitement médical initial ;
- les récidives après revascularisation ;
- l'angor post-infarctus ;
- les diabétiques ;
- l'insuffisance rénale ;
- les patients porteurs d'arythmies ventriculaires provoquées ou découvertes au Holter ;
- ceux appartenant à des « familles de coronariens » et les artéritiques, deux populations peu étudiées mais dont la pratique quotidienne montre qu'elles sont à plus haut risque évolutif.

Indications anatomiques et hémodynamiques

Plusieurs profils anatomiques sont légitimement orientés précocement vers une stratégie de revascularisation :

- les sténoses du tronc gauche ;
- les lésions pluritronculaires fonctionnellement significatives, notamment avec atteinte de l'interventriculaire antérieure proximale et/ou avec athérome diffus (risque évolutif) (*cf.* fig. 5.53) ;
- les resténoses ;
- les sténoses de pontages ;
- l'athérome des coronaires sur greffons.

Les études FAME ont montré l'intérêt pratique de l'utilisation routinière de la mesure de la FFR (tableau 5.18) [*in* 219, 224]. Les patients angineux revascularisés précocement, en se guidant sur une FFR basse, ont un pronostic à distance plus favorable :

- que ceux traités en se fondant uniquement sur le degré de sténose (FAME 1) ;
- de même que ceux sous traitement médical seul, même optimal (FAME 2-tableau 5.19) [218]. La différence est d'autant plus significative que la FFR est basse.

Tableau 5.18

Le cycle FAME.
L'angioplastie guidée par la FFR est supérieure à celle guidée par l'anatomie.
Elle est supérieure au traitement médical – groupe à faible risque.

Études FAME	Dessin	Patients
FAME 1	Angioplastie : FFR *versus* anatomie	509 *versus* 496
FAME 2	Angioplastie *versus* traitement médical[1]	447 *versus* 441
FAME 3	Angioplastie *versus* chirurgie[2]	1 500 tritronculaires

1. SYNTAX > 20 – mono et bitronculaires.

2. En cours.

Tableau 5.19

Résultats de FAME 2 à 5 ans.

Caractéristiques	Angioplastie	Traitement médical	p	NNT[2]
N[1]	447	441	–	–
1 et 2 vaisseaux	433 (99 %)	428 (97 %)	–	–
Classe 0-2	76 %	78 %	ns	–
Évènements	62 (14 %)	119 (27 %)	< 0,001	8
Infarctus myocardiques	36 (8,1 %)	53 (12 %)	< 0,05	25
Revascularisation	60 (13,4 %)	225 (51 %)	< 0,001	3
Revascularisations urgentes	6,3 %	21,1 %	< 0,001	7

ns : non significatif.

1. Patients non chirurgicaux, accessibles à la revascularisation percutanée (essentiellement mono ou bitronculaires avec score SYNTAX bas : < 20).

2. Nombre de patients pour éviter un évènement (*Number Needed to Treat*).

Bien que cette population soit à faible risque, les résultats montrent un bénéfice important en faveur de l'angioplastie guidée par la FFR. La supériorité s'exprime surtout par une économie de revascularisations, y compris en urgence. Dans le groupe « médical », 51 % des patients sont revascularisés à distance mais 49 % parviennent au terme de ce délai à l'aide d'une stratégie pharmacologique seule. La décision de la stratégie médicale + angioplastie différée « si nécessaire » ou angioplastie + traitement médical reste du choix du patient, éclairé par son cardiologue.

La pratique montre clairement qu'une personne angineuse, informée de l'existence d'un obstacle sur son réseau coronaire, devient paradoxalement une surconsommatrice médicale en raison de l'incertitude et de l'anxiété que cette situation d'indécision provoque. À l'inverse, lui affirmer que ce geste de revascularisation mettra définitivement un terme à son atteinte artérielle cardiaque ne peut être une solution. Information et prévention secondaire sont donc deux outils majeurs.

Chirurgie ou angioplastie ?

Ce thème est résumé ici car traité largement plus loin dans ce chapitre (*cf.* Revascularisation coronaire chirurgicale). Les deux techniques se complètent. Les bénéfices de la revascularisation sont significatifs quand les deux stratégies sont utilisées à bon escient. La communauté cardiologique médico-chirurgicale internationale est unanime quant au rôle décisionnel des scores SYNTAX I élevés (> 33) et SYNTAX II (données cliniques majorant le risque : âge, clairance de la créatinine, fraction d'éjection ventriculaire gauche, sexe, bronchopathie obstructive, artérite des membres inférieurs, sexe féminin) [216, 224], donc des lésions les plus sévères et diffuses chez des patients cliniquement reconnus comme fragiles et qui doivent être orientés vers la chirurgie sans laquelle, indiquée selon les recommandations, aucun bénéfice de la revascularisation dans son ensemble ne peut être mis en évidence. Le bénéfice du pontage est admis chez les diabétiques pluritronculaires (*cf.* plus loin dans ce chapitre Le coronarien diabétique) et chez les insuffisants rénaux. Les situations intermédiaires (p. ex. score SYNTAX I entre 23 et 32) doivent être discutées en équipe (*Heart Teams*) [216]. La collaboration des acteurs n'est pas seulement une nécessité, elle est désormais un devoir !

Ce travail en équipe pourrait devenir encore plus étroit grâce au développement de stratégies hybrides (en un ou deux temps) permettant d'apporter à certains patients le bénéfice d'un greffon mammaire sur l'interventriculaire antérieure (sténoses proximales) et d'une approche percutanée sur d'autres vaisseaux (salles médico-chirurgicales dédiées). L'objectif actuel est d'obtenir une revascularisation fonctionnellement complète et durable de l'ensemble du myocarde ischémique. L'angioplastie et la chirurgie répondent à cette exigence.

Prévention secondaire et éducation thérapeutique du patient

Sans une prise en charge volontariste de la part des médecins et des patients, tout traitement (et notamment tout geste de revascularisation) ne peut apporter que des bénéfices incomplets. La prévention secondaire, qui est détaillée chapitre 3, comporte :

- une modification de l'hygiène de vie dont une interruption de la consommation de tabac, une lutte contre la surcharge pondérale et la pratique d'une activité physique régulière ;
- une adhésion aux familles de molécules indispensables comprenant bêtabloquants, IEC, antiplaquettaires adaptés à la stratégie utilisée et statines (LDL-C < 70 mg/L) ;
- un diabète le mieux équilibré possible (HbA1c < 7 %) ;
- la mise à disposition de nitrés rapides.

Un séjour en centre de réadaptation cardiovasculaire est presque systématique après chirurgie. Il est beaucoup plus moins fréquemment proposé après angioplastie alors qu'il est organisable en ambulatoire. Il est cependant un support pour l'éducation thérapeutique et la mise en œuvre des mesures de prévention.

Épilogue

Le traitement « idéal » de l'angor stable n'est pas uniciste. Le clinicien a la charge de faire la synthèse des informations cliniques, biologiques, anatomiques et fonctionnelles. Le débat quant à son instauration initiale, en présence de sténoses athéromateuses fonctionnellement significatives, n'est pas clos. L'étude COURAGE [222], les résultats récents issus de l'essai Iconoclaste ORBITA [214] ont jeté le doute sur des paradigmes qui paraissaient acquis. Il n'est pas possible de discuter ces études ici mais elles le justifieraient. Toutefois, on ne peut les ignorer.

Les résultats de l'étude ISCHEMIA viendront compléter les données dont nous disposons. L'étude avait en effet pour objectif (avoué ?) de remettre en cause non seulement la revascularisation mais aussi la coronarographie et d'« enfoncer le dernier clou dans le couffin de l'angioplastie » réglée. Il est difficile de « nager contre le courant » ! Néanmoins, les données actuelles du traitement de l'angor stable sont suffisamment solides pour guider la stratégie selon quelques règles :

- il est inutile de traiter une sténose anatomiquement significative mais fonctionnellement non ischémiante ;
- aucune étude n'a pu démontrer qu'il était nuisible de revasculariser d'emblée le myocarde dépendant de lésions « actives » en associant ce geste à un traitement médical préalable et au long cours, dont la prévention secondaire. FAME 3, en cours, va compléter ce cycle d'essais

fondamentaux en comparant chirurgie et angioplastie guidées par la FFR chez des patients tritronculaires (sans atteinte du tronc gauche) avec un suivi à 1, 2, 3 et 5 ans.

Ce texte est donc rédigé alors que le traitement de la maladie coronaire stable est l'objet de controverses. Ce sujet va mobiliser cardiologues cliniciens, cardiologues interventionnels et chirurgiens pendant quelques années. Enfin, l'angor « sans obstruction coronaire » est une pathologie autonome à risque, souvent invalidante. Il doit faire l'objet d'explorations complètes dont celles de la vasomotricité coronaire. Son traitement, difficile, ne peut être négligé.

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST

Thierry Lhermusier

Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST +), correspond à l'infarctus aigu du myocarde des anciennes définitions (infarctus avec onde Q ou infarctus transmural). Il est défini sur l'ECG par un sus-décalage persistant du segment ST (en anglais STEMI pour *ST-segment Elevation Myocardial Infarction*). Le sus-décalage permanent du segment ST signe habituellement l'occlusion complète d'une branche épicardique (fig. 5.58). L'organisation en urgence de la prise en charge initiale et des transports vise à la réalisation d'un geste de reperfusion dans les premières heures.

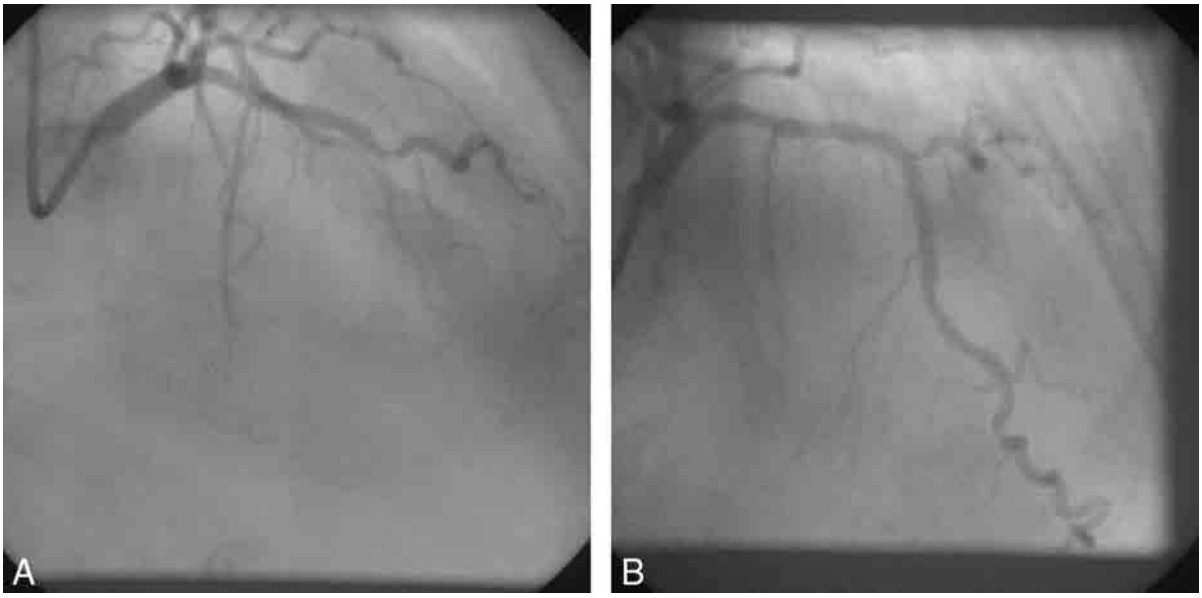


FIG. 5.58 Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST : coronarographie initiale et angioplastie primaire.
A. Occlusion complète de l'artère interventriculaire antérieure à son segment moyen (immédiatement après le départ d'une branche diagonale). B. Restauration d'un flux sanguin après angioplastie primaire.

Physiopathologie

À l'origine des SCA ST +, on retrouve majoritairement un phénomène d'athérosclérose coronaire, maladie inflammatoire chronique de la paroi des artères émaillée d'événements aigus. La principale étiologie des infarctus est représentée par la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome vulnérable compliquée d'un thrombus occlusif. La rupture de la mince chape fibreuse d'une plaque instable met en contact le sous-endothélium avec le sang circulant, entraînant immédiatement une thrombose occlusive de la lumière artérielle. Il existe de rares cas SCA ST + dont la physiopathologie n'est pas liée à l'athérosclérose (embolie

coronaire, dissection coronaire). L'occlusion d'une artère coronaire entraîne très rapidement une nécrose myocardique ischémique, initialement sous-endocardique, puis transmurale si le temps d'ischémie se prolonge.

Épidémiologie

En France, l'infarctus du myocarde engendre environ 60 000 à 80 000 hospitalisations par an. La proportion de SCA non ST + a largement dépassé celle des SCA ST + mais ce phénomène est avant tout lié à la généralisation des dosages de troponines conventionnelles et ultrasensibles dans l'ensemble des services de soins en France. L'incidence des SCA ST + est en constante décroissance depuis de nombreuses années. De nombreuses études ont souligné une amélioration de la mortalité depuis près de 15 ans en France comme dans le reste de l'Europe [225, 226]. Entre 1995 et 2015, la mortalité à 6 mois des patients admis pour un SCA ST + a été divisée par 3, passant de 17 à 5,3 % selon les données du registre FAST-MI 2015 [227]. Cette tendance s'expliquerait par un plus large recours à la reperfusion, l'arrivée de stratégies antithrombotiques modernes et le renforcement des mesures de prévention secondaire.

Facteurs pronostiques et complications

Les facteurs pronostiques du SCA ST + et les complications sont résumés dans le tableau 5.20 et l'encadré 5.3 respectivement.

Tableau 5.20

Facteurs pronostiques du SCA ST +.
Les 5 facteurs clés du pronostic présentant un impact majeur sur la mortalité à 30 jours selon l'étude GUSTO 1 sont en gras [228]. Ces 5 variables rendent compte à elles seules pour 90 % des informations pronostiques à partir des données cliniques.

Critères cliniques	Fréquence cardiaque Pression sanguine artérielle **Classe Killip** (mauvais pronostic des classes 3 ou 4) Âge
Caractéristiques biologiques	Glycémie à jeun Élévation des enzymes cardiaques
Caractéristiques ECG	**Localisation** (ST + de localisation antérieure)
Caractéristiques angiographiques	Délai avant reperfusion Flux *TIMI* en fin de procédure
Caractéristiques échographiques	Fraction d'éjection du ventricule gauche

Encadré 5.3

Complications des SCA ST +

Complications immédiates

- Troubles du rythme ventriculaire
  - Tachycardie ventriculaire
  - Fibrillation ventriculaire
- Troubles du rythme supraventriculaire
- Fibrillation atriale
- Troubles de la conduction sinoatriale et atrioventriculaire

- Insuffisance cardiaque aiguë et choc cardiogénique
- Rupture de pilier
- Rupture septale (communication interventriculaire)
- Fissuration/rupture de paroi libre et tamponnade
- Hémorragie

Complications secondaires

- Syndrome pleuropéricardique
- Anévrisme du ventricule gauche
- Insuffisance cardiaque
- Troubles du rythme ventriculaire

Diagnostic

On désigne les patients comme se présentant avec un SCA ST + les personnes présentant une douleur thoracique (ou un autre symptôme évoquant une ischémie myocardique) et un sus-décalage du segment ST dans au moins deux dérivations contiguës. Les critères électrocardiographiques sont, dans le cadre d'une calibration standard, de 10 mm/mV, une surélévation du pont J dans deux dérivations contiguës d'au moins 2,5 mm chez un homme de moins de 40 ans, 2 mm chez un homme de plus de 40 ans et d'au moins 1 mm chez la femme. La présence d'un bloc de branche (gauche ou droit) perturbe le diagnostic de SCA ST +. Les patients présentant un bloc de branche et une symptomatologie compatible avec une ischémie myocardique doivent donc être pris en charge comme des patients présentant un SCA ST + et une coronarographie urgente (en vue d'une angioplastie primaire) doit être envisagée.

De nombreux patients présentant une occlusion thrombotique d'une artère coronaire n'ont pas un tableau électrique initial typique. La répétition des ECG est primordiale chez ces patients. En particulier, les patients présentant une occlusion circonflexe, une occlusion de pontage veineux ou une occlusion du tronc commun gauche peuvent ne pas présenter un sus-décalage typique au niveau de l'ECG. Le retard à la reperfusion est bien évidemment délétère chez ces patients. La recherche d'anomalies électriques sur les dérivations postérieures (V7, V8, V9), la répétition des ECG est la règle et la pratique d'une coronarographie en urgence doit être considérée chez les patients suspects d'une nécrose myocardique en voie de constitution.

Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage transitoire du segment ST, en particulier réversibles sous l'influence d'un traitement vasodilatateur traduisant un vasospasme coronaire, ne sont pas abordés ici. Le tableau 5.21 résume les formes topographiques de SCA ST +.

Tableau 5.21

Formes topographiques de SCA ST +.

Dénomination	Localisation ECG
Infarctus antéroseptal Infarctus antérieur étendu Infarctus apical	V1, V2, V3, V4 V1, V2, V3, V4, D1, aVL V3, V4
Infarctus inférieur Infarctus postérieur	D2, D3, aVF V7, V8, V9
Infarctus latéral haut Infarctus latéral bas	V5, V6 D1, aVL
Infarctus du ventricule droit	V3R, V4R

Stratégie de prise en charge

Création de réseaux de prise en charge de l'infarctus

La réduction du délai « premier contact médical – début de la stratégie de reperfusion » est essentielle pour diminuer la taille de l'infarctus et améliorer le pronostic des patients. La collaboration des différents acteurs médicaux (médecin généraliste, cardiologue de ville, médecin urgentiste, Samu, cardiologie non interventionnelle, cardiologie interventionnelle) au sein d'un réseau régional est fondamentale pour espérer réduire ce délai. Ce réseau, développé par l'ensemble des acteurs, doit standardiser les différentes étapes de la prise en charge du patient, veiller à leur application et être évalué de façon régulière, au mieux par la tenue de registres.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique débute au premier contact médical. Il est défini par le premier contact physique avec un intervenant (médecin ou non) susceptible d'obtenir et d'interpréter l'ECG et de mettre en œuvre les premières mesures de la prise en charge.

La réalisation d'un ECG 12 dérivations (et son interprétation) est recommandée dès que possible, si possible dans les 10 premières minutes qui suivent le premier contact médical.

La stratégie de revascularisation (angioplastie primaire *vs* fibrinolyse) est définie en fonction du temps nécessaire pour réaliser une angioplastie et d'éventuelles contre-indications à la thrombolyse (*cf.* plus loin dans ce chapitre Choix de la technique de revascularisation en urgence dans les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST). Quelle que soit la stratégie de reperfusion, le patient doit être adressé vers un centre de cardiologie interventionnelle.

Prise en charge thérapeutique (hors traitement antithrombotique)

Traitement antalgique

Il est recommandé pour des raisons de confort mais également pour réduire l'activation sympathique liée à la douleur. La morphine en titration est l'analgésique le plus couramment employé.

Oxygénothérapie

Elle est indiquée chez les patients présentant une hypoxémie (saturation en $O_2 < 90$ % ou $PaO_2 < 60$ mmHg). Son utilisation n'est pas recommandée en routine en particulier chez le patient non hypoxique (Sat ≥ 90 %) [229].

Dérivés nitrés

Leur utilisation n'est pas recommandée en routine. Cette classe pharmacologique n'a en effet démontré aucun intérêt en termes de morbimortalité dans la prise en charge de l'infarctus [230]. Elle peut être utilisée en cas de crise hypertensive ou d'insuffisance cardiaque aiguë en l'absence d'hypotension.

Bêtabloquants

Le bénéfice des bêtabloquants par voie intraveineuse à la phase aiguë du SCA ST + a été démontré dans l'étude COMMIT sur la réduction du risque de fibrillation ventriculaire et de ré-infarctus au prix d'une augmentation du risque de survenue de choc cardiogénique [231]. Cet essai conduit à réserver l'usage des bêtabloquants à la phase hospitalière après évaluation hémodynamique des patients. Le bénéfice à long terme des bêtabloquants est établi dans de nombreuses études mais la plupart d'entre elles ont été réalisées avant l'ère de la reperfusion. Leur bénéfice est clairement établi dans la population de patients insuffisants cardiaques, c'est-à-dire avec dysfonction systolique du ventricule gauche (FEVG ≤ 40 %) [232, 233]. Leur prescription à long terme est donc formellement recommandée dans cette population.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

La prescription des IEC en phase aiguë d'infarctus repose sur les données de l'essai SAVE [234]. Cet essai, confirmé par de nombreuses autres études, a confirmé le bénéfice du captopril chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde avec dysfonction systolique du ventricule gauche [235]. Le bénéfice observé sur la morbimortalité était présent quelle que soit la stratégie de reperfusion adoptée. Les IEC sont donc formellement recommandés chez les patients présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche (FEVG ≤ 40 %) ou qui ont présenté un épisode d'insuffisance cardiaque pendant l'hospitalisation. La prescription d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (« sartan ») est une alternative à la prise d'IEC en cas d'intolérance aux IEC [236].

Traitement hypolipémiant

Un bilan lipidique est recommandé à l'admission des patients même si les conditions habituelles du prélèvement, en particulier le jeûne, ne sont pas réunies. Ce prélèvement doit être répété 4 à 6 semaines après initiation du traitement. Le bénéfice des statines en prévention secondaire est largement reconnu [237]. Elles sont recommandées chez tous les patients admis pour SCA ST +, dès que possible après admission et quel que soit le niveau de LDL cholestérol. Chez les patients intolérants aux statines, un traitement par ézétimibe peut être envisagé sur la base du résultat de l'essai IMPROVE-IT [238]. L'objectif du traitement hypolipémiant est d'obtenir un LDL cholestérol inférieur à 0,7 g/L (ou une réduction d'au moins 50 % du LDL cholestérol). Des données récentes suggèrent que la classe pharmacologique des anti-PCSK9, capables de faire baisser le LDL cholestérol de près de 50 %, a un bénéfice en termes de réduction d'événement cardiovasculaire [239, 240].

Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

L'éplérénone, un antagoniste spécifique des récepteurs aux minéralocorticoïdes, a entraîné dans l'essai EPHESUS une diminution de la mortalité chez les patients initialement admis pour SCA ST + avec une FEVG inférieure ou égale à 40 % [241].

Traitement antithrombotique adjuvant à l'angioplastie primaire

Tous les patients bénéficiant d'une angioplastie primaire doivent bénéficier d'un environnement antithrombotique comportant une double antiagrégation antiplaquettaire et une anticoagulation parentérale. Leur utilisation est résumée dans le tableau 5.22.

Tableau 5.22

Traitement antithrombotique adjuvant à l'angioplastie primaire.

Doses des antiagrégants	
Aspirine	Dose de charge IV de 250 mg puis dose d'entretien de 75 mg
Clopidogrel	Dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg
Prasugrel	Dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg/j.
Ticagrélor	Dose de charge de 180 mg puis dose d'entretien de 90 mg × 2/j
Abciximab	Bolus de 0,25 mg/kg IV puis 0,125 µg/kg/min pour < 12 heures
Eptifibatide	Double bolus de 180 µg/kg IV à 10 minutes d'intervalle puis 2 µg/kg/min pendant 18 heures
Tirofiban	Bolus de 25 µg/kg IV sur 3 minutes puis 0,15 µg/kg/min pendant 18 heures
Dose des anticoagulants	
Héparine non fractionnée	Bolus IV de 70-100 UI/kg en l'absence d'anti-GPIIb/IIIa Bolus IV de 50-70 UI/kg en présence d'anti-GPIIb/IIIa
Énoxaparine	Bolus de 0,5 mg/kg IV
Bivalirudine	Bolus de 0,75 mg/kg IV puis 1,75 mg/kg/h en injection IV jusqu'à 4 heures après la procédure

Antiagrégants plaquettaires

L'aspirine doit être administrée dès que possible par voie orale ou parentérale. Une étude récente suggère que la forme intraveineuse dosée à 250 mg permet une inhibition plaquettaire plus complète et plus rapide qu'une forme orale dosée à 300 mg sans différence significative concernant les événements hémorragiques [242].

L'association de l'aspirine à un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est indispensable. Les inhibiteurs les plus puissants du récepteur $P2Y_{12}$ (prasugrel à la dose de charge de 60 mg ou ticagrélor à la dose de charge de 180 mg) doivent être utilisés en 1re intention devant le clopidogrel. Ces deux molécules permettent

en effet d'obtenir une inhibition plaquettaire plus rapide, plus profonde et ont une moindre variabilité interindividuelle. Par ailleurs, elles permettent une réduction des événements cliniques de nature ischémique par rapport au clopidogrel [243, 244]. Le prasugrel est contre-indiqué chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire et n'est pas recommandé chez les patients dont le poids est inférieur à 60 kg ou dont l'âge est supérieur à 75 ans (absence de bénéfice clinique dans ces deux derniers sous-groupes). Le prasugrel et le ticagrélor ne doivent pas être utilisés chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique, de maladie hépatique ou sous traitement anticoagulant oral.

Le clopidogrel est recommandé à la dose de charge de 600 mg et à a dose d'entretien de 150 mg si le ticagrélor ou le prasugrel sont contre-indiqués ou non disponibles [245].

L'utilisation préhospitalière ou périprocédurale des anti-GPIIb/IIIa n'est pas recommandée en routine. Leur utilisation en cas de charge thrombotique importante, de complications thrombotiques périprocédurales, de *slow* ou *no-reflow* est logique bien que non démontrée dans des essais randomisés.

Anticoagulants (*cf.* tableau 5.22)

Le traitement anticoagulant parentéral est recommandé pour tous les patients en association à une double antiagrégation antiplaquettaire. L'héparine non fractionnée, l'héparine de bas poids moléculaire et la bivalirudine sont les trois options possibles. L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée en cas d'angioplastie primaire [246].

La dose recommandée d'héparine non fractionnée est de 70-100 UI/kg intraveineux en l'absence d'utilisation concomitante d'anti-GPIIb/IIIa (et de 50-70 UI/kg en cas d'utilisation concomitante d'anti-GPIIb/IIIa). La dose initiale recommandée d'énoxaparine est un bolus intraveineux de 0,5 mg/kg. Les résultats issus de l'essai ATOLL et d'une méta-analyse dérivée permettent de positionner l'énoxaparine comme un anticoagulant de routine dans une stratégie de prise en charge d'un SCA ST + [247, 248]. L'utilisation de la bivalirudine a été évaluée dans de nombreux essais randomisés. Dans l'essai le plus récent, MATRIX trial, elle n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'héparine non fractionnée sur la réduction du critère composite associant décès, accident vasculaire cérébral et infarctus [249]. En revanche, la bivalirudine était associée à une réduction des événements hémorragiques mais à un risque augmenté de thrombose de stent.

Traitement antithrombotique adjuvant à la thrombolyse

Une étude ancienne a démontré l'effet bénéfique de l'administration de l'aspirine en association à la thrombolyse [250]. Deux études ont également confirmé l'intérêt d'une prescription de clopidogrel sur la réduction des événements cardiovasculaires et même la mortalité [251, 252]. Le prasugrel et le ticagrélor n'ont pas d'études dédiées à leur utilisation dans le SCA ST + traité par thrombolyse ; leur utilisation est donc déconseillée dans cette situation. Il en est de même de la classe pharmacologique des anti-GPIIb/IIIa. L'énoxaparine (bolus intraveineux suivi d'une administration sous-cutanée) est le traitement anticoagulant à privilégier dans l'infarctus thrombolysé sur la base des essais EXTRACT TIMI 25 et ASSENT 3 PLUS [253, 254]. Les doses des différents médicaments antithrombotiques sont détaillées dans le tableau 5.23.

Tableau 5.23

Traitement antithrombotique adjuvant à la fibrinolyse.

Doses des antiagrégants	
Aspirine	Dose de charge IV de 250 mg puis dose d'entretien de 75 mg
Clopidogrel	Dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg Chez les patients de plus de 75 ans : la dose de charge peut être réduite à 75 mg
Dose des anticoagulants	
Énoxaparine	Bolus de 30 mg IV suivi d'une injection SC de 1 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à revascularisation (ou sortie d'hospitalisation) sans dépasser 8 jours de traitement Chez les patients de plus de 75 ans : pas de bolus IV, débuter le traitement à 0,75 mg/kg sans dépasser 75 mg par injection
Héparine non fractionnée	Bolus IV de 60 UI/kg sans dépasser 4 000 UI suivi d'une injection IV continue de 12 UI/kg (objectif TCA 1,5 à 2 fois le témoin).
Fondaparinux (seulement en traitement adjuvant à la streptokinase)	Bolus de 2,5 mg IV suivi d'une injection SC de 2,5 mg/j sans dépasser 8 jours de traitement

IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; TCA : temps de céphaline activée.

Conclusion

La prise en charge du SCA ST + a fait l'objet de progrès considérables depuis près de 20 ans. À l'origine de cette diminution spectaculaire de la mortalité, on retrouve des progrès technologiques (angioplastie primaire, endoprothèses coronaires), pharmacologiques (stratégies antithrombotiques) mais aussi humains (création de réseaux de soins destinés à raccourcir les durées de prises en charge).

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

Benoît Lattuca, Guillaume Cayla

Épidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en France et dans les pays industrialisés. Le syndrome coronarien aigu (SCA) est un réel problème de santé publique avec près de 12 millions de décès attribués par an dans le monde au potentiel évolutif de l'athérosclérose et 2 500 syndromes coronariens aigus par million d'habitants. L'incidence de la maladie coronaire, et de sa manifestation instable qu'est le syndrome coronarien aigu, reste importante du fait de l'exposition grandissante aux facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, le surpoids ou le diabète en rapport avec les consommations alimentaires trop enrichies et déséquilibrées des pays occidentaux mais aussi devant l'âge grandissant des populations. Le cadre nosologique des SCA est désormais divisé en deux grands tableaux cliniques dépendant essentiellement de la caractérisation par l'électrocardiogramme (ECG) et des modifications électriques dynamiques du segment ST. Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST +) est traité précédemment dans ce chapitre mais reste moins fréquent que le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage (SCA ST-) dont les présentations sont variables et la survenue de l'ordre de 4 à 6 pour 1 000 habitants par an dans la population

générale avec deux fois plus de cas décrits chez les patients de plus de 75 ans d'après la dernière enquête de l'assurance maladie (2015).

La population caractéristique rencontrée en pratique courante de patients présentant un SCA ST- en France et observée dans le dernier registre FAST-MI [255] est représentée par 70 % d'hommes d'âge moyen de 68 ans, 30 % de patients diabétiques et 30 % de patients avec un antécédent de maladie coronaire et d'angioplastie coronaire. Ce dernier point met en évidence le risque évolutif de la maladie coronaire avec la persistance de récurrences ischémiques malgré un traitement médical optimal et une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire aussi bien sur la lésion coupable que sur l'ensemble de l'arbre coronaire [256]. Néanmoins, en raison des différentes campagnes d'information, du développement des unités de soins intensifs cardiologiques, de l'optimisation des traitements médicaux mais surtout de l'avènement de la cardiologie interventionnelle avec plus de 90 % de patients pouvant bénéficier d'une coronarographie dans ce contexte, la mortalité globale du syndrome coronarien aigu a diminué drastiquement dans les 20 dernières années en France, passant de 14,5 à 3,8 % à 6 mois [255].

Physiopathologie

Le syndrome coronarien aigu s'intègre dans l'évolution de la maladie coronaire, de sa constitution en lien avec les facteurs de risque jusqu'à ses complications avec un phénomène clé d'instabilité de la maladie représentée majoritairement par la rupture ou l'érosion d'une plaque coronaire (fig. 5.59). Ainsi, le cœur lipidique, constituant majeur de la plaque athéromateuse, se retrouve directement en contact avec la circulation sanguine entraînant une activation des fonctions plaquettaires et de la cascade de la coagulation aboutissant à la formation de thrombus riche en plaquettes pouvant induire une occlusion partielle (SCA ST-) ou complète (SCA ST +) du vaisseau. Ces phénomènes d'instabilité sont souvent multifocaux et peuvent intéresser simultanément d'autres artères que celle responsable des manifestations aiguës d'ischémie. D'autres acteurs sont reconnus dans le développement de la maladie coronaire dont l'inflammation, locale et systémique, qui semble jouer un rôle de plus en plus prédominant ainsi qu'une altération fréquente de la fonction endothéliale, particulièrement favorisée par le diabète et le tabagisme.

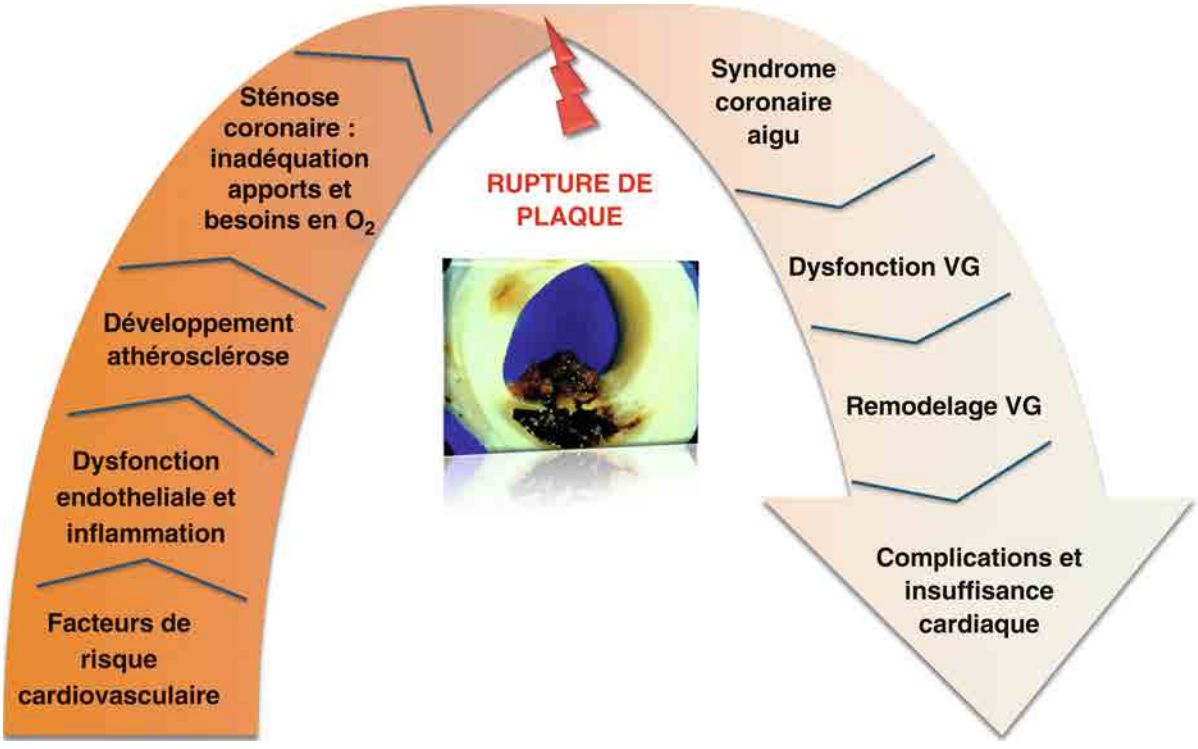


FIG. 5.59 **Physiopathologie et évolution de la maladie coronaire.**
VG : ventricule gauche.

Parallèlement à cette physiopathologie classique et largement majoritaire du SCA, il existe d'autres causes qu'il faut savoir rechercher en cas de profils différents et regroupées dans la classification d'infarctus de

type 2 [257] : le spasme coronaire, la dissection coronaire spontanée, l'embolie coronaire ou, de manière plus globale, un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène (anémie par exemple).

Diagnostic

Clinique

La sémiologie clinique joue un rôle primordial dans le diagnostic du SCA avec un mode de présentation habituellement centré sur la douleur angineuse survenant au repos. Elle est typiquement rétrosternale, constrictive, en barre, avec irradiation ascendante vers les mâchoires inférieures et les membres supérieurs avec une prédominance gauche. Pour considérer le diagnostic de SCA, cette douleur se doit d'être prolongée d'au moins 20 minutes. La prise de trinitrine, administrée en position assise ou allongée, en spray ou en comprimé orodispersible, peut permettre de soulager la douleur et participe à la démarche diagnostique, argument supplémentaire pour une étiologie coronaire en cas de régression de la symptomatologie. La douleur peut être parfois plus atypique dans sa localisation et ses irradiations ou avec des symptômes qui se limitent à une asthénie, un sentiment d'angoisse, des sueurs ou des manifestations digestives parfois à type d'éructations ou de ballonnements sans réelle douleur. L'examen somatique est peu contributif et habituellement normal en l'absence de complications. Il permet surtout de rechercher les éventuels signes de gravité et les localisations extracardiaques de l'extension de la maladie athéromateuse.

ECG

Il joue un rôle majeur dans la confirmation diagnostique et dans la classification des SCA. Un tracé 18 dérivations se doit d'être proposé devant tout épisode de douleur thoracique. Il permet de mettre en évidence un sous-décalage horizontal ou descendant du segment ST ou des ondes T négatives dans un territoire systématisé bien qu'il reste assez peu sensible et puisse être normal dans près de 50 % des cas, ce qui ne doit néanmoins pas exclure le diagnostic (fig. 5.60). Il est ainsi recommandé de répéter les enregistrements, idéalement pendant les crises angineuses, ou de proposer un enregistrement continu dynamique des tracés. Il est en revanche indispensable pour éliminer un sus-décalage du segment ST ou des ondes T pointues, signe précoce d'ischémie, amenant à une prise en charge tout à fait différente avec la nécessité d'une revascularisation immédiate.

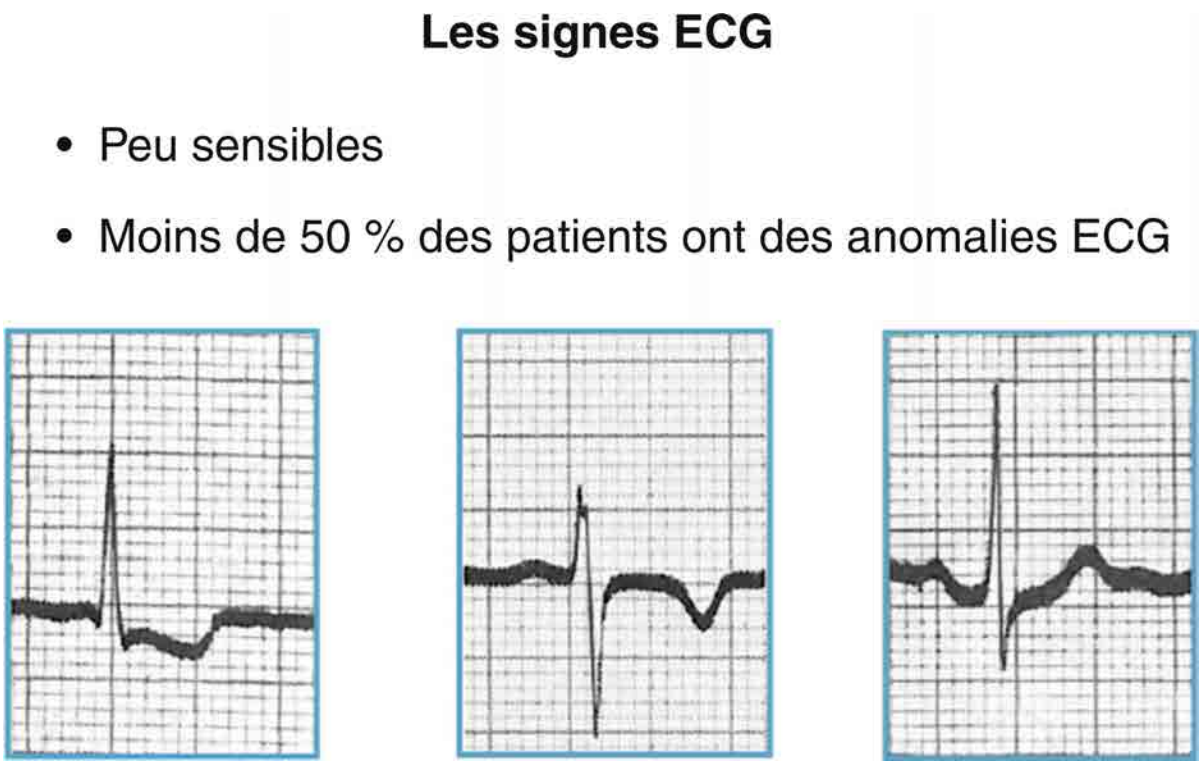


FIG. 5.60 **Représentation des anomalies ECG rencontrées en cas de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST : sous-décalage du segment ST, onde T négative, tracé normal.**

Biologie

Enfin, le diagnostic est complété par la mesure répétée de marqueurs biologiques de souffrance myocardique. Les troponines T ou I sont des marqueurs de la nécrose myocardique, plus spécifiques que les CK et CK-MB qui ne sont quasiment plus utilisées en pratique courante. L'avènement de la troponine ultrasensible permet un diagnostic plus précoce avec une élévation dans les 3 premières heures suivant l'épisode douloureux. Un 1er dosage négatif (inférieur à la valeur la plus basse de la normale du kit de dosage utilisé) amène à réaliser un 2e dosage 3 heures plus tard. En cas de nouvelle négativité, le diagnostic de SCA peut ainsi être éliminé et la démarche diagnostique amène à évoquer les différents diagnostics différentiels et proposer la réalisation d'un test d'ischémie myocardique en ambulatoire dans le cadre du bilan systématique de douleur thoracique. Il est à noter qu'en cas de douleur évoluant depuis plus de 6 heures, un seul dosage de troponine négatif permet d'éliminer le diagnostic. Dans le cas contraire, en cas de positivité de la troponine, le diagnostic de SCA est confirmé et une hospitalisation est nécessaire pour la réalisation d'un bilan invasif avec une coronarographie (*cf. infra*).

Le taux de troponine a par ailleurs une très grande valeur pronostique avec une corrélation entre son élévation et la fonction ventriculaire gauche ainsi que la survenue de complications et en particulier d'insuffisance cardiaque.

La spécificité de la troponine est en revanche perfectible et elle peut être élevée dans un grand nombre d'autres pathologies qui traduisent un dommage myocardique mais qui ne résultent pas d'une maladie coronaire aiguë (fig. 5.61). La cinétique de libération est ainsi un bon indicateur et permet de redresser certains diagnostics. D'autres marqueurs biologiques peuvent être intéressants avec en particulier le dosage de CRP corrélé au pronostic à long terme mais parfois aussi utile dans le cadre du diagnostic différentiel. Le dosage du BNP ou du NT-proBNP n'a en revanche aucune place en routine pour la prise en charge d'une douleur thoracique et doit se limiter au tableau d'insuffisance cardiaque. Enfin, en cas de douleur atypique ou d'association à une dyspnée, le dosage des D-dimères peut être discuté pour leur valeur prédictive négative permettant d'éliminer une embolie pulmonaire dans le cadre du diagnostic différentiel.

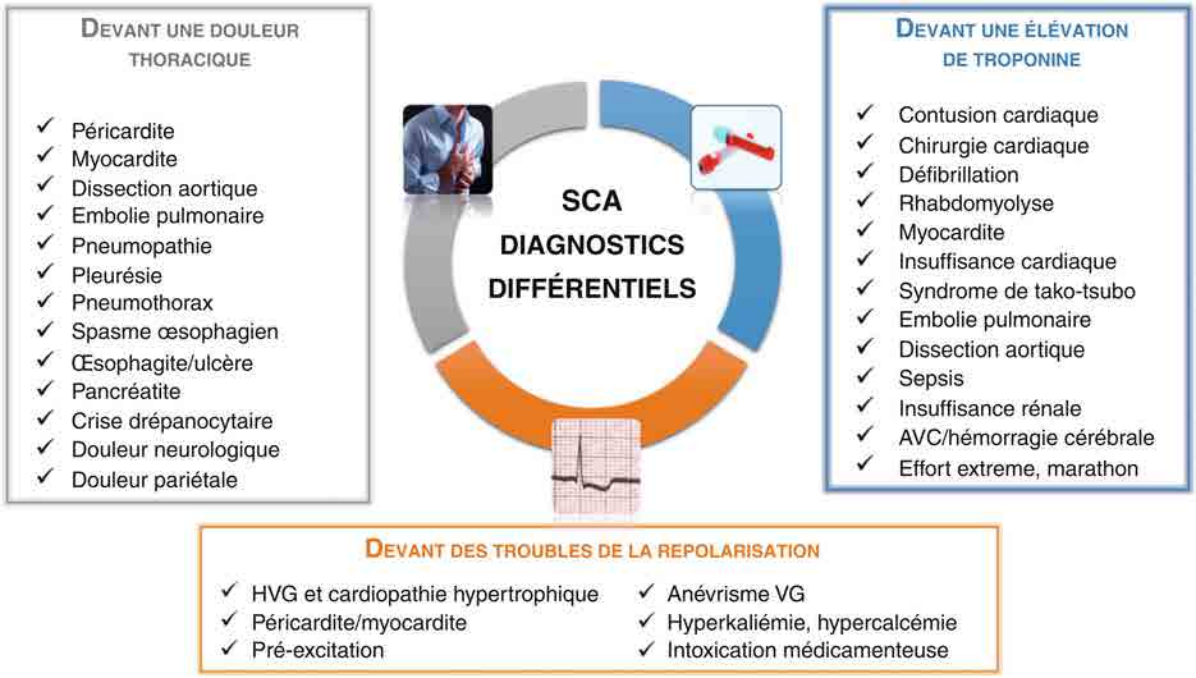


FIG. 5.61 **Diagnostics différentiels du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST.**
AVC : accident vasculaire cérébral ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

Ainsi, malgré la description d'une douleur thoracique, l'association d'un ECG normal et de deux dosages de troponine négatifs à plus de 3 heures d'intervalle permet d'éliminer avec certitude dans plus de 99 % des cas le diagnostic de SCA [258].

Imagerie

L'échocardiographie transthoracique occupe désormais une place centrale dans la prise en charge d'une douleur thoracique. Elle permet en effet de rechercher un éventuel trouble de la cinétique segmentaire, de réfuter certains diagnostics différentiels en éliminant par exemple une hypertrophie ventriculaire gauche, une dilatation des cavités droites, un épanchement péricardique, une valvulopathie associée, une anomalie morphologique de l'aorte initiale et elle participe enfin à l'évaluation pronostique par la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

En revanche, le coroscanner n'a pas de place dans le diagnostic de SCA, tout particulièrement en cas d'anomalie électrique ou d'élévation de troponine et sa prescription doit se limiter aux contextes atypiques ou aux patients jeunes avec une faible prévalence de la maladie coronaire.

Enfin, dans le cadre de la recherche des diagnostics différentiels, pourront être discutés d'autres examens complémentaires, toujours orientés en fonction du tableau clinique : radiographie ou scanner thoracique pour rechercher une atteinte pulmonaire parenchymateuse ou pleurale, IRM myocardique lors de la suspicion d'une myocardite en particulier, imagerie en coupe associée à un bilan hépatique et pancréatique et/ou une fibroscopie œsogastroduodénale en cas de pathologie digestive.

Stratification du risque

En plus des marqueurs biologiques, il faut considérer plusieurs autres facteurs pronostiques : l'âge, un diabète, une insuffisance rénale chronique, une altération de la FEVG, une atteinte multitronculaire ou du tronc commun, un échec de reperfusion et un score de GRACE supérieur à 140. Il s'agit d'un score pronostique développé à partir de caractéristiques cliniques simples et participants à la stratification du risque et du délai optimal proposé pour une stratégie invasive [259]. Il tient compte de l'âge, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à l'admission, de la créatinine, du stade Killip, de l'élévation ou non de troponine, d'un éventuel arrêt cardiaque réanimé et d'une élévation transitoire du segment ST.

La coronarographie permet le diagnostic définitif de SCA ainsi que la revascularisation coronaire qui occupe une part centrale du traitement. Contrairement au SCA ST + nécessitant une prise en charge invasive immédiate, la coronarographie doit être proposée en l'absence de sus-décalage du segment ST dans un délai dépendant de la stratification du risque (fig. 5.62). Une urgence coronaire doit néanmoins toujours être recherchée et une coronarographie immédiate se doit d'être proposée, en association au traitement antithrombotique, en cas de douleur thoracique réfractaire, d'instabilité hémodynamique, de troubles du rythme ventriculaire ou de modifications électriques dynamiques.

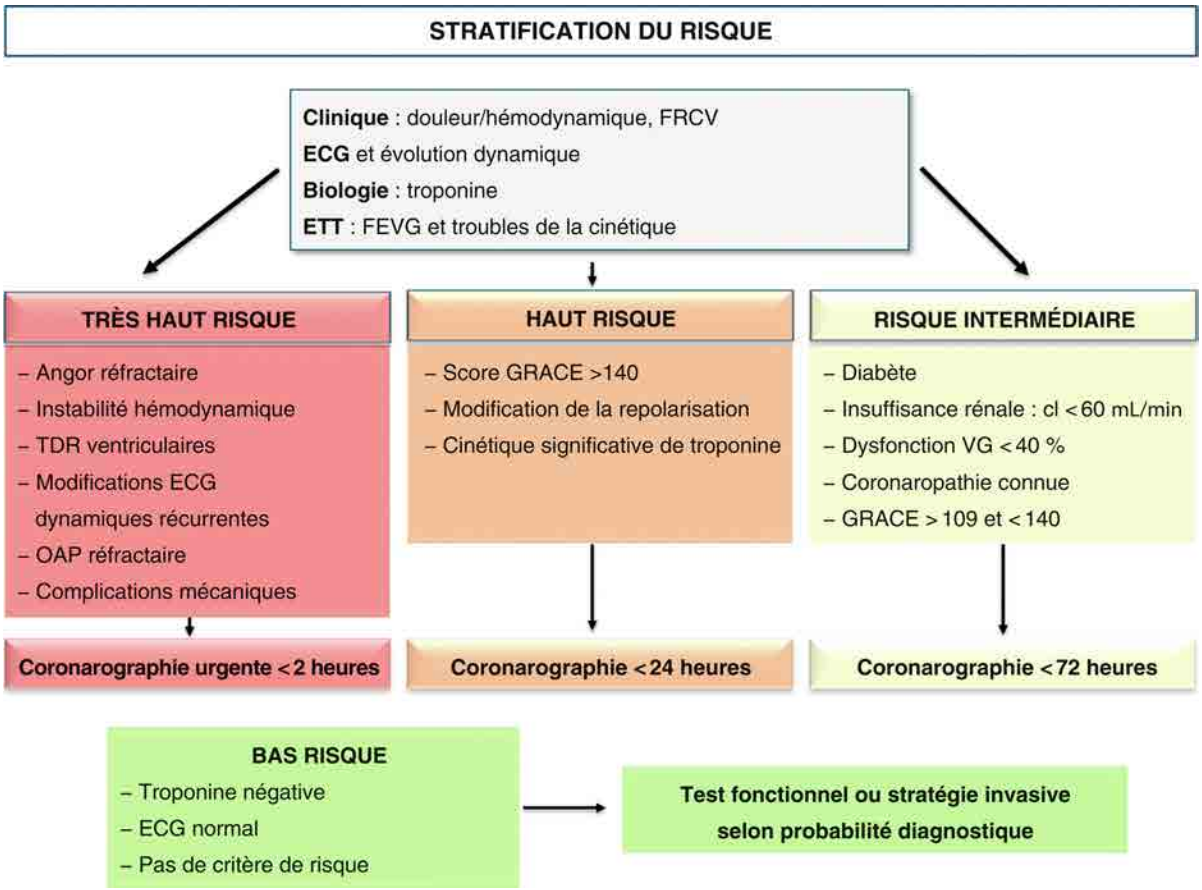


FIG. 5.62 Stratification du risque et délai recommandé pour la réalisation de la coronarographie en fonction du profil du patient.
Cl : clairance ; ECG : électrocardiogramme ; ETT : échocardiographie transthoracique ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; TDR : troubles du rythme ; VG : ventricule gauche.

Traitement hospitalier et au long cours

Monitoring rythmique

La prise en charge des SCA doit être réalisée dans une unité adaptée disposant de soins intensifs ou de soins continus. La durée minimale de la surveillance rythmique est de 24 heures pour les patients à faible risque rythmique et peut être prolongée au-delà en cas de risque rythmique plus élevé. Les critères de sévérité retenus nécessitant une surveillance plus prolongée sont :

- une instabilité hémodynamique ;
- la survenue d'arythmies ventriculaires ;
- une insuffisance cardiaque aiguë ou une dysfonction ventriculaire gauche < 40 % ;
- un échec ou une complication de l'angioplastie coronaire ;

- la présence de lésions coronaires résiduelles sévères nécessitant une revascularisation complémentaire.

Traitement médical

Il repose sur deux versants principaux : le traitement de l'ischémie myocardique et le traitement antithrombotique.

Traitement de l'ischémie myocardique

Il repose sur les dérivés nitrés administrés en sublingual et surtout par voie intraveineuse, sous contrôle tensionnel (et contre-indiqué en cas de pression artérielle systolique < 100 mmHg), dans le but d'augmenter l'oxygénation myocardique par vasodilatation coronaire. Le traitement bêtabloquant permet, lui, de réduire la consommation en oxygène du myocarde, il est systématiquement débuté chez les patients ayant une symptomatologie angineuse en dehors des contre-indications habituelles. En cas de suspicion de spasme myocardique, liée à la sémiologie des douleurs (épisodes répétés, brefs, sans relation à l'effort, souvent au petit matin) et souvent associée à une coronarographie sans lésion significative, les inhibiteurs calciques sont proposés en remplacement du traitement bêtabloquant.

Traitement antiplaquettaire

Antiplaquettaires oraux

L'aspirine bloque de manière irréversible la cyclo-oxygénase de type 1 et, ainsi, la synthèse de thromboxane A2. Les bénéfices de l'aspirine ont été largement démontrés dans la maladie coronaire instable mais les études ont été réalisées avant l'ère de l'angioplastie. La dose recommandée reste la faible dose de 75 à 100 mg/j en absence de bénéfices ischémiques des doses plus importantes avec un surrisque hémorragique.

Les inhibiteurs oraux du récepteur $P2Y_{12}$ sont représentés par le clopidogrel, traitement de référence pendant de nombreuses années, ainsi que des inhibiteurs plus puissants, prasugrel et ticagrélor. En dehors d'un risque hémorragique très élevé, une double antiagrégation plaquettaire doit être systématiquement administrée, associant aspirine et un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ avec l'utilisation des inhibiteurs puissants (prasugrel/ticagrélor) en 1re intention. Les particularités des différentes molécules sont présentées dans le tableau 5.24.

Tableau 5.24

Inhibiteurs des récepteurs $P2Y_{12}$ administrables par voie orale dans les syndromes coronariens aigus.

Molécule	Dose	Réversibilité	Bioactivation	Étude princeps	Modalité d'administration dans l'étude
Clopidogrel	300/600 mg puis 75 mg/j	Non	Prodrogue et activation hépatique	CURE [260]	Début du traitement possible avant la visualisation de l'anatomie coronaire
Prasugrel	60 mg puis 10 mg/j	Non	Prodrogue et activation hépatique	TRITON [261]	Début du traitement après visualisation de l'anatomie coronaire
Ticagrélor	180 mg puis 90 mg × 2/j	Oui	Médicament actif avec activation métabolique secondaire	PLATO [262]	Début du traitement possible avant la visualisation de l'anatomie coronaire

La principale contre-indication des inhibiteurs puissants du $P2Y_{12}$ est l'antécédent d'hémorragie cérébrale et il est par ailleurs recommandé de limiter l'utilisation du prasugrel aux patients de moins de 75 ans et

avec un poids de plus de 60 kg. D'autre part, en cas de nécessité d'anticoagulation au long cours (fibrillation atriale, valve mécanique, etc.), ces inhibiteurs puissants du $P2Y_{12}$ ne sont pas recommandés étant donné un surrisque hémorragique et le clopidogrel doit être préféré dans cette situation particulière.

La question du prétraitement, défini par l'administration d'inhibiteur du $P2Y_{12}$ avant l'angiographie coronaire dans le SCA, fait débat. L'étude ACCOAST a spécifiquement analysé l'intérêt du prétraitement avec le prasugrel dans le SCA avec élévation de la troponine et n'a pas démontré d'efficacité sur le critère principal évaluant les événements ischémiques majeurs avec en revanche un excès d'évènements hémorragiques dans le groupe prétraité [263]. Suite aux résultats de cette étude, le prétraitement par prasugrel n'est pas recommandé et le traitement doit être débuté après visualisation de l'anatomie coronaire. Pour le clopidogrel et le ticagrélor, nous ne disposons pas d'études dédiées à cette question et les recommandations européennes ne se positionnent pas pour ou contre le prétraitement. Une évaluation individualisée de la balance entre les risques ischémique et hémorragique semble nécessaire et repose sur le profil du patient et ses comorbidités, la sévérité du tableau clinique, les caractéristiques ECG et les éventuelles données échographiques et peut être étayée de scores prédictifs comme le score CRUSADE pour le risque hémorragique (fig. 5.63). Ainsi, dans le SCA ST-, l'introduction des inhibiteurs du $P2Y_{12}$ n'est pas urgente et peut attendre la confirmation d'une lésion coronaire en cas de tableau clinique incertain ou, bien sûr, chez les patients à haut risque hémorragique.

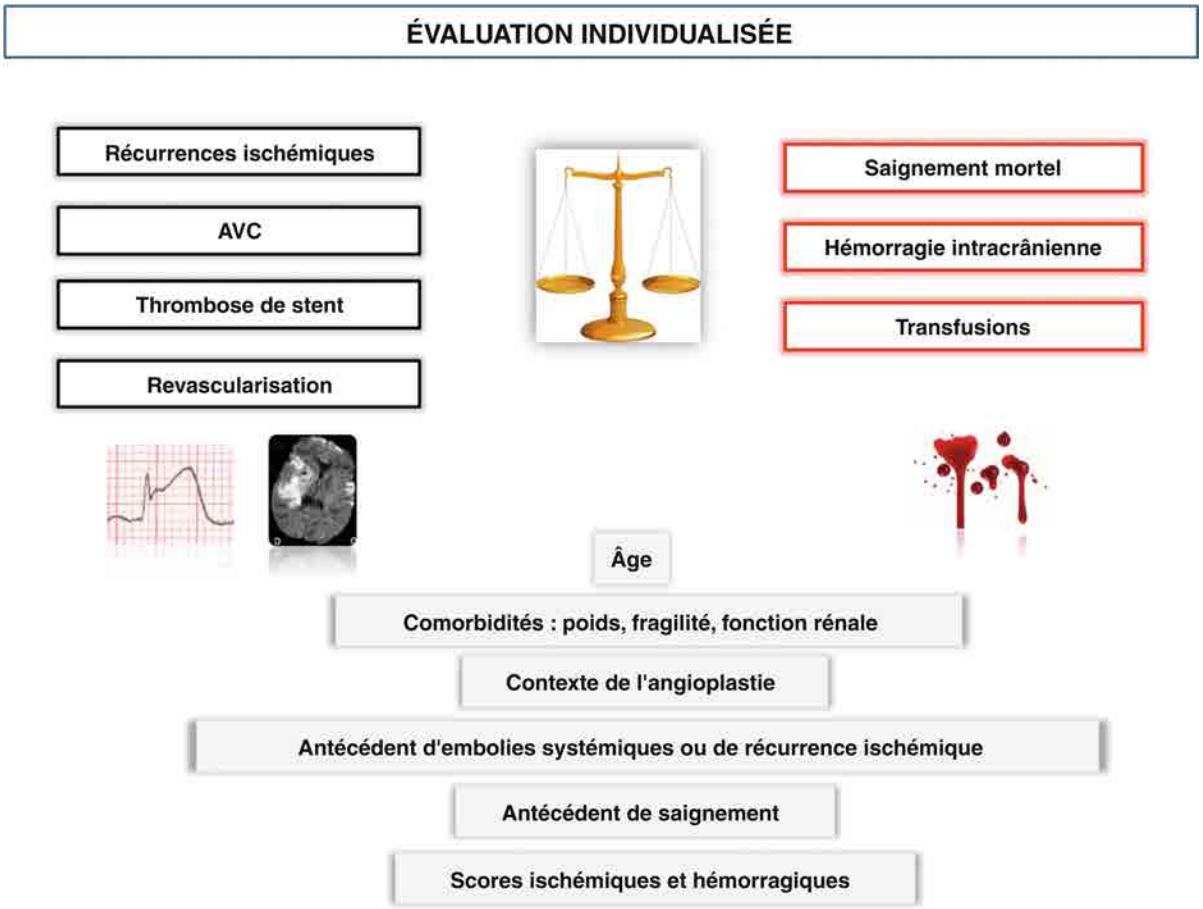


FIG. 5.63 Évaluation individualisée de la balance des risques ischémique et hémorragique.
AVC : accident vasculaire cérébral.

La durée de la bithérapie par aspirine et inhibiteurs du $P2Y_{12}$ après SCA reste fixée à 12 mois, comme proposé dans les études CURE [260], TRITON [261] et PLATO [262]. Pour les patients à haut risque hémorragique, une réduction de la bithérapie (3 à 6 mois) peut être proposée. Par ailleurs, de nombreuses études ont testé des durées plus longues de bithérapie au-delà de 12 mois : DAPT [264] pour le clopidogrel et le prasugrel, PEGASUS [265] pour le ticagrélor avec une meilleure efficacité sur des critères ischémiques mais un prix à payer en termes d'hémorragies mineures et majeures. Une administration au-delà de 12 mois

peut être proposée au cas par cas après évaluation du risque ischémique et hémorragique en prenant compte la tolérance au cours de la 1re année de traitement (*cf.* fig. 5.63).

Antiplaquettaires intraveineux

Les résultats des études cliniques ayant évalué les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) sont antérieurs à l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs $P2Y_{12}$ décrits précédemment, et leur administration ne doit plus se faire en amont de l'angiographie suite aux résultats de l'étude EARLY ACS [266]. Ces molécules restent recommandées et utilisées uniquement en cas de sauvetage lors de complications thrombotiques pendant l'angioplastie. Le cangrélor est un inhibiteur des récepteurs $P2Y_{12}$ réversible, il n'a été testé que contre le clopidogrel (aucune étude en comparaison au ticagrélor ou au prasugrel) et son positionnement reste difficile à trouver en dehors des patients ayant des difficultés de déglutition ou éventuellement chez les patients intubés (essais en cours dans l'arrêt cardiorespiratoire en particulier).

Traitement anticoagulant

Les anticoagulants parentéraux sont utilisés de manière systématique dans le SCA avant d'obtenir une reperfusion efficace. Quatre anticoagulants sont disponibles dans cette indication et sont présentés dans le tableau 5.25. Avec la réduction de la période d'attente avant coronarographie et l'interruption du traitement après revascularisation, la durée du traitement anticoagulant a considérablement diminué.

Tableau 5.25

Différents anticoagulants disponibles dans le syndrome coronaire aigu avec adaptation de la dose en fonction de l'insuffisance rénale.

Molécule	Dose	En cas d'insuffisance rénale stade 4 (DFGe 15-30 mL/min/1,73 m²)	En cas d'insuffisance rénale stade 5 (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²)	Niveau de preuve Recommandations ESC 2015 [267]
Fondaparinux	2,5 mg/j sous-cutané	Non recommandé si DFGe < 20 mL/min/1,73 m²	Non recommandé	IA
Bivalirudine	0,75 mg/kg bolus IV puis 1,75 mg/kg/h pour 4 heures après la procédure	Pas d'ajustement du bolus mais réduction de la perfusion à 1 mg/kg/h	En dialyse, pas d'ajustement du bolus mais réduction de la perfusion à 0,25 mg/kg/h	IB
Héparine non fractionnée	70-100 UI/kg en bolus (50-70 UI/kg si injection concomitante d'inhibiteur de GPIIb/IIIa)	Pas d'ajustement nécessaire	Pas d'ajustement nécessaire	IB
Héparine de bas poids moléculaire	1 mg/kg SC × 2/j	1 mg/kg SC × 1/j	Non recommandé	IB

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

Revascularisation

La voie radiale doit être privilégiée pour la réalisation de l'angiographie coronaire. Pour les patients ayant une maladie coronaire sévère ou complexe, la stratégie de revascularisation (pontage *versus* angioplastie *vs* traitement médical) doit reposer sur l'évaluation du statut clinique, des comorbidités, du risque opératoire et de la gravité de l'atteinte coronaire estimée par le score SYNTAX après une discussion pluridisciplinaire en *Heart Team*. Lorsque l'angioplastie est décidée, les stents actifs de nouvelle génération sont à choisir en 1re intention (par rapport aux stents nus). Enfin, il faut noter qu'environ 30 % des patients ne sont pas éligibles à une revascularisation (atteintes distales ou diffuses, autres diagnostics, etc.)

Traitement de prévention secondaire (hors antiplaquettaires)

Le traitement de prévention secondaire repose sur un traitement médical ainsi qu'une prise en charge des facteurs de risque et les modifications des habitudes de vie. Le traitement bêtabloquant reste recommandé lorsque la FEVG est inférieure à 40 %, d'après des études anciennes dans lesquelles les patients n'étaient pas reperfusés. Les bêtabloquants n'ont pas été évalués dans des conditions récentes de prise en charge du SCA et leur intérêt en absence de dysfonction ventriculaire gauche reste très débattu. Des études randomisées sont en cours pour évaluer cette question : ABYSS (NCT03498066), REBBOT (NCT03596385) et REDUCE SWEDEHEART (NCT03278509).

Le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion n'est proposé que chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, une hypertension artérielle ou un diabète.

Le traitement hypolipémiant par statines à forte intensité est en revanche débuté très tôt pour un objectif de LDL cholestérol de moins de 0,7 g/L. L'étude IMPROVE-IT a montré que l'ajout de l'ézétimibe permettait, en abaissant le niveau de LDL en dessous de 0,7 g/L, de réduire les évènements cardiovasculaires [268]. De nouvelles molécules, les inhibiteurs du PCSK9 (alirocumab et évélocumab) ont montré en post-SCA ou dans la maladie coronaire stable, dans les études ODYSSEY OUTCOMES (essai non encore publié) et FOURIER [269], un bénéfice lorsque le LDL reste supérieur à 0,7 g/L sous statines et devrait donc enrichir l'arsenal thérapeutique.

Les objectifs thérapeutiques à cibler lors de la prévention secondaire et le suivi régulier du patient coronarien sont listés dans le tableau 5.26.

Tableau 5.26

Objectifs de prévention secondaire.

Fréquence cardiaque	< 70/min
Pression artérielle	< 140/90 mmHg
Indice de masse corporelle	< 25 kg/m^2
Hémoglobine cliquée	< 7 %
LDL cholestérol	< 0,7 g/L
Activité physique	30 minutes de marche quotidienne
Régime alimentaire	De type méditerranéen
Tabac	Sevrage tabagique

Choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Thomas Bochaton, Éric Bonnefoy

L'infarctus aigu du myocarde (IDM) est la cause la plus **fréquente** de choc cardiogénique. Un choc cardiogénique survient chez 5 à 10 % des IDM. Dans 8 cas sur 10, il s'agit d'un IDM étendu ou de la survenue d'un infarctus sur un ventricule gauche présentant déjà une dysfonction systolique. Les autres causes sont un infarctus du ventricule droit (3 %) ou une complication mécanique de l'infarctus (rupture septale : 0,2 %, fuite valvulaire mitrale : 7 %, tamponnade : 1 %) [270].

Alors que la mortalité des infarctus du myocarde non compliqués est de moins de 5 %, la mortalité intra-hospitalière des infarctus compliqués de choc cardiogénique (CC-IDM) reste élevée entre 25 et 50 % [271]. Cinq patients sur 10 présentent leur choc dans les 6 heures suivant l'admission et 75 % dans les 24 heures. Le développement plus tardif du choc est observé chez des patients pluritronculaires, ceux qui ont des récidives d'ischémie ou d'infarctus.

La définition du CC-IDM n'est pas fixée avec comme corollaire des populations hétérogènes dans les études et registres [271]. Toutes ces définitions renvoient à des critères hémodynamiques associés à des signes d'hypoperfusion tissulaire et de dysfonctionnement des organes. Les critères hémodynamiques habituellement mentionnés en sus des signes d'hypoperfusion périphériques pour le diagnostic d'un CC-IDM (pression artérielle systolique < 90 mmHg, index cardiaque < 2,2 L/min/m^2, pression artérielle pulmonaire d'occlusion > 15 mmHg) ne sont ni obligatoires, ni suffisants.

La population des CC-IDM a des caractéristiques défavorables : nombreuses comorbidités, échec de reperfusion, antécédents d'infarctus et de pathologie coronaire [272]. Ces caractéristiques sont plus marquées sur les séries récentes [273].

Ces éléments expliquent que la mortalité soit encore très élevée malgré une prise en charge beaucoup plus agressive.

Physiopathologie

Défaillance de la fonction pompe et débit cardiaque

Il existe une réserve myocardique au repos aussi et d'après les travaux expérimentaux, pour qu'un choc cardiogénique se développe, au moins 40 % du myocarde doit être atteint. L'infarctus siège de fait plus souvent dans le territoire antérieur. Cette perte de la capacité contractile peut se constituer en plusieurs étapes de moindre importance réduisant progressivement la réserve contractile. Il peut aussi survenir un évènement (trouble du rythme, fuite valvulaire) qui réduit l'efficacité de la contraction résiduelle et précipite le choc. Des mécanismes compensateurs – dilatation ventriculaire, rétention hydrosodée, mécanisme de Starling, vasoconstriction périphérique, tachycardie – maintiennent le débit cardiaque et la perfusion des organes périphériques. Le choc cardiogénique se développe quand les mécanismes compensateurs sont dépassés ou n'ont pas le temps de se développer. Ces mécanismes, notamment la tachycardie ou la vasoconstriction, peuvent être eux-mêmes délétères en augmentant le travail d'éjection du cœur (vasoconstriction) et sa consommation d'oxygène.

La perte d'une partie de la capacité de contraction du cœur n'a de conséquence que dans la mesure où elle réduit le débit cardiaque dans des proportions telles qu'au repos, le cœur ne peut assurer une perfusion des organes périphériques. C'est pourquoi, si la diminution de la fraction d'éjection conduit à suspecter le mécanisme cardiogénique du SC-IDM, c'est la mesure du débit cardiaque (*cf.* ci-dessous) et la façon dont les organes et tissus en souffrent qui sont essentielles.

Hypoperfusion tissulaire et réaction inflammatoire systémique

Les travaux expérimentaux mais aussi les mesures faites chez l'homme notamment lors de l'étude SHOCK ont montré que la moitié des SC-IDM ont en fait un débit cardiaque élevé ou normal. En effet, le choc cardiogénique s'auto-aggrave. L'hypoxie et l'altération de la perfusion d'organes périphériques (en particulier le rein, l'intestin, le foie) induisent un syndrome inflammatoire général. Ce syndrome inflammatoire apparaît très vite dans le développement du SC-IDM. Il conduit à une baisse des résistances qui, mécaniquement, induit une augmentation du débit cardiaque. Comme la capacité contractile du cœur est limitée, cette augmentation de débit ne permet pas de compenser la baisse des résistances et la pression artérielle baisse encore, ce qui aggrave l'hypoperfusion des organes et la réaction inflammatoire. Les dysfonctions d'organe se poursuivent. Très vite, une forme de « dette métabolique » se constitue au niveau des organes périphériques. La restauration du débit cardiaque et de la PAM et les différentes techniques de suppléance ne permettent pas toujours de l'apurer si elle est trop importante. La défaillance simultanée de plusieurs organes, appelée défaillance multiviscérale, est difficilement réversible.

Dysfonction diastolique, gradients de perfusion, sidération myocardique

- Une redistribution inégale des flux sanguins entre les organes. L'intestin est ainsi « sacrifié » et contribue rapidement au syndrome inflammatoire.
- L'atteinte de la fonction systolique est accompagnée d'une dysfonction diastolique avec augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche. Comme en diastole, il existe une continuité directe entre l'alvéole pulmonaire et la cavité ventriculaire gauche, cette augmentation de pression, au-delà de 20 mmHg, entraîne rapidement des signes cliniques d'œdème pulmonaire et une hypoxie. En amont du capillaire pulmonaire, la circulation pulmonaire voit mécaniquement ses pressions augmenter, en particulier la pression veineuse systémique évaluée par la PVC. La perfusion des organes dépend du débit cardiaque mais aussi du gradient de perfusion, c'est-à-dire la différence entre la pression d'amont (le plus souvent la pression artérielle moyenne) et celle d'aval (le plus souvent la PVC). Avec la baisse de la PAM et l'augmentation de la PVC, le gradient de perfusion des organes diminue, réduisant encore leur perfusion.
- Le gradient de perfusion du myocarde est la différence entre la pression télédiastolique du ventricule gauche et à la pression artérielle moyenne. Le débit des artères coronaires est maintenu constant ou augmenté en ajustant leur diamètre (autorégulation). Plus de la moitié des patients en CC-IDM ont des rétrécissements significatifs de la lumière d'autres artères coronaires que celle responsable de l'infarctus. L'autorégulation du débit de ces artères est limitée. La tachycardie qui réduit la durée de la diastole, l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, la diminution de la pression artérielle moyenne réduisent la perfusion du myocarde en particulier pour les zones vascularisées par des artères avec des rétrécissements. Ces zones de myocarde mal perfusées voient leur contraction réduite, voire stoppée, contribuant à l'aggravation du choc.
- La restauration d'une perfusion normale dans le myocarde siège d'un infarctus ou en aval de rétrécissements coronaires ne conduit pas immédiatement à une récupération de la fonction contractile. Cela prend du temps. Ce phénomène, appelé sidération ou *stunning*, peut durer plusieurs jours. En revanche, la contraction de ces zones peut être normalisée par les inotropes. Cette récupération d'une fonction contractile avec le temps et transitoirement les inotropes est une notion essentielle. Avec le contrôle de facteurs précipitants comme des troubles du rythme, c'est elle qui explique la survie des patients en CC-IDM et justifie la stratégie de support hémodynamique pharmacologique et mécanique, ainsi que la mise en place des différentes suppléances.

Diagnostic et prise en charge initiale

Pression artérielle, signes d'hypoperfusion et de congestion

Le diagnostic de choc cardiogénique doit être évoqué chez tout patient présentant des signes d'hypoperfusion périphérique à la phase aiguë d'un infarctus, quel que soit le niveau de pression artérielle.

Plusieurs critères permettent d'anticiper le risque de CC-IDM [272]. Dans une étude récente sur plus de 6 000 patients, les facteurs prédictifs indépendants de choc cardiogénique étaient la classe Killip à l'admission, un flux post-angioplastie primaire inférieur à 3, une lésion coupable sur le tronc commun, une pression artérielle inférieure à 125 mmHg pour la systolique ou une différentielle inférieure à 4 mmHg. Les autres paramètres étaient l'âge (> 70 ans), la fréquence cardiaque (> 90/min), le délai du premier contact médical supérieur à 90 minutes, la localisation antérieure de l'infarctus, la survenue d'un arrêt cardiaque, une glycémie élevée (> 10 mmol/L) et des antécédents d'accident vasculaire cérébral. Le risque de choc cardiogénique croît avec le nombre de facteurs présents. C'est donc bien l'association de plusieurs caractéristiques qui conduit au développement d'un choc cardiogénique.

La présentation clinique est le plus souvent une douleur thoracique mais 30 % des patients se présentent avec une dyspnée dont la moitié avec un œdème aigu pulmonaire et 9 % ont un arrêt cardiaque initial. À noter que la médiane des pressions artérielles systoliques est de 115 mmHg, il existe donc des chocs cardiogéniques à pression artérielle normale ou élevée à la présentation [273]. La mesure au brassard de la pression artérielle reflète d'autant plus mal la valeur de pression artérielle intravasculaire que celle-ci est basse. Les symptômes d'hypoperfusion doivent inciter à suspecter un choc cardiogénique même si la pression artérielle n'est pas nettement abaissée. Les signes d'hypoperfusion comprennent anxiété, confusion, altération de la conscience, oligurie, peau moite, froide, marbrée, cyanosée. Des manifestations

de congestion pulmonaire (dyspnée, crépitants à l'auscultation, œdème pulmonaire radiologique) et systémique (hépatomégalie, turgescence jugulaire) peuvent y être associées. Dans le registre de l'étude SHOCK, 64 % des patients présentaient l'association classique des signes de bas débit et de congestion pulmonaire. Néanmoins, 28 % des patients ne présentaient pas de signe de congestion pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion pourtant relativement élevée (22 ± 6 mmHg).

La mesure précise de la diurèse (*cf.* ci-dessous), un élément essentiel du diagnostic mais surtout de l'évaluation du traitement, requiert l'insertion d'une sonde urinaire. La diminution de la diurèse au cours des 6 premières heures est observée chez 50 % des patients avec un débit urinaire inférieur à 0,5 mL/kg/h [274, 275].

Électrocardiogramme : diagnostic, pronostic et surveillance

Comme pour tout infarctus du myocarde, l'électrocardiogramme apporte des informations importantes diagnostiques et pronostiques. Il doit comprendre les 6 dérivations standards, les 6 dérivations précordiales de V1 à V6, les 3 dérivations postérieures (V7-V9) et les 3 dérivations « droites » : Ve, V3R, V4R symétriques à droite de V3 et V4. La lecture de l'ECG se fait alors par territoire : inférieur (II, III, aVF), antéroseptal (V1 à V4), latéral (I, aVL), postérieur (V5 à V9), et droit (V3R, V4R). Un sus-décalage du segment ST supérieur à 0,5 mm en aVR oriente vers une sténose significative du tronc commun gauche et/ou une atteinte tritronculaire sévère [276].

L'ECG permet d'emblée l'identification d'une tachycardie ou d'une bradycardie susceptible d'induire un état de choc ou de décompenser une myocardiopathie préexistante. Une tachycardie sinusale est un mécanisme compensateur efficace jusqu'à 140/min dans ce contexte. La systole auriculaire assure 20 à 30 % du remplissage ventriculaire gauche et sa présence doit être attentivement recherchée sur le tracé. Un entraînement ventriculaire exclusif par un pacemaker peut ainsi contribuer au bas débit.

Échographie cardiaque et mesures hémodynamiques

Échocardiographie

L'échocardiographie doit être réalisée dès que l'hypothèse d'un état de choc est évoquée. Les voies transthoraciques sont très souvent possibles. La voie sous-xiphoïdienne fournit souvent chez le patient en ventilation assistée les meilleures images.

Comme pour tout infarctus du myocarde, l'échocardiographie précise l'étendue de l'atteinte des fonctions ventriculaires gauche et droite (paramètres systoliques et diastoliques ventriculaires gauches et droits). Plusieurs questions ont très vite une réponse : quels sont la taille des ventricules et le degré d'atteinte de leur fonction systolique ? Quel est le niveau des pressions de remplissage du cœur gauche et du cœur droit ? Quel est le niveau de la pression artérielle pulmonaire systolique évaluée sur la vitesse de la régurgitation tricuspidienne ? Existe-t-il un épanchement péricardique ? Existe-t-il une régurgitation valvulaire importante ?

Dans le contexte d'un choc cardiogénique, l'échocardiographie permet le calcul de plusieurs paramètres hémodynamiques simples qui orientent le traitement. L'ITV sous-aortique et la mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche (diamètre : DchCH) permettent le calcul du volume d'éjection (VES = π × $DchCH^2/4$ × ITVssAo) et celui du débit cardiaque en le multipliant par la fréquence cardiaque. À partir du débit cardiaque, on calcule les résistances vasculaires systémiques [(PAM – PVC)/DC] × 80 (en $dyn.s/cm^5$). Plus les résistances systémiques sont basses, moins il est possible de mobiliser une « réserve » de débit en diminuant les résistances. La puissance cardiaque (DC × PAM) et le *shock index* (FC/PAS) sont des indicateurs puissants de mortalité [275, 276] et alertent quant au besoin d'une ECMO.

L'échocardiographie transœsophagienne chez des patients en ventilation assistée permet une meilleure vision de l'oreillette gauche, de l'appareil valvulaire mitral et, dans l'incidence transgastrique, de la fonction ventriculaire gauche. Elle permet donc surtout de quantifier une fuite mitrale, d'apprécier le fonctionnement d'une prothèse mitrale et de préciser les informations de la voie transthoracique.

L'échographie pulmonaire offre un complément précieux à l'échocardiographie. Elle trouve et quantifie les épanchements pleuraux et la congestion du parenchyme pulmonaire avec la présence et le nombre de lignes B.

Cathétérisme droit

Un cathétérisme droit est la mesure invasive et directe de la pression veineuse centrale, des pressions dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire ainsi que la pression artérielle pulmonaire d'occlusion couplée à la mesure par thermodilution du débit cardiaque. On assimile la pression veineuse centrale aux pressions de

remplissage du ventricule droit, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion à celles du ventricule gauche et les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques à la postcharge des ventricules droit et gauche respectivement. Cette démarche suppose de nombreuses approximations et les limites du cathétérisme droit sont développées ailleurs dans ce livre. Classiquement, un choc cardiogénique se présente avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion et des résistances vasculaires systémiques élevées associées à une diminution du débit cardiaque. L'interprétation des données de cathétérisme tient toujours compte des possibilités d'association. Une hypovolémie associée peut normaliser la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; la vasodilatation rencontrée au cours de l'évolution du choc, un sepsis, un syndrome post-arrêt cardiaque peuvent diminuer les résistances systémiques et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, et rapprocher le débit cardiaque de la normale. Les mesures hémodynamiques invasives sont donc à confronter à l'échocardiographie et la clinique.

Le cathétérisme droit n'est pas systématique en présence d'un choc cardiogénique. Il est utile quand les données échocardiographiques sont difficiles d'obtention ou discordantes par rapport aux symptômes. Un cathéter de Swan-Ganz permet la mesure en continu du débit cardiaque et facilite donc le suivi des résistances artérielles systémiques et pulmonaires. Ces mesures permettent de « recalibrer » le profil hémodynamique, de confirmer le diagnostic mais surtout d'orienter et contrôler les effets du traitement.

SvO_2 et lactatémie

La saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO_2) mesurée dans l'artère pulmonaire (ou dans l'oreillette droite $SvcO_2$) constitue un bon reflet du débit cardiaque ($SvO_2 = SaO_2 – [VO_2/\mathbf{DC} \times Hb \times 1{,}3]$ dans la mesure où la VO_2 [consommation d'oxygène en mL/min], l'hémoglobine [Hb en g/L] et la SaO_2 [saturation du sang artériel en oxygène] sont stables et normales). L'augmentation de la demande métabolique, une alcalose, une anémie, une hypoxémie peuvent abaisser la SvO_2 indépendamment du débit cardiaque. La SaO_2 est mesurée par oxymétrie par voie percutanée (SpO_2). Les gaz du sang artériels informent aussi sur la présence et l'évolution d'un éventuel shunt et surtout sur le statut acido-basique.

Une acidose métabolique est fréquente. Elle correspond dans les CC-IDM à l'accumulation d'acide lactique et informe sur les conséquences tissulaires de la défaillance cardiaque avec une perfusion tissulaire insuffisante. Le lactate est dosé sur le sang d'une artère périphérique, d'une voie veineuse centrale haute ou de l'artère pulmonaire. La lactatémie complète les informations fournies par la SvO_2 : une SvO_2 normale avec une lactatémie toujours élevée signale un débit périphérique encore insuffisant ou l'impossibilité d'extraire plus d'oxygène, éventuellement une défaillance hépatique profonde. La lactatémie et la clairance du lactate sous traitement sont des marqueurs de l'efficacité du traitement et de mortalité.

Diurèse et fonction rénale

Une insuffisance rénale aiguë avec augmentation de la créatinine est présente chez 30 % des patients à l'admission. Comparée au débit urinaire, la créatinémie est moins sensible pour identifier les besoins de dialyse. Elle est un marqueur de mortalité, proportionnel à sa concentration sérique. Les biomarqueurs récents, en particulier la cystatine C dont les concentrations ne sont pas modifiées par l'âge, la masse musculaire ou le genre n'apportent pas d'information supplémentaire diagnostique ou pronostique par rapport à la créatinine sérique [277]. Il en est de même pour la *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaine* (NGAL).

Fonction hépatique

Les tests de fonction hépatique sont fréquemment anormaux. L'alanine-aminotransférase est élevée à l'admission chez près de 50 % des patients [278]. Son augmentation, souvent importante, est associée à celle des autres marqueurs de sévérité du choc (lactates et créatinine). Les gamma-glutamyltransférases sont élevées chez la moitié des CC-IDM et la bilirubine totale, comme l'alcaline-phosphatase, l'est chez 10 à 15 % des patients.

Monitoring

Les chocs cardiogéniques sont des situations cliniques instables qui requièrent des prélèvements veineux centraux (mesures de $SvcO_2$ et des lactates), de nombreuses mesures biologiques et des ajustements fréquents de traitement.

Une voie veineuse centrale est donc nécessaire. Elle doit être insérée sans délai, plutôt en jugulaire, éventuellement subclavière avec une mise en place échoguidée. Comme il est utile de suivre rapidement la

réponse au traitement notamment sur la pression artérielle, une voie intra-artérielle radiale, éventuellement fémorale, pédieuse ou humérale est utile. Il est possible de mettre en place des cathéters mesurant en continu le débit cardiaque, les pressions pulmonaires et veineuses, la SvO_2 ou $SvcO_2$.

Une sonde urinaire est indispensable pour un suivi horaire de la diurèse, un excellent marqueur de la perfusion périphérique.

La surveillance et les prélèvements sont dépendants dans leur nature et fréquence des caractéristiques du choc et de son évolution. À titre d'information, certaines recommandations récentes sont indiquées dans le tableau 5.27 [271].

Tableau 5.27

Surveillance des paramètres cliniques et biologiques du choc cardiogénique.

	Fréquence
FC, SpO_2, FR, PA, PVC	Continu
SvO_2 et lactates	/4 h
Diurèse	/h
NFS	/24 h
Ionogramme sanguin et créatinine	/12 h
Test fonction hépatique	/24 h
Test de coagulation	/24 h

FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; NFS : numération formule sanguine ; PA : pression artérielle ; PVC : pression veineuse centrale ; SpO_2 : saturation oxyhémoglobinée mesurée par oxymètre de pouls ; SpO_2 : saturation veineuse en oxygène.

Prise en charge d'un choc cardiogénique

Il n'y a pas vraiment de traitement spécifique d'un CC-IDM. Il s'agit plus d'une stratégie associant :

- le traitement de l'infarctus par réouverture de l'artère occluse ;
- et l'utilisation de certains médicaments (inodilatateurs et inovasopresseurs) et suppléances (ventilation assistée, entraînement électrosystolique, ECMO, épuration extrarénale) dans la perspective de la récupération d'une capacité de contraction et d'une autonomie hémodynamique.

Si le retour à cette autonomie n'est pas possible, le patient décède ou, plus rarement, bénéficie d'une assistance monoventriculaire gauche ou d'une greffe cardiaque. La mortalité – près de 50 % – des chocs cardiogéniques souligne les limites de nos moyens. Elle s'explique aussi par le terrain souvent fragile avec de nombreuses comorbidités. Sont en cause aussi un diagnostic et une prise en charge trop tardifs. C'est pourquoi une attention particulière doit être portée aux signes précoces, aux délais de prise en charge et aux filières permettant le transfert vers des hôpitaux spécialisés dans cette prise en charge.

Revascularisation coronaire

L'essai randomisé SHOCK a démontré, il y a plus de 20 ans, une réduction de 13 % de la mortalité à 6 mois (de 63 à 50 %) avec la revascularisation systématique de l'artère coupable par angioplastie ou pontages coronaires. Une reperfusion réussie, avec un flux final normal dans la coronaire, était associée à une mortalité de 38 % contre 79 % en cas d'échec de la procédure [279]. Les résultats de la chirurgie étaient similaires à ceux du groupe angioplastie.

S'il est acquis que la revascularisation de l'artère coupable est le socle du traitement de ces patients, il reste des incertitudes quant à l'intérêt de traiter les autres lésions coronaires. De 60 à 80 % de ces patients ont au moins un autre tronc coronaire atteint. L'étude CULPRIT-SHOCK a montré une nette amélioration de la

survie si la revascularisation est limitée à l'artère coupable plutôt qu'étendue à toutes les artères coronaires sténosées [280].

Ventilation assistée non invasive et invasive

L'administration d'oxygène n'est recommandée que si la SpO_2 est inférieure à 90 % ou si la PaO_2 est inférieure à 60 mmHg. C'est le plus souvent le cas dans les CC-IDM. Contrôler l'apport en oxygène (cible SpO_2 : 94 à 98 %) se justifie par le caractère délétère d'une hyperoxie.

La ventilation assistée, qu'elle soit invasive ou non invasive, favorise les échanges gazeux à travers la membrane alvéolocapillaire. Elle diminue le travail ventilatoire et, par ce biais, améliore l'hémodynamique. La pression positive (PEP) augmente encore le débit cardiaque en diminuant la post-charge du ventricule gauche. Ces effets hémodynamiques sont très favorables dans les CC-IDM par dysfonction du ventricule gauche. En revanche, la pression positive diminue le retour veineux, ce qui est délétère lors des chocs cardiogéniques avec dysfonction première du cœur droit.

Le choix entre ventilation invasive et non invasive dépend de l'état ventilatoire et hémodynamique initial ainsi que de l'évolution sous traitement. La ventilation non invasive est possible chez les patients congestifs mais conscients, avec encore une bonne réserve mécanique respiratoire. En présence d'une acidose avec hypercapnie ($PaCO_2$ > 50 mmHg), une hypoxie profonde, des troubles de conscience, des troubles du rythme, une fatigue ventilatoire ou si une amélioration n'est pas évidente au bout de plusieurs minutes, une ventilation invasive avec intubation endotrachéale s'impose sans plus de délai.

Support pharmacologique

Plusieurs produits sont disponibles pour assurer un support hémodynamique pharmacologique. Ils sont classés en inodilatateurs et inovasopresseurs. La dopamine a rarement été utilisée en France comme inotrope et n'est pas recommandée.

Le principal inodilatateur est la dobutamine. Elle a des effets inotrope et chronotrope et induit une vasodilatation directe mais aussi réflexe à l'augmentation du débit cardiaque. Si la fréquence cardiaque n'augmente pas ou diminue, l'équilibre entre apport et consommation d'oxygène est respecté ou amélioré. La dobutamine ne permet cependant pas toujours de restaurer une pression artérielle adaptée à la perfusion des organes au cours du choc cardiogénique. On l'utilise donc souvent en association avec un invasopresseur. Les autres inodilatatateurs sont les inhibiteurs de la phosphodiestérase (IPD) et le lévosimendan. Ils ne sont pas utilisés en 1re intention. Ils sont tous les deux de puissants vasodilatateurs et n'ont pas démontré de bénéfice par rapport à la dobutamine lors des CC-IDM. Les IPD augmentent les concentrations de calcium dans le myocyte en inhibant la dégradation de l'AMPc et relâchent les muscles vasculaires lisses vasculaires. Pour le lévosimendan, une dose adaptée au poids perfusée en 24 heures assure une efficacité d'une semaine car certains de ses métabolites ont une durée de vie très longue. Il facilite la liaison du calcium à la troponine C et donc la contraction des cardiomyocytes sans augmenter les concentrations intracellulaires de calcium et la consommation d'oxygène. Le lévosimendan réduit les pressions de remplissage et dilate les artères coronaires et systémiques en activant certains canaux potassiques.

Les inovasopresseurs sont habituellement associés à la dobutamine pour maintenir la pression de perfusion des organes. Deux médicaments de cette famille sont disponibles comme support hémodynamique :

- l'adrénaline a des effets inotropes et chronotropes et au-delà de 0,03 µg/kg/min, une faible dose, un effet vasoconstricteur (récepteurs alpha) qui croît rapidement avec la dose ;
- la noradrénaline est d'abord un vasoconstricteur (récepteur α) avec un effet inotrope (β1).

En dehors de situations cliniques catastrophiques qui imposent une restauration rapide de la pression artérielle à un niveau compatible avec une survie au moins à court terme, les sympathomimétiques à effet α prédominant ne sont pas utilisés en 1re intention mais servent d'appoint pour ajuster les résistances vasculaires systémiques en association à la dobutamine.

Ces associations adaptées aux données de l'hémodynamique, de la SvO_2 et de la lactatémie permettent souvent une correction hémodynamique. Le sevrage des sympathomimétiques débute de préférence par la diminution de ceux qui ont un effet α de façon à réduire la vasoconstriction.

La classification INTERMACS est utilisée pour décrire le statut hémodynamique d'un patient sous inotropes dans la perspective d'une assistance mécanique. Trois profils hémodynamiques INTERMACS correspondent à ces patients :

- le profil I décrit des patients dont l'état de choc progresse très vite malgré des doses rapidement croissantes d'inotropes et/ou l'implantation d'une CPIAB ou d'une Impella™ ;
- le profil II correspond à une augmentation progressive des inotropes pour maintenir une stabilité hémodynamique avec la poursuite de la souffrance d'organes ;
- avec le profil III, l'état hémodynamique et les dysfonctions d'organes sont corrigées mais les tentatives de sevrage du support pharmacologique sont marquées par la récidive de la souffrance d'organe, le plus souvent le rein, et/ou une dégradation hémodynamique.

Les profils I et les plus sévères des profils II relèvent d'une ECMO.

Assistances circulatoires

Le CC-IDM est d'une telle gravité qu'il faut très vite, dans sa prise en charge, envisager un support cardiocirculatoire mécanique. Cela suppose le transfert et/ou l'admission première de ces patients dans des hôpitaux avec le bon niveau d'équipement et une expertise multidisciplinaire. Ces établissements doivent faire partie d'un réseau hospitalier régional dont ils constituent les centres de référence. Ces réseaux doivent s'appuyer sur des protocoles de transfert bien établis et des procédures normalisées pour avoir de courts délais de transfert, des protocoles de traitement standardisés avant et pendant le transfert.

ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*)

L'ECMO est actuellement le support cardiocirculatoire au centre de la prise en charge des formes graves de CC-IDM. Il s'agit plus d'une substitution que d'une assistance circulatoire. Elle permet une bonne perfusion systémique tout en réoxygénant l'organisme. Elle est mise en place en une quinzaine de minutes par voie percutanée fémorale artérielle et veineuse. La canule veineuse introduite dans la veine fémorale est montée à proximité de l'oreillette droite. Le sang veineux est drainé par une pompe centrifuge externe vers un oxygénateur extracorporel pour être réinjecté à travers la canule artérielle dans l'aorte.

Bien adaptée à l'urgence, l'ECMO permet de rattraper des retards de perfusion importants. Cependant, la mobilisation du patient est difficile, elle induit une hémolyse, des saignements et nécessite des transfusions, elle peut se compliquer d'ischémie des membres en lien avec les canules et d'embolies systémiques notamment cérébrales. Comme son ratio bénéfice/risque est étroit, une bonne stratification du risque pré-ECMO avec un suivi rapproché de la réponse au traitement initial est nécessaire pour identifier le bon moment pour son implantation. La durée d'une ECMO est limitée pour des raisons techniques à une dizaine de jours mais peut être prolongée par le changement du circuit et de la pompe. L'ECMO est habituellement disponible dans les centres de chirurgie cardiaque, ce qui justifie le transfert de tous les chocs cardiogéniques vers des hôpitaux disposant de toutes les techniques pour leur prise en charge. Il n'y a pas d'étude randomisée étayant l'utilisation de l'ECMO dans les CC-IDM. Mais comme elle est implantée chez des patients en défaillance déjà très avancée, les mortalités observées dans les séries sont de bonnes indications de son intérêt. La mise précoce sous ECMO, c'est-à-dire au meilleur point bénéfice/risque, reste une décision très spécialisée et difficile. L'implantation est de fait souvent trop tardive. Mais des implantations systématiques plus précoces supposent des études randomisées dont certaines sont en cours.

Contre-pulsion intra-aortique par ballonnet (CPIAB) et Impella™

La CPIAB a longtemps été la méthode de support circulatoire mécanique la plus répandue. Elle assure une décharge du ventricule gauche et une augmentation modeste (0,5 L/min) du débit cardiaque par la déflation rapide du ballon avant l'éjection ventriculaire. L'inflation du ballon après la fermeture des sigmoïdes aortiques augmente la perfusion coronaire surtout lorsque la pression artérielle est basse et les résistances systémiques élevées. Plusieurs méta-analyses et une étude randomisée ont montré que la CPIAB était probablement futile dans les chocs cardiogéniques à phase aiguë des infarctus du myocarde. Son utilisation systématique n'est donc pas recommandée.

Avant de se révéler futile dans les études randomisées, la CPIAB apparaissait intéressante en termes hémodynamiques et de survie dans des séries de patients en CC-IDM. La population des séries est hétérogène, la mortalité observée et donc un éventuel bénéfice sont impossibles à évaluer. C'est le problème que l'on rencontre pour apprécier l'intérêt lors des CC-IDM de pompes axiales comme les Impella™ et de pompes centrifuges comme le Tandem Heart™. Les séries expérimentales et cliniques sont intéressantes

pour les aspects hémodynamiques et la perfusion des organes, et peut-être pour la survie. Cependant, les études randomisées, de petite taille, sont toutes négatives. Aucune n'a montré de bénéfice en termes de survie. Tout au plus indiquent-elles un effet sur la perfusion périphérique à travers une diminution plus rapide de la lactatémie. Puisque pour l'instant validée par aucune étude suffisamment robuste, l'utilisation de ces assistances est le fait de centres très spécialisés qui ont les moyens, car elles sont très coûteuses, d'accorder à leur usage le bénéfice du doute. Elles sont parfois associées à une ECMO pour décharger le ventricule gauche.

La règle reste que devant tout état de choc qui ne régresse pas dans les premières heures qui suivent la reperfusion coronaire, il faut informer les équipes d'assistance et greffe cardiaque et gérer avec elles le devenir du patient.

Autres causes de choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Choc cardiogénique par infarctus du ventricule droit

Une forme particulière de choc cardiogénique est observée lors des infarctus du ventricule droit [281]. Les signes de congestion veineuse (distension jugulaire, hépatomégalie) sont au premier plan avec une pression artérielle basse.

L'extension au ventricule droit est fréquente dans les infarctus inférieurs et le plus souvent asymptomatique. Elle est marquée par un sus-décalage du segment ST en V3R et V4R.

Lorsqu'elle existe, la dégradation hémodynamique est habituellement précipitée par un trouble de conduction : dysfonction sinusale ou bloc atrioventriculaire avec une diminution brutale de la précharge du ventricule gauche. La pression veineuse centrale est élevée, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion est normale ou à peine élevée, le débit cardiaque est abaissé.

L'échocardiographie élimine une tamponnade ou une communication intraventriculaire. Elle montre un ventricule droit dilaté, dont la paroi libre est hypo ou akinétique, les indices de fonction systolique (TAPSE et onde S au DTI) effondrés. La veine cave inférieure est très dilatée. Une insuffisance tricuspide est habituelle et de faible vitesse (pression artérielle pulmonaire basse ou normale). Le monitorage de la fraction d'éjection et des volumes du ventricule droit est utile.

Il est très important d'identifier très vite cet état de choc souvent cliniquement assez discret initialement. Le traitement de support est standardisé : maintenir un gradient de perfusion des organes en augmentant la PAM avec la noradrénaline, le débit cardiaque avec la dobutamine, la diurèse avec un protocole diurétique associant souvent furosémide, thiazidique et spironolactone pour baisser la PVC. Le remplissage vasculaire n'est ici ni recommandé, ni utile. Il est souvent nécessaire de corriger une insuffisance chronotrope avec un entraînement électrosystolique et une fréquence cardiaque à 80-90/min. La revascularisation de la coronaire droite par angioplastie coronaire accélère la récupération et doit être tentée même lors de la prise en charge tardive (plusieurs jours) de l'infarctus ventriculaire droit compliqué d'un état de choc.

Le maintien d'une bonne diurèse est un indice d'efficacité de cette stratégie. La récupération d'un état hémodynamique autonome des supports pharmacologiques se fait en quelques jours et est souvent concomitante de la régression du trouble de conduction. L'expansion volémique, la ventilation en pression positive et les vasodilatateurs comme la trinitrine sont à éviter.

Choc cardiogénique par insuffisance mitrale aiguë

Les insuffisances mitrales au décours de l'infarctus sont très fréquentes, asymptomatiques et régressent en quelques heures. Plus rarement (4 % des infarctus), deux mécanismes très différents peuvent entraîner des insuffisances mitrales importantes avec évolution vers un choc cardiogénique.

Les ruptures mécaniques d'un pilier ou chef de pilier entraînent un état de choc et un œdème aigu pulmonaire d'apparition très brutale. Le diagnostic de l'insuffisance mitrale est rarement clinique car le souffle systolique est souvent absent. En revanche, il est facilement fait par l'échocardiographie, surtout par voie transœsophagienne. Le support de sauvetage vers le bloc opératoire pour une chirurgie en urgence comprend la ventilation assistée, l'association dobutamine-noradrénaline et une contre-pulsion intra-aortique.

Plus fréquentes, les dysfonctions ischémiques de piliers sont aussi de diagnostic plus difficile car très dépendantes des conditions de charge du ventricule gauche (PA). Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque congestive qui persiste malgré le renforcement du traitement médical et rarement d'un état de choc. L'échocardiographie peut être prise en défaut car elle distingue mal les fuites mitrales

moyennes des fuites importantes dans ce contexte de ventricule gauche altéré avec pressions télédiastoliques élevées en diastole et une instabilité de la pression artérielle. C'est habituellement sur la base d'un faisceau d'arguments que le diagnostic est retenu.

Ces patients peuvent souvent être stabilisés par une CPIAB et des vasodilatateurs et leur état s'améliore progressivement avec la récupération de la fonction ventriculaire gauche après la reperfusion. Ils sont rarement opérés en urgence.

Choc cardiogénique par rupture du septum interventriculaire

Les ruptures du septum interventriculaire sont devenues exceptionnelles, de l'ordre de 0,2 % des infarctus. Cette communication interventriculaire (CIV) autorise un shunt du ventricule gauche vers le ventricule droit. Le débit de ce shunt conditionne la rapidité de l'évolution vers le choc cardiogénique et, sans chirurgie correctrice, le décès. Le diagnostic est souvent facile devant la récidive de la douleur thoracique et la découverte d'un souffle très fort, irradiant dans toute l'aire cardiaque et présente même quand la pression artérielle est très basse. Le diagnostic repose sur l'échocardiographie.

Ces patients sont améliorés, transitoirement, par les vasodilatateurs et la CPIAB. Le traitement est une urgence chirurgicale avec une survie hospitalière pour les patients opérés de 40 % en l'absence de choc. Un choc cardiogénique en lien avec une CIV est souvent considéré comme une mauvaise indication chirurgicale, d'autant plus que la personne est âgée. Il est possible de fermer ou limiter le shunt par l'implantation percutanée d'une prothèse d'occlusion. La mortalité des patients déjà en choc cardiogénique reste malgré cela de près de 90 %.

Rupture de la paroi libre et épanchement péricardique

La rupture de la paroi libre du ventricule gauche lors d'un infarctus aigu est catastrophique. Elle débute par une douleur thoracique intense puis survient un arrêt cardiocirculatoire avec une dissociation électromécanique. Sous cette forme, elle est au-delà de tout support. Plus rarement, elle se présente comme une tamponnade rapidement progressive. La survenue d'un tel tableau dans la 1re semaine qui suit un infarctus du myocarde doit faire évoquer ce diagnostic et faire explorer l'épanchement par voie chirurgicale. Mais plus souvent, l'épanchement se développe plus lentement, par suffusion à travers la paroi infarcie. Il peut alors être difficile d'identifier l'état de choc. La clinique retrouve des signes d'hypoperfusion périphérique parfois discrets et d'hyperpression veineuse systémique. Les signes échocardiographiques de mauvaise tolérance de l'épanchement avec une oligurie orientent le diagnostic en ce sens. Les modalités du drainage péricardique urgent, percutané ou chirurgical et pour la chirurgie la voie d'abord, sont discutées selon la probabilité d'une rupture, cause de l'épanchement.

Unités dédiées à la prise en charge des douleurs thoraciques aiguës ou *chest pain units*

Sandrine Charpentier

La prise en charge des douleurs thoraciques est un challenge pour les praticiens, qu'ils soient généralistes, urgentistes ou cardiologues. L'objectif est double :

- identifier le plus rapidement possible les patients les plus graves qui nécessitent une prise en charge spécialisée dans les délais les plus brefs ;
- ne pas laisser sortir des patients à risque de complications avec une probabilité d'erreur qui doit rester très faible.

En France, le système de santé a centré la prise en charge des douleurs thoraciques sur :

- une alerte précoce avec des campagnes de communication demandant aux patients d'appeler le Samu-centre 15 en cas de douleur thoracique ;
- une mobilisation rapide d'une équipe préhospitalière médicalisée SMUR en cas de probabilité élevée d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital des patients ;

- une mobilisation rapide des filières de soins adaptées tels que les centres de cardiologie interventionnelle en cas de suspicion de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST +).

Cette filière a montré d'excellents résultats avec une diminution de la morbimortalité des infarctus du myocarde en France et permet de répondre au premier objectif d'identification des patients plus graves [282].

Force est de constater que les patients présentant une douleur thoracique ne sont pas tous pris en charge par une équipe SMUR. Une grande partie d'entre eux passent par les structures des urgences soit parce qu'ils s'y rendent directement, soit parce qu'ils ont été évalués à faible probabilité de SCA par les régulateurs du Samu-centre 15.

Dans une étude réalisée en 2013, nous avons évalué l'épidémiologie et la prise en charge du système d'urgence français un jour donné [283]. Ont été inclus 1 339 patients présentant une douleur thoracique, 537 régulés par le Samu, 187 pris en charge en SMUR et 615 par les structures des urgences. Cette étude a montré que la prise en charge diagnostique était majoritairement orientée vers l'identification d'un SCA. Toutefois, le diagnostic de SCA ne représentait que 16 % (dont 4,5 % de SCA ST +) des douleurs thoraciques régulées, 25 % (dont 10 % de SCA ST +) des douleurs prises en charge en SMUR et 10 % (dont 2 % de SCA ST +) de celles prises en charge par les structures des urgences. Les autres diagnostics pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients étaient encore plus faibles et la majeure partie des patients avaient des douleurs thoraciques étiquetées comme indéterminées ou neuro-musculo-squelettiques.

Concept

Les structures des urgences sont confrontées à un nombre important de patients consultant pour des douleurs thoraciques : estimées à 15 millions en Europe, elles représentent entre 5 et 15 % des passages aux structures des urgences en France. L'enjeu est de minimiser le risque de sous-diagnostic et de faire sortir par erreur un patient avec authentique SCA. Ce risque d'erreur, estimé entre 2 et 5 %, augmente la morbimortalité des patients [284].

Pour répondre à cette exigence d'efficacité/sécurité, les pays anglo-saxons ont mis en place depuis les années quatre-vingt des unités de douleurs thoraciques ou *Chest Pain Units* (CPU) [285]. Les CPU avaient pour objectif désengorger les unités de soins intensifs cardiologiques qui étaient embolisées par des patients à faible risque de SCA et d'améliorer l'efficience par rapport à une prise en charge dans les structures des urgences [286]. D'autres CPU se sont mises en place en Europe et en particulier en Allemagne [287]. Étonnamment en France, très peu de CPU ont été créées [288]. Une position des urgentistes français contre ces CPU a même été publiée [289]. Toutefois, les auteurs opposaient le système préhospitalier français très efficient aux CPU. Il est certain que la filière préhospitalière ne doit pas être remise en cause mais un système complémentaire pour les patients dits à faible risque a toute sa place dans la prise en charge de ces douleurs thoraciques et pour mettre en place des stratégies permettant d'exclure un SCA avec moins de 2 % d'erreur.

Intérêt et évaluation

Les CPU ont bénéficié de nombreuses études. En Angleterre, elles ont montré une sécurité importante [290]. Des études randomisées ont comparé la prise en charge habituelle des patients à celle d'une CPU et montré une réduction des patients admis en unité de soins intensifs de façon non appropriée et une diminution des patients renvoyés par erreur à domicile avec une diminution des coûts [287, 291, 292]. Une meilleure adhésion aux protocoles a été montrée en Allemagne [293]. La satisfaction des patients a été également évaluée en faveur des CPU [294]. La seule étude publiée en France (en 2009) concerne une CPU localisée dans un service de cardiologie [288]. De ce fait, la prévalence de SCA (> 27 %) était très différente de celle retrouvée dans une structure des urgences.

Suite à ces différentes études, l'Allemagne, dès 2008, a établi un processus de certification des CPU. En 2015, 225 CPU allemandes étaient certifiées et 139 étaient en cours de re-certification après une période de 3 ans [295]. Ces procédures se sont accompagnées de la mise en place d'un registre national permettant une évaluation permanente de ces unités.

Plusieurs recommandations ont été faites concernant les conditions pour certifier une CPU. Établies en 2008, elles ont été revues en 2015 [295]. Les éléments pris en compte sont :

- l'aménagement spatial ;
- l'équipement technique ;

- les stratégies diagnostiques ;
- les traitements ;
- les algorithmes pour les patients suspects de SCA et à bas risque ;
- les collaborations ;
- la formation.
- l'organisation managériale.
- la procédure de certification.

En 2017, le groupe de l'*Acute Cardiovascular Care* (ACC) appartenant à la Société européenne de cardiologie a proposé des principes d'organisation d'une CPU dans un *position paper* [296] dont nous reprenons les propositions ici. Les critères proposés par l'ACC sont présentés dans le tableau 5.28.

Tableau 5.28

Organisation d'une *Chest Pain Unit* (CPU).

	Critères standards	Critères avancés
Responsable	Cardiologue	Cardiologue
Personnel médical 7 jours/7	Médecin ou interne sous la responsabilité du cardiologue	Spécialiste
Infirmière	Présence permanente dédiée à la CPU, les SU, les soins intensifs de cardiologie	Présence permanente dédiée à la CPU
	1 pour 4 lits	1 pour 4 lits
Formation	1 fois/an par personne	2 fois/an par personne
Évaluation qualité	Oui	Oui + registres
Localisation	Intégration dans les structures des urgences avec des lits spécifiques disponibles	Structure séparée des urgences
Capacitaire	2 à 4 lits monitorés 7 jours/7 24 heures/24	Au moins 4 lits monitorés 7 jours/7 24 heures/24
Cardiologie interventionnelle	Disponible dans l'hôpital 7 jours/7 24 heures/24 ou avec un protocole prédéfini avec un centre de cardiologie interventionnelle	Disponible dans l'hôpital 7 jours/7 24 heures/24

SU : service d'urgences.

D'après [296[1]].

Critères d'admission et organisation

Les CPU doivent être réservées aux patients à faible risque. Cela exclut les patients qui ont d'emblée des critères de très haut risque ou de haut risque [297] :

- instabilité hémodynamique ou choc cardiogénique ;
- récidive ou persistance angineuse malgré un traitement antiangineux ;
- troubles du rythme graves ou ACR ;
- complication mécanique ;
- insuffisance cardiaque avec angor réfractaire ou modification du ST ;
- modification dynamique du segment ST ou onde T en particulier avec des épisodes de sus-décalage ;

- élévation de la troponine initiale ;
- modification du segment ST à l'admission.

Ces patients à faible risque doivent bénéficier d'une stratégie accélérée avec des ECG itératifs, des cinétiques de troponine et une échographie pour éliminer un diagnostic différentiel de SCA.

Les auteurs préconisent d'utiliser des scores diagnostiques. Le score HEART est celui qui est recommandé [298].

La CPU doit être positionnée soit à proximité d'une structure des urgences, soit directement intégrée dans une structure des urgences. En France, les CPU pourraient être positionnées dans les unités d'hospitalisation de courte durée mais avec une organisation bien spécifique et différenciée.

Il est préconisé que ces unités soient sous la responsabilité d'un cardiologue ou sous la responsabilité conjointe cardiologue – urgentiste avec une collaboration importante entre les deux spécialités.

Concernant le personnel, il est préconisé comme en Allemagne, 1 infirmière pour 4 lits. Ces lits, s'ils sont intégrés aux structures des urgences, peuvent aller de 2 à 4 en fonction de l'activité, et à 4 s'ils sont à proximité des urgences. La Société allemande préconise un lit supplémentaire pour 50 000 habitants [295].

Cette organisation doit d'accompagner de formation régulière du personnel médical et paramédical intégrant l'interprétation des tests diagnostiques et une évaluation qualité.

Outils diagnostiques et de surveillance

Les CPU doivent bénéficier d'outils diagnostiques disponibles 7 jours/7 24 heures/24. L'ensemble des outils est résumé dans le tableau 5.29. Les lits doivent être monitorés avec un enregistrement continu de l'activité cardiaque, de la pression artérielle et de l'oxymétrie. Un électrocardiographe est indispensable avec la réalisation itérative d'ECG 17 dérivations (12 dérivations + V3R V4R + V7 V8 V9).

Tableau 5.29

Équipements d'une *Chest Pain Unit* (CPU).

	Critères standards	Critères avancés
ECG	Oui (à réaliser dans les 10 minutes après l'admission)	Oui (à réaliser dans les 10 minutes après l'admission)
Monitorage du rythme cardiaque	Oui	Oui
Monitorage de la pression artérielle	Non invasif	Non invasif
Oxymétrie pulsée	Oui	Oui
Radiographie thoracique	Disponible dans les 30 minutes	Disponible dans les 30 minutes
Échographie transthoracique	Disponible dans les 30 minutes	Sur place
Matériel de réanimation incluant un défibrillateur et un entraînement électrosystolique externe	Oui	Oui
Laboratoire	24 heures/24 avec disponibilité des résultats dans les 90 minutes (*test point of care option*)	24 heures/24 avec disponibilité des résultats dans les 60 minutes
Biomarqueurs cardiaques	Cinétique de troponine T ou I BNP/NT-proBNP	Cinétique de troponine T ou I de haute sensibilité BNP/NT-proBNP
Biomarqueurs standards (ionogramme, créatininémie, enzymes cardiaques, D-dimères)	Oui	Oui
Gazométrie	Disponible dans les 15 minutes	Intégré dans la CPU
Moniteur de transport	Disponible dans les 30 minutes	Présent dans la CPU
Ventilation non invasive	Disponible dans les 30 minutes	Présent dans la CPU
Respirateur de transport	Disponible dans les 30 minutes	Présent dans la CPU

BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; NT-proBNP : *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*.

D'après [296 [2]].

Concernant les biomarqueurs cardiaques, les troponines de haute sensibilité doivent être utilisées comme recommandé aujourd'hui par la Société européenne de cardiologie. L'algorithme recommandé est H0-H3 mais un 3^{e} dosage doit être réalisé en cas de forte suspicion de SCA [297]. L'algorithme H0/H1 nécessite encore des investigations complémentaires.

Concernant l'imagerie, l'accès à une radiographie pulmonaire à la recherche d'un diagnostic différentiel doit être possible dans les 30 minutes. L'échocardiographie transthoracique doit également être accessible

dans les 30 minutes. Son intérêt est à la fois pronostique pour stratifier le risque en éliminant une atteinte de la paroi myocardique et diagnostique pour rechercher un diagnostic différentiel.

Concernant l'évaluation des risques, l'ACC préconise de stratifier le risque ischémique et hémorragique des patients en utilisant les scores de GRACE et le score CRUSADE afin d'identifier les patients à bas risque ischémique et hémorragique. Les tests non invasifs, épreuve d'effort, épreuve de stress, corotomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique sont à réaliser soit avant la sortie du patient, soit dans des délais raisonnables après la sortie sous réserve que le patient n'ait plus de douleur, aucune anomalie ECG et pas d'élévation de troponine. Un rendez-vous doit être donné avant la sortie.

La prise en charge thérapeutique doit être formalisée par des protocoles établis conjointement entre cardiologues et urgentistes et conformes aux recommandations.

Choix de la technique de revascularisation en urgence dans les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST

Mohamed Chettibi

La maladie coronaire est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. Cet état de fait a entraîné plus de 30 ans d'efforts de la communauté médicale, dans le traitement et l'organisation de réseau de soins dédiés à la maladie coronaire aiguë. De nombreux résultats issus de divers essais cliniques et de méta-analyses ont permis d'établir et d'affiner les différentes stratégies thérapeutiques des syndromes coronariens aigus (SCA). En conséquence de cet effort, nous assistons actuellement à une diminution de la mortalité [299].

Les patients atteints de SCA peuvent être divisés en trois entités :

- l'angine de poitrine instable ;
- le SCA sans sus décalage du segment ST ;
- le SCA avec sus décalage du segment ST : « SCA ST + ».

Les SCA ST + sont en rapport dans la grande majorité des cas à une occlusion coronaire totale, occasionnée par la rupture ou l'érosion d'une plaque athéromateuse et la formation d'un thrombus fibrinoplaquettaire. La précocité du diagnostic clinique et plus encore celle de la recanalisation coronaire conditionnent le pronostic de ces patients.

Diagnostic

Il doit être le plus précoce possible. Il repose uniquement sur la clinique (l'interrogatoire) et l'électrocardiogramme. Il existe ainsi deux délais importants avant le diagnostic :

- le délai lié au patient ou temps de décision du patient (temps douleur – appel au Samu, douleur – consultation) ;
- le délai lié au système d'urgence déclenché après l'alerte du patient.

Le délai d'alerte du patient est une période critique où un grand nombre de morts subites surviennent, constituant la principale cause de décès précoces au cours des SCA ST + [300].

Quand un SCA ST + est suspecté, un ECG avec au moins 12 dérivations doit être fait et interprété le plus vite possible. La Société européenne de cardiologie (ESC) recommande un délai maximal de 10 minutes entre le premier contact médical et l'ECG dit qualifiant et ce, quel que soit le lieu où ce dernier est réalisé en préhospitalier (Samu, cabinet de ville) ou en hospitalier au service d'urgence [301].

Moyens de recanalisation myocardique

Les patients ayant une suspicion clinique de SCA ST + à l'ECG qualifiant doivent bénéficier le plus vite possible d'un traitement de recanalisation myocardique.

La thérapie fibrinolytique médicamenteuse, la désobstruction coronaire mécanique par angioplastie et le pontage coronaire sont les modalités de recanalisation actuellement disponibles. Ces options thérapeutiques sont largement étudiées.

La pharmacothérapie adjuvante à ces options de revascularisation n'est pas traitée ici (*cf. supra* Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage persistant du segment ST).

Fibrinolyse médicamenteuse

Les agents fibrinolytiques entraînent la dégradation de la fibrine et la dissolution du thrombus après activation du plasminogène en plasmine. La plasmine activée lyse le caillot en détruisant plus ou moins sélectivement la fibrine. Quatre agents fibrinolytiques ont l'AMM dans le traitement des SCA ST + :

- la streptokinase, qui est un agent non spécifique de la fibrine et peut provoquer des réactions antigéniques ;
- les agents spécifiques de la fibrine (la ténectéplase, la rétaplase et l'altéplase), préférés. La ténectéplase est l'agent le plus fibrino-spécifique, son administration en bolus intraveineux unique facilite l'usage en préhospitalier, aucun des agents fibrino-spécifiques n'est antigénique.

La fibrinolyse médicamenteuse réduit la morbimortalité lorsqu'elle est administrée dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes. Le bénéfice de ce type de recanalisation est maximal dans la 1re heure après le début de la douleur ; la thrombolyse permet ainsi de sauver jusqu'à 80 vies pour 1 000 patients traités.

Ce bénéfice décroît rapidement par la suite avec le temps, surtout après la 3e heure du début des symptômes, d'où le concept de *golden hour* évoqué par Boersma (fig. 5.64) [302].

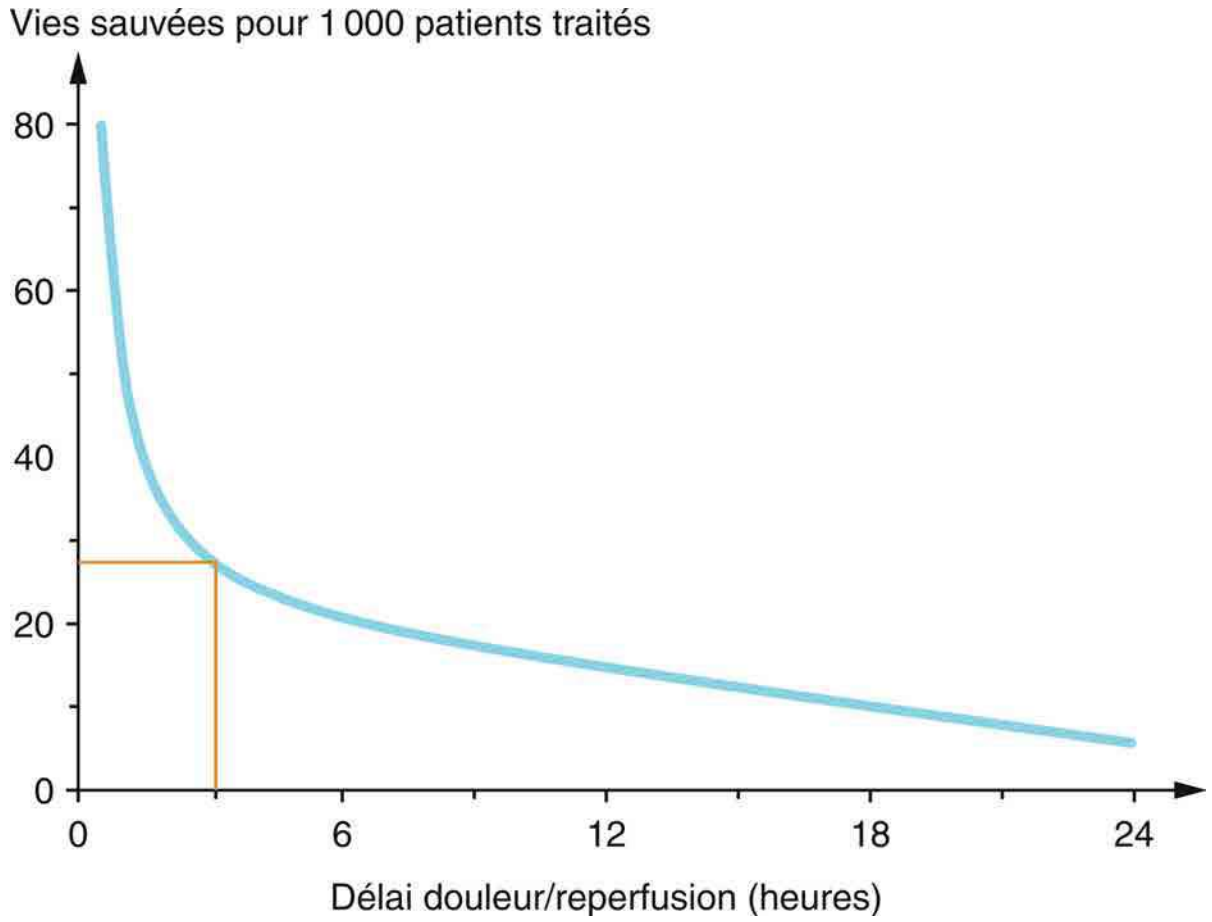


FIG. 5.64 Bénéfice de la recanalisation précoce par thrombose. D'après [302].

La précocité de sa mise en œuvre est donc déterminante ; la fibrinolyse dite « préhospitalière » a démontré son intérêt dans l'essai français CAPTIM (*Comparison of Angioplastie and Pre-hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*) publié en 2003 avec 840 patients inclus pris en charge par des équipes du SMUR dans les 6 premières heures de l'infarctus du myocarde [303]. Du fait des résultats de CAPTIM et des résultats plus récents de l'essai STREAM [304], l'ESC recommande, dans le cas où cette stratégie de recanalisation est choisie, l'injection du bolus de fibrinolytiques dans un délai inférieur à 10 minutes après le diagnostic du SCA ST + [301-304].

Le principal atout de la fibrinolyse est donc sa disponibilité immédiate et sa facilité d'utilisation. Elle présente néanmoins deux inconvénients majeurs :

- le premier est son efficacité non optimale. En effet, le taux de perméabilité de l'artère coupable avec des agents fibrino-spécifiques n'excède pas les 85 %. Les patients bénéficiant de cette stratégie de recanalisation doivent donc systématiquement être orientés vers des structures disposant d'une salle de coronarographie afin de pouvoir bénéficier d'une angioplastie [301]. Celle-ci doit être réalisée de manière urgente, « angioplastie de sauvetage » dans le cas de patients avec instabilité hémodynamique, rythmique et ischémique, ou bien dans le cas de patients stables mais avec des signes indirects d'échec de reperfusion (persistance de la symptomatologie avec absence de résolution du sus-décalage du segment ST > 50 % à 90 minutes post-thrombolyse).

Une « angioplastie complémentaire » de la lésion coupable doit également être effectuée dans le cas des patients stables avec critères indirects de thrombolyse réussie (disparition de la douleur avec régression du sus-décalage du segment ST > 50 %), du fait du risque non négligeable de réocclusion de l'artère coupable dans les premiers jours après l'événement.

Cette stratégie, dite « pharmaco-invasive », a été validée par plusieurs études [303, 304] et méta-analyse, la méta-analyse de Borgia et al. a inclus 2 961 patients de 7 essais randomisés ; une

angioplastie précoce après fibrinolyse réussie réduisait de manière significative le taux de ré-infarctus, de décès et de récidives d'ischémie à 30 jours. Néanmoins, le délai optimal de la coronarographie de contrôle est resté pendant longtemps débattu. À la lumière des nouvelles données d'études randomisées plus récentes, il est actuellement recommandé d'effectuer le contrôle coronarographique 2 à 24 heures après une thrombolyse réussie [301, 303, 304] ;

- le deuxième inconvénient est le risque d'hémorragies, notamment cérébrales. Ce dernier est de l'ordre de 0,5 à 1 %, même en respectant scrupuleusement les contre-indications. Dans l'essai STREAM, le surrisque d'accident intracrânien hémorragique était statistiquement significatif (1 *vs* 0,2 % ; p = 0,04) dans le groupe stratégie pharmaco-invasive. Cependant, ce surrisque ne concernait que la population âgée de plus de 75 ans et cette différence n'existait plus dès lors que la dose de ténectéplase avait été réduite de moitié dans ce groupe de patients. Il n'existait par ailleurs pas de différence significative pour toutes les autres causes d'hémorragie.

Les tableaux 5.30 et 5.31 résument les doses indiquées de thrombolytiques ainsi que leurs contre-indications.

Tableau 5.30

Doses de fibrinolytiques.

Fibrinolytique	Dose
Streptokinase	1.5 MUI en 60-30 minutes IV
Altéplase (tPA)	15 mg bolus IV 0,75 mg/kg IV en 30 minutes (jusqu'à 50 mg) Puis 0,5 mg/kg IV en 60 minutes (jusqu'à 35 mg)
Rétéplase (rPA)	10 UI + 10 UI Bolus IV administrés à 30 minutes d'intervalle
Ténectéplase (tPA)	Bolus IV unique : < 60 kg : 30 mg (6 000 UI) 70-60 kg : 35 mg (7 000 UI) 80-70 kg : 40 mg (8 000 UI) 90-80 kg : 45 mg (9 000 UI) 100 kg : 50 mg (10 000 UI) Diviser la dose par deux chez les patients âgés d'au moins 75 ans

rPA : *recombinant Plasminogen Activator* ; tPA : *tissue Plasminogen Activator*.

Tableau 5.31

Contre-indications de la fibrinolyse.

Absolues	Relatives
– Antécédent d'hémorragie intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral d'origine inconnue, quelle que soit l'ancienneté de l'antécédent – Accident vasculaire cérébral ischémique dans les 6 mois précédents – Néoplasie ou malformation artérioveineuse du système nerveux central – Traumatisme majeur/chirurgie/blessure céphalique dans le mois précédent – Hémorragie gastro-intestinale dans le mois précédent – Trouble de l'hémostase connu – Dissection aortique – Points de ponction non compressibles dans les 24 heures précédentes (ex : biopsie hépatique, ponction lombaire)	– Accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents – Traitement anticoagulant oral – Grossesse ou post-partum de moins d'une semaine – Hypertension artérielle réfractaire (pression artérielle systolique > 180 mmHg et/ou pression artérielle diastolique > 110 mmHg) – Maladie hépatique évoluée – Endocardite infectieuse – Ulcère peptique actif – Manœuvres de réanimation prolongées ou traumatiques

Angioplastie coronaire transluminale (ATL)

La désobstruction mécanique de l'artère responsable du SCA ST + sans traitement thrombolytique au préalable est dite **angioplastie primaire**. Ses principaux avantages sont un taux de recanalisation coronaire en termes de flux TIMI 3 élevé qui dépasse 90 % ; elle permet également de traiter dans le même temps l'occlusion coronaire et la sténose sous-jacente, avec un risque hémorragique significativement plus faible que la thrombolyse.

La première série d'angioplasties coronaires en urgence dans les SCA ST + était publiée en 1984 par Hartzler [305]. Cette série de 41, puis de 78 patients, a combiné l'ATL avec une thrombolyse intracoronaire, l'ATL primaire et l'ATL de sauvetage après échec de thrombolyse. L'angioplastie dans le contexte aigu des SCA ST + a donc commencé à se développer au milieu des années quatre-vingt ; à l'époque essentiellement réservée aux contre-indications de la thrombolyse, elle est devenue depuis une technique de recanalisation sûre et efficace. Elle requiert cependant une logistique lourde et surtout des équipes hautement qualifiées du fait du risque important de *no-reflow* (*cf.* plus loin dans ce chapitre No-reflow après angioplastie : quel risque, quelle protection ?). Lors des deux dernières décennies, d'importantes évolutions ont été réalisées.

Voie d'abord

La voie transradiale est aujourd'hui couramment utilisée dans l'angioplastie coronaire élective ; ses principaux avantages comprennent une réduction des complications hémorragiques, un raccourcissement des durées d'hospitalisation et le confort incontestable pour le patient. Cette approche au cours de l'ATL primaire a été largement étudiée. Dans l'étude RIFLE-STEACS (*Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*), 1 001 patients avec SCA ST + ont été randomisés en deux groupes, voie radiale *vs* voie fémorale. Le critère d'évaluation primaire qui était composite (décès, ré-infarctus, AVC ou saignement majeur) à 30 jours s'est produit dans 13,6 % dans le groupe voie radiale et 21,0 % dans le groupe voie fémorale (p = 0,003). L'accès radial était associé à des taux significativement plus faibles de décès d'origine cardiaque (5,2 *vs* 9,2 % ; p = 0,020), de saignement (7,8 *vs* 12,2 % ; p = 0,026) et un séjour hospitalier plus court. De nombreux autres essais randomisés ont confirmé que la voie transradiale était à la fois sûre et efficace avec surtout une réduction significative des complications au point de ponction [301].

Certaines inquiétudes ont été évoquées, au sujet du temps de procédure plus long et d'une augmentation du temps d'exposition au rayonnement. Ceci est principalement limité aux centres de faibles volumes et aux opérateurs peu expérimentés.

Thrombectomie

Théoriquement, la thrombectomie serait le meilleur moyen pour rétablir le flux épicardique et empêcher l'embolisation distale. Plusieurs moyens techniques permettant l'extraction mécanique du thrombus ont ainsi vu le jour. Cependant, les essais cliniques ont été largement négatifs, sans effet sur la perfusion myocardique ni sur la taille finale de la nécrose.

Il y a eu un regain d'intérêt pour la thrombectomie mais avec des systèmes d'aspiration, ceci après la publication de l'étude TAPAS : 1 071 patients randomisés en deux groupes, thromboaspiration ou ATL conventionnelle avant la coronarographie. La thromboaspiration a permis l'amélioration de la perfusion avec un effet sur la mortalité après un an de suivi (décès : 3,6 *vs* 6,7 % ; p = 0,02).

Deux grands essais randomisés et multicentriques, regroupant un grand nombre de patients étaient quant à eux négatifs ; dans l'essai TASTE, avec plus de 7 000 patients, le taux d'événements composites était de 2,8 % dans le bras thromboaspiration systématique contre 3,0 % dans le bras ATL primaire conventionnelle (p = 0,63). Dans l'essai TOTAL, avec 10 732 patients, la thromboaspiration systématique n'a pas abaissé le taux de décès d'origine cardiovasculaire, de ré-infarctus ou chocs cardiogéniques avec en plus un surrisque d'AVC (33 patients = 0,7 % dans le groupe thrombectomie *vs* 16 patients = 0,3 % dans le groupe ATL conventionnelle, HR = 2,06 ; IC 95 % : 1,13-3,75 ; p = 0,02).

Du fait de ces résultats et de ceux de la méta-analyse de Jolly [306], la thrombectomie n'est plus recommandée de manière systématique ; cependant, cette dernière reste utile dans certains cas avec charge thrombotique élevée [301].

Stenting coronaire

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du stenting par rapport à l'ATL classique au ballon seul pour réduire les récidives ischémiques, les réocclusions et les resténoses ; la sécurité et l'efficacité des différents types de stents ont de tout temps été un sujet brûlant. Les stents à élution médicamenteuse (DES) ont clairement démontré leur supériorité par rapport aux stents nus (BMS), essentiellement en diminuant le risque de revascularisation répétée du vaisseau cible ; toutefois, les DES de 1re génération ont été associés à un risque accru de thromboses notamment tardives, ce qui a suscité de nombreuses discussions et a soulevé des inquiétudes quant à leur sécurité d'utilisation. Ces dernières années, des stents de nouvelle génération ont vu le jour avec des plateformes modernes qui offrent une meilleure délivrabilité et une meilleure flexibilité, des nouveaux systèmes d'élution de médicament ainsi que des stents avec polymères biodégradables. Les DES de nouvelle génération ont démontré une sécurité supérieure et une efficacité préservée, voire améliorée par rapport aux DES de 1re génération, en particulier en ce qui concerne le risque de thrombose, avec maintien de ces résultats à long terme jusqu'à 5 ans de suivi [307].

Dans la pratique courante, il est assez fréquent d'observer une dégradation du flux, après *stenting* ou après post-dilatation et optimisation de l'angioplastie. Ceci a été retrouvé dans plusieurs essais. La stratégie généralement adoptée pour prévenir la micro-embolisation et la dégradation de flux post-*stenting* est l'implantation directe des stents intracoronaires sans dilatation préalable, « *stenting* direct ». Loubeyre a ainsi démontré la faisabilité de cette technique, en assignant au hasard 206 ATL primaires en deux groupes, stratégie de *stenting* direct *vs* stratégie conventionnelle précédée de prédilatation [308]. La perfusion du tissu myocardique définie par la résolution du segment ST était significativement plus élevée dans le groupe *stenting* direct.

Afin de minimiser ce risque de dégradation de flux, une autre stratégie a été évoquée, celle de différer le *stenting* après obtention d'un flux TIMI 3. Plusieurs petites études ont retrouvé des résultats contradictoires. Deux études récentes plus larges ont été publiées sur le sujet ; l'étude DANISH et l'étude DANAMI 3-DEFER n'ont retrouvé aucun effet clinique de la stratégie *stenting* différée. Le recours systématique à cette approche n'est donc pas recommandé, mais comme pour la thromboaspiration, elle pourrait être utile dans certains cas avec une charge thrombotique très élevée [301].

Angioplastie primaire chez le patient pluritronculaire

L'individualisation d'une atteinte pluritronculaire est fréquente chez les patients présentant un SCA ST + ; elle peut atteindre, voire dépasser 50 %. L'atteinte pluritronculaire est l'un des facteurs prédictifs les plus puissants de mortalité à 1 an. La stratégie thérapeutique de ces patients est restée pendant longtemps très différente, revascularisation isolée de la lésion coupable et traitement médical optimal pour les autres lésions, revascularisation de l'ensemble des lésions pendant la procédure d'angioplastie initiale, revascularisation de l'ensemble des lésions pendant l'hospitalisation ou revascularisation des lésions non coupables différée après l'hospitalisation. Plusieurs études récentes ont comparé revascularisation de l'artère coupable *vs* revascularisation complète des lésions accessibles à l'angioplastie : PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI et COMPARE-ACUTE. Dans ces études où les patients en choc cardiogénique

ont été exclus, les résultats étaient concordants avec un effet bénéfique de la revascularisation complète. Cependant, cet effet bénéfique ne concernait pas la mortalité ; il était surtout lié à la réduction significative des revascularisations ultérieures. Sur la base de ces données, la revascularisation complète des patients multitronculaires est actuellement recommandée, au moins durant l'hospitalisation étant donné que le moment optimal n'a pas été étudié de manière adéquate [301]. Le bon sens clinique couplé à l'expérience de l'opérateur doit cependant permettre d'identifier les patients pouvant tirer bénéfice d'une revascularisation complète immédiate (patient avec état hémodynamique limite, association lésionnelle péjorative, etc.), en prenant en compte la quantité de contraste injecté chez des patients souvent sans bilan biologique préalable.

Recanalisation chirurgicale par pontage coronaire

Avec les différentes évolutions technologiques citées et l'expérience exigée des cardiologues interventionnels, il est devenu rare que l'anatomie coronaire rende le geste d'angioplastie primaire impossible. Le plus souvent, le pontage coronaire est utilisé comme technique adjuvante de revascularisation complète après traitement de la lésion coupable et stabilisation des patients ; ceci est lié aux données des registres qui retrouvent clairement une surmortalité chez les patients opérés le jour de l'événement ou précocement (délai < 3 jours). Le pontage coronaire peut être indiqué chez certains patients qui présentent une anatomie coronaire très complexe avec une large zone d'ischémie myocardique et/ou en choc cardiogénique ; il est surtout recommandé au moment de la réparation chirurgicale, dans le cas de complications mécaniques [301].

Choix du type de recanalisation myocardique

À la phase aiguë d'un SCA ST +, la fenêtre thérapeutique est très courte. L'effet de la recanalisation décroît rapidement avec le temps, la grande majorité des patients ne tire plus grand bénéfice au-delà de la 12^{e} heure après le début de la douleur.

La recanalisation par angioplastie coronaire transluminale primaire a clairement démontré sa supériorité par rapport à la thrombolyse intra-hospitalière dans la méta-analyse de Boersma (fig. 5.65) regroupant 6 903 patients [309] ; l'ATL primaire est supérieure, quel que soit le délai du début des symptômes. La recanalisation par ATL primaire est donc le traitement de choix, à condition que cette dernière puisse être effectuée rapidement. Nallamothu a démontré que pour chaque retard de 10 minutes au-delà de la 62^{e} minute, le bénéfice de l'angioplastie par rapport à la thrombolyse diminue en valeur absolue de 1 % [308].

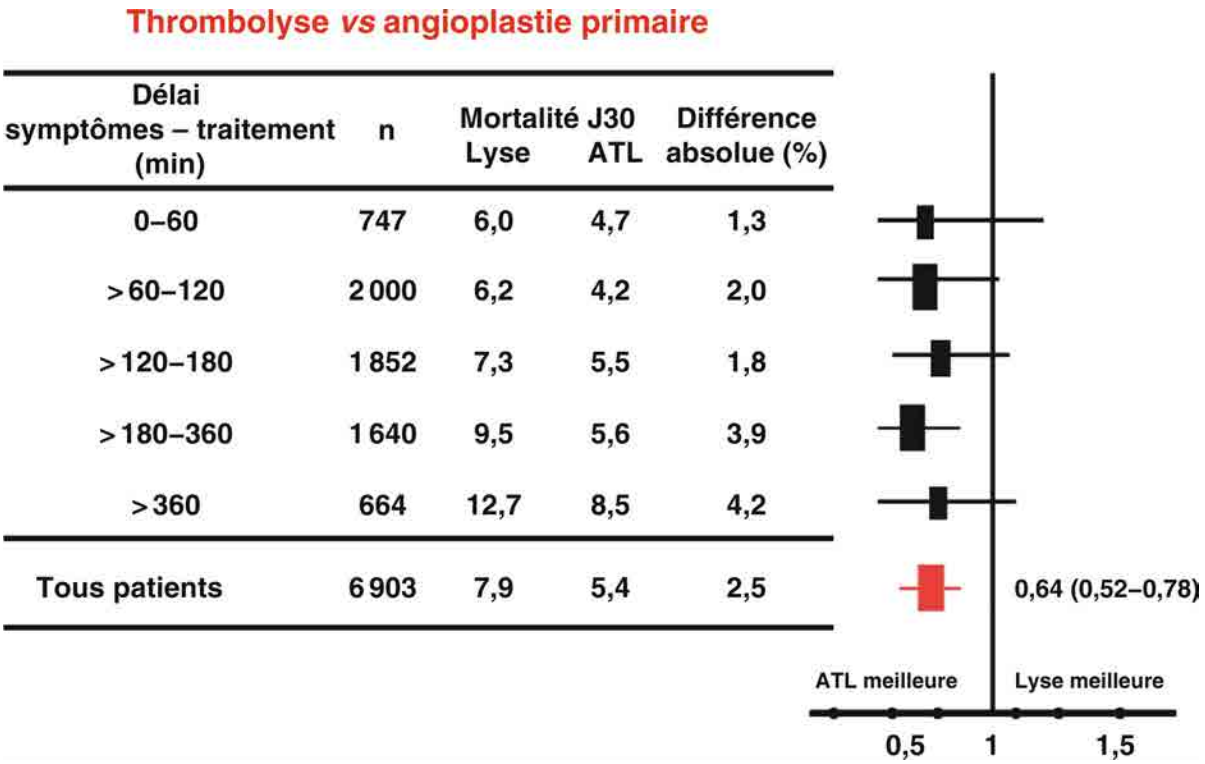


FIG. 5.65 **Bénéfices respectifs de la thrombolyse et de l'angioplastie (ATL) selon le délai.** D'après [309].

L'étude CAPTIM et l'essai STREAM ont montré que la stratégie pharmaco-invasive (thrombolyse préhospitalière suivie d'une angioplastie) et l'ATL primaire sont équivalentes en termes d'efficacité (sur le nombre de décès, de ré-infarctus et de survenue d'AVC) [303, 304].

Ainsi, lors de la prise en charge d'un SCA ST + à la phase aiguë, plus que le moyen de recanalisation, c'est surtout la précocité de sa mise en œuvre qui est déterminante.

L'ATL primaire doit donc être préférée si les délais de sa réalisation sont inférieurs à 120 minutes ou s'il existe une contre-indication à la thrombolyse. Elle doit être réalisée idéalement dans un délai de 60 minutes si le patient est dans un centre disposant d'une salle de coronarographie, ou de 90 minutes chez les patients transférés [301, 310].

Dans le cas où le délai de réalisation de l'ATL primaire est supérieur à 120 minutes et en l'absence de contre-indication à la thrombolyse, la fibrinolyse doit être préférée avec, comme objectif, l'injection du bolus de fibrinolytique dans les 10 minutes après le diagnostic [301, 303, 304].

Le choix du moyen de recanalisation et les délais de prise en charge sont présentés dans la figure 5.66.

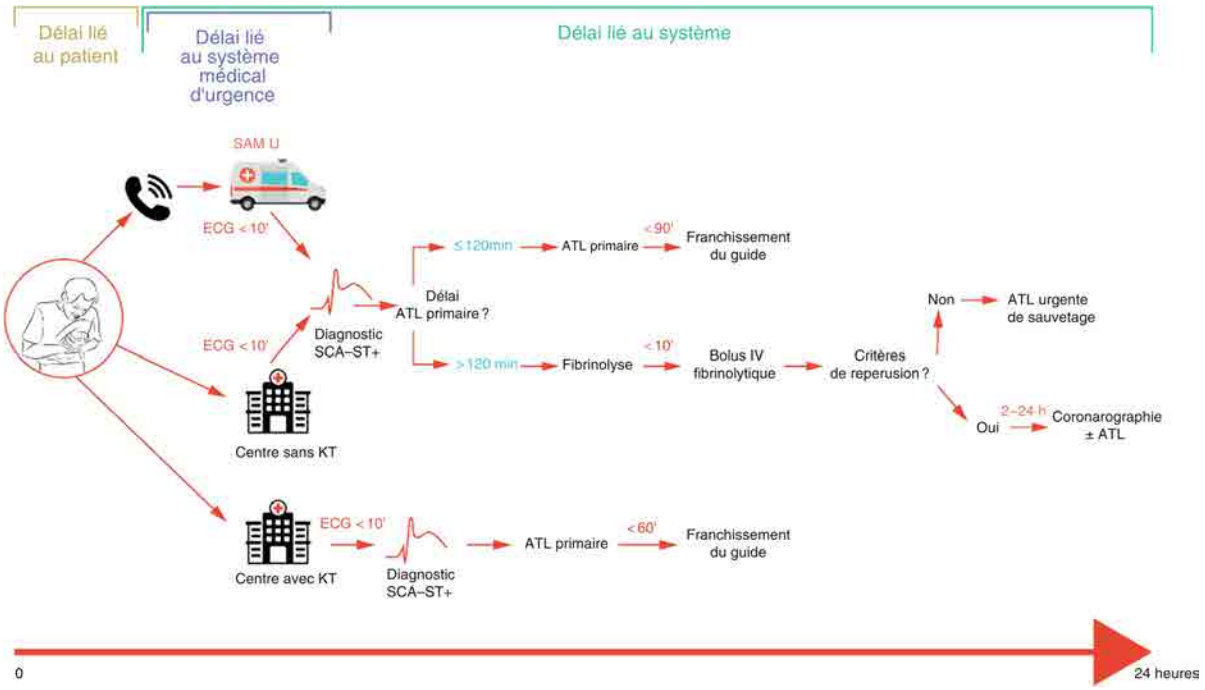


FIG. 5.66 **Choix de revascularisation [311[3]].**
ATL : angioplastie coronaire transluminale ; ECG : électrocardiogramme ; KT : cathétérisme.

Chez les patients avec SCA ST + se présentant au-delà de 12 heures après l'apparition des symptômes, la fibrinolyse n'a plus d'effet bénéfique et serait même délétère ; les données cliniques ont montré que l'ATL primaire systématique chez ces patients asymptomatiques cliniquement stables pourrait être bénéfique jusqu'à 48 heures après l'apparition des symptômes. Au-delà, elle n'a plus aucun effet sur la morbimortalité.

Sur la base de ces données, la coronarographie avec geste de revascularisation reste indiquée chez ces patients de 12 à 48 heures. Au-delà, elle est recommandée uniquement en cas de symptômes, d'instabilité hémodynamique ou d'instabilité rythmique [301].

Conclusion

Le transport rapide et direct des patients vers des centres performants d'angioplastie et la pratique d'une stratégie pharmaco-invasive dans les cas où l'ATL primaire ne peut être réalisée dans les délais ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients. La prise en charge optimale à la phase aiguë d'un SCA ST + reste un défi notamment en termes de délai. Afin de minimiser l'ensemble des délais (liés au patient et liés au système), il est souhaitable d'établir des protocoles régionaux adaptés selon les spécificités locales (présence ou pas de centre performant d'angioplastie, etc.), en impliquant l'ensemble des intervenants (infirmiers, médecins urgentistes, régulateurs et cardiologues, etc.). Il est également nécessaire d'augmenter la connaissance du grand public par des campagnes d'informations répétées sur la façon de reconnaître les symptômes et l'importance d'appeler rapidement les équipes d'urgence.

Recherche de la viabilité myocardique dans les dysfonctions ventriculaires gauches chroniques d'origine ischémique : quel examen pour quel patient ? Quelles conséquences thérapeutiques ?

Pascal Guéret

En dépit des importants progrès réalisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ischémique, la morbidité et la mortalité de cette affection restent élevées. Si l'indication d'une revascularisation est habituellement retenue chez un patient angineux (classe IA dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie), l'attitude à adopter chez un patient dont les symptômes sont dominés par les manifestations d'insuffisance cardiaque, en particulier la dyspnée, doit être discutée au cas par cas. Les résultats de la recherche de viabilité myocardique sont un des éléments importants pris en compte dans la décision thérapeutique.

Le concept de viabilité myocardique

Dans le cadre de l'ischémie myocardique, la présence d'une anomalie segmentaire de contraction du ventricule gauche (akinésie ou hypokinésie sévère) peut schématiquement être la traduction de plusieurs phénomènes distincts. Cela peut correspondre à la cicatrice fibreuse irréversible d'un infarctus du myocarde ancien ou à une dysfonction potentiellement réversible pouvant s'améliorer après revascularisation si les cellules myocardiques dans le cadre de travaux expérimentaux et cliniques regroupent les deux notions de « sidération » et « d'hibernation » myocardique.

Après revascularisation précoce d'un infarctus, il persiste après le rétablissement du flux une anomalie temporaire de contraction, dont l'évolution dépend de la précocité de la réouverture du vaisseau responsable. On parle de « sidération » myocardique. Ce « sauvetage » du muscle myocardique qui se traduit, le plus souvent (en l'absence de *no-reflow*), par une amélioration de la fonction contractile et donc du pronostic, est la justification même de la revascularisation précoce par angioplastie directe ou par thrombolyse.

En cas de dysfonction ventriculaire gauche chronique, les altérations contractiles sont plus diffuses mais potentiellement réversibles après revascularisation si les myocytes sont viables. On parle « d'hibernation » myocardique [312]. La physiopathologie est complexe et associe une hypoperfusion chronique et la répétition d'épisodes de sidération. Dans ce cas, l'intérêt est donc non seulement pronostique mais aussi thérapeutique puisque ce myocarde hibernant peut voir sa fonction améliorée après revascularisation. En pratique clinique, c'est dans ce cas que la recherche de viabilité cellulaire est indiquée.

En effet, chez les patients restant symptomatiques sous traitement médical, la revascularisation contribue à soulager les symptômes et à modifier le pronostic en améliorant la fonction ventriculaire gauche. L'importance et le délai au terme duquel cette amélioration peut être observée sont très variables d'un patient à l'autre et dépendent de nombreux facteurs dont la sévérité et l'ancienneté de l'ischémie myocardique, le caractère plus ou moins complet de la revascularisation mais aussi du degré et de l'étendue des altérations structurelles des cellules myocardiques. Il est donc important de pouvoir détecter le plus précocement possible cette viabilité myocardique avant que les lésions cellulaires soient trop avancées et les dégâts anatomiques devenus irréversibles [313].

Méthodes de détection de la viabilité myocardique

Les différentes méthodes d'imagerie cardiaque non invasive tentent de répondre à la même question, à savoir la présence éventuelle de viabilité cellulaire dans des zones myocardiques dysfonctionnelles mais pour cela, elles empruntent des voies physiopathologiques différentes. En effet, les méthodes isotopiques explorent le métabolisme cellulaire et l'intégrité membranaire, alors que l'échocardiographie de stress recherche une réserve contractile. L'IRM, quant à elle, explore la perfusion myocardique à l'aide d'un agent de contraste (le gadolinium) mais également la réserve contractile si la fonction ventriculaire gauche est étudiée sous dobutamine.

Échocardiographie de stress sous dobutamine

Sur la simple échographie de repos, la mise en évidence d'une paroi myocardique amincie (épaisseur < 6 mm), *a fortiori* d'apparence fibreuse en imagerie, fait soupçonner une plaque cicatricielle de nécrose sans pratiquement aucun potentiel de récupération après revascularisation [314]. La probabilité d'amélioration fonctionnelle après revascularisation est dans ce cas inférieure à 5 % (fig. 5.67). Dans les autres cas où l'épaisseur de la paroi mesurée en diastole est conservée, l'échographie sous dobutamine vise à détecter une amélioration de l'épaississement pariétal qui témoigne d'un potentiel de contraction cellulaire après revascularisation. Le protocole bien standardisé consiste en l'injection initiale par voie intraveineuse de faibles doses de dobutamine (5 à 10 μg/kg/min), dans des limites n'accélérant pas la fréquence cardiaque basale de plus de 10 bpm dans le but de stimuler la réserve contractile. Aux plus fortes doses (jusqu'à 40 μg/

kg/min), il s'agit de la recherche d'une réponse dite « biphasique » (amélioration de la contraction à faible dose traduisant la réserve inotrope suivie d'une détérioration secondaire à une ischémie induite). Ce critère s'est révélé le plus sensible (fig. 5.68).

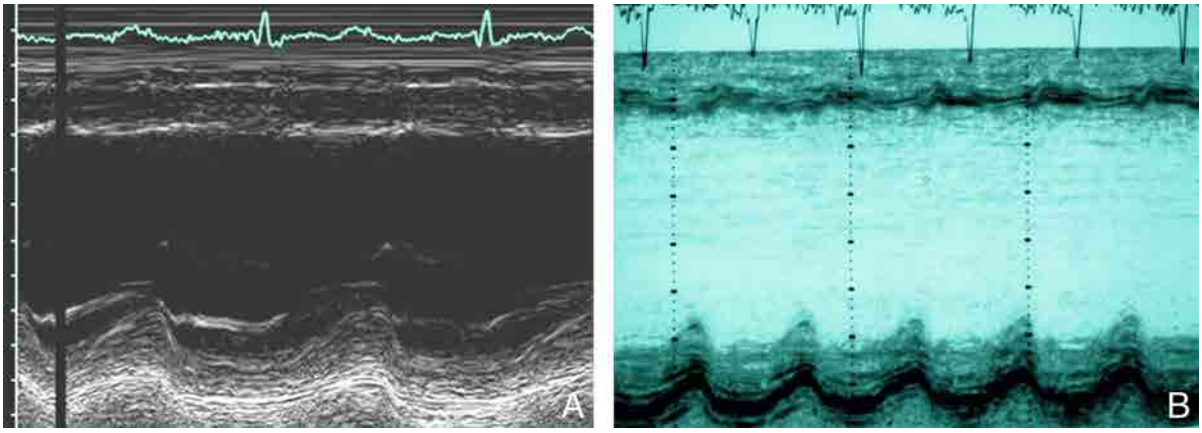


FIG. 5.67 Échocardiographie en mode TM (voie parasternale).
A. Akinésie antérieure avec conservation de l'épaisseur pariétale pouvant inciter à une recherche de viabilité. B. Akinésie dans le même territoire chez un autre patient dont l'épaisseur pariétale est diminuée (avec un aspect de cicatrice fibreuse) rendant illusoire la recherche de viabilité.

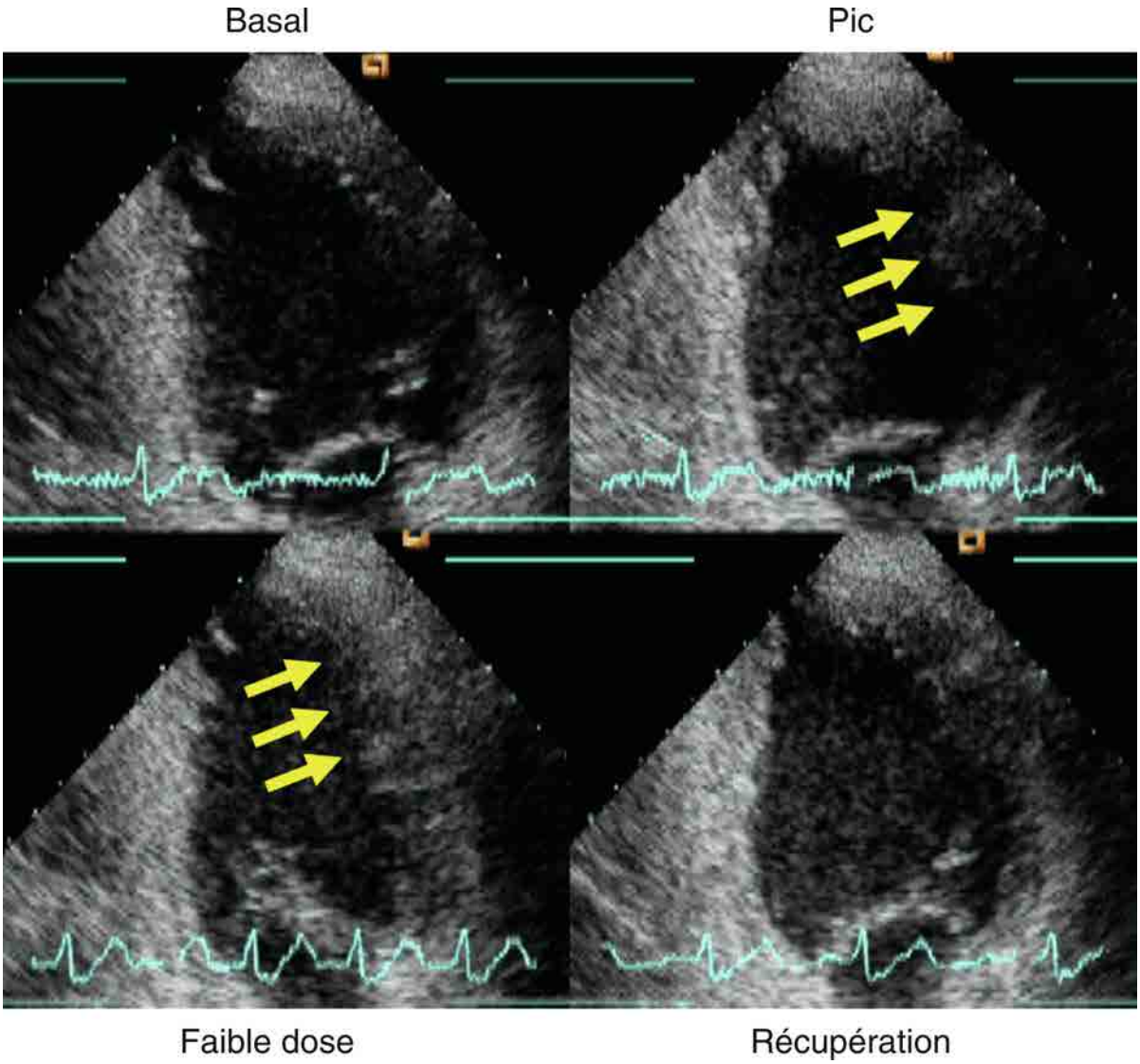


FIG. 5.68 Échocardiographie sous dobutamine (vue apicale 2 cavités).
Par rapport à l'état basal, on note une amélioration de la contraction (augmentation de l'épaississement systolique) à faible dose de dobutamine, puis une détérioration à fortes doses. Il s'agit d'une réponse biphasique. Retour à l'état initial en récupération.

Dans les conditions habituelles de surveillance et de monitorage, la tolérance est bonne, sans effet secondaire notable : une hypotension ou la survenue d'arythmies graves conduisent rarement à l'interruption du test. La performance diagnostique dépend en grande partie de la qualité de l'image sur laquelle les variations d'épaississement systolique du myocarde au cours du test sont évaluées. Chez les patients peu échogènes, l'usage d'un agent de contraste comme le Sonovue®, qui franchit le lit vasculaire pulmonaire avant « d'opacifier » la cavité ventriculaire gauche, est très utile, offrant une meilleure détection de l'écho de l'endocarde et de son déplacement au cours de la systole (fig. 5.69). Le temps tissulaire de pénétration de l'agent de contraste, très intéressant dans son principe pour l'étude de la perfusion, n'est pas exploité en routine car les validations prometteuses effectuées sur des modèles très purs d'ischémie expérimentale chez l'animal se sont heurtées à de nombreuses difficultés chez les patients. L'analyse de l'écho de stress reste actuellement visuelle et les méthodes de quantification comme les indices de déformation myocardique (*strain* systolique) proposées pour améliorer la performance diagnostique de façon reproductible sont peu utilisées en routine.

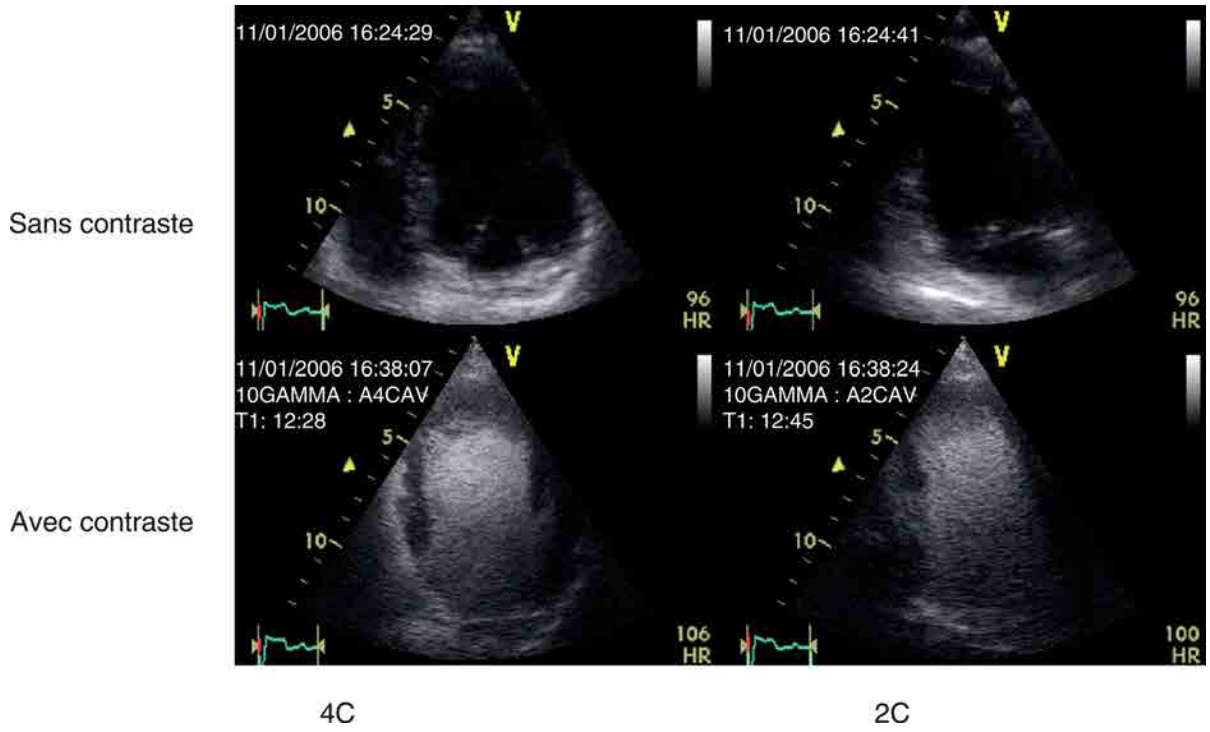


FIG. 5.69 **Échocardiographie sous dobutamine.**
Injection d'un agent de contraste (Sonovue®) permettant une meilleure visualisation de l'endocarde.

Scintigraphie

Les principaux traceurs utilisés sont d'une part le thallium 201, qui est analogue du potassium et dont la fixation est proportionnelle au débit sanguin régional mais qui nécessite l'intégrité de la membrane cellulaire pour faciliter son transport, et d'autre part le technétium 99 (Sestamibi ou Tétrofosmin) évaluant la perfusion, l'intégrité membranaire et la fonction mitochondriale. Ce marqueur est actuellement plus utilisé que le thallium en raison de son caractère beaucoup moins irradiant. Pour l'étude de la viabilité myocardique, les séquences repos/redistribution 4 heures plus tard sont très performantes avec une bonne valeur diagnostique (fig. 5.70). La synchronisation sur l'électrocardiogramme des images recueillies avec le technétium permet l'évaluation simultanée de la perfusion et de la fonction contractile qualitative et quantitative (calcul des volumes et de la fraction d'éjection ventriculaires gauches). En termes de seuil, le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité se situe à 50 % pour la fixation maximum du traceur sur une étendue intéressant au moins 60 % du myocarde.

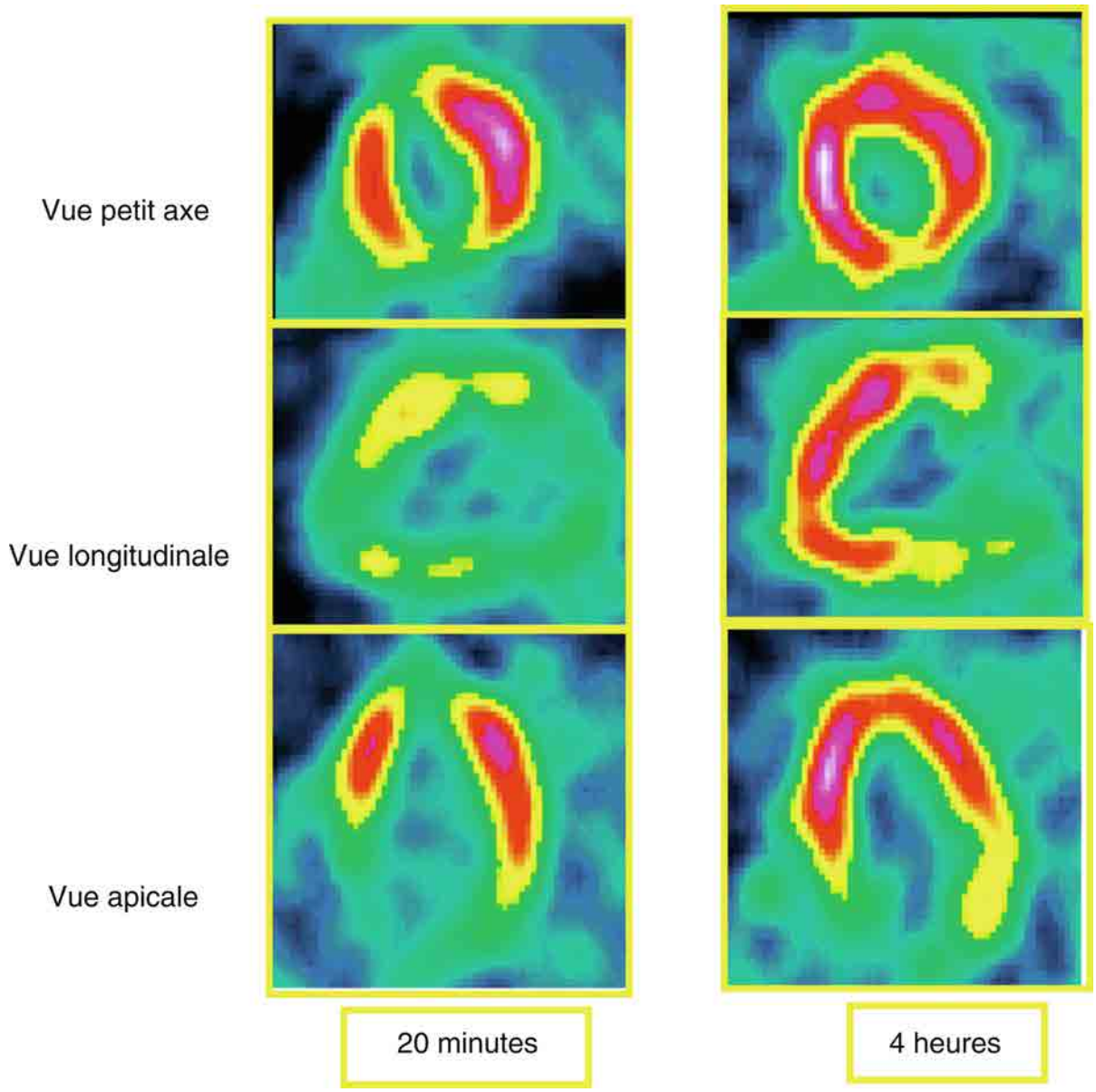


FIG. 5.70 **Viabilité myocardique en scintigraphie.**
Large déficit de perfusion dans le territoire inférolatéral se corrigeant lors de la redistribution.

Tomographie à émission de positons (TEP)

Cette technique permet d'étudier simultanément la perfusion myocardique et le métabolisme cellulaire. Habituellement, l'utilisation du glucose par la cellule est évaluée par l'analogue ^{18}F-FDG et comparée à la perfusion régionale analysée par différents marqueurs (^{13}N-ammonium, rubidium 82, eau marquée à l'O_2 15). Un métabolisme conservé et une perfusion normale ou bien une perfusion diminuée mais une captation normale voire augmentée du glucose (aspect de *mismatch*) sont en faveur de la présence de viabilité. En revanche, l'altération conjointe de la perfusion et du métabolisme est en faveur d'un tissu cicatriciel sans possibilité de récupération. La TEP a été un temps considérée comme la méthode de référence en raison de son approche simultanée et complémentaire des deux fonctions de perfusion et de métabolisme, ainsi que de la possibilité de quantifier les résultats. Cependant, les bonnes performances diagnostiques de la scintigraphie et de l'échocardiographie de stress et, plus récemment celles de l'IRM, l'ont maintenant reléguée au second plan dans l'usage quotidien.

IRM

Comme en échocardiographie, la simple évaluation initiale de l'épaisseur pariétale en diastole peut orienter vers l'utilité d'une étude plus détaillée de viabilité. En effet, lorsque la paroi apparaît amincie (épaisseur < 6 mm) et akinétique, les chances de viabilité myocardique résiduelle sont extrêmement faibles. Dans les autres cas, une étude plus approfondie est justifiée, soit en recherchant un rehaussement myocardique tardif après injection de gadolinium reflétant les anomalies de perfusion, soit en pratiquant une IRM de stress sous dobutamine étudiant la réserve contractile du myocarde.

La présence d'un aspect de rehaussement tardif après injection de gadolinium correspond aux zones myocardiques nécrosées cicatricielles et non viables. L'excellente résolution spatiale de l'IRM permet de préciser la nature plus ou moins transmurale de cette séquelle (fig. 5.71). En effet, il existe une relation entre cette transmuralité et les chances d'amélioration de la fonction régionale après revascularisation [315] : un rehaussement tardif limité (inférieur à 25 % de l'épaisseur myocardique) est associé à près de 80 % de chances d'amélioration de la contraction et, à l'inverse, un aspect cicatriciel étendu (> 50 %) est habituellement synonyme de l'absence de viabilité (moins 10 % de chances d'amélioration). Il est plus difficile de trancher dans les cas intermédiaires (25 à 50 % de transmuralité du rehaussement tardif) et chez ces patients, l'IRM de stress sous dobutamine peut être proposée, à la recherche d'une réserve contractile selon le même principe qu'en échocardiographie, avec comme avantage une excellente qualité d'image chez tous les patients et une très bonne résolution spatiale, mais comme inconvénient une disponibilité moindre de l'appareillage et surtout un déroulement de l'examen rendu un peu plus complexe dans l'environnement du puissant champ magnétique.

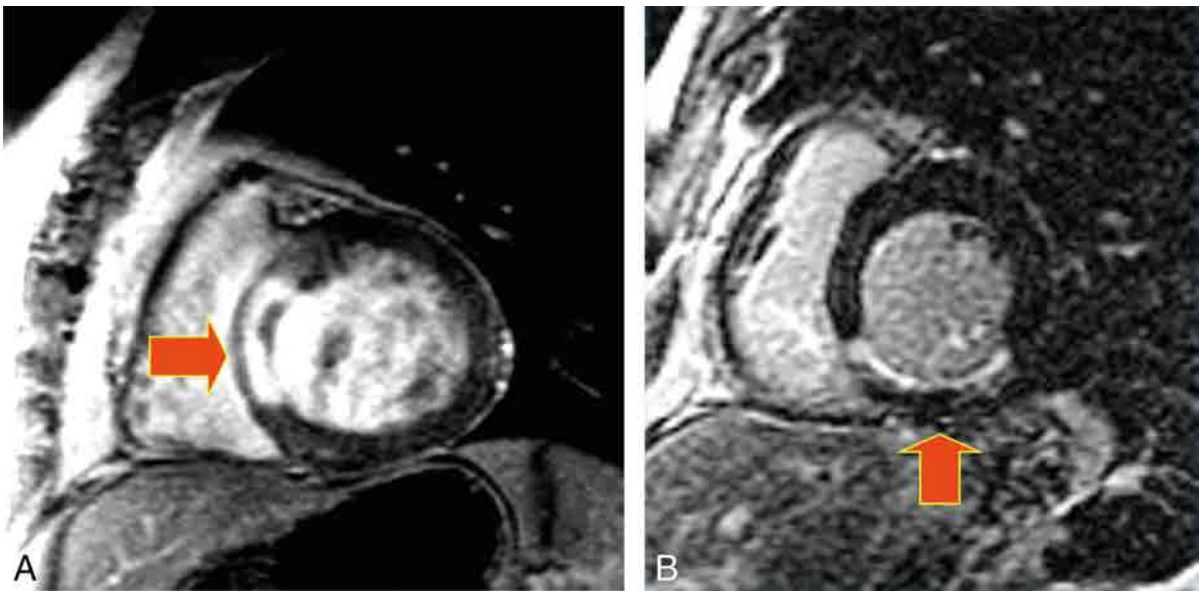


FIG. 5.71 IRM avec rehaussement tardif du gadolinium en cas d'infarctus transmural antérieur et d'infarctus non transmural inférieur : coupes petit axe.
A. Infarctus antérieur transmural. B. Infarctus inférieur sous-endocardique.

Quelle méthode choisir en pratique ?

Plusieurs études de validation ont comparé la performance diagnostique de ces techniques entre elles, en particulier les méthodes isotopiques et l'échocardiographie. Globalement mais avec quelques nuances, la performance diagnostique de ces méthodes est comparable, bien qu'elles empruntent des voies physiopathologiques différentes [316]. Cependant, il faut noter que l'échocardiographie est tout de même moins sensible (84 *vs* 90 %) que la scintigraphie mais plus spécifique (81 *vs* 54 %). Plusieurs explications peuvent rendre compte de ces différences : les zones considérées comme viables avec les méthodes isotopiques peuvent contenir des îlots cellulaires en trop petit nombre pour améliorer la contraction ou surtout localisés dans les couches sous-épicardiques qui n'ont pas de réserve inotrope exploitable efficace en termes d'épaississement myocardique après revascularisation. Par ailleurs, la préservation du métabolisme

énergétique et de l'intégrité de la membrane cellulaire étudiée en scintigraphie ne signifie pas toujours que le potentiel contractile est conservé.

Le tableau 5.32 résume les avantages et les limites respectives de ces techniques. Le choix de l'examen le mieux adapté tient compte de plusieurs paramètres dont l'accessibilité de l'appareillage, l'expérience de l'opérateur ou de l'équipe qui réalise l'examen, son coût mais également du patient lui-même en termes de contre-indications à certaines méthodes d'investigation.

Tableau 5.32

Comparaison des différentes techniques de détection de la viabilité myocardique.

Paramètre	Scintigraphie	Échographie sous dobutamine	IRM
Physiopathologie	Intégrité membranaire Métabolisme	Réserve inotrope	Altérations cellulaires Réserve inotrope
Épaisseur pariétale	0	+	++
Transmuralité	0	0	++
Atteinte pluritronculaire	+	+	++
Limites	Obésité (> 110 kg)	Arythmies Échogénicité Sténose du tronc	Prothèses Claustrophobie Arythmies (IRM stress)
Accessibilité	+	++	+
Coût (€)*	319 (1er passage) 472 (2e passage)	160 + 92 (Sonovue®)	85 + 220 (forfait technique)

* Remboursement en 2018.

Il est difficile d'adopter un organigramme décisionnel trop strict quant au choix de la méthode. Celui qui est proposé figure 5.72 n'est qu'un guide assez schématique destiné au clinicien. Actuellement, le choix initial se fait entre l'échocardiographie de stress et la scintigraphie, en fonction des caractéristiques du patient, de l'expertise locale, des délais de rendez-vous. Essentiellement pour des raisons de disponibilité, l'IRM est actuellement un examen de 2e intention et est plutôt réservée aux cas pour lesquels la réponse à la question posée est incomplète ou soumise à caution.

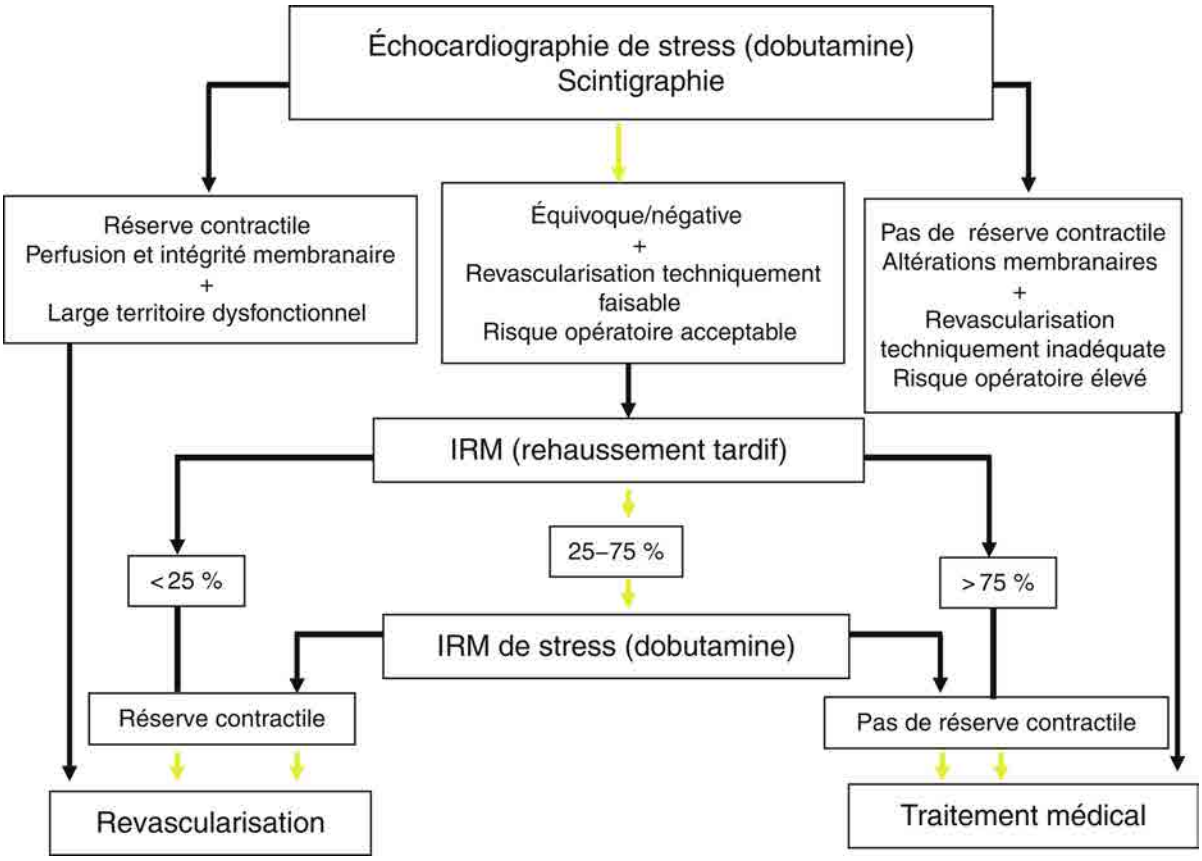


FIG. 5.72 **Arbre décisionnel pour la recherche de viabilité.** Proposé par les Dr M.-C. Malergue et C. Chauvel.

Quelle que soit la méthode utilisée, la notion de l'étendue du territoire dysfonctionnel mais viable est absolument cruciale, en particulier en termes pronostiques. Il n'est utile d'envisager une recherche de viabilité que si la zone asynergique est étendue, si la dysfonction est sévère (fraction d'éjection < 30-35 %) et surtout si le résultat de l'examen choisi est en faveur d'une large zone viable (plus de 4 segments sur 16 en échocardiographie par exemple), ce qui représente 25-30 % du ventricule gauche. En deçà de ces valeurs, le bénéfice escompté est moindre, en particulier en termes d'amélioration de la performance ventriculaire (augmentation de la fraction d'éjection) et donc de pronostic.

Il est important de souligner que l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche après revascularisation n'est pas immédiate et que les effets bénéfiques apparaissent le plus souvent au terme de quelques mois. Ils sont d'autant plus retardés que l'altération des cardiomyocytes est sévère et que la fibrose est étendue. Certains sous-groupes de patients en tirent un plus grand bénéfice, en particulier lorsque les lésions coronaires à revasculariser intéressent plusieurs vaisseaux ou en cas de comorbidités, en particulier de diabète.

Résultats des études

Plusieurs études non randomisées ont montré la relation unissant l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche et le pronostic, ainsi que l'intérêt clinique de guider le choix entre revascularisation et traitement médical sur la présence de la viabilité cellulaire. Dans une méta-analyse ayant regroupé plus de 3 000 patients avec une dysfonction ventriculaire gauche ischémique chronique (fraction d'éjection moyenne à 32 %), il apparaît que lorsque le myocarde est viable, la revascularisation par pontage s'accompagne d'un gain pronostique important : au terme de 2 ans de suivi, la mortalité après revascularisation est de 3,2 % contre 1 % sous traitement médical (réduction relative de mortalité de 8 %) alors que cette différence n'est plus significative (7,7 *vs* 6,2 %) en l'absence de viabilité myocardique [317].

Parmi les études randomisées, l'essai HEART s'était fixé pour objectif de comparer le bénéfice pronostique d'une revascularisation dont l'indication était guidée par la présence de viabilité (essentiellement par échocardiographie sous dobutamine) en comparaison avec un traitement médical [318]. Globalement, il n'y

a pas de différence significative concernant le taux de mortalité entre les deux attitudes thérapeutiques, mais cette étude, qui a été interrompue précocement, souffre d'un très important manque de puissance (138 patients seulement ont été inclus sur les 800 prévus par le protocole).

L'étude STICH est un vaste essai multicentrique international dans lequel 1 212 patients avec dysfonction ventriculaire gauche ischémique (fraction d'éjection < 35 %) ont été recrutés [319]. Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert comparant le bénéfice à long terme de la revascularisation chirurgicale associée à un traitement médical à celui du traitement médical seul. Au terme d'un suivi médian de plus de 4 ans, le critère primaire en intention de traiter (décès toutes causes) est neutre, sans bénéfice apporté par la revascularisation chirurgicale. Cependant, si l'on s'intéresse aux critères secondaires (mortalité de cause cardiovasculaire ou mortalité toutes causes + hospitalisations pour une cause cardiovasculaire) ou au groupe des patients revascularisés selon le protocole prévu (sans crossover), il apparaît un bénéfice statistiquement significatif en faveur du pontage. De plus, cette étude comporte un sous-groupe de patients chez lesquels la présence de viabilité myocardique a été recherchée en échocardiographie dobutamine ou en scintigraphie (ou par les deux méthodes) [320]. Au terme d'un suivi médian de plus de 5 ans, le risque de mortalité est plus faible chez les patients avec viabilité que chez les autres (HR : 0,64, p < 0,003) mais en analyse multivariée, le critère de viabilité n'apparaît plus comme un facteur pronostique indépendant. La tendance à un taux de mortalité plus faible en présence de viabilité (37 %) qu'en son absence (51 %) chez les patients pontés n'atteint pas le seuil de la signification statistique. Cependant, la relation entre la viabilité et le critère secondaire composite décès + hospitalisations reste significative (p = 0,003).

Décision thérapeutique

Elle doit être adaptée à chaque cas particulier.

Les nombreuses études de validation du concept physiopathologique de viabilité myocardique, les méthodes disponibles et leurs performances diagnostiques comparables ainsi que les résultats assez concordants des essais non randomisés sont donc à confronter aux résultats plus mitigés des essais randomisés, ce qui souligne la difficulté de la décision thérapeutique qui doit être adaptée au cas par cas.

En cas de dysfonction myocardique chronique d'origine ischémique, la revascularisation, le plus souvent par pontage en raison de la fréquente diffusion des lésions coronaires, est très utile mais tous les éléments du dossier médical doivent être pris en considération avant d'en poser l'indication. On peut en effet en attendre une amélioration de la perfusion, une prévention de la mort cellulaire, une réduction des troubles du rythme ventriculaire, une atténuation des symptômes et une amélioration du pronostic. Il faut donc souligner la nécessité de prendre en compte l'ensemble des éléments cliniques tels que le type et l'intensité des symptômes (angor ou dyspnée), l'état anatomique coronaire pouvant se prêter plus ou moins bien à une revascularisation chirurgicale complète et satisfaisante, l'existence de comorbidités, en particulier d'un diabète et, finalement, la présence de viabilité myocardique. En effet, la difficulté de la décision dans cette population à haut risque justifie à une prise en charge globale, sans abandonner la recherche de viabilité qui a démontré son intérêt. L'étendue de la zone myocardique viable et non seulement sa présence ou son absence, ou à l'inverse la transmuralité du rehaussement tardif en IRM prédisant l'absence de récupération après revascularisation, l'importance de l'ischémie induite par la méthode de stress (réponse biphasique), l'impact sur le remodelage ventriculaire gauche (en particulier le volume télésystolique), les interactions entre la viabilité et l'importance de la cicatrice fibreuse non viable, l'ancienneté de la dysfonction myocardique par hibernation qui conditionnent les délais de l'amélioration de la fonction ventriculaire : tous ces éléments doivent donc être portés au dossier avant de prendre une décision thérapeutique.

Stents coronaires de dernière génération : est-on au bout de l'histoire ?

Didier Carrié

La revascularisation coronaire endoluminale percutanée par angioplastie est devenue la procédure de référence pour la prise en charge thérapeutique des cardiopathies ischémiques. C'est Andreas Gruentzig, né à Dresde en Allemagne en 1939, qui effectua la première angioplastie dans une artère coronaire chez le

chien en 1976, puis en 1977 chez l'Homme [321]. En France, les premières angioplasties coronaires ont été réalisées en 1979 par Jean-Léon Guermonprez à Versailles, puis par Jean Marco à Toulouse dans le début des années quatre-vingt. Avec l'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration technologique, le nombre d'angioplasties coronaires réalisées en France en 2018 avoisine les 200 000/an et ne cesse de croître avec le temps.

Alors que l'angioplastie coronaire permet de rétablir une lumière suffisante pour permettre un bon flux en aval d'une sténose, la procédure implique une agression mécanique contre la paroi vasculaire et la mise à nu (dénudation jusqu'à la dissection) de l'intima qui provoque l'exposition de facteurs prothrombotiques sous-endothéliaux (risque de thrombose de l'ordre de 3 à 5 % malgré l'utilisation d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires), ainsi qu'une réponse inflammatoire locale inhérente au processus de cicatrisation qui, s'il est excessif, conduit au rétrécissement du segment traité (phénomène de « resténose »), lequel survient dans 20 à 50 % des cas. Ainsi, au milieu des années quatre-vingt, la dissection occlusive, la thrombose et la resténose sont devenues les cibles d'intérêt majeur pour les chercheurs afin que cette technique d'angioplastie au ballonnet ne disparaisse définitivement du champ de la revascularisation coronaire.

Stents ou endoprothèses coronaires

La pose d'une endoprothèse coronaire a une double action : recoller à la paroi une dissection localisée ou étendue au décours de la procédure d'angioplastie afin d'éviter une occlusion aiguë de l'artère et, en fin de procédure, s'opposer au retour élastique des parois coronaires. Elle doit permettre de maintenir un flux coronaire stable et de réduire le risque de resténose à court et moyen terme. Le premier stent coronaire auto-expansible Wallstent™ a été posé en France par Jacques Puel [322] au CHU de Toulouse le 28 mars 1986 mais il a fallu presque 10 ans pour faire accepter l'idée, *a priori* aberrante, d'insérer une structure métallique rigide dans une artère coronaire souple et perpétuellement en mouvement. C'est après la publication des études BENESTENT [323] et STRESS [324] que l'utilisation des stents s'est intensifiée et n'a cessé de croître. Cependant, l'avantage apporté par le stent vis-à-vis du risque de retour élastique immédiat après l'angioplastie a été nuancé par un taux de thrombose de stent important (40 % sur les 17 premiers patients implantés) et le taux de resténose (remodelage constrictif) intrastent n'était pas réduit de façon drastique et demeurait de l'ordre de 20 à 30 % [325]. C'est pour limiter l'incidence de cette complication que les stents actifs ont été conçus.

Stents actifs

Le stent coronaire dit « actif » est recouvert d'un polymère imbibé d'un agent pharmacologique antimitotique ou cytostatique, capable de contrer le processus inflammatoire local et la prolifération des cellules musculaires lisses qui conduisent à la resténose. La 1re génération de stents actifs (Cypher® au sirolimus et Taxus® avec le paclitaxel) est parue en décembre 1999. L'étude RAVEL, présentée par M.-C. Morice, a généré de très grands espoirs en faisant entrevoir la possibilité d'éradiquer la resténose (le taux de resténose à 6 mois est passé de 26 % avec un stent métallique à 0 % avec le Cypher®) [326].

Cet enthousiasme initial a cependant été contrebalancé par la publication des résultats de l'étude BASKET LATE en décembre 2006 : la survenue de complications (thrombose intrastent, infarctus, décès, nécessité de revascularisation de la lésion traitée) à l'arrêt des antiagrégants à 6 mois était bien plus importante avec les stents actifs (4,9 %) par rapport aux stents « nus » (1,3 %) [327] et ce risque s'est avéré encore plus grand avec le Taxus® [328].

En sus des facteurs mécaniques comme le sous-déploiement et la mal-apposition (possibles également avec les stents « nus »), l'augmentation du risque de complications avec les stents actifs est également due aux facteurs chimiques, dérivés du polymère et des principes actifs, qui peuvent, de façon inattendue, aggraver la réaction locale. D'autre part, la libération des médicaments cytostatiques non vectorisée vers la média mais impactant aussi l'endothélium peut aussi être mise en cause. En effet, alors que la libération abluminale de ces médicaments vers la média est souhaitable parce qu'elle empêche la croissance des cellules musculaires lisses (responsable de la resténose), la libération de ces médicaments du côté luminal empêche le recouvrement des mailles du stent par l'endothélium (« endothélisation ») à cause de leur effet cytostatique qui s'exerce aussi sur les cellules endothéliales. Ceci peut rendre compte de la persistance du risque thrombogène dû au contact du métal avec le sang circulant, notamment lorsque les stents présentent des montages complexes. Quels que soient leur génération et leur type, tous les stents actifs sont composés d'une plateforme (structure métallique) recouverte complètement (contour) ou partiellement (côté abluminal seulement) d'un polymère et d'une substance pharmacologique « active » appartenant

aujourd'hui à la famille des « limus ». Et donc, depuis une dizaine d'années, nous assistons à une évolution technologique considérable tant au niveau de la plateforme que du polymère.

Plateforme du stent

Il fallait trouver un équilibre entre la flexibilité, la conformabilité et la force radiale. D'une façon générale, plus la force radiale est importante et moins le stent est flexible. Or, les lésions coronaires à traiter sont de plus en plus complexes, distales, calcifiées et parfois multitronculaires. Il fallait donc améliorer la flexibilité et la conformabilité des stents sans perdre une certaine force radiale qui permet de faire progresser le stent à travers des angulations marquées pour arriver à des implantations parfois très distales. La figure 5.73 montre l'amélioration de ces paramètres entre les stents de 1re génération (Cypher™) et ceux implantés de nos jours. En parallèle, la technologie métallique du stent actif s'est transformée (fig. 5.74) avec réduction de moitié de l'épaisseur des mailles du stent (140 à 60-70 µm) [329], modification de l'alliage métallique passant du 316L aux plateformes combinant cobalt-chrome ou platine-chrome qui améliorent la radio-opacité, le bon positionnement du stent, la cicatrisation de la paroi artérielle et donc la réduction des évènements cardiaques au long cours tels que la resténose, la thrombose intrastent et la morbimortalité.

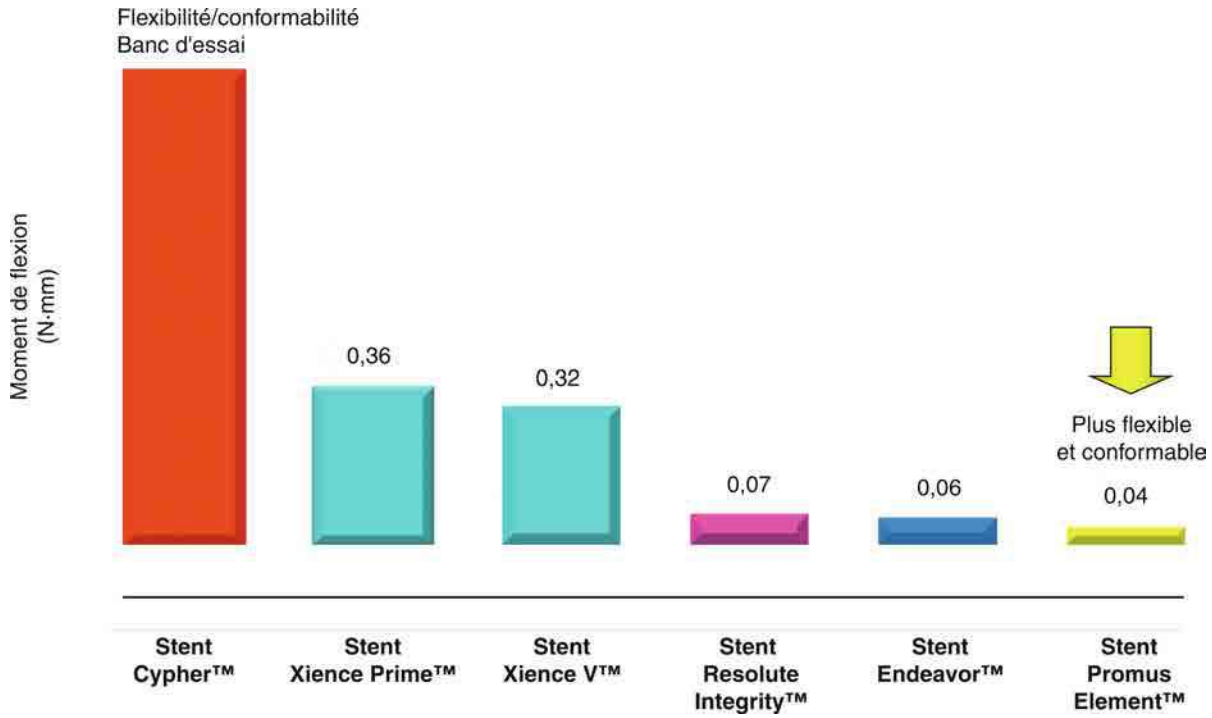


FIG. 5.73 **Flexibilité et conformabilité inversement proportionnelles à la force radiale.**

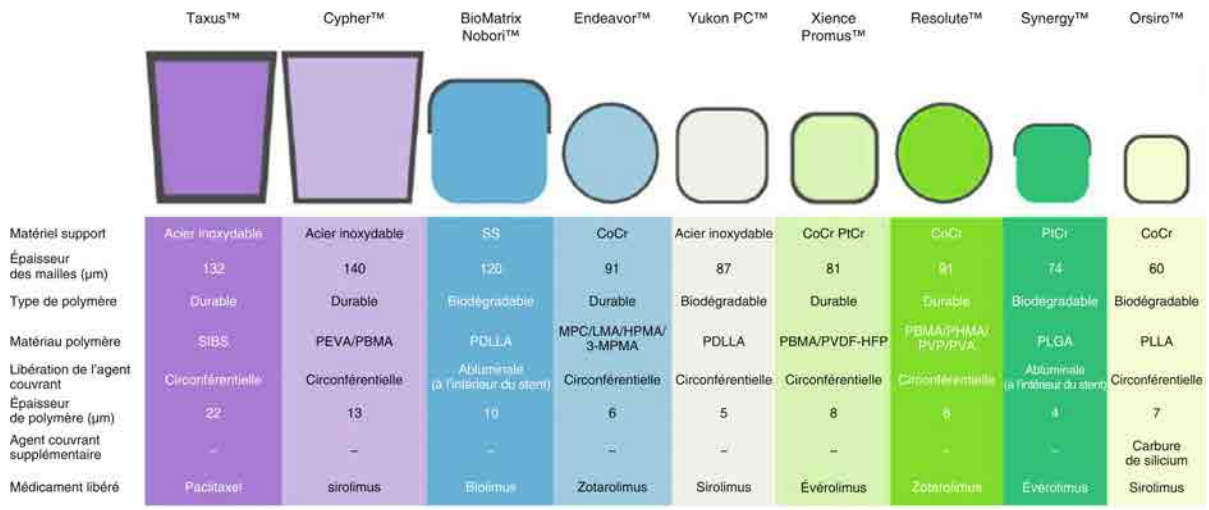


FIG. 5.74 **Évolution dans la technologie métallique des stents actifs [329[4]].**

Polymère du stent

En plus des progrès relatifs à la plateforme métallique, il fallait aussi réfléchir à l'évolution du polymère qui permet de libérer la drogue de façon progressive et continue. Or, la persistance d'un polymère durable peut retarder la cicatrisation artérielle, créer de l'inflammation, voire un anévrisme coronaire et augmenter ainsi le risque de thrombose tardive, d'infarctus du myocarde et de mortalité.

Polymère durable

Certains industriels ont modifié le type de polymère, réduisant considérablement l'épaisseur de celui-ci (Xience™, Promus™, Resolute™) et adapté parfaitement la libération de la drogue sur une période d'environ 3 mois afin que l'effet antiprolifératif puisse être continu pendant la période la plus critique d'hyperplasie intimale. Ces stents de 2e génération utilisés en pratique courante donnent d'excellents résultats à court et moyen terme. Il faut souhaiter qu'au-delà de 5 à 10 ans, le risque de thrombose très tardive reste faible malgré la présence du polymère.

Polymère biodégradable

Puisque la composition du polymère est l'un des facteurs impliqués dans la « néoathérosclérose » qui se développe dans la lumière des artères implantées avec des stents actifs [330], la composition chimique des polymères a changé pour la rendre davantage « biocompatible ». Les stents de 3e génération sont caractérisés par l'utilisation de polymères à base d'acide polylactique, biodégradable. L'avantage potentiel des stents actifs à polymère biodégradable est de redevenir un stent nu après la dégradation de celui-ci et la libération de la drogue. Ainsi, le risque d'évènements cardiaques à long terme et notamment de thrombose tardive devrait être minimisé d'autant. Les premiers résultats de l'étude Leaders comparant le stent actif de 1re génération Cypher™ au stent actif à polymère biodégradable du fabricant Biosensor retrouvent en termes de thrombose de stent une séparation des courbes au-delà de la 2e année après implantation en faveur d'une réduction thrombotique dans le groupe à polymère biodégradable [331]. Les nouveaux stents actifs à polymère biodégradable (Synergy™, Orsiro™) donnent des résultats allant dans le même sens d'autant plus que leur plateforme métallique continue de s'améliorer, notamment en termes de réduction de l'épaisseur des mailles de stent.

Stent actif sans polymère

Cette nouvelle technologie s'affranchit complètement du polymère mais doit trouver un système de délivrance de la drogue qui lui permette d'avoir d'aussi bons résultats à court et moyen terme en termes d'efficacité et de sécurité que les stents à polymère durable ou biodégradables et redevenir eux aussi un stent nu à moyen terme. Il existe plusieurs variétés de stent sans polymère (fig. 5.75) telles que les systèmes poreux ou microporeux (Biofreedom™, Yukon™,etc.), les réservoirs (Cre8™) ou microréservoirs et les nanoparticules (Mitsu™, Focus™).

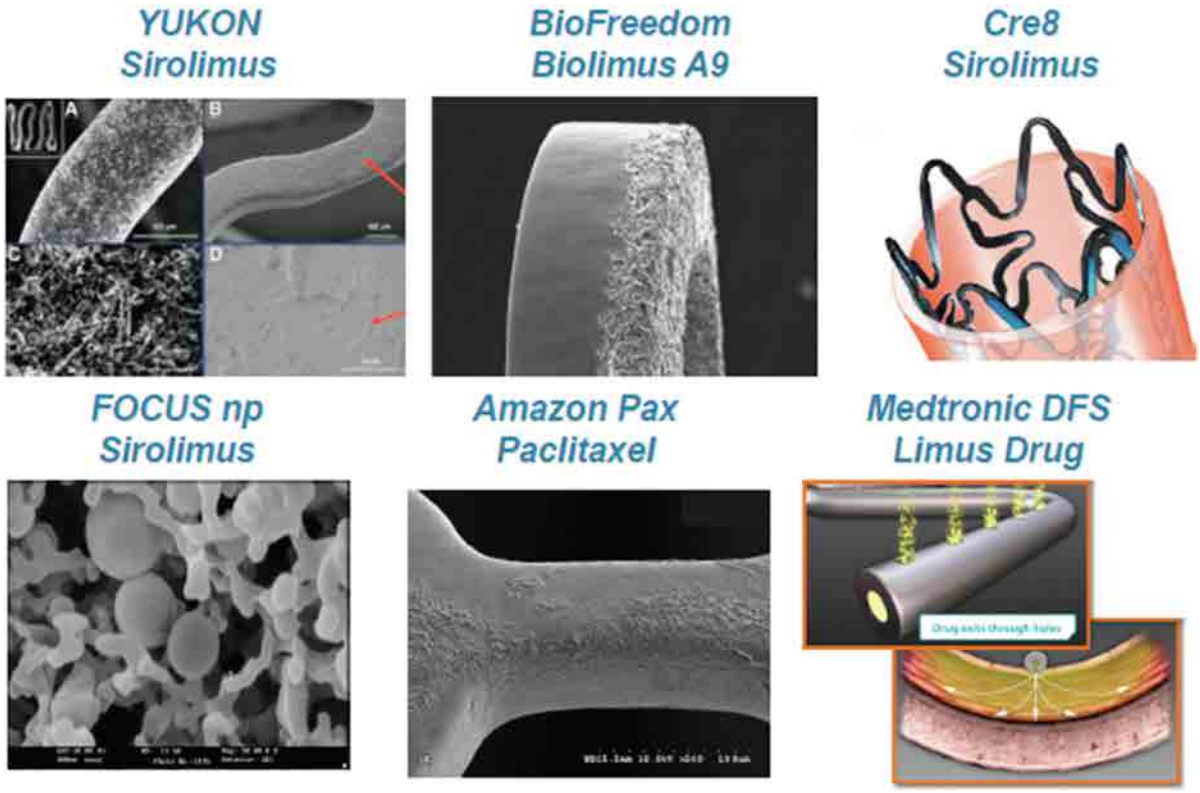


FIG. 5.75 **Évolution dans la technologie métallique des stents actifs [332].**

Les questions fondamentales sont de savoir si ces stents avec ou sans polymère sont équivalents en termes de libération de la drogue, d'optimisation de la plateforme et seuls les résultats cliniques à long terme permettront de répondre à ces questions. Il est toutefois important de noter que toutes les études cliniques évaluant les dernières générations de stents ont été des études dites de « non-infériorité » et ne permettent donc pas de conclure quant à leur supériorité par rapport aux générations précédentes. En réalité, une méta-analyse récente conclut à l'absence de différence, en termes de sécurité et efficacité, entre les stents de 2e génération (polymère permanent) et ceux de 3e génération à polymère biodégradable [333].

Que reste-t-il du stent métallique nu ?

Beaucoup de cardiologues interventionnels estiment que ce concept vieux de plus de 25 ans est aujourd'hui dépassé et qu'il faut basculer définitivement sur le stent actif avec toutes les variables exposées ci-dessus. La Haute autorité de santé (HAS) a établi que devant une indication cliniquement justifiée de revascularisation myocardique, le choix de la technique (pontage ou angioplastie) et, le cas échéant, celui du stent (nu ou actif) et de la gamme de matériel dépendent des caractéristiques cliniques et lésionnelles. La pose d'un stent actif doit en tout cas être écartée si le traitement antiagrégant est contre-indiqué (ex : intervention chirurgicale programmée à bref délai présentant un risque hémorragique) ou si son observance par le patient est incertaine.

Les stents actifs ont un intérêt chez des patients sélectionnés, à haut risque de resténose : lésions supérieures à 15 mm, diamètre du vaisseau atteint inférieur à 3 mm, présence de diabète et/ou insuffisance rénale chronique, resténose intrastent, occlusion coronaire totale, sténose du tronc commun gauche non protégé. La sténose d'un greffon veineux n'est pas une indication des stents actifs. À partir des données nationales de remboursement des soins par l'assurance maladie reliées aux données d'hospitalisation, une étude de 2016 a cependant montré qu'en France, la grande majorité des stents coronaires mis en place sont des stents actifs. Les seuls malades qui ne reçoivent pas de stents actifs sont ceux avec un risque hémorragique très élevé et/ou à faible espérance de vie. Depuis 2 ans est même commercialisé un stent actif Biofreedom™ sans polymère qui ne nécessite qu'un mois de double antiagrégation plaquettaire et qui trouve parfaitement sa place chez les sujets à haut risque hémorragique, notamment les coronariens en fibrillation atriale permanente nécessitant une anticoagulation au long cours [334]. Dans les années à venir, il est à prévoir que l'utilisation de stents actifs va continuer à progresser, les dernières données rapportant

qu'en 2017, seuls 10 % des stents posés à l'hôpital étaient des stents nus. C'est d'ailleurs pour cela que le taux de pénétration du stent actif en France en 2018 est largement supérieur à 90 %.

Ces données ne doivent pas faire oublier qu'il existe des stents non actifs au cobalt-chrome recouverts de titane et d'oxide nitrique (NO) qui retrouvent à 18 mois une supériorité par rapport aux stents actifs à polymère biodégradable (Synergy™) en termes de sécurité dans le syndrome coronaire aigu sans aggravation du taux de revascularisation de la lésion cible (étude TIDES-ACS).

Stents biorésorbables (BVS)

L'utilisation du métal pour fabriquer les stents était justifiée par la nécessité d'exercer une force radiale suffisante pour contrecarrer le retour élastique de l'artère traitée. L'imagerie *ex* ou *in vivo* des artères stentées indique que la survenue des complications est inversement proportionnelle au degré d'endothélialisation des mailles du stent. De plus, la pérennité des structures métalliques au contact avec les cellules de la paroi vasculaire et du sang génère une réaction inflammatoire vasculaire à ce « corps étranger » qui est persistante et à l'origine des complications associées à l'utilisation des stents telles que la « néoathérosclérose ».

De ces constatations est née l'idée d'un stent fait d'un matériel biorésorbable : les caractéristiques physico-chimiques du matériau devaient permettre son expansion et son maintien dans la forme voulue pendant un temps limité. Non seulement la « disparition » des stents permettrait une cicatrisation « physiologique » mais aussi une limitation des processus de remodelage en restaurant aussi la vasomotricité de la paroi artérielle. Les travaux de plusieurs chercheurs académiques et industriels ont permis aux premiers stents résorbables de voir le jour au cours des 10 dernières années.

Les stents Absorb™ (Abbott, plateforme en acide poly L-lactique directement imbibée avec de l'évérolimus) et les stents Magmaris™ (Biotronik, plateforme en magnésium recouverte d'un polymère en acide poly L-lactique imbibé avec du sirolimus) ont été les premiers stents biorésorbables actifs mis sur le marché. Le bénéfice clinique étant très limité, l'HAS ne les a pas inscrits sur la liste des prestations prises en charge par la sécurité sociale et en a restreint considérablement les indications.

Dans un premier temps, l'utilisation des stents biorésorbables a été limitée au traitement des lésions *de novo* des artères coronaires natives à haut risque de resténose (lésions > 15 mm, diamètre du vaisseau atteint < 3 mm ou patients diabétiques). L'utilisation a été clairement contre-indiquée en cas de sténose du tronc commun gauche non protégé, lésions pluritronculaires, lésions présentant des calcifications ne pouvant être prédilatées par ballon, après échec de l'angioplastie au ballon (sténose résiduelle > 40 % ou flux TIMI de grade < 3), lésions situées à moins de 3 mm de l'origine de l'artère interventriculaire antérieure, de l'artère circonflexe ou de l'ostium de la coronaire droite, présence de thrombus dans le vaisseau cible. Plusieurs critères d'exclusion sur la base des caractéristiques cliniques ont aussi été établis : les patients ayant un infarctus du myocarde datant de moins de 72 heures et enzymes cardiaques non normalisées et/ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, ayant bénéficié d'une angioplastie de moins de 12 mois sur le même vaisseau coronaire, présentant une intolérance au traitement antiagrégant plaquettaire, à l'héparine, ou un haut risque hémorragique ou une insuffisance rénale.

Dans un deuxième temps, en 2015, l'alerte a été donnée sur le risque accru d'évènements indésirables associés à l'usage des stents biorésorbables. L'incidence de survenue des infarctus du myocarde et de thrombose après pose des stents de type Absorb™ s'est avérée plus élevée (jusqu'à 11 *vs* 7 % avec Xience™, c'est-à-dire le stent métallique imbibé du même évérolimus) à 2 ans, dans plusieurs études. La limite principale était certainement liée à la nature de la plateforme qui définit les caractéristiques mécaniques du stent. Dans les modèles *in vitro*, les performances mécaniques (force radiale, expansion) des stents biorésorbables semblaient comparables à celles des stents métalliques de 2^{e} génération mais aucune étude ne les avait évaluées *in vivo*. À l'inverse, comparés aux informations concernant les stents actifs de 2^{e} génération dans la littérature, les indices de performance des stents biorésorbables sont moins bons, avec un taux plus élevé d'asymétrie lésionnelle et de persistance de plaque excentrique [335].

Les raisons sont liées à la constitution même du stent biodégradable. Les polymères solides semi-cristallins (PLA) constituant les BVS sont plus rigides, moins résistants à l'écrasement et plus susceptibles de rupture que les alliages métalliques des DES d'aujourd'hui. L'expansion est donc plus difficile et le risque de rupture plus important. En corollaire, la technique d'implantation doit être irréprochable (technique PSP : prédilatation, *sizing*, post-dilatation) avec une prédilatation optimale afin de réduire le risque d'écrasement du stent. La post-dilatation devrait être plus optimale jusqu'à 1 mm de plus que la taille initiale du stent, ce qui n'a pas été le cas en pratique clinique. Enfin, le temps de résorption prévu sur 2 ans est probablement plus long (jusqu'à 4 ans) avec le stent BVS et entraîne des effets secondaires de résorption tardive illustrés par des cas de démantèlement et collapsus endoluminal du stent expliquant les thromboses tardives au-delà de 1 an.

Le futur des stents biorésorbables doit donc passer par l'amélioration de leurs caractéristiques physico-chimiques. Les nouveaux stents biorésorbables en acide polylactique sont faits de mailles plus fines (MeRes100™, Meril LifeSciences, Inde et Firesorb™, MicroPort, Chine), comportent des marqueurs radio-opaques aux extrémités ou bien sont faits en polycarbonate de désaminotyrosine mélangé à des atomes d'iode qui rendent tout le stent radio-opaque (Fantom II™, Reva Medical) afin d'en faciliter le suivi sous scopie au moment de la pose. Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs à 6 mois est d'ailleurs assez faible avec ces nouveaux stents biorésorbables (2,1 % avec le Fantom II™) [336].

L'amélioration des résultats pourrait aussi résulter de l'introduction, dans la pratique clinique des cardiologues interventionnels, de la post-dilatation sous contrôle par OCT à la fin de la procédure, dans le but d'optimiser le déploiement du stent et réduire ainsi la survenue des évènements liés au sous-déploiement.

Perspectives à l'ère du numérique : stents connectés

Les évènements cellulaires et moléculaires qui peuvent entraver l'intégration d'un dispositif médical dans notre organisme sont très complexes, non seulement dans l'espace mais aussi, et peut-être surtout, dans le temps. Ainsi, nos connaissances des causes de thrombose/resténose intrastent demeurent fragmentaires parce que l'histologie mais aussi les technologies les plus modernes pour l'imagerie *in vivo* demeurent des moyens d'analyse à un temps donné et ne peuvent pas rendre compte de la dynamique ni des liens de cause à effet des différents processus biologiques qui se mettent en place après la pose d'un stent. Dans l'ère naissante de l'e-médecine, un nouveau champ d'intérêt pour les industriels des stents a vu le jour en 2014 : celui des stents dits « connectés ». Les microcapteurs appliqués sur le guide permettent l'analyse en temps réel des composants qui entrent en contact avec le stent (qualité du thrombus, de l'endothélium vasculaire, du sang en aval de l'occlusion).

De tels renseignements, appliqués directement aux stents implantés, permettraient la prise en charge à un stade précoce des évènements aigus tels que la thrombose intrastent. L'analyse des données télétransmises est en train de faire une vraie percée dans l'e-médecine et plusieurs géants de l'informatique développent la plateforme d'analyse médicale à distance ainsi que les applications associées. Pour passer aux stents coronaires connectés, plusieurs défis technologiques doivent être relevés, notamment ceux afférents à la transmission à distance et dans le temps d'un dispositif médical implanté en profondeur et à demeure (source énergétique, mode de transmission sans fil, sécurité des transferts, etc.). Si ces défis technologiques peuvent être résolus, les microsenseurs ou capteurs miniaturisés pourraient très prochainement être montés sur les stents coronaires déjà validés cliniquement pour relever, en temps réel, l'état du revêtement vasculaire en contact des mailles ainsi que le dépôt de fibrine, plaquettes ou encore leucocytes. La possibilité d'étudier la séquence d'évènements qui conduit à la cicatrisation endothéliale, selon le type de stents et de patients, contribuerait à accélérer de façon spectaculaire la conception des stents du futur.

No-reflow après angioplastie : quels risques, quelles protections ?

Thibaut Pommier, Hermann Yao, Basile Mouhat, Marianne Zeller, Luc Rochette, Yves Cottin

Actuellement, la recanalisation mécanique de l'artère coronaire occluse par angioplastie primaire en urgence constitue la technique de référence permettant la reperfusion du myocarde concerné chez les patients présentant un infarctus du myocarde [337]. Le taux de succès angiographique de l'angioplastie coronaire est aujourd'hui de 95 % [338].

Cependant, malgré la restauration d'un flux satisfaisant au niveau de l'artère coronaire épicardique responsable du syndrome coronarien aigu, la persistance d'un défaut de perfusion du tissu myocardique profond est possible. Ce défaut de perfusion est en partie lié à une obstruction microvasculaire (OMV) et à la survenue des lésions de reperfusion : la « synergie » entre ces processus délétères correspond au phénomène de *no-reflow* [339]. Il est classiquement défini comme la perfusion inadéquate d'une partie du myocarde située en aval d'un segment d'une artère coronaire épicardique, lequel n'est pas le siège d'un obstacle mécanique patent. Selon certaines études, le *no-reflow* est retrouvé chez 10 à 60 % des patients ayant pourtant bénéficié d'une reperfusion angiographique optimale [340]. Il est démontré que ce phénomène limite le bénéfice de la reperfusion et constitue un facteur de mauvais pronostic. La présence du *no-reflow*

est en effet directement corrélée à une taille de nécrose myocardique plus importante, à une dysfonction ventriculaire gauche, à un risque accru de survenue de troubles du rythme. Il s'agit par ailleurs d'un facteur prédictif indépendant de survenue d'insuffisance cardiaque, de réhospitalisation, de récidive de syndrome coronarien aigu et de décès cardiovasculaire avec un risque d'événements multiplié par cinq [341]. Malgré l'ampleur des études qui ont cherché à préciser l'étiologie du *no-reflow*, sa physiopathologie reste un sujet d'actualité à l'interface entre les résultats expérimentaux et les données cliniques bénéficiant des approches nouvelles d'investigations. Se pose dans ce domaine l'évaluation diagnostique sous un aspect **spatial et temporel** qui validerait sa prise en charge thérapeutique.

Mécanismes physiopathologiques et facteurs prédictifs

Physiopathologie

Le phénomène de *no-reflow* a été décrit pour la première fois en 1974 par Kloner et al. sur un modèle canin expérimental d'ischémie-reperfusion myocardique [342].

Il s'agit d'un phénomène dynamique à multiples facettes interactives qui débute par une ischémie létale et qui évolue vers le remplacement du tissu myocardique altéré par une cicatrice fibreuse dense. Sont décrits quatre phases (fig. 5.76) et deux mécanismes principaux à son étiologie : l'obstruction microvasculaire et les lésions de reperfusion (fig. 5.77).

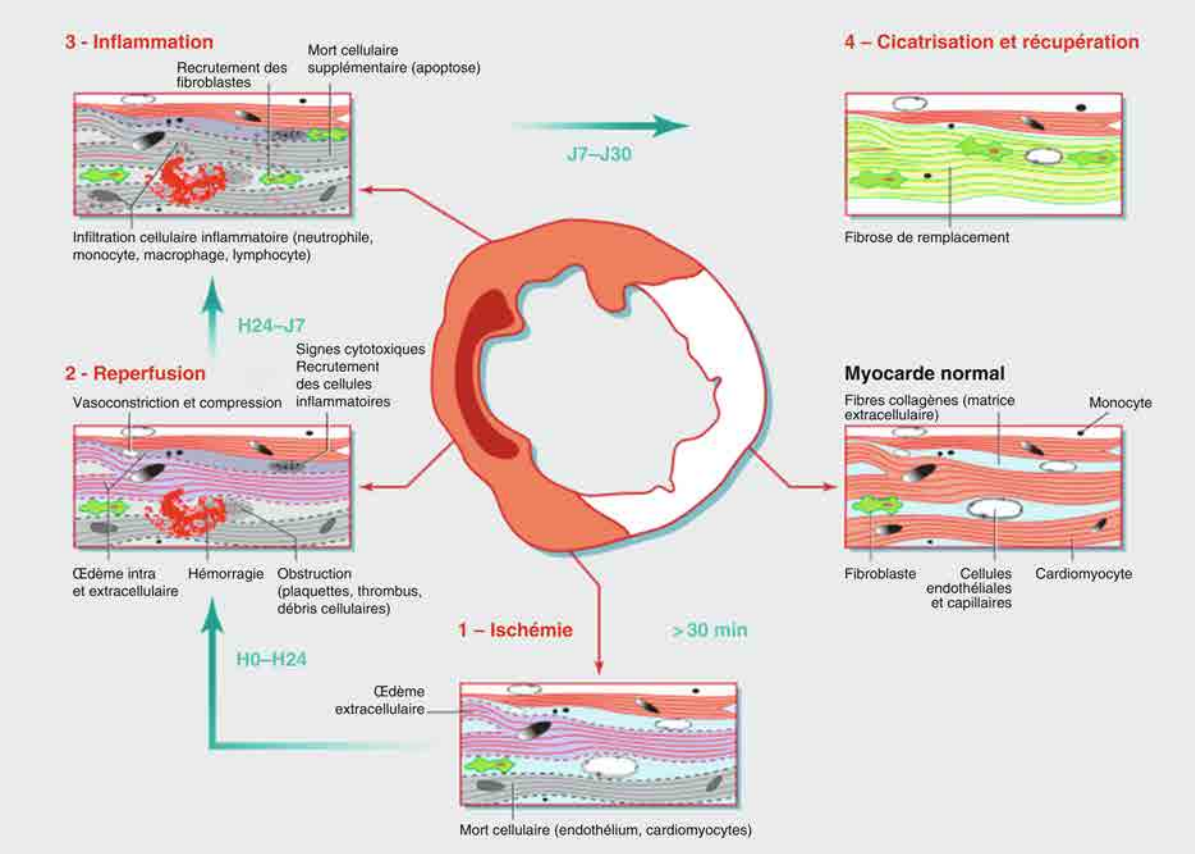


FIG. 5.76 **Physiopathologie du *no-reflow* [337].**

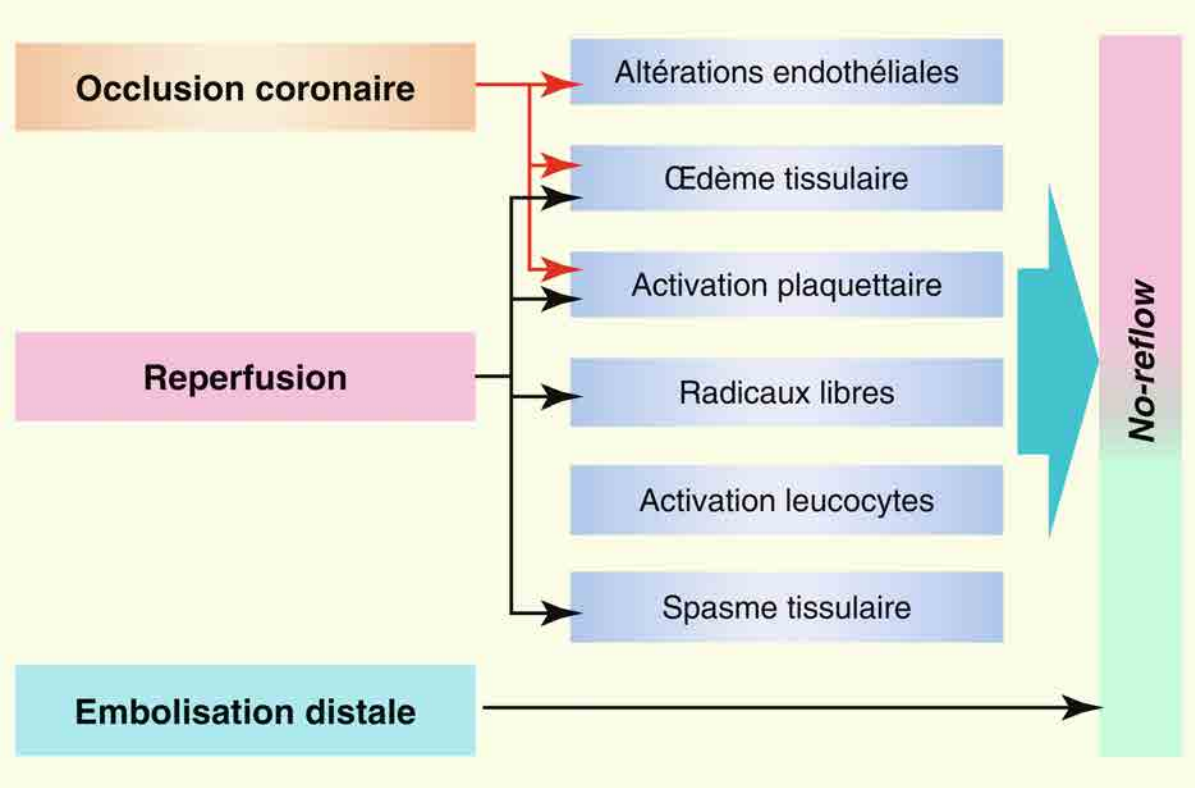


FIG. 5.77 **Mécanismes du *no-reflow*.**

Initialement, un processus d'atteinte vasculaire provoquant une ischémie prolongée (> 30 minutes) détermine une altération des fonctions cellulaires myocardiques susceptible d'évoluer vers une mort cellulaire. Sur le plan chronologique et sous-tendu pas une souffrance métabolique (chute des réserves énergétiques et accumulation de métabolites toxiques), le tissu évolue vers des atteintes réversibles puis irréversibles. Toutes les cellules du myocarde subissent ces dommages, qu'elles soient vasculaires, comme l'endothélium, ou impliquées dans la dynamique contractile, comme les cardiomyocytes. Au niveau du capillaire, des processus intimes d'adaptation impliquant les péricytes perdent leurs fonctions au cours de la souffrance du tissu myocardique. Cet aspect touchant la microcirculation occupe certainement une place majeure dans l'installation du *no-reflow*.

Rappelons qu'il est admis qu'une ischémie létale se définit par un débit sanguin myocardique inférieur à 40 mL/100 g de tissu myocardique.

La deuxième phase est concomitante de la période de reperfusion. Celle-ci, dans sa caractéristique par niveau ou par processus plus « brutal » du myocarde, conditionne l'initiation et l'évolution d'une cascade de phénomènes délétères. Sont alors à considérer les dysfonctions métaboliques et fonctionnelles à court, moyen et long terme (dans les 24 heures suivantes) [343]. Sous l'effet d'une procédure interventionnelle, une activation des processus inflammatoires est renforcée par une athérosclérose préexistante. Sous l'effet des contraintes hémodynamiques et des interfaces thrombus/paroi, la plaque se fissure, libérant des petites particules qui s'embolisent. Il s'ensuit une obstruction microvasculaire, favorisée également par l'installation progressive d'un œdème intra et extracellulaire.

Le matériel embolique peut être constitué d'amas plaquettaires (mis en évidence par coloration révélant les glycoprotéines IIb/IIIa), de débris athéroscléreux (cellules spumeuses, cellules musculaires lisses, monocytes, macrophages, etc.) et de cellules endothéliales désorganisées. L'obstruction microvasculaire induite est responsable d'une dysfonction de la microvascularisation distale, expliquant l'impact pronostique du *no-reflow*. Les emboles s'accompagnent également d'une perte des fonctions endothéliales. La libération par les plaquettes d'amines vasoactives (thromboxane A2, adénosine, sérotonine) est à l'origine d'une augmentation de la vasoconstriction locale de l'endothélium dysfonctionnel. La fibrinolyse locale conduit également à la libération de thrombine qui majore encore l'agrégation plaquettaire. Tous ces facteurs aggravent davantage la dysfonction endothéliale et constituent les facteurs d'un phénomène auto-entretenu.

De nombreuses études se sont intéressées à l'étiologie des lésions de reperfusion liées à l'infiltration des neutrophiles, à la libération massive des espèces réactives de l'oxygène, aux différents processus

oxydatifs (interactions radicaux libres dérivés de l'oxygène et du monoxyde d'azote : NO). Les médiateurs de l'inflammation induisent également une dysfonction endothéliale, une constriction microvasculaire et participent donc à l'installation des dommages myocytaires irréversibles [344].

Vingt-quatre heures après de début du processus ischémique suivi d'une désobstruction se met en place une importante réaction inflammatoire du myocarde lésé ischémique ainsi que du myocarde distant sain. Ces évènements peuvent causer des dommages supplémentaires au myocarde pendant les 7 jours suivants (apoptose cellulaire, recrutement de fibroblastes, infiltration de cellules pro-inflammatoires).

Enfin, un mois après l'événement initial, le tissu myocardique lésé est remplacé par un tissu fibreux cicatriciel.

Facteurs prédictifs

Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et tabagisme) et notamment leur non-contrôle au moment du syndrome coronarien aigu semblent être associés à un risque accru de *no-reflow*. Par ailleurs, des études récentes avancent qu'un retard de prise en charge en « Cath Lab », le sexe féminin, une maladie inflammatoire chronique, une insuffisance rénale ou encore des caractéristiques propres de la lésion (charge thrombotique, type de plaque) sont liés à un risque accru de *no-reflow* (tableau 5.33) [345].

Tableau 5.33

Prévalence du *no-reflow* selon les études [337].

1er auteur	Effectif	Durée d'ischémie (heures)	Stratégie de reperfusion	Méthode diagnostique	Prévalence* de *no-reflow* (%)
Santoro	37	< 12	PPCI avec flux TMI final = 3	Régression du sus-décalage ST < 50 % à 30 minutes	43
Morishima	120	< 6	PPCI	Score TIMI < 2	25
Henriques	924	–	PPCI avec flux TMI final = 3	Score MBG < 2	11
Hamada	104	> 6	PPCI avec flux TMI final = 3	*TIMI Frame Count* corrigé	42
Galiuto	24	< 24	PPCI ou thrombolyse	ETT avec injection IV de produit de contraste	66
Ito	126	< 24	PPCI ou thrombolyse	ETT avec injection IC de produit de contraste	37
Wu	44	< 12	PPCI ou thrombolyse	IRM, rehaussement de 1er passage (hyposignal persistant 1-2 minutes après injection de gadolinium)	25
Taylor	20	< 12	PPCI	IRM, rehaussement de 1er passage (T50 %max > 1 seconde)	95
Eitel	738	< 12	PPCI ou thrombolyse	IRM, rehaussement tardif (hyposignal persistant 10 minutes après amélioration de l'image)	42
Hombach	110	< 12	PPCI ou thrombolyse	IRM, rehaussement tardif (hyposignal persistant 10 minutes après amélioration de l'image)	46
Mewton	50	< 12	PPCI ou PCI de secours	IRM, rehaussement précoce et tardif (hyposignal persistant 3 et 10 minutes après amélioration de l'image)	80 (précoce), 75 (tardif)

ETT : échocardiographie transthoracique ; IC : intacoronaire ; IV : intraveineux ; MBG : *Myocardial Blush Grade* ; (P)PCI : *(Primary) Percutaneous Coronary Intervention* ; T50 %max : délai pour atteindre 50 % de l'intensité maximale du signal myocardique ; TIMI : *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

* La prévalence du *no-reflow* varie largement de 11 à 95 %, ce qui peut être expliqué par la différence d'outils diagnostiques utilisés, avec des degrés variables de sensibilité et spécificité, mais également par d'autres facteurs tels que le délai de reperfusion depuis le diagnostic et la qualité de la reperfusion.

Diagnostic et évaluation (fig. 5.78)

L'émergence du phénomène de *no-reflow* a remis en exergue le concept longtemps négligé de microembolies coronariennes. Des techniques invasives et non invasives ont donc cherché à analyser et quantifier les niveaux de perfusion tissulaire myocardique.

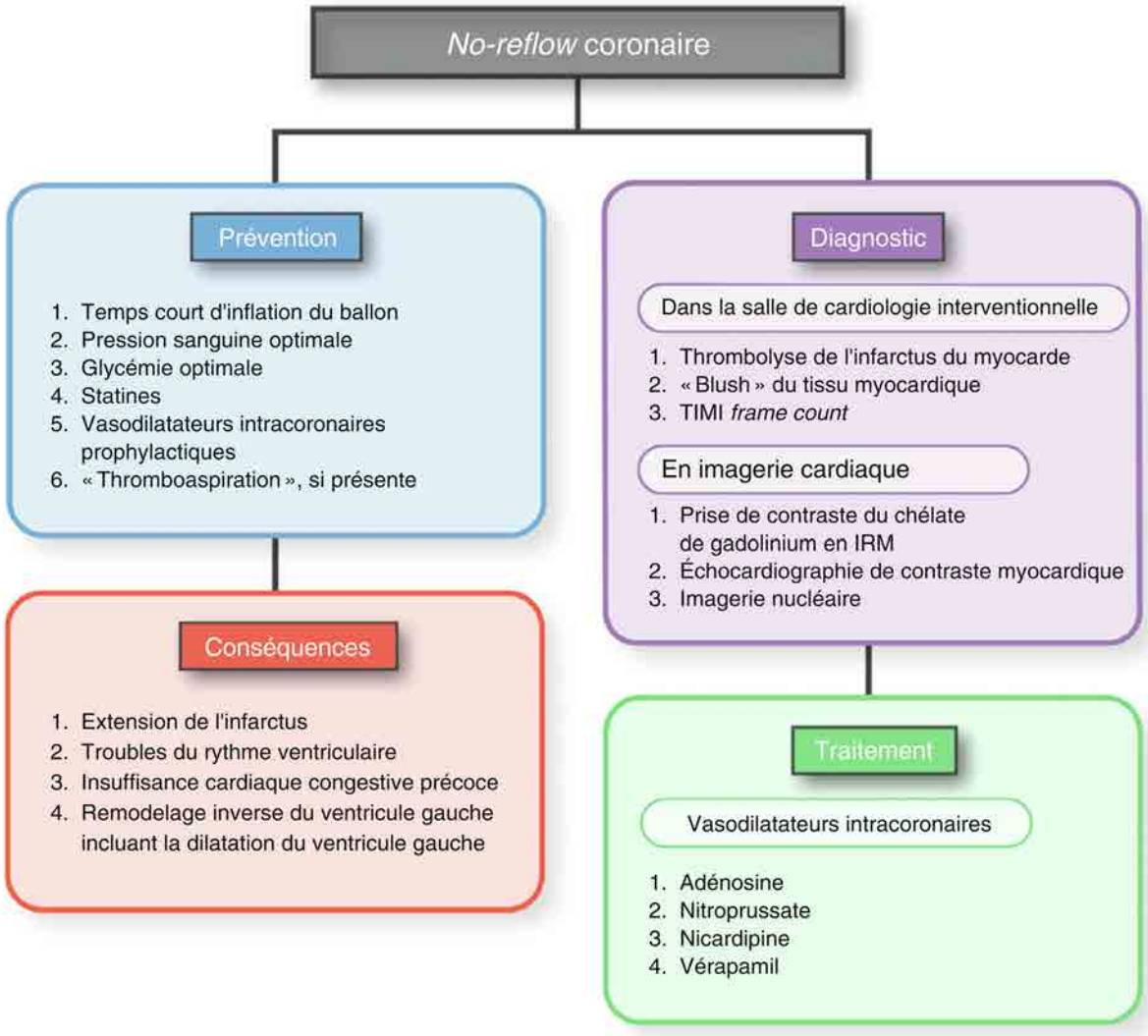


FIG. 5.78 **Diagnostic, prévention, conséquences et prise en charge du *no-reflow* [346].**

Évaluation invasive angiographique

Score TIMI

Pour les cardiologues « interventionnels », la classification du score TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) proposée en 1985 permet l'évaluation semi-quantitative de la vitesse de progression du produit de contraste au niveau de la portion épicardique des artères coronaires [347] :

- grade TIMI 3 : opacification complète du lit d'aval à vitesse normale (rapide) ;
- grade TIMI 2 : opacification complète du lit d'aval à vitesse lente ;
- grade TIMI 1 : opacification incomplète du lit d'aval et vitesse de progression du produit de contraste diminuée ;
- grade TIMI 0 : absence de flux d'aval.

Le score TIMI surestime l'impact de la revascularisation puisque la coronarographie ne permet une évaluation satisfaisante de la perméabilité des vaisseaux coronaires que dans leur trajet épicardique. Elle ne fournit qu'une approche grossière de la microcirculation coronaire : 5 % seulement du lit myocardique sont opacifiés par cette méthode, laquelle méconnaît en outre l'importance des collatéralités dépendant quasi exclusivement des vaisseaux sous-endocardiques. Cette méthode manque donc de sensibilité et de spécificité pour l'évaluation du *no-reflow* [378].

TIMI Frame Count

Ito et al. ont démontré que dans 25 à 50 % des cas, malgré une recanalisation complète, c'est-à-dire malgré un flux TIMI 3 au niveau de l'artère responsable de l'infarctus du myocarde, il pouvait persister des défects de la microvascularisation [349]. Gibson et al. ont ainsi proposé un score de reperfusion myocardique semi-quantitatif utilisant la coronarographie : le *TIMI Frame Count* [350]. Cette méthode décompte le nombre de vues enregistrées entre l'arrivée du produit de contraste au niveau de l'ostium coronaire et l'imprégnation de toute l'artère. C'est une méthode très reproductible avec une faible variation inter et intra-observateur et une excellente corrélation avec la mortalité à 30 jours.

Myocardial Blush Grade (MBG)

Évalué par Poli et al. en 2002, cette méthode mesure la reperfusion myocardique en quantifiant la prise de contraste au niveau du tissu myocardique (séquences angiographiques longues jusqu'à la phase veineuse) [351]. Quatre grades sont définis comme suit [352] :

- grade 0 : pas de prise de contraste ;
- grade 1 : prise de contraste minimale ;
- grade 2 : prise de contraste modérée ;
- grade 3 : prise de contraste considérée comme normale (par comparaison à la prise de contraste d'un territoire non infarci).

Cependant, cette méthode d'imagerie présente les mêmes limites que l'échelle TIMI classique [353]. L'angiographie initiale réalisée en phase aiguë est trop précoce pour évaluer toutes les lésions de reperfusion et les autres phénomènes complexes qui se développent dans les heures et les jours qui suivent l'ischémie létale initiale. C'est l'une des raisons pour lesquelles les flux TIMI post-angioplastie ou MBG ne permettent pas nécessairement de prédire la présence d'une obstruction microvasculaire et donc d'un phénomène de *no-reflow*. En effet, alors qu'au niveau de la population, un flux MBG ou TIMI de grade 3 indique un bon pronostic, sur une base individuelle, jusqu'à 60 % des patients atteints d'un STEMI avec des indices de reperfusion angiographique optimaux (flux MBG et TIMI = 3) présentent un *no-reflow* sur une IRM cardiaque réalisée dans les 72 heures suivantes [354].

Indice de résistance microcirculatoire

Il a été mis au point un indice de résistance myocardique (IMR) afin de quantifier la microcirculation [355]. Il nécessite, comme pour la mesure de la FFR, un guide de pression capable de mesurer la température intracoronaire et l'induction d'une hyperhémie maximale prolongée. L'IMR est calculé à partir du rapport entre la pression coronaire distale et le temps de transit moyen du mélange sang et solution saline mesuré par thermodilution en injectant en bolus 3 à 4 mL de solution saline à température ambiante. À la différence des autres indices, l'IMR permet de mesurer uniquement la microcirculation sans être influencé par le compartiment épicardique. Il n'y a pas de réel *cut-off* reconnu unanimement pour un IMR pathologique. Retenons néanmoins qu'un score supérieur à 40 représente la valeur pronostique péjorative dans un STEMI [356].

Les experts du GRCI estiment qu'il existe une obstruction microvasculaire traduisant un *no-reflow* en angiographie si le flux TIMI est inférieur à 3 et/ou le grade MBG égal à 0 ou 1.

Évaluation non invasive

IRM cardiaque

L'évaluation du *no-reflow* de manière non invasive repose essentiellement sur l'imagerie cardiaque. L'avènement et l'essor depuis quelques années de l'IRM myocardique ont conduit à une véritable évolution dans le diagnostic du *no-reflow* en permettant une évaluation directe de la perfusion myocardique et, plus récemment, de la microcirculation [357].

Les chélates de gadolinium utilisés comme produits de contraste en IRM cardiaque sont des agents qui se distribuent dans le compartiment extracellulaire, c'est-à-dire qu'ils diffusent librement entre le secteur vasculaire et le secteur interstitiel mais ne pénètrent jamais le secteur cellulaire. Rappelons que le myocarde se compose d'un secteur vasculaire (environ 5 %), d'un secteur interstitiel (environ 15 %) et d'un secteur cellulaire (environ 80 %). L'intensité du rehaussement tissulaire par le gadolinium dépend de deux facteurs : la perfusion tissulaire et le volume de distribution du gadolinium dans le tissu. En effet, c'est le sang qui véhicule le produit de contraste jusqu'au réseau capillaire, lieu d'échange avec le tissu. Ensuite, c'est

l'importance du volume de distribution du gadolinium (secteur interstitiel) dans le tissu qui détermine l'intensité du rehaussement par rapport aux tissus adjacents. Au cours de l'infarctus du myocarde, l'IRM et ses séquences de rehaussement tardif ont permis de séparer trois types de tissus myocardiques différents :

- le myocarde viable (dont le signal est annulé par l'inversion de récupération) ;
- le myocarde nécrosé (rehaussé par rapport au myocarde normal, une prise de contraste homogène est associée à une nécrose complète, tandis que la prise de contraste incomplète révèle des îlots de nécrose au milieu de myocytes viables) ;
- les lésions d'obstruction microvasculaire (qui apparaissent en noir au sein de la zone rehaussée témoignant d'une absence complète de perfusion).

Après une occlusion coronaire complète, on admet actuellement que les cardiomyocytes sont les premières cellules à mourir. La première manifestation de la mort cellulaire est la désorganisation de la membrane cellulaire, ce qui implique une disparition du secteur cellulaire au profit du secteur interstitiel accroissant le volume de distribution du gadolinium dans le myocarde infarci. Lorsque survient une ischémie prolongée dite létale, l'œdème tissulaire, la réaction inflammatoire, la nécrose de l'endothélium et des phénomènes de microthrombose sont à l'origine d'une obstruction microvasculaire qui empêche le sang de venir perfuser cette zone de myocarde et empêche donc son rehaussement.

Le chélate de gadolinium se distribue donc différemment selon l'état de la microcirculation coronaire. Les différences de concentration de gadolinium dans le tissu myocardique au moment de l'acquisition d'une image en IRM permettent de classer le tissu myocardique comme normal ou infarci, avec ou sans OMV. L'ajout de séquences pondérées en T2 avant injection du produit de contraste fournit des informations supplémentaires sur les lésions de reperfusion participant au phénomène de *no-reflow* comme la présence d'œdème myocardique, d'hémorragie ou d'inflammation myocardique [358].

Il existe deux approches distinctes pour le diagnostic d'OMV en IRM cardiaque : la perfusion au premier passage et le rehaussement tardif du PCI.

Approche perfusionnelle

Le *no-reflow* est défini par le ralentissement de la prise de contraste myocardique sur les 3 premières minutes suivant l'injection de gadolinium et se traduit par une zone d'hyposignal sous-endocardique sur les acquisitions aux temps précoces (premier passage ; fig. 5.79) [359].

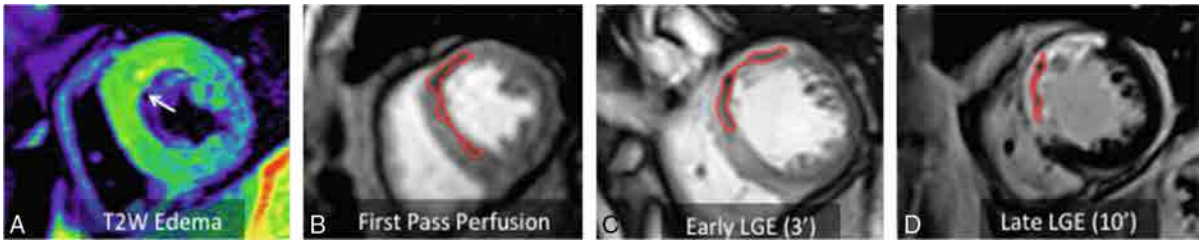


FIG. 5.79 Phénomène de *no-reflow* en IRM cardiaque : premier passage et rehaussement tardif [337].

Rehaussement tardif du PCI

La zone de *no-reflow* est définie comme une zone hypo-intense située au cœur de l'infarctus du myocarde sur des séquences de rehaussement retardé réalisées à 3 minutes (renforcement précoce du contraste) ou 10 minutes (renforcement de contraste tardif) après injection de PCI, avec une image en hyposignal prise en « sandwich » au milieu de la zone de nécrose en hypersignal (*cf.* fig. 5.79) [337].

Les lésions d'obstruction microvasculaire sont retrouvées chez 37 à 50 % des patients présentant un STEMI en IRM cardiaque. Elles surviennent sur des infarctus plus volumineux et avec des temps d'occlusion plus importants avant revascularisation. Bogaert et al. préconisent de les rechercher à l'aide de séquences de rehaussement tardif réalisées dès les 2 à 3 premières minutes après injection du produit de contraste (premier passage) [360]. De la même manière, l'IRM répétée à 4 mois post-infarctus dans cette série a montré que les patients du groupe « OMV » présentaient une moins bonne récupération fonctionnelle que dans le groupe sans OMV. Wu et al. ont aussi observé que la présence d'une OMV en IRM est associée à un risque plus élevé de complications myocardiques à long terme (notamment une extension plus importante de

l'infarctus et une altération plus péjorative de la fonction ventriculaire gauche) [359]. Cochet et al., en 2009, distinguaient l'obstruction microvasculaire visible sur les séquences de perfusion de premier passage et l'obstruction microvasculaire persistante sur les séquences de rehaussement tardif [341]. La présence d'OMV persistante serait ainsi un marqueur pronostique plus péjoratif que la seule OMV précoce en comparant la survenue d'événements cardiaques majeurs au cours d'un suivi d'un an post-infarctus chez les patients présentant ces lésions en IRM.

En plus d'être un examen sensible et non invasif, l'IRM présente l'avantage de pouvoir être réalisée à distance de l'infarctus du myocarde. En effet, le *no-reflow* est un phénomène progressif et dynamique avec une possible extension jusqu'à 48 heures post-infarctus du myocarde [361] et se stabilisant après un mois. Il est ainsi recommandé d'attendre au moins 2 jours pour réaliser une IRM myocardique après l'occlusion coronaire pour ne pas sous-estimer l'extension du *no-reflow*.

Autres techniques

D'autres techniques de diagnostic ont été utilisées pour évaluer la *no-reflow*, telles que :

- l'électrocardiogramme post-reperfusion [362] : pourcentage de régression du sus-décalage du segment ST avec évocation d'un *no-reflow* électrique en cas de régression du sus-décalage < 50 % ;
- l'échocardiographie de contraste [340] : injection par voie intracoronaire d'un produit de contraste iodé contenant des microbulles d'air ; celles-ci cheminent dans l'arbre coronaire au niveau des artères épicardiques jusqu'au niveau des capillaires à condition que ceux-ci soient perméables. Un *no-reflow* est évoqué s'il n'est pas observé de rehaussement du signal vidéo au niveau de la paroi myocardique ;
- la scintigraphie myocardique [363] : injection intracoronaire d'albumine marquée au technétium 99m chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde et ayant bénéficié d'une recanalisation complète de l'artère coronaire responsable. La quantification de la fixation du traceur au niveau du myocarde permet la mise en évidence de « défects » de perfusion de la microcirculation correspondant aux zones de *no-reflow*.

Le manque de sensibilité, leur complexité et leur accessibilité réduite rendent ces techniques moins attrayantes pour l'évaluation du *no-reflow* dans la pratique clinique de routine de nos jours, où l'IRM est devenue accessible et apporte une « rentabilité » supérieure.

Stratégie thérapeutique

Deux stratégies sont envisageables pour prévenir le *no-reflow* et améliorer le pronostic des patients présentant un infarctus du myocarde :

- tout d'abord, une action mécanique « d'amont » visant à empêcher la migration de micro-emboles en retenant les débris ou en les récupérant par aspiration ;
- la seconde, pharmacologique, qui pourrait limiter les conséquences de l'obstruction microvasculaire en agissant spécifiquement sur les différents acteurs du *no-reflow*.

Traitement « mécanique »

Post-conditionnement ischémique

Le post-conditionnement mécanique, par inflations répétées d'un ballon d'angioplastie en amont de la lésion coupable juste après la reperfusion, entraîne une diminution significativement l'extension du *no-reflow*.

Les premiers travaux expérimentaux prometteurs datent du début des années 2000 [364], puis en 2005 Staat et al. [365] ont démontré l'intérêt d'un post-conditionnement ischémique dans la minute qui suivait la reperfusion en gonflant/dégonflant le ballon d'angioplastie en amont de la lésion coupable au cours de 4 cycles successifs d'une minute. Cette stratégie a réduit de manière significative la taille de l'infarctus de 36 %. Dans un autre essai, Mewton et al. ont montré que le post-conditionnement ischémique réduisait de manière significative l'OMV d'environ 50 %, évaluée par IRM cardiaque à 72 heures, suggérant ainsi un effet spécifique du post-conditionnement ischémique sur *no-reflow* [366].

Cependant, des preuves plus solides issues d'essais de phase III doivent être fournies pour que cette technique soit recommandée pour la prise en charge des patients atteints de STEMI, surtout depuis l'échec

de l'étude DANAMI 3-iPOST en 2016 [367]. Plusieurs essais notamment au sein d'une équipe lyonnaise sont en cours.

Lutte contre l'embolisation distale

La limitation de l'agression mécanique locale est privilégiée par les angioplasticiens pour réduire ce phénomène d'embolisation distale.

La technique la plus simple et surtout sans surcoût est le « *stenting* direct ». En effet, les améliorations techniques des nouveaux stents permettent son application en routine. Les travaux de Loubeyre ont démontré un bénéfice de cette technique sur l'amélioration du segment ST et du flux au cours de l'infarctus recanalisé.

Par ailleurs, tous les procédés luttant contre la migration des emboles en périphérie peuvent apporter des résultats favorables et les techniques sont multiples.

Plusieurs études ont d'abord démontré que l'aspiration de thrombus avant angioplastie coronaire était associée à une amélioration des résultats cliniques chez les patients atteints de STEMI [368].

Cependant, les essais randomisés multicentriques récents ont démontré que l'aspiration systématique de thrombus avant l'angioplastie, comparée à l'angioplastie seule, ne réduisait pas la mortalité chez les patients atteints de STEMI [369], si bien que la thromboaspiration systématique n'est aujourd'hui pas indiquée chez les patients avec STEMI, même si de nouvelles études sont en cours avec des nouveaux dispositifs de thromboaspiration.

Une autre approche mécanique consiste à déployer des dispositifs de protection embolique distale avant la pose du stent (soit un filtre qui piège les débris et qui, une fois replié et retiré, permet de ramener les particules, soit un ballon distal occlusif retenant les particules qui vont ensuite être aspirées par un petit cathéter).

Bien que ces systèmes puissent efficacement récupérer des débris emboliques, les résultats des études restent décevants sans amélioration clinique ou sur les critères de taille d'infarctus et de *no-reflow* en IRM cardiaque [370].

Enfin, la stratégie mini-invasive (MIMI) consistant en un *stenting* différé après reperfusion et plusieurs jours de traitement antithrombotique pourrait en théorie limiter l'embolisation distale lors du déploiement du stent mais n'a pas démontré à ce jour d'efficacité sur la mortalité ou la réduction de la taille d'infarctus [371].

Traitement pharmacologique (fig. 5.80)

Anti-GPIIb/IIIa

Lors de la phase aiguë, la thromboaspiration couplée à l'administration intracoronaire d'anti-GPIIb/IIIa a montré son bénéfice sur le score MBG dans l'étude TAPAS [373] mais son intérêt n'a pas été confirmé sur des critères cliniques (mortalité à 30 jours) dans l'essai multicentrique TASTE [369]. En effet, les avantages observés sur la taille de l'IDM ou du *no-reflow* sont contrebalancés par les événements hémorragiques.

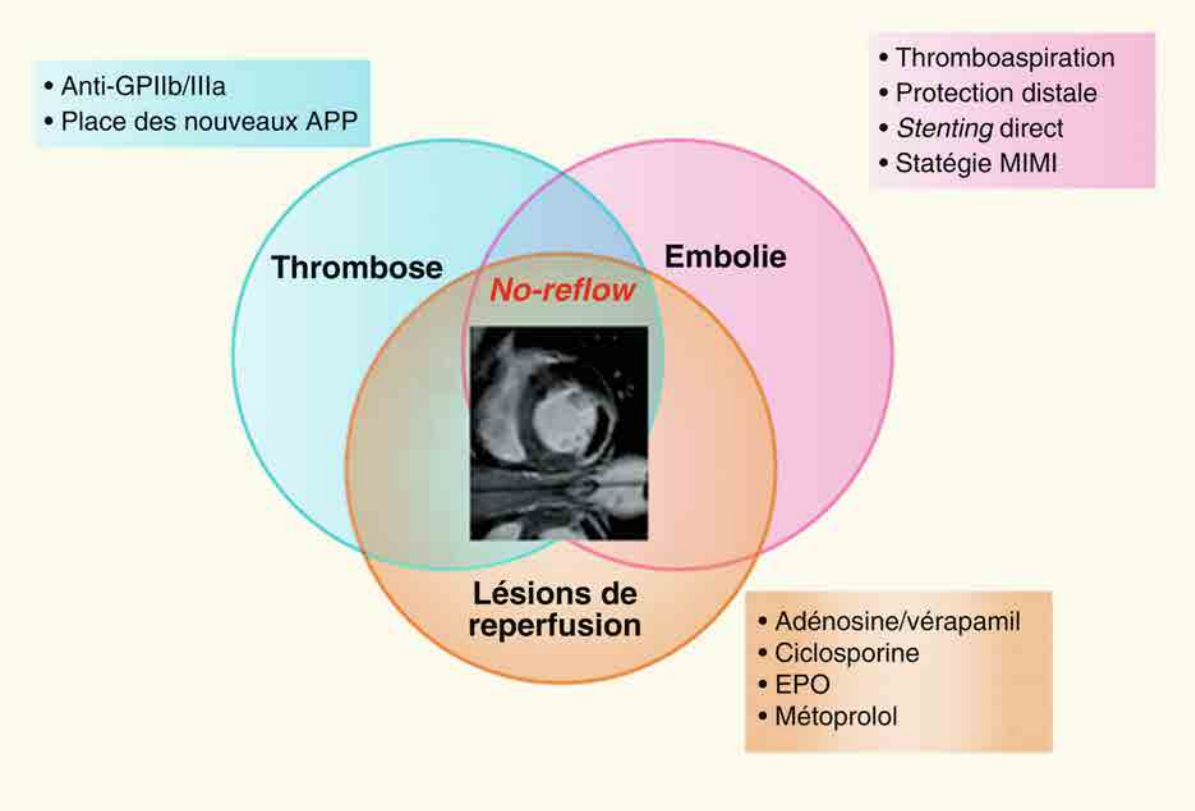


FIG. 5.80 Possibilités de traitement du *no-reflow* [372[5]].
AAP : agents antiplaquettaires ; EPO : érythropoïétine ; MIMI : *Minimalist Immediate Mechanical Intervention*.

Il n'existe en revanche aucune donnée à ce jour sur l'effet potentiel des nouveaux inhibiteurs du $P2Y_{12}$ utilisés de manière isolée sur le *no-reflow*.

Bêtabloquants

L'étude METOCARD-CNIC avait montré en 2013 que le métoprolol IV administré avant la reperfusion réduisait significativement la taille d'un infarctus antérieur et améliorait la FEVG à 6 mois [374].

Le mécanisme expliquant cette réduction de taille de l'infarctus pourrait être une baisse de l'ampleur des lésions de reperfusion par effet du métoprolol sur le niveau d'activation des neutrophiles et des plaquettes.

Ces résultats prometteurs ont été limités par l'essai COMMIT qui n'a montré aucun effet du métoprolol sur la mortalité dans l'infarctus du myocarde [375].

Adénosine

L'étude AMISTAD-II a été spécialement conçue pour évaluer le rôle de l'adénosine dans le STEMI et n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère de jugement principal (insuffisance cardiaque congestive, ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou pour autre cause à 6 mois) [376]. Dans une analyse post-hoc, chez les patients recevant un traitement de reperfusion dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes, l'adénosine a réduit les taux de mortalité à 1 et 6 mois, mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Dans les essais les plus récents, l'adénosine était administrée par injection intracoronaire à fortes doses et n'était pas associée à une meilleure récupération du myocarde en IRM cardiaque. Ainsi, bien que les effets de l'adénosine aient été évalués dans plusieurs essais, nous n'avons toujours pas de preuve définitive de son efficacité sur le *no-reflow*, la taille de l'infarctus ou le pronostic clinique. L'essai REFLO-STEMI en cours compare l'effet de l'adénosine intracoronaire associé à un vasodilatateur *versus* un traitement standard en phase aiguë d'infarctus.

Vasodilatateurs

Les vasodilatateurs sont supposés lutter contre le *no-reflow* en prévenant les spasmes microvasculaires. Cependant, les résultats restent très controversés.

Rezkalla et al. ont étudié l'efficacité du nitroprussiate, de la nicardipine et du vérapamil après une angioplastie primaire et ont montré une augmentation du grade TIMI et du score MBG [377]. Cependant, dans un essai randomisé en double insu, l'administration intracoronaire de nitroprussiate avant une angioplastie primaire n'a pas permis d'améliorer le flux coronaire et la reperfusion du tissu myocardique par rapport à un placebo [378].

Autres thérapies

D'autres traitements ont été testés dans la prévention du *no-reflow* au décours de l'infarctus du myocarde (peptide FX06, anticorps monoclonaux, anticoagulants oraux directs) mais n'ont pour le moment pas retrouvé de résultats significatifs pouvant prévenir efficacement le *no-reflow*. La ciclosporine A, piste longtemps étudiée, n'a pas montré l'effet escompté dans CIRCUS [379] ; en revanche, des données intéressantes sont disponibles sur le liraglutide [380].

Conclusion

Le *no-reflow* est un phénomène fréquent au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et représente un « marqueur » important de mortalité. Malgré la réouverture de l'artère coupable, l'atteinte de la microcirculation distale est fréquente. Un flux TIMI 3 après la revascularisation est nécessaire mais non suffisant pour s'assurer d'un bon pronostic à distance du syndrome coronarien aigu et l'étude plus fine de la microcirculation en IRM cardiaque est aujourd'hui la méthode de référence pour l'évaluation du *no-reflow*. Il n'existe aucune recommandation actuelle sur la prise en charge thérapeutique, mais de nombreuses pistes sont en cours d'investigation, tant en phase aiguë en « cath lab » que sur le plan médicamenteux.

Techniques de protection myocardique mécanique

Marc Laine, Laurent Bonello

Depuis la première procédure réalisée le 16 septembre 1977 par Andreas Gruentzig à l'hôpital universitaire de Zurich, l'angioplastie coronaire transcutanée (ACT) ainsi que son environnement pharmacologique n'ont eu de cesse d'évoluer, permettant d'améliorer considérablement le pronostic de nos patients coronariens.

Sur le plan technique, l'avènement de la voie radiale, en réduisant le taux de complications vasculaires, a été un progrès majeur. L'utilisation des stents actifs de dernière génération a permis également de réduire de manière drastique le taux de resténose, diminuant le taux de revascularisation du site stenté (TLR) à 1 an (< 3 %), celui de thrombose de stent chutant quant à lui sous la barre des 1 %.

Sur le plan pharmacologique, le cocktail antithrombotique a également évolué grâce au développement du ticagrélor et du prasugrel qui offrent une inhibition plaquettaire intense et homogène dans un délai d'action extrêmement court, y compris chez les patients admis pour syndrome coronarien aigu. Le cas échéant, les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa permettent d'obtenir une inhibition plaquettaire quasi complète et immédiate au moyen d'une injection intraveineuse.

Au vu des progrès récemment accomplis, les améliorations attendues dans les années à venir dans le domaine de la revascularisation coronaire ou de l'inhibition plaquettaire seront vraisemblablement limitées. Aussi, au-delà d'une potentielle optimisation des délais de prise en charge et des avancées dans le domaine de la régénérescence myocardique, la principale voie d'amélioration pourrait résider dans la protection myocardique.

La protection myocardique au cours de l'infarctus a pour but de réduire l'étendue de la nécrose myocardique à l'aide d'agents pharmacologiques ou de techniques mécaniques, que nous présentons ici.

Les techniques de protection myocardique mécanique s'articulent autour de deux axes :

- réduire la masse thrombotique présente au sein de l'artère et ainsi prévenir les emboles affectant la microcirculation au cours de l'angioplastie primaire ;
- prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion au décours de l'angioplastie primaire (fig. 5.81).

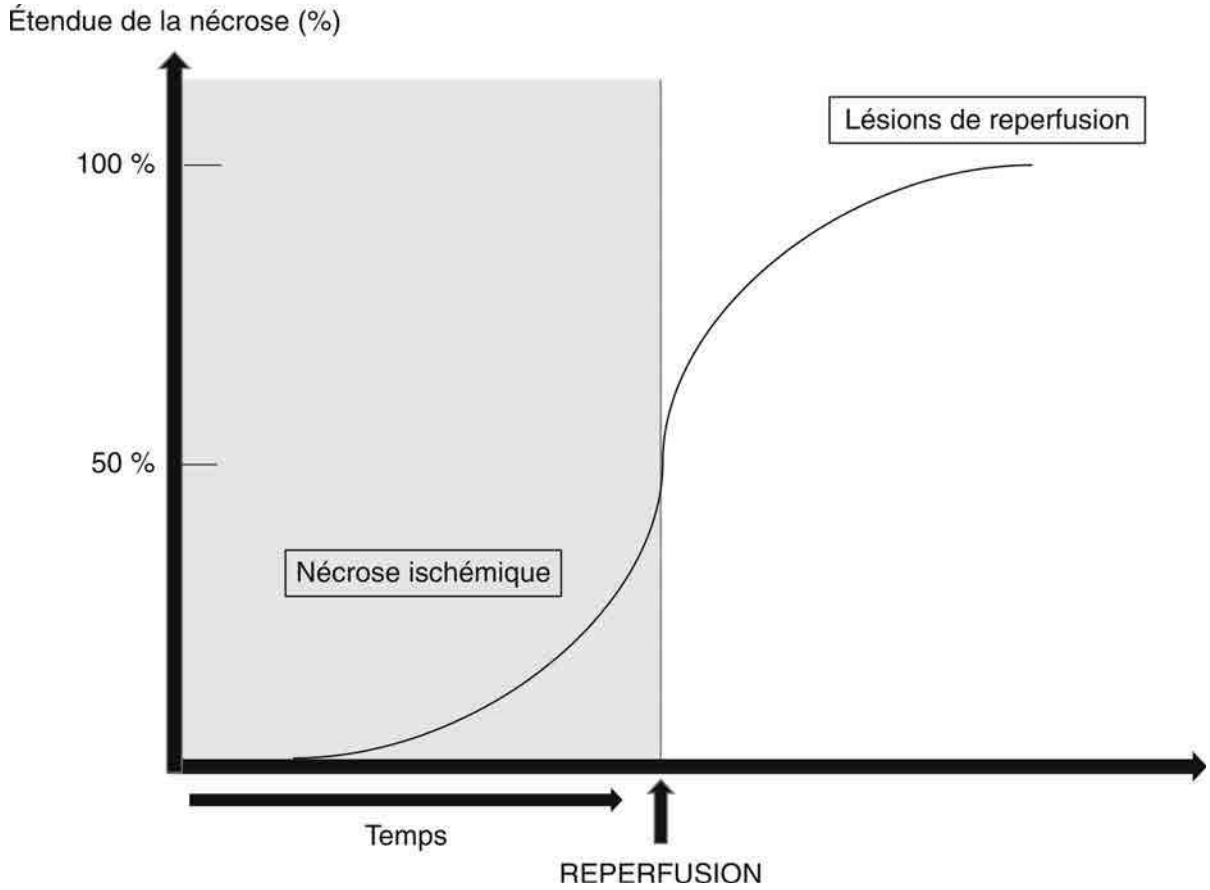


FIG. 5.81 **Physiopathologie de la nécrose lors de l'infarctus du myocarde.**

Thromboaspiration manuelle

Principe

Au cours de l'ACT, l'inflation d'un ballon (porteur ou non d'une endoprothèse) au sein du thrombus a pour effet de provoquer l'embolisation de microthrombi au sein de la circulation coronaire d'aval. Ce phénomène d'embolisation distal est associé à une augmentation de la taille de l'infarctus, à une moins bonne récupération myocardique ainsi qu'à un excès de mortalité.

La thromboaspiration manuelle vise à aspirer une partie du thrombus grâce à un microcathéter que l'on aura fait progresser au sein de l'artère coronaire thrombosée avant l'inflation de ballons ou le déploiement du stent. Ce microcathéter est relié à son extrémité proximale à une seringue d'aspiration. Ainsi, suite au passage du microcathéter de thromboaspiration, la quantité de thrombus présent au sein de l'artère sera réduite, diminuant d'autant le risque d'embolisation.

Résultats des études

Le premier essai randomisé s'intéressant à la thromboaspiration dans le cadre du SCA ST + est l'étude TAPAS ayant inclus 1 071 patients [381]. Le blush myocardique (critère de jugement primaire) reflétant la perfusion myocardique en fin de coronarographie, tout comme la régression du surdécalage du segment ST, étaient significativement améliorés dans le groupe thromboaspiration comparativement au groupe contrôle. De plus, à l'issue d'un suivi de 1 an, la mortalité était réduite dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle (3,6 *vs* 6,7 % ; p = 0,02) [382]. Malgré son caractère monocentrique et le fait que la mortalité cardiaque soit un critère secondaire compte tenu de l'effectif de cette étude, la thromboaspiration avait alors obtenu un haut niveau de recommandation.

Par la suite, l'étude TASTE a visé à confirmer ces résultats favorables de façon multicentrique : 7 244 patients furent randomisés en deux groupes : ACT simple (contrôle) ou thromboaspiration, puis ACT [383]. Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours. Dans cette étude, aucune différence

en termes de mortalité, de thrombose de stent ou de récidive d'infarctus n'a été retrouvée entre les deux groupes.

Enfin, dans l'étude TOTAL dont le design était en grande partie similaire à celui de l'étude TASTE, 10 732 patients furent randomisés entre ACT simple (contrôle) et thromboaspiration puis ACT [384]. Là encore, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, que ce soit sur le critère de jugement principal (décès cardiovasculaire, insuffisance cardiaque NYHA IV, récidive d'infarctus ou choc cardiogénique à 6 mois) ou sur les critères secondaires pertinents (thrombose de stents, etc.). TASTE et TOTAL ont par conséquent douché les espoirs suscités initialement par l'étude TAPAS. De plus, un excès d'accident vasculaire cérébral à 30 jours (0,7 *vs* 0,3 %, HR : 2,06 ; IC 95 % : 1,13-3,75 ; p = 0,02) a été constaté dans le groupe thromboaspiration de l'étude TOTAL, sonnant ainsi le glas de la thromboaspiration en routine au cours de l'angioplastie primaire. Cette technique de protection myocardique n'est donc plus utilisée de façon systématique à l'heure actuelle mais de façon plus ciblée dans certaines situations et reste un outil essentiel.

Post-conditionnement

Il est connu de longue date que la taille de l'infarctus est corrélée au pronostic du patient et à la survenue d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ventriculaire, ainsi qu'à la mortalité. Il est également établi que la taille de l'infarctus est proportionnelle à la durée de l'ischémie : *time is muscle*. Cependant, d'autres phénomènes semblent entrer en jeu dans la constitution de la nécrose myocardique chez les patients présentant une occlusion coronaire thrombotique. Combien de patients admis pour SCA ST + antérieur revascularisés très précocement avec un excellent résultat angiographique (sur l'artère épicardique ainsi que sur la microcirculation) développent une séquelle de nécrose étendue sans que l'on n'en comprenne exactement l'origine ? Dès 1960, furent mises en évidence des lésions (œdème cellulaire, altération mitochondriale, etc.) induites par la reperfusion coronaire elle-même, conduisant au développement du concept de lésions d'ischémie-reperfusion. Ces lésions sont, sur des données expérimentales, responsables de 50 % de la taille de l'infarctus et ne sont pas liées au délai [385, 386]. Les mécanismes incriminés dans la genèse de ces lésions d'ischémie-reperfusion incluent notamment le stress oxydatif, la réduction du taux de NO intracellulaire, la correction trop rapide du pH intracellulaire, l'altération de la perméabilité des pores de transition mitochondriaux et la surcharge calcique cytoplasmique et mitochondriale [385, 386]. De nombreux essais visant à apprécier l'efficacité d'interventions pharmacologiques dans la survenue des lésions d'ischémie-reperfusion ont été réalisés tant chez l'homme que chez l'animal. Nous n'évoquons ici que les techniques mécaniques investiguées dans cette indication.

Principes

- Le préconditionnement consiste à protéger le myocarde d'une souffrance ischémique prolongée (pouvant engendrer une nécrose) en créant de brèves périodes d'ischémie transitoire qui vont induire des mécanismes de protection cellulaire au stress, réduisant sa susceptibilité ultérieure [387]. Le préconditionnement a ainsi démontré ses propriétés protectrices vis-à-vis de la survenue de nécrose myocardique dans de nombreuses études tant chez l'animal que chez l'homme [385, 387].
- Le terme de post-conditionnement ischémique a été introduit en 2003 dans un essai animal et vise, de façon similaire au préconditionnement, à prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion mais cette fois en agissant après l'occlusion coronaire et non pas avant. En effet, le post-conditionnement vise à « préparer » le myocarde à être reperfusé au moyen de thérapeutiques initiées après la survenue de l'occlusion coronaire. Dans l'étude pivot de Zhao et al., 29 chiens ont vu leur IVA occluse durant 60 minutes puis reperfusée durant 3 heures. Neuf ont été inclus dans le groupe préconditionnement (IVA occluse 5 minutes, puis reperfusée 10 minutes avant l'occlusion de 60 minutes), 10 dans le groupe post-conditionnement (3 cycles durant lesquels l'artère au moment de la reperfusion était ouverte pendant 30 secondes, puis ré-occluse durant 30 secondes avant la reperfusion définitive). Dix autres chiens dont l'IVA était occluse et ne bénéficiant ni de pré- ni de post-conditionnement constituaient le groupe contrôle. La taille de l'infarctus du myocarde tout comme l'étendue de l'œdème tissulaire était significativement réduite dans les groupes préconditionnement et post-conditionnement comparativement au groupe contrôle. À noter qu'il n'existait pas de différence entre les groupes pré- et post-conditionnement. Ces données ont permis de valider de façon expérimentale le principe théorique de post-conditionnement [388].

Pour des raisons évidentes, le préconditionnement ne peut être réalisé chez le patient présentant un SCA ST +. En revanche, le post-conditionnement peut être réalisé au moyen d'inflations/déflations itératives d'un ballon d'angioplastie au sein de l'artère reperfusée. L'alternance de cycles d'inflation/déflation doit être réalisée de manière répétée afin de permettre une reperfusion douce et ainsi de limiter les lésions d'ischémie reperfusion.

Méthodes

Le principe de cardioprotection et de post-conditionnement impose un cahier des charges relativement strict. La durée de l'occlusion coronaire responsable de l'infarctus ne doit pas être trop longue afin qu'un territoire (zone à risque) puisse encore être sauvé et qu'un bénéfice puisse être mis en évidence dans les essais cliniques. Ainsi, les patients admis pour un infarctus hors délais ou vu très tardivement ne semblent pas être de bons candidats au post-conditionnement. Ensuite, l'initiation du processus de post-conditionnement doit être réalisée le plus précocement possible après la réouverture de l'artère responsable. Certaines études animales ont montré une perte du bénéfice au post-conditionnement s'il était initié 60 secondes ou plus après la reperfusion. De même, la durée des inflations et le nombre de cycle d'inflation/déflation du ballon semblent avoir un effet sur l'efficacité du post-conditionnement.

L'équipe de cardiologie lyonnaise a publié en 2005 un essai ayant randomisé 30 patients admis pour angioplastie primaire (< H6) [389]. Les patients étaient inclus dans 2 groupes : un groupe contrôle traité par *stenting* direct et un groupe post-conditionnement consistant en l'inflation d'un ballon à basse pression dès la 1re minute suivant la recanalisation de l'artère. Dans le groupe expérimental, l'inflation du ballon durait 1 minute, puis le ballon était déflaté durant 1 minute afin de reperfuser progressivement le myocarde en souffrance. Ce cycle était réalisé 4 fois. Le post-conditionnement a permis de réduire de 36 % la taille de l'infarctus (appréciée par l'aire sous la courbe du taux de CK des premières 72 heures). Confortant ce résultat, le blush myocardique était meilleur dans le groupe post-conditionnement qui ne souffrait d'aucun excès de complication comparativement au groupe contrôle, attestant de la sécurité de cette technique. Ces bons résultats à court terme furent confirmés à long terme par une amélioration de la fonction contractile à 6 mois ainsi que de la FEVG à un an dans un autre essai randomisé contrôlé incluant un profil de patients similaire (STEMI < H6) et ayant bénéficié dans le groupe expérimental du même protocole de post-conditionnement [390].

Une équipe du Nouveau-Mexique, s'intéressant également à la question, a démontré dans un essai randomisé ayant inclus 17 patients une plus ample régression du sus-décalage du segment ST ainsi qu'un meilleur flux au sein de la microcirculation [391]. Le protocole de post-conditionnement était légèrement différent et consistait à inflater un ballon durant 90 secondes au sein de l'artère thrombosée et de la laisser perfusée 3-5 minutes avant l'inflation suivante. D'autres essais incluant des échantillons limités de patients suivirent et montrèrent une moindre élévation du taux de CPK et un bénéfice en termes de protection de la microcirculation ou de la fonction ventriculaire gauche.

Cependant, en parallèle de ces résultats prometteurs, d'autres études incluant un nombre similaire de patients ne démontrèrent aucun bénéfice clinique au post-conditionnement, voire un effet délétère sur la taille de l'infarctus [392]. L'étude DANAMI 3-iPOST a été le premier grand essai traitant du post-conditionnement dans le SCA avec surdécalage du segment ST, incluant 1 234 patients présentant un SCA ST + (< H12) randomisés en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe post-conditionnement bénéficiant de 4 cycles d'occlusion de 30 secondes/déflation de 30 secondes de l'artère responsable grâce à un ballon immédiatement après la recanalisation [393]. Concernant le critère primaire (insuffisance cardiaque, décès), aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Les résultats étaient similaires pour les critères secondaires ou les analyses en sous-groupes (*early presenters*, infarctus antérieur, etc.). DANAMI-3-iPOST est à ce jour le seul grand essai clinique traitant du post-conditionnement et son résultat négatif nous dissuade d'employer le post-conditionnement mécanique en routine chez les patients présentant un infarctus du myocarde.

Une autre méthode de post-conditionnement a été décrite en 2005 : le *remote* post-conditionnement ou post-conditionnement à distance. Des auteurs ont démontré qu'un cycle d'occlusion/reperfusion de l'artère rénale quelques instants avant la reperfusion coronaire permettait de diminuer la taille de l'infarctus de moitié dans une population de rats. Ce procédé dont les mécanismes d'action potentiels restent à ce jour en grande partie inconnus a été validé dans d'autres modèles animaux. Passé le stade de l'expérimentation animale, des essais chez l'homme ont ensuite été réalisés. Un essai publié dans le Lancet en 2010 a montré une augmentation de l'index de sauvetage myocardique grâce au post-conditionnement à distance [394]. Cependant, sur les 333 patients randomisés, plus de 190 ont été exclus (défauts d'inclusion ou calcul de l'index de sauvetage myocardique non réalisable), rendant l'interprétation des résultats délicate. Une étude conduite par une équipe britannique ayant inclus 197 patients a montré une réduction de 27 % de la

taille de l'infarctus mesurée à l'IRM grâce au post-conditionnement à distance. D'autres critères (pic de troponine à H24, étendue de l'œdème myocardique, etc.) ont conforté les résultats obtenus sur le critère primaire. L'étude LIPSIA CONDITIONING, publiée la même année, a également montré une amélioration de l'index de sauvetage myocardique grâce à la combinaison post-conditionnement à distance + post-conditionnement conventionnel comparativement au groupe contrôle [395]. Il est intéressant de noter que dans cet essai randomisé, comportant trois bras (un groupe contrôle, un groupe post-conditionnement + *remote* post-conditionnement et un groupe post-conditionnement) et ayant inclus 696 patients, le groupe de patients n'ayant bénéficié que du post-conditionnement seul ne voyait aucune amélioration de son index de sauvetage myocardique.

Conclusion

Qu'il s'agisse de la thromboaspiration ou du post-conditionnement, les résultats décevants des essais cliniques traitant des techniques de protection mécaniques ne plaident pas faveur de leur usage en routine. La thromboaspiration reste de nos jours encore utilisée dans certaines situations :

- chez les patients admis avec un flux TIMI 0 sur une thrombose coronaire proximale afin d'éviter la prédilatation potentiellement emboligène ;
- chez les présentant un thrombus géant au sein d'une artère anévrismale non stentable ;
- chez les patients éligibles pour une stratégie conservatrice dite « MIMI ».

Le post-conditionnement, quant à lui, n'est pas utilisé en routine : absence de bénéfice clinique clairement démontré, rallongement de la durée de la procédure/complexification du geste chez un patient instable, risque d'embolisation de microthrombi par inflations itératives de ballons, etc. Dénué de ces effets délétères, le post-conditionnement à distance pourrait être une stratégie d'avenir si des essais cliniques de grande ampleur démontraient un bénéfice net pour nos patients. À ce titre, les résultats de l'essai CONDI2/ERIC-PPCI sont attendus. Il s'agit d'un grand essai randomisé (n = 5 400) visant à apprécier l'efficacité du post-conditionnement à distance chez des patients admis pour SCA ST + de moins de 12 heures. La fin de l'étude est prévue pour décembre 2019 et ces résultats pourraient amener à modifier la conclusion de ce chapitre… À moins que l'avenir du post-conditionnement ne soit à explorer du côté de la recherche pharmacologique.

Revascularisation coronaire chirurgicale

Jihed Laribi, Jean Porterie, Bertrand Marcheix

Les techniques de revascularisation myocardique s'appuient à l'heure actuelle sur la chirurgie de pontages coronaires et/ou l'angioplastie percutanée. Depuis la première procédure en 1964 et suite aux progrès constamment réalisés, la chirurgie de pontages coronaires est une technique considérée comme sûre et efficace. Elle consiste à réaliser une dérivation du flux sanguin vers le réseau coronaire en aval des lésions cibles, avec un effet protecteur vis-à-vis de l'évolution éventuelle de ces lésions. Son principe diffère donc radicalement de celui de l'angioplastie qui consiste à remodeler la lésion cible pour restaurer le flux sanguin dans le réseau natif, donc sans le protéger d'une nouvelle évolution.

De nombreux registres, études randomisées et méta-analyses ont abouti à des recommandations récentes, élaborées conjointement par les sociétés européennes et nord-américaines de cardiologie et de chirurgie cardiaque [396, 397]. Ces recommandations mettent l'accent sur l'importance d'une collaboration étroite entre cardiologues et chirurgiens cardiaques au sein d'une *Heart Team*, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire centrée sur chaque patient afin d'établir la stratégie de revascularisation la plus adaptée, garante de résultats optimaux au prix d'un risque maîtrisé. Ces recommandations précisent également les indications relatives des techniques chirurgicale ou interventionnelle et mettent notamment en évidence la supériorité des pontages coronaires chez les patients tritronculaires et/ou porteurs d'une sténose du tronc commun gauche, ainsi que chez les patients diabétiques [396].

Paradoxalement, malgré des recommandations fortes et des résultats excellents, on observe ces dernières années une diminution du nombre de pontages coronaires parallèlement à une très forte augmentation du nombre d'angioplasties, si bien qu'actuellement, le ratio est respectivement d'une procédure pour quatre. Cette évolution pose de nombreuses questions, notamment en termes de respect des recommandations,

d'interprétation des résultats, d'information loyale et de consentement éclairé du patient, d'impact médicoéconomique et, plus largement, éthique.

Recommandations [396]

Approche multidisciplinaire (recommandation de classe I, niveau C)

Une approche multidisciplinaire (faisant intervenir cardiologues référent et interventionnel, chirurgien cardiaque, anesthésiste-réanimateur mais aussi diabétologue, néphrologue, gériatre, etc.) est seule garante d'une décision thérapeutique adéquate et optimale pour chaque patient selon son contexte clinique et la complexité de ses lésions. **Elle doit avoir pour objectif l'excellence des résultats en termes de morbimortalité et de pérennité de la revascularisation myocardique à long terme.** Une information complète et loyale sur les risques et bénéfices de chaque technique doit garantir le consentement éclairé du patient.

Les syndromes coronariens aigus sont des indications de revascularisation en urgence, au moins de la lésion causale, par angioplastie dans la grande majorité des cas. En revanche, dans le cadre d'une cardiopathie ischémique stable ou stabilisée, il est fortement recommandé que **la stratégie de revascularisation élective soit au mieux discutée au sein d'une *Heart Team*** pour les patients porteurs de lésions complexes, ou au moins déterminée par un algorithme décisionnel établi de façon multidisciplinaire par chaque centre, en adéquation avec les recommandations. Pour les centres de cardiologie interventionnelle ne disposant pas d'un plateau chirurgical, il est également recommandé que les discussions et protocoles soient réalisés en partenariat avec un service de chirurgie cardiaque [396].

Scores et évaluation du risque de la revascularisation myocardique

Ces scores ont pour objectif la stratification du risque opératoire afin de proposer la meilleure stratégie de revascularisation.

La morbimortalité précoce (hospitalière et/ou à 30 jours) après chirurgie de pontages coronaires est au mieux prédite par le calcul du *Society of Thoracic Surgeons* (STS) score (I, B) ou l'EuroSCORE II (IIa, B). L'EuroSCORE logistique, qui surestimait le risque de mortalité hospitalière, ne doit plus être utilisé (III, B).

Concernant le risque prédit d'évènements majeurs cardiovasculaires et neurologiques à moyen et long termes (décès, infarctus du myocarde, revascularisations itératives et accidents vasculaires cérébraux à 1 an et au-delà), c'est le calcul du score SYNTAX qui est recommandé (I, B). Décrit et validé en 2005, SYNTAX est un score anatomique évaluant la complexité des lésions coronaires afin de déterminer le niveau de risque potentiel d'une angioplastie [398]. Il devrait être calculé par deux praticiens pour en compenser la variabilité interindividuelle. **Les scores supérieurs à 32 sont en faveur de la chirurgie.** Certains auteurs ont proposé de combiner au score SYNTAX les données cliniques les plus pertinentes pour déterminer le *logistic clinical SYNTAX score* (qui intègre l'âge, la créatininémie et la fraction d'éjection du ventricule gauche) ou le score SYNTAX II (qui intègre également le sexe et les antécédents de bronchopneumopathie obstructive et d'artériopathie périphérique).

Maladie coronaire stable

Elle englobe ischémie myocardique silencieuse et angor d'effort. La revascularisation est indiquée à visée symptomatique en cas de symptômes incomplètement contrôlés par le traitement médical et/ou à visée « pronostique » afin de prévenir un événement cardiaque (décès ou infarctus du myocarde) en cas de lésions anatomiquement complexes et/ou d'ischémie myocardique étendue susceptibles d'engager le pronostic vital ou fonctionnel du patient (tableau 5.34). Cependant, le critère anatomique seul n'est plus suffisant et le pourcentage de sténose doit être associé à une évaluation fonctionnelle (imagerie de perfusion/stress ou fraction de réserve de flux coronaire < 0,8).

Tableau 5.34

Indications de revascularisation chez les patients avec angor stable ou ischémie silencieuse [396[3]].

Extension de la coronaropathie (anatomique et fonctionnelle)		Classe de recommandation	Niveau de preuve
Pronostic	Sténose du tronc commun gauche > 50 %	I	A
	Sténose proximale de l'IVA > 50 %	I	A
	Atteinte bi ou tri tronculaire > 50 % avec altération de la FEVG < 40 %	I	A
	Ischémie étendue (> 10 % du ventricule gauche)	I	B
	Artère coronaire perméable unique avec sténose > 50 %	I	C
Symptômes	Toute sténose coronaire > 50 % avec angor résistant au traitement médical	I	A

IVA : artère interventriculaire antérieure ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

La revascularisation myocardique chirurgicale par pontages coronaires est recommandée en cas de lésions du tronc commun gauche, de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale ou d'atteinte tritronculaire. C'est la stratégie de référence en cas de lésions complexes (score SYNTAX ≥ 23 ; tableau 5.35) [396].

Tableau 5.35

Recommandations sur le type de revascularisation myocardique dans la coronaropathie stable [396[3]].

Lésions coronaires	Revascularisation chirurgicale	Traitement interventionnel
Atteinte mono ou bi tronculaire sans atteinte de l'IVA proximale	IIb, C	I, C
Atteinte monotronculaire avec sténose de l'IVA proximale	I, A	I, A
Atteinte bi tronculaire avec sténose IVA proximale	I, B	I, C
Sténose du TCG avec score SYNTAX ≤ 22	I, B	I, B
Sténose du TCG avec score SYNTAX 23-32	I, B	IIa, B
Sténose du TCG avec score SYNTAX > 32	I, B	III, B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX ≤ 22	I, A	I, B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX 23-32	I, A	III, B
Atteinte tritronculaire avec score SYNTAX > 32	I, A	III, B

IVA : artère interventriculaire antérieure ; TCG : tronc commun gauche.

Les délais de revascularisation sont également définis : moins de 2 semaines pour les angors de moindre effort, les lésions du tronc commun gauche, de l'IVA proximale ou tritronculaires et en cas de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) altérée ; dans les autres cas, le délai admis est de 6 semaines [396].

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST

Dans cette situation, le délai de la coronarographie et de la revascularisation dépend du profil de risque de chaque patient. Il est recommandé de fonder la stratégie de revascularisation sur le statut clinique, le terrain et la sévérité des lésions (score SYNTAX notamment), selon le protocole défini par la *Heart Team* médico-chirurgicale locale (I, C) [396].

Syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST

En cas d'infarctus du myocarde, la stratégie de revascularisation repose principalement sur l'angioplastie percutanée et la fibrinolyse.

La chirurgie de pontages coronaires doit être envisagée :

- en urgence, en cas d'ischémie persistante, voire de choc cardiogénique et d'échec/impossibilité d'angioplastie de la lésion causale (*culprit lesion*, I, B) : le bénéfice de la chirurgie est plus incertain dans cette indication du fait d'un délai de reperfusion par définition plus long et d'un risque chirurgical souvent plus élevé (choc cardiogénique, défaillances d'organes, traitement antithrombotique massif, etc.) ;
- au moment de la réparation chirurgicale d'une éventuelle complication mécanique de l'infarctus, allant de « l'urgence différée » à la chirurgie de « sauvetage » (I, C) ;
- à distance chez les patients stabilisés (levée de l'ischémie, hémodynamique stable, absence de troubles du rythme, etc.) après traitement de la lésion causale, selon les critères anatomiques et cliniques déjà cités (*cf.* tableau 5.35). Le moment optimal de la chirurgie chez ces patients doit être déterminé au cas par cas, un délai de 3 à 7 jours semblant être le meilleur compromis [396].

Insuffisance cardiaque

L'étude STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart failure*) a comparé 1 212 patients éligibles à une revascularisation chirurgicale et avec une FEVG inférieure ou égale à 35 % randomisés en deux groupes : « traitement médical » *versus* « pontages coronaires » [399]. Bien que la mortalité toute cause ait été similaire dans les deux groupes, la mortalité et les taux de réhospitalisations d'origine cardiovasculaire étaient significativement plus bas dans le groupe chirurgie.

Pour les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FEVG ≤ 35 %), une revascularisation chirurgicale est recommandée :

- en cas de sténose significative du tronc commun gauche ou équivalent (sténoses proximales de l'IVA et de la circonflexe ; I, C) ;
- en cas de sténose significative de l'IVA associée à des lésions pluritronculaires (I, B).

Dans tous les cas, la viabilité myocardique devrait avoir été évaluée au préalable (IIa, B).

Une anévrismographie concomitante peut être indiquée en cas d'anévrisme large, de risque de rupture, de thrombus mural ou d'arythmies (IIa, C) [396].

Patient valvulaire

L'angiocoronarographie doit faire partie du bilan préopératoire de toute valvulopathie sévère en cas d'antécédents de cardiopathie ischémique, de dysfonction ventriculaire gauche, chez les hommes de plus de 40 ans et les femmes ménopausées ainsi que chez les patients ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (I, C). Chez les patients à faible risque ou en cas de contre-indication à la coronarographie, l'angioscanner coronaire doit être envisagé (IIa, C).

Chez les patients ayant une indication de chirurgie valvulaire aortique et/ou mitrale, une revascularisation coronaire chirurgicale est recommandée en cas de sténose proximale supérieure à 70 % (I, C) et doit être envisagée si la sténose est estimée à 50-70 % (IIa, C) [396].

Patient diabétique

Les patients diabétiques représentent près de 30 % de la population suivie en cardiologie et ont un risque de développer une coronaropathie multiplié par 3 à 5 par rapport à la population générale. Chez ces patients, les lésions sont généralement plus diffuses, plus distales et souvent pluritronculaires.

La revascularisation myocardique chirurgicale par pontages coronaires est recommandée en 1re intention en cas d'atteinte pluritronculaire du patient diabétique, si le risque chirurgical est acceptable (I, A) [396].

Le diabète est un facteur de risque indépendant de mortalité dans la maladie coronaire, quel que soit le traitement entrepris. Le contrôle glycémique périopératoire permet de réduire la mortalité et le risque infectieux de près de 50 %.

Insuffisance rénale chronique modérée à sévère

Dans ce cas, la revascularisation myocardique chirurgicale par pontages coronaires devrait être considérée en 1re intention en cas d'atteinte pluritronculaire, si le risque chirurgical est acceptable et l'espérance de vie supérieure à 1 an (IIa, B) [396].

Controverses

Lésions pluritronculaires

L'étude randomisée MASS II comparant le traitement médical à l'angioplastie et à la revascularisation chirurgicale a montré dans le groupe chirurgie des taux significativement plus bas de mortalité d'origine cardiaque et d'infarctus du myocarde postopératoires [400].

Publiée en 2009, l'étude prospective randomisée multicentrique SYNTAX a comparé la revascularisation coronaire par angioplastie (stent actif au paclitaxel, Taxus Express™, Boston Scientific Corporation, Natick, Massachussets, États-Unis) et la revascularisation chirurgicale chez 1 800 patients porteurs de lésions tritronculaires ou du tronc commun gauche. Cette étude n'est pas parvenue à démontrer la non-infériorité du traitement interventionnel par rapport à la chirurgie concernant le taux d'événements majeurs à un an (critère composite : mortalité globale, infarctus du myocarde, revascularisations itératives et accident vasculaire cérébral) qui était respectivement de 17,8 et de 12,4 % ($p = 0{,}002$). À 3 ans de suivi, les résultats étaient toujours en faveur de la chirurgie, avec des taux de 20,2 *versus* 28 % dans le groupe angioplastie ($p < 0{,}001$). Les taux d'infarctus du myocarde et de revascularisations itératives étaient deux fois plus élevés dans le groupe angioplastie (respectivement 7,1 *versus* 3,6 %, $p = 0{,}002$ et 19,7 *versus* 10,7 %, $p < 0{,}001$). Les taux d'accident vasculaire cérébral à 3 ans étaient comparables dans les deux groupes ($p = 0{,}07$). La supériorité de la chirurgie était encore plus nette chez les patients diabétiques et ce, d'autant plus que les lésions étaient complexes (score SYNTAX > 33).

Cependant, ces résultats ont fait l'objet d'études de sous-groupes à partir desquelles ont été proposées des situations où l'angioplastie serait non inférieure à la chirurgie. C'est le cas des atteintes isolées du tronc commun gauche avec un score SYNTAX faible (< 23) [401, 402].

L'interprétation des résultats de l'étude SYNTAX, sur laquelle sont en grande partie fondées les recommandations concernant la revascularisation myocardique, impose quelques commentaires :

- sur les 3 075 patients inclus, seuls 1 800 ont été randomisés. Les autres ont été exclus essentiellement pour des raisons de non-faisabilité technique de l'angioplastie, mais 84 % d'entre eux ont été opérés ;
- l'étude était censée comparer les techniques de référence, ce qui était le cas pour le groupe angioplastie (stent actif Taxus™). En revanche, la technique chirurgicale utilisée n'était pas systématiquement optimale. En effet, si l'artère mammaire interne (AMI) gauche était implantée sur l'IVA chez 95,6 % des patients, seuls 27,6 % avaient une revascularisation utilisant les deux artères mammaires. Or, plusieurs études ont conclu au bénéfice de l'utilisation des deux artères mammaires et d'une revascularisation « la plus artérielle possible », comparativement à l'utilisation de greffons veineux ;
- la proportion importante de pontages veineux est aussi à prendre en compte dans l'interprétation des taux d'accident vasculaire cérébral dans le groupe chirurgie, du fait des manipulations supplémentaires de l'aorte ascendante (clampage latéral pour la réalisation de l'anastomose proximale) qui participent à majorer le risque embolique ;
- la cinétique même de survenue des accidents vasculaires cérébraux dans cette étude est sujette à discussion, la différence entre les deux groupes s'accentuant progressivement pour n'être

significative qu'à un an. Or, il est généralement admis que les accidents vasculaires cérébraux tardifs sont indépendants de la procédure elle-même mais plutôt liés au terrain et aux comorbidités.

Ces observations suggèrent donc que le bénéfice déjà net de la chirurgie rapporté dans cette étude pourrait être encore plus marqué. De plus, on peut s'interroger sur la validité des résultats des analyses faites *a posteriori* pour démontrer la supériorité de l'angioplastie dans certains sous-groupes, ce d'autant que l'étude était au départ calibrée pour tenter d'en démontrer seulement la non-infériorité.

Lésions du tronc commun gauche

Plusieurs registres nationaux ainsi qu'une méta-analyse de sept essais prospectifs randomisés ont démontré la supériorité de la revascularisation chirurgicale sur le traitement médical optimal chez les patients ayant une sténose du tronc commun gauche ou une atteinte tritronculaire. Le bénéfice de la chirurgie était d'autant plus marqué que les symptômes étaient sévères, les tests d'effort positifs ou la FEVG altérée.

Bien que certaines lésions du tronc commun gauche soient techniquement accessibles à une angioplastie (lésions ostiales et intermédiaires avec un score SYNTAX faible), un certain nombre de limites doivent être soulignées :

- 90 % des lésions du tronc commun gauche englobent une bifurcation ;
- 90 % sont associées à des lésions pluritronculaires ;
- 50 % sont très calcifiées.

Toutes ces raisons expliquent que malgré des résultats à court terme parfois comparables, les résultats à long terme sont nettement en faveur de la chirurgie, notamment du fait d'un haut risque de resténose après angioplastie. Deux études récentes ont comparé l'angioplastie et la chirurgie dans la revascularisation des lésions du tronc commun gauche. L'étude EXCEL (1 905 patients) a conclu à la non-infériorité de l'angioplastie par rapport à la chirurgie en termes d'évènements majeurs (composite : décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) à 3 ans, mais a rapporté un taux de revascularisations itératives significativement plus élevé dans le groupe angioplastie (12,9 *versus* 7,6 %, $p < 0{,}001$). L'étude NOBLE (1 201 patients) a conclu à la supériorité des pontages coronaires sur l'angioplastie en termes d'évènements majeurs (composite : décès, infarctus du myocarde, revascularisations itératives et accident vasculaire cérébral) à 5 ans (18 *versus* 28 %, $p = 0{,}004$), principalement du fait de taux significativement plus élevés d'infarctus du myocarde et de revascularisations dans le groupe angioplastie [403, 404] Pourtant, un tiers des patients européens et 20 % des patients nord-américains porteurs de ce type de lésion sont à l'heure actuelle traités par angioplastie.

Patient diabétique

L'étude FREEDOM a comparé l'angioplastie coronaire à la chirurgie chez 1 900 patients diabétiques porteurs d'une coronaropathie pluritronculaire [405]. La mortalité à 5 ans était de 26,6 % dans le groupe angioplastie *versus* 18,7 % dans le groupe chirurgie ($p = 0{,}049$), et le taux d'infarctus du myocarde était également significativement plus faible dans le groupe chirurgie ($p = 0{,}001$), permettant aux auteurs de conclure à la supériorité des pontages coronaires chez les patients diabétiques pluritronculaires, quel que soit le niveau de complexité angiographique (score SYNTAX) et la FEVG. De tels résultats avaient déjà été rapportés depuis le milieu des années quatre-vingt-dix et semblent délivrer un message clair. Cependant, là encore, les pratiques cliniques ne sont pas toujours en adéquation avec les preuves scientifiques.

En conclusion, ces commentaires doivent rappeler qu'il est primordial que cardiologues et chirurgiens cardiaques collaborent étroitement au sein de *Heart Team* dont l'objectif central est d'établir une stratégie thérapeutique optimale pour chaque patient, en adéquation avec des recommandations fortes, elles-mêmes issues de preuves scientifiques robustes.

Pratique de l'intervention

En France, plus de 20 000 procédures sont réalisées chaque année. La mortalité à 3 mois est de 1 à 2 %. On observe également des taux de 1 à 2 % pour chacun des principaux évènements majeurs : accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance rénale aiguë, saignement, infection de parois.

Évaluation préopératoire

La coronarographie et les épreuves de viabilité myocardique doivent être récentes (< 6 mois). Un bilan échocardiographique est systématiquement réalisé pour rechercher des valvulopathies associées et préciser la fonction ventriculaire gauche.

L'exploration des troncs supra-aortiques (échodoppler, angioscanner/IRM) doit rechercher des lésions carotidiennes significatives, présentes chez 14 % des patients coronariens et multipliant par 5 le risque d'accident vasculaire cérébral, qui justifient la discussion d'une chirurgie combinée. Elle permet également de mettre en évidence d'éventuelles lésions des artères subclavières pouvant compromettre la perméabilité des greffons thoraciques internes.

L'évaluation des fonctions respiratoire (épreuves fonctionnelles respiratoires, en dehors des coronaropathies instables et/ou des lésions du tronc commun gauche) et rénale complète ce bilan.

L'évaluation clinique des greffons est indispensable – antécédents de phlébites, recherche de varicosités pour la veine saphène, test d'Allen pour l'artère radiale – éventuellement complétée d'une exploration par échodoppler.

La recherche de foyers infectieux oto-rhino-laryngologiques ou stomatologiques est recommandée, notamment justifiée par la corrélation entre le portage nasal de *Staphylococcus aureus* et le risque de médiastinite postopératoire.

Technique chirurgicale

Classiquement, la chirurgie de revascularisation coronaire se fait par sternotomie médiane, sous circulation extracorporelle (CEC) et clampage aortique. Les pontages coronaires sont souvent réalisés sur des patients porteurs de lésions tritronculaires complexes chez qui doit être assurée une revascularisation coronaire complète avec des greffons de qualité optimale.

Greffons artériels et greffons veineux

Le taux de perméabilité à 10 ans du greffon mammaire interne est d'environ 90 %, *versus* 70 % pour le greffon radial et 50 % pour le greffon veineux saphène (tableau 5.36). Les recommandations concernant le choix des greffons au cours de la revascularisation coronaire chirurgicale sont résumées dans le tableau 5.37. Le greffon de référence pour la revascularisation de l'IVA est l'AMI gauche. Les autres artères coronaires sont revascularisées par l'AMI droite, la veine saphène interne (ou externe) et/ou l'artère radiale (vidéos e.5.1 à e.5.4).

Tableau 5.36

Perméabilité des greffons après revascularisation coronaire chirurgicale.

Greffon	Perméabilité (%)		
	À 1 an	À 5 ans	À 10 ans
Veine saphène	75-95	65-85	32-71
Artère radiale	92-96	90	63-83
AMIG	> 95	90-95	88-95
AMID	> 95	> 90	65-90

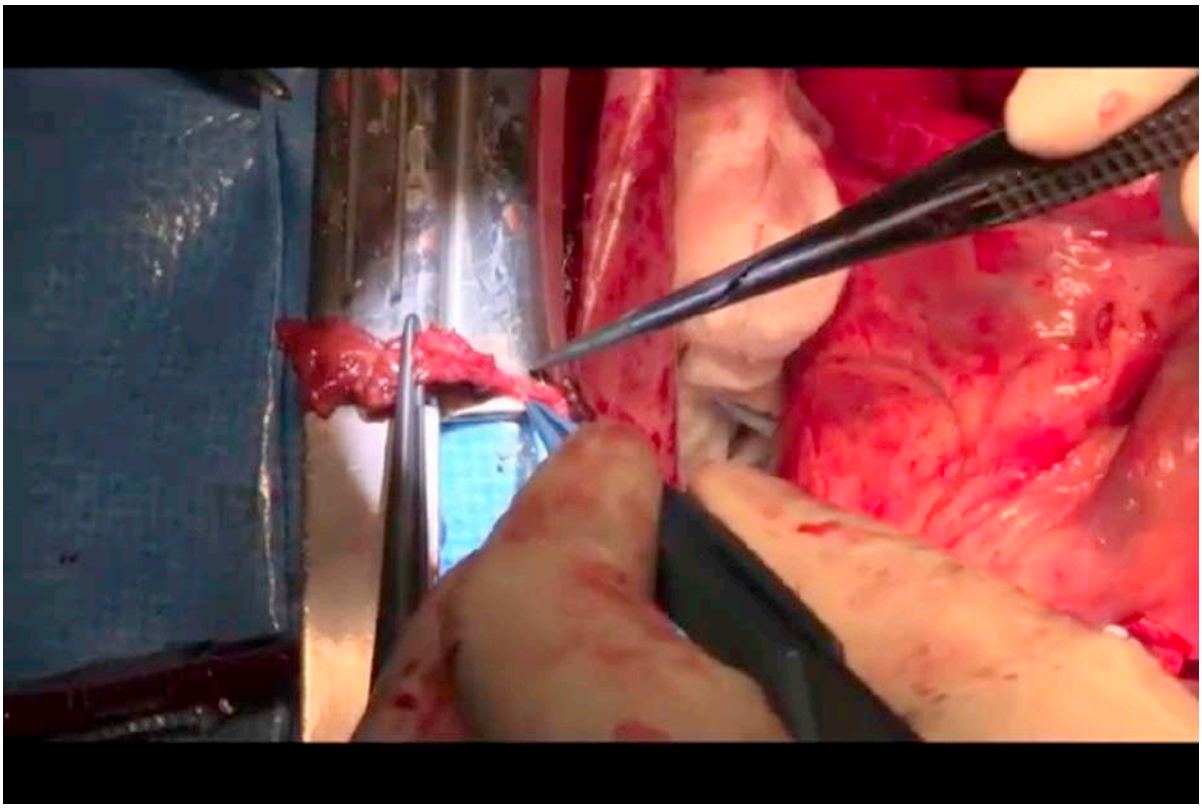
AMID : artère mammaire interne droite ; AMIG : artère mammaire interne gauche.

Tableau 5.37

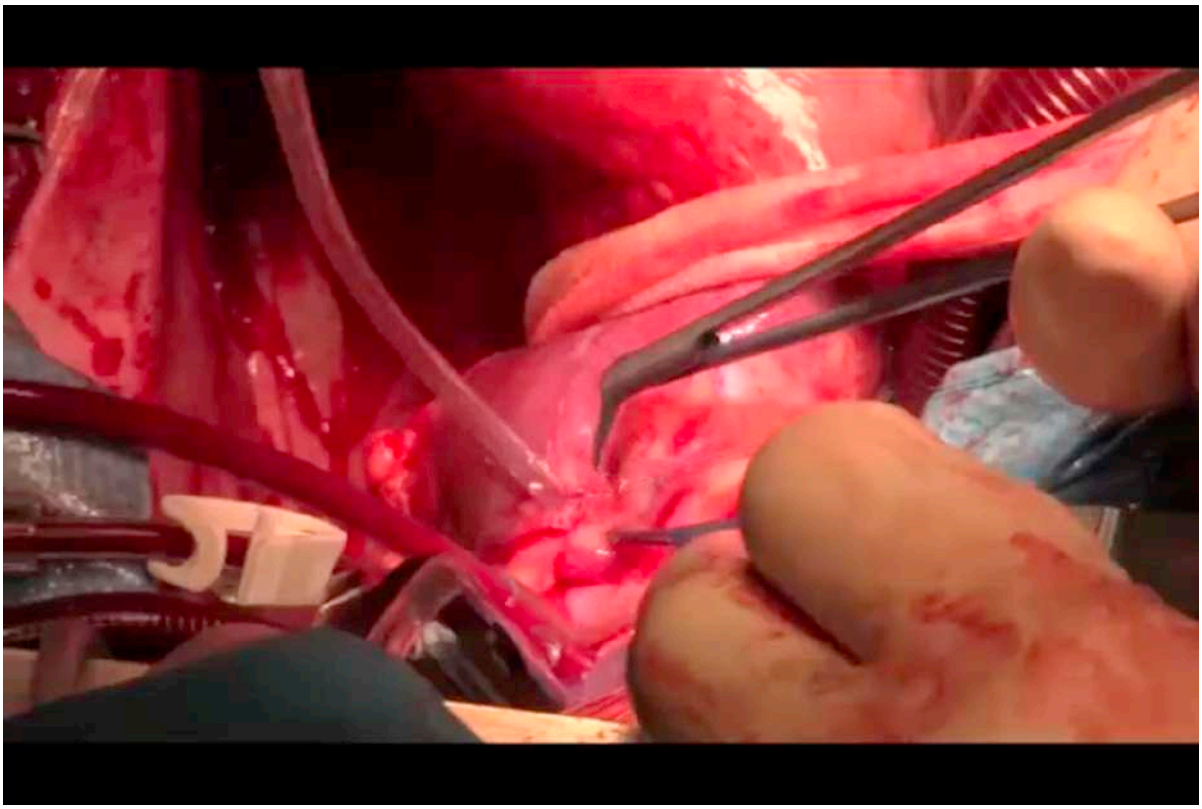
Recommandations sur le choix des greffons lors d'une revascularisation coronaire chirurgicale.

	ESC/EACTS 2014 [396]	STS 2016 [397]
IVA	AMIG (I, A)	AMIG (I, B)
Double mammaire interne	Un pontage « double mammaire » doit être envisagé chez les patients de moins de 70 ans (IIa, B)	L'usage des deux AMI doit être envisagé chez les patients à faible risque de complication sternale (IIa, B)
Artère radiale	L'utilisation de l'artère radiale n'est recommandée que pour les vaisseaux cibles avec sténose de haut degré (I, B)	L'utilisation de l'artère radiale comme complément à l'AMIG sur l'IVA ou quand l'AMIG est inutilisable doit être envisagée si la coronaire cible est le siège d'une sténose sévère (IIa, B)
Revascularisation toute artérielle	Elle est recommandée chez les patients à faible capital veineux, indépendamment de l'âge (I, C) Elle doit être envisagée chez les patients qui ont une espérance de vie « raisonnable » (IIa, B)	

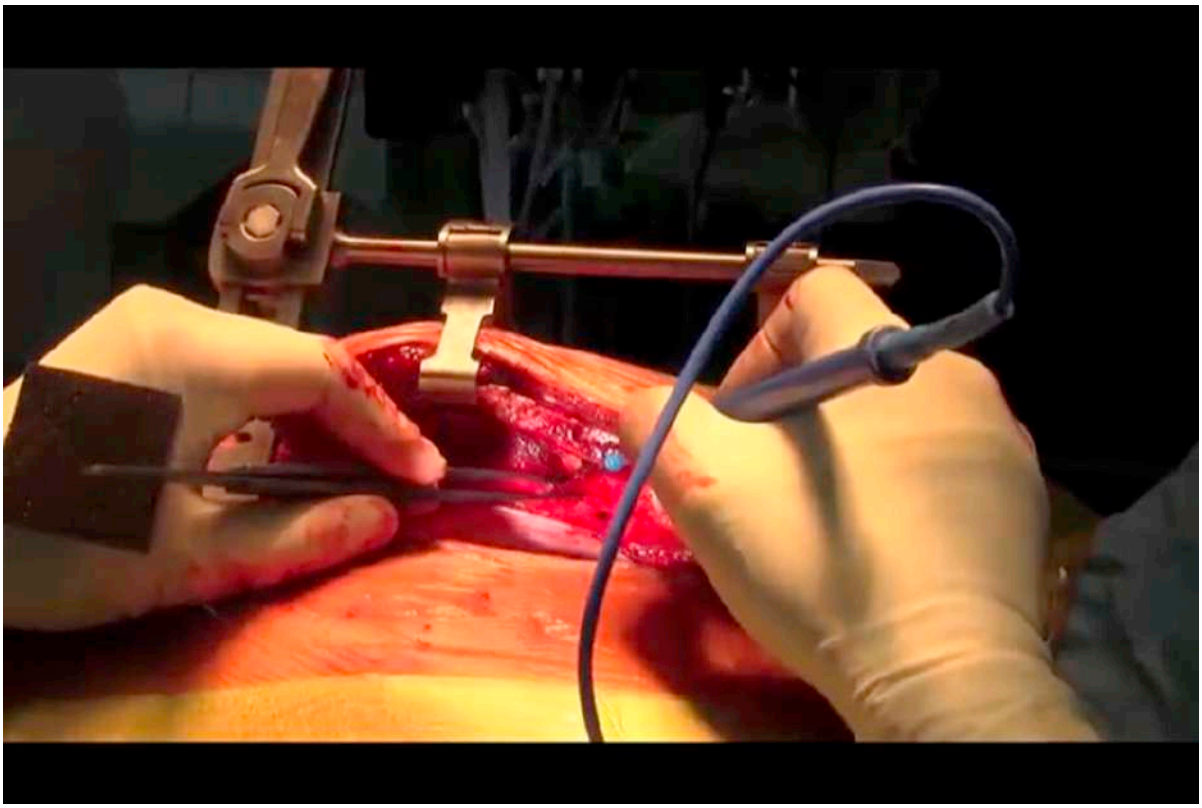
AMID : artère mammaire interne droite ; AMIG : artère mammaire interne gauche ; EACTS : *European Association of CardioThoracic Surgery* ; ESC : *European Society of Cardiology* ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; STS : *Society of Thoracic Surgeons*.



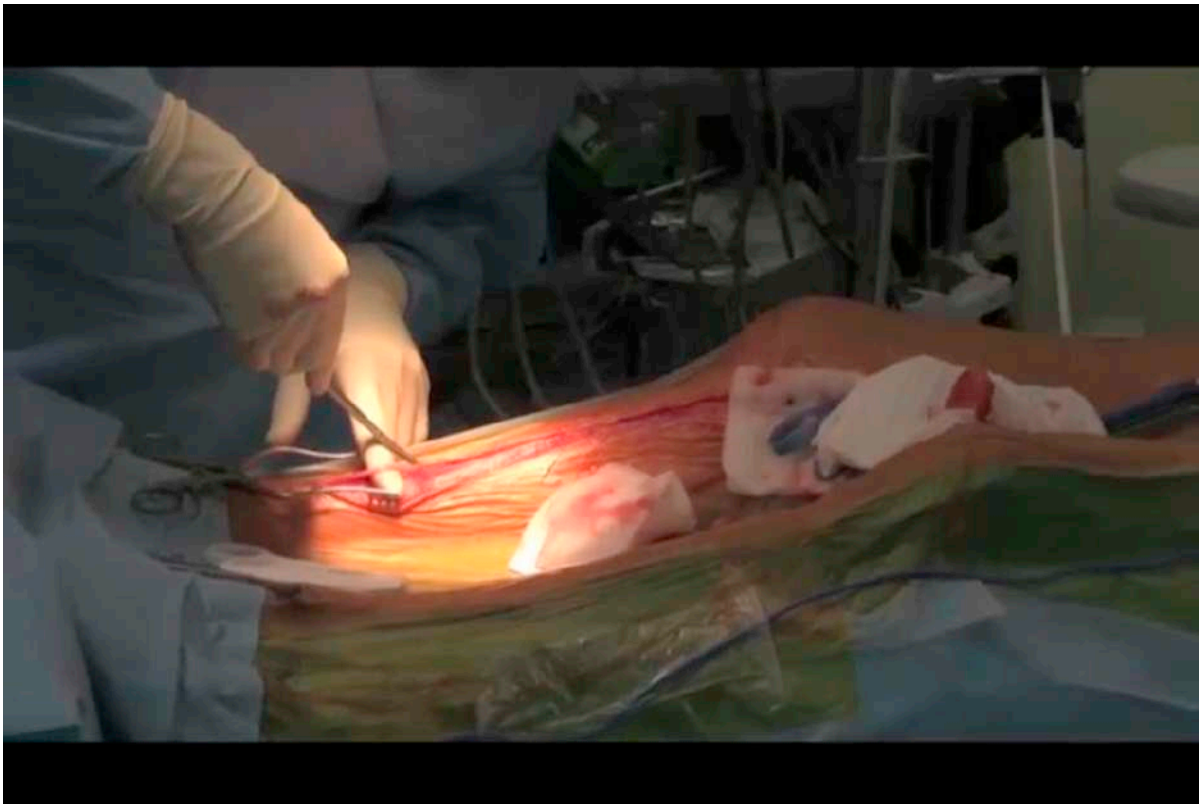
Vidéo e.5.1 Pontage mammaire interne.



Vidéo e.5.2 Pontage veineux.



Vidéo e.5.3 Prélèvement mammaire interne.



Vidéo e.5.4 Prélèvement veineux.

Plusieurs études, dont la plupart portent sur un grand nombre de patients mais ne sont pas randomisées, ont démontré les excellents résultats à long terme de l'utilisation des deux artères mammaires et de la stratégie « tout artériel », y compris chez les patients diabétiques, avec un bénéfice sur les taux de décès, de récidives des symptômes, d'occlusions de pontages et de revascularisations itératives. Cependant, la principale limite de l'utilisation des deux greffons mammaires est qu'elle est associée à une augmentation des taux de complications de paroi et de médiastinites postopératoires, notamment chez les patients obèses et diabétiques, avec un effet négatif sur la morbimortalité et les durées de séjour hospitalier.

Revascularisation « tout artériel », anastomoses en « Y » et pontages séquentiels

Afin de privilégier l'utilisation de greffons artériels tout en assurant une revascularisation complète du réseau gauche notamment, plusieurs techniques peuvent être utilisées :

- le montage en « Y » consiste le plus souvent à brancher l'AMI droite (ou un autre greffon artériel) en dérivation sur l'AMI gauche ;
- le pontage séquentiel consiste à revasculariser plusieurs vaisseaux cibles à partir du même greffon.

Pour de nombreux auteurs, les montages mammaires en « Y » sont fiables en termes de perméabilité et de résultats cliniques et permettent de limiter l'utilisation des autres greffons dont la perméabilité à long terme est plus incertaine. De plus, cette technique limite les manipulations de l'aorte nécessaires à la réimplantation proximale des greffons libres (veine saphène, artère radiale), pourvoyeuses d'évènements thromboemboliques. La principale critique vis-à-vis de ces techniques est que la moindre imperfection sur une anastomose peut compromettre tout le montage, participant probablement à expliquer qu'elles soient loin d'avoir été adoptées par toutes les équipes.

Revascularisation hybride

Elle consiste chez les patients pluritronculaires à associer pontages coronaires et angioplastie, en deux temps le plus souvent ou en un seul temps en salle hybride. Cette approche aurait l'intérêt de privilégier l'utilisation des greffons mammaires pour la revascularisation des lésions complexes du réseau gauche (IVA, bifurcations) tout en traitant la ou les autres lésions par angioplastie.

Cette stratégie doit s'appuyer sur une coopération médico-chirurgicale optimale (*Heart Team*) et permettrait de répondre à certaines situations cliniques :

- syndrome coronarien aigu sur lésions pluritronculaires complexes : angioplastie de la lésion causale en urgence, puis revascularisation chirurgicale différée des autres lésions ;
- aorte « hostile » : athérome majeur contre-indiquant l'utilisation et la réimplantation des greffons veineux ;
- « capital veineux » médiocre ne permettant pas l'utilisation de greffons de qualité.

Place du cœur battant : *off-pump*

De nombreuses études randomisées et méta-analyses comparant la revascularisation coronaire sous CEC avec clampage aortique à la chirurgie coronaire à cœur battant ont toutes conclu à la non-supériorité de la chirurgie à cœur battant en termes de mortalité et d'infarctus du myocarde postopératoire, avec des taux plus importants de conversions et de revascularisations itératives. Il est donc recommandé de réserver la technique « à cœur battant » aux patients à haut risque pour une CEC (insuffisance rénale chronique terminale) et/ou un clampage aortique (aorte porcelaine) et dans des centres ayant l'expertise de cette technique.

Perméabilité des pontages

Plusieurs facteurs peuvent influencer la perméabilité périopératoire et à long terme d'un pontage et doivent faire l'objet d'une vigilance rigoureuse : qualité du greffon, réalisation parfaite de l'anastomose, qualité du lit d'aval du vaisseau cible, compétition de flux entre greffon et vaisseau natif. Le contrôle peropératoire des anastomoses coronaires conduirait pour certains auteurs à une réfection de 2 à 4 % d'entre elles. Le TTFM (*Transit-Time Flow Measurment*) est la méthode la plus utilisée et son couplage à l'échographie doppler épicardique semble avoir une bonne valeur prédictive positive de perméabilité (≈ 100 %).

Revascularisations itératives [396]

En cas de suspicion d'ischémie myocardique postopératoire précoce (modifications électriques, élévation des enzymes cardiaques, troubles de la cinétique segmentaire et/ou instabilité hémodynamique), un contrôle angiocoronarographique est recommandé et doit permettre une discussion médico-chirurgicale (*Heart Team*) qui décidera de l'indication et des modalités d'une éventuelle nouvelle revascularisation (I, C). Dans ces situations, l'angioplastie coronaire devrait être proposée en 1re intention si elle est techniquement faisable (IIa, C).

En cas de signes d'ischémie myocardique malgré un traitement médical optimal à distance de la chirurgie, une nouvelle revascularisation doit être discutée (I, B), privilégiant l'angioplastie si elle est techniquement faisable (IIa, C) ou une nouvelle chirurgie de pontages chez les patients n'ayant pas eu de greffon mammaire interne sur l'IVA (IIa, B).

Conclusion

La chirurgie de pontages coronaires est une technique sûre et efficace qui garde une place fondamentale dans l'arsenal thérapeutique de la revascularisation myocardique. De nombreux registres, études randomisées et méta-analyses ont abouti à des recommandations récentes, élaborées conjointement par les sociétés européennes et nord-américaines de cardiologie et de chirurgie cardiaque. Contrairement à ce que l'évolution actuelle des pratiques cliniques laisserait supposer, ces recommandations mettent l'accent sur l'importance d'une approche médico-chirurgicale (*Heart Team*) centrée sur chaque patient, seule garante d'une stratégie de revascularisation optimale. En outre, ces recommandations mettent en évidence la supériorité des pontages coronaires chez les patients tritronculaires et/ou porteurs d'une sténose du tronc commun gauche, à plus forte raison si les lésions sont complexes (score SYNTAX ≥ 23), la FEVG altérée (≤ 35 %) et chez les patients diabétiques. Cardiologues et chirurgiens cardiaques constituant les *Heart Teams* de demain doivent relever le défi de l'intégration de leurs compétences respectives, afin de proposer à chaque patient une stratégie thérapeutique optimale, en adéquation avec des recommandations fortes, elles-mêmes issues de preuves scientifiques robustes.

Angioplastie coronaire chez le diabétique

Georgios Sideris, Jean-Guillaume Dillinger, Patrick Henry

Le diabétique ne doit pas être considéré comme un patient tout-venant. La décision d'une angioplastie, la technique utilisée et l'environnement pharmacologique doivent être réfléchis dans le contexte de la présence du diabète.

Définition du diabète

- Deux glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L.
- Toute glycémie supérieure à 2,00 g/L.
- Présence d'un traitement antidiabétique.
- HbA1c > 6,5 % dans certaines recommandations.

Il faut noter que de nombreux patients qui présentent un syndrome métabolique (tour de taille augmenté, triglycérides élevés, HDL-C bas, hypertension artérielle et glycémie > 1 g/L), même s'ils ne sont pas (encore) diabétiques, se comportent néanmoins comme tels. Un déséquilibre glycémique peut apparaître lors d'un évènement aigu (ex : syndrome coronaire aigu) et doit être considéré comme une vraie maladie diabétique.

La maladie coronaire est plus fréquente chez le patient diabétique ; elle se manifeste plus tôt et elle a un plus mauvais pronostic que chez le non-diabétique.

Les particularités anatomiques de l'atteinte coronaire du diabétique peuvent expliquer en partie son mauvais pronostic :

- angiographiquement, l'atteinte coronaire est diffuse et à prédominance distale avec une forte prévalence des lésions tritronculaires et des lésions du tronc coronaire gauche [406] ;
- histologiquement, l'arbre coronaire du diabétique présente plus de plaques riches en lipides avec une plus importante infiltration macrophagique. En imagerie endocoronaire, le volume des plaques (plaque burden) et les calcifications sont plus importants chez les diabétiques ainsi que chez les patients avec un syndrome métabolique.

Indications de revascularisation

Les recommandations pour la population générale s'appliquent en grande partie aux diabétiques.

Angor stable ou ischémie silencieuse

Concernant l'angor stable ou l'ischémie silencieuse, le patient diabétique risque de présenter plus fréquemment les critères qui nous font opter en faveur de la revascularisation « à titre pronostique » (bénéfice de morbimortalité) : il est plus souvent bi ou tritronculaire avec atteinte du tronc coronaire gauche et une ischémie myocardique étendue. Dans une méta-analyse récente, incluant 93 000 patients dont 23 % de diabétiques avec angor stable, la revascularisation chirurgicale et l'angioplastie coronaire utilisant des stents actifs de dernières générations (évérolimus ou zotarolimus) conféraient un bénéfice en termes de mortalité [407].

Une preuve d'ischémie doit avoir été faite avant de décider de la revascularisation. Il est important de rappeler que le diabétique présente un certain nombre de particularités cliniques : maladie coronaire plus fréquemment asymptomatique ou paucisymptomatique. Il existe de nombreux faux positifs liés à l'hypertrophie ventriculaire gauche (épreuve d'effort), à l'obésité abdominale (scintigraphie) ou aux calcifications coronaires extensives (coroscanner). Il existe également des faux négatifs aux épreuves de stress, souvent liés à la difficulté à réaliser une épreuve d'effort suffisante ou à la présence d'une atteinte tritronculaire. Pour toutes ces raisons, lors de la coronarographie, une FFR doit être réalisée en cas de doute sur la sévérité d'une lésion ou de non-cohérence avec les résultats des examens complémentaires. L'interprétation de la FFR semble identique chez les diabétiques [408]. L'étude FAME 2 ne montre pas de différence pour la valeur pronostique de la FFR entre les diabétiques et les non-diabétiques (fig. 5.82).

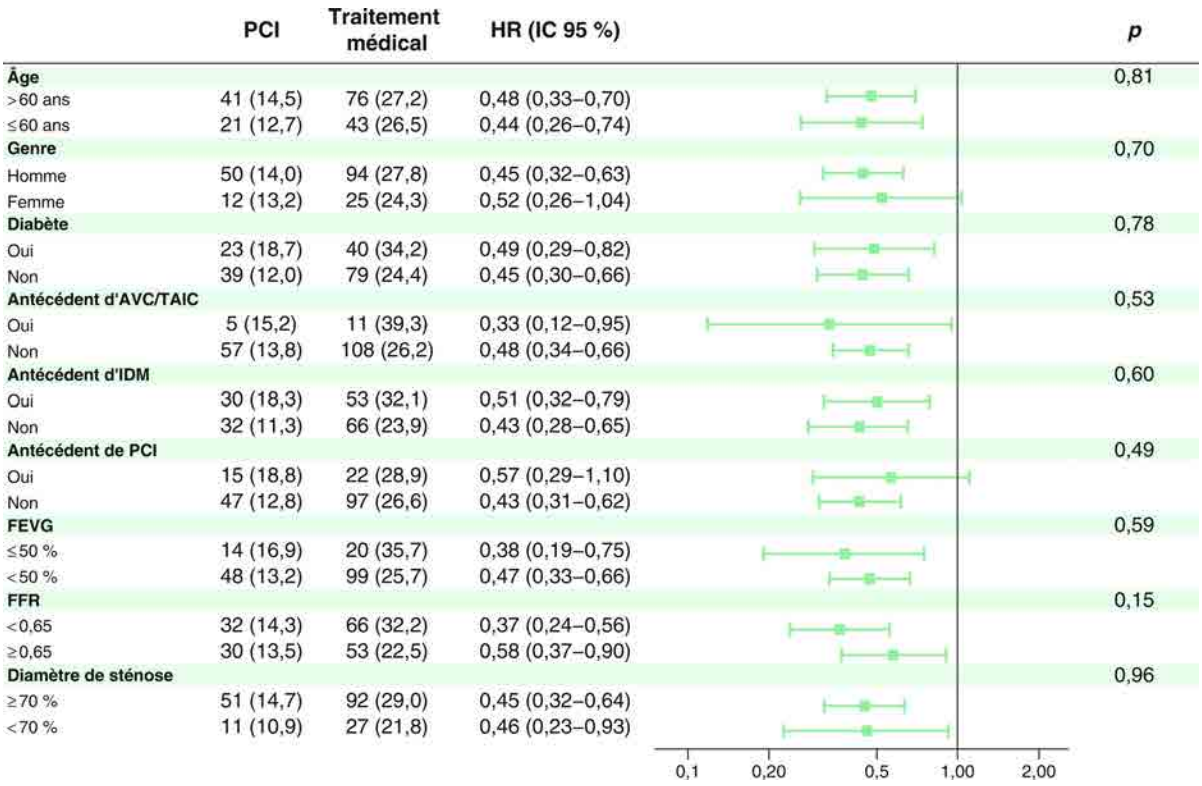


FIG. 5.82 Résultats de l'étude FAME 2 (suivi 5 ans) en fonction du statut diabétique.
AVC : accident vasculaire cérébral ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; FFR : *Fractional Flow Reserve* ; HR : *Hazard Ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IDM : infarctus du myocarde ; PCI : *Percutaneous Coronary Intervention* ; TAIC : traitement après accident ischémique cérébral. D'après [409].

Syndrome coronaire aigu

L'intérêt de la revascularisation myocardique dans le SCA n'est plus à démontrer. La discussion se concentre plus sur le caractère précoce ou tardif de cette stratégie invasive.

Une méta-analyse, incluant environ 10 000 patients avec syndrome coronaire aigu, montre que les patients diabétiques tirent le même bénéfice d'une stratégie invasive que la population non diabétique. La réduction du risque absolu d'évènements est même plus marquée pour les patients diabétiques [410].

Stratégies de revascularisation

Lorsque le bilan lésionnel est réalisé, il est important de prendre le temps de réfléchir à la technique de revascularisation. En effet, le diabétique présente un risque d'évolution importante de ses lésions coronaires car le diabète est un facteur de risque peu modifiable sur son action pro-athérogène ; par exemple, l'équilibre glycémique joue un rôle mineur dans le déterminisme des complications coronaires. Il est donc important de se rappeler que le patient diabétique risque de progresser et que le traitement focal des lésions coronaires n'est donc pas forcément le meilleur traitement, notamment lorsqu'il existe une atteinte diffuse et/ou tritronculaire. Plusieurs études ont montré que chez le coronarien diabétique tritronculaire, le pontage s'accompagnait au long cours d'une moindre survenue d'infarctus car les pontages sont autant d'artères supplémentaires insérées sur le réseau coronaire qui permettent d'anticiper la progression de la maladie coronaire.

Pour ce qui concerne les occlusions chroniques, il a été montré chez les diabétiques qu'elles s'accompagnaient d'un excès de mortalité en cas de traitement médical intensif seul. Ce surrisque de mortalité n'est pas retrouvé dans le groupe des patients revascularisés [411]. Ce résultat va dans la droite ligne de la progression plus importante et plus rapide des lésions coronaires chez les diabétiques qui incident à la revascularisation complète pour anticiper l'évolution.

De nombreuses études randomisées ont comparé les deux stratégies de revascularisation (ATL *vs* PAC) chez le diabétique :

- dans l'étude FREEDOM, chez 1 900 patients diabétiques multitronculaires, la chirurgie de PAC a montré sa supériorité à 5 ans en termes de morbimortalité. Les stents utilisés étaient les stents actifs (DES) de 1re génération [412] ;
- dans l'étude CARDIa, 510 patients diabétiques avec atteinte multitronculaire ou monotronculaire complexe ont été randomisés [413]. Il n'y avait pas de différence significative entre ATL et PAC en termes d'évènements cardiovasculaires à 1 an mais l'étude manquait de puissance. Le bras ATL présentait de façon significative plus de revascularisations répétées probablement expliquées en partie par l'utilisation des stents non actifs (BMS) chez 31 % des patients ;
- dans la population des diabétiques de l'étude SYNTAX (452 patients), il n'y avait pas de différence concernant le critère composite (décès, infarctus et AVC) à 5 ans entre ATL et PAC. Le groupe ATL a nécessité plus de revascularisations répétées. En comparant les populations des diabétiques et non-diabétiques de l'étude SYNTAX, on constate une augmentation des évènements à 5 ans pour les diabétiques et ceci pour les deux types de revascularisation et les trois groupes de score SYNTAX. Le score SYNTAX est un très bon outil pour choisir la technique de revascularisation chez les diabétiques ;
- dans l'étude BARI-2D, la présence d'un score SYNTAX ≥ 23 était plus favorable au pontage alors qu'il n'y avait pas de différence angioplastie/pontage pour un score SYNTAX ≤ 22 (fig. 5.83) [414].

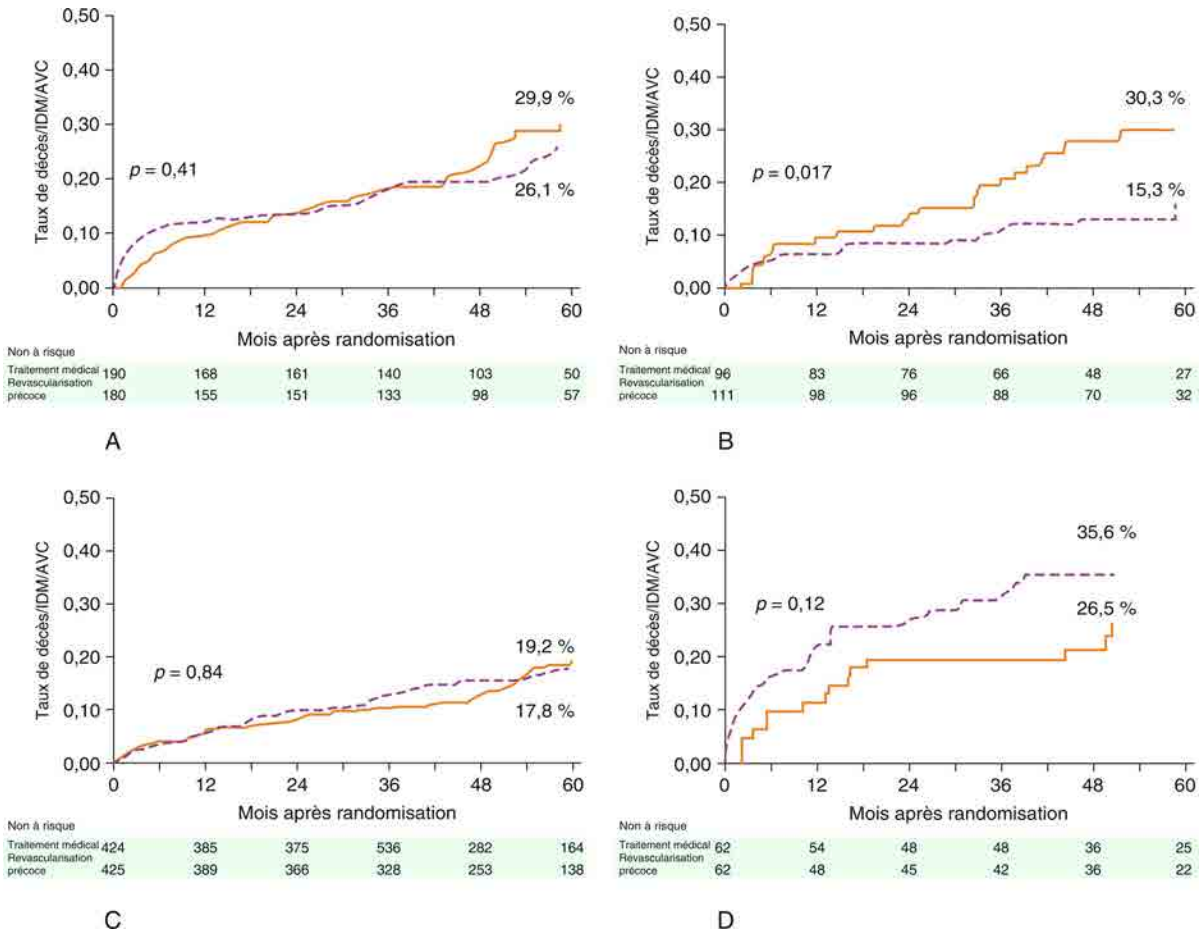


FIG. 5.83 Étude BARI-2D : impact du score SYNTAX sur le bénéfice du pontage coronaire.
A. Pontage chez des patients avec score SYNTAX bas (≤ 22), N = 370. B. Pontage chez des patients avec score SYNTAX modéré/élevé (≥ 23), N = 207. C. Angioplastie chez des patients avec score SYNTAX bas (≤ 22), N = 849. D. Angioplastie chez des patients avec score SYNTAX modéré/élevé (≥ 23), N = 124. Courbes orange : traitement médical ; courbes violettes : revascularisation précoce.
AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde. D'après [414].

Des méta-analyses récentes montrent la supériorité du PAC par rapport à l'ATL chez le diabétique multitronculaire mais cette supériorité semble nuancée quand les stents de dernière génération à l'évérolimus sont utilisés et quand le score SYNTAX est bas.

En conclusion, la revascularisation des diabétiques étant complexe et à haut risque d'événement, la décision du mode de revascularisation doit être prise de façon collégiale (*Heart Team*) et après évaluation du risque ischémique, hémorragique, chirurgical et de la complexité des lésions coronaires.

Cette revascularisation doit être la plus complète possible chez cette population avec atteinte fréquemment diffuse et multitronculaire.

Environnement technique de l'angioplastie

Abord vasculaire

Il faut se rappeler que les diabétiques sont à risque de médiacalcose. La suspicion clinique de médiacalcose peut se faire sur la perception d'une artère petite et dure qui roule sous le doigt. Elle est plus fréquente chez les diabétiques de type 1 anciens (plus de 20 ans de diabète) et en cas d'insuffisance rénale associée. La présence d'une pression pulsée majorée (> 65 mmHg) avec systolique élevée et diastolique normale ou basse doit faire suspecter une rigidité artérielle et donc une médiacalcose.

La médiacalcose sévère pose des problèmes d'abord :

- petit pouls ;

- difficulté, voire impossibilité totale à ponctionner l'artère qui se présente comme un bloc calcaire qui roule sous l'aiguille ;
- difficulté à monter le guide qui accroche dans les calcifications ;
- difficulté à monter les sondes notamment au niveau de l'artère radiale. Il faut alors descendre d'une taille de Désilet™ ou prendre un *slender*. Généralement, lorsque la sonde est dans l'artère humérale, ce problème ne se présente plus. Malheureusement, l'échodoppler artériel ne permet pas toujours d'anticiper cette difficulté de ponction.

En cas d'abord fémoral, il est important également de vérifier la perméabilité des axes jambiers car la prévalence de l'artérite est importante chez les diabétiques avec souvent une atteinte distale importante. Tout problème local (dissection, bascule de plaque à la ponction) peut déstabiliser gravement l'équilibre vasculaire des membres inférieurs allant jusqu'à l'amputation. La même remarque doit être faite pour les systèmes de fermetures qui peuvent être mis en défaut soit en raison de la médiacalcose, soit parce qu'ils peuvent déstabiliser un équilibre vasculaire précaire.

Contraste

Le diabète est le premier pourvoyeur d'insuffisance rénale terminale en France. L'insuffisance rénale est donc fréquente chez les diabétiques. Bien évidemment, la clairance (plutôt CKD-EPI) doit être mesurée avant tout geste (ancienneté < 1 mois en dehors de tout examen iodé intercurrent). En termes de produits de contraste, les produits hypo ou iso-osmolaires doivent être utilisés.

En cas d'insuffisance rénale, la limite d'utilisation d'un volume de contraste à moins de 3 fois la clairance doit être si possible respectée (clairance 55 mL/min → volume maximal d'iode = 55 × 3 = 165 mL). Il est donc important d'utiliser l'image de référence pour la navigation et de limiter les contrôles. La quantité de contraste doit être surveillée en permanence par l'équipe paramédicale qui doit informer régulièrement des volumes utilisés (ex : tous les 100 mL) et connaître la limite théorique du volume que l'on souhaite ne pas dépasser.

Glycémie et médicaments hypoglycémiants

En dehors d'un effet potentiellement protecteur de l'hydratation, de la N-acétylcystéine et des statines, l'élément le plus important chez le diabétique est la surveillance de la glycémie. Toute glycémie supérieure à 1,80 g/L s'accompagne d'une glycosurie et donc d'une diurèse osmotique qui entraîne une déshydratation avec un risque majoré d'insuffisance rénale. Il faut donc viser chez le diabétique une glycémie inférieure à 1,80 g/L et même plus basse. En termes d'HbA1c, une valeur supérieure à 8 % témoigne en général de la présence d'une glycémie moyenne supérieure à 1,80 g/L et doit alerter. Il faut également adapter les molécules hypoglycémiantes pour le geste (tableau 5.38). La glycémie doit être monitorée régulièrement pendant la procédure ; en effet, l'hypoglycémie peut s'accompagner d'agitation et éventuellement entraîner des problèmes métaboliques cellulaires cardiaques délétères et favoriser la survenue de troubles du rythme par l'adrénergie qu'elle provoque.

Tableau 5.38

Risque d'hypoglycémie des traitements antidiabétiques et action d'adaptation pour la procédure.

Classe	Risque d'hypoglycémie	Conduite à tenir
Metformine	0	Stop le jour de l'examen et pour 48 heures (contrôle fonction rénale) Stop 48 heures avant si risque de choc
Sulfamides	2	Pas de prise **journalière** tant que le patient est à jeun
Glinides	2	Pas de prise tant que le patient est à jeun
Inhibiteurs de la DPP-4	0	Pas de modifications
Inhibiteurs du SGLT2	0	Pas de modifications
Agonistes du GLP-1	1	Pas de modifications – attention longue durée de vie (certains 1 prise/semaine)
Insuline lente	1	Pas de changement.
Insuline semi-lente ou rapide	2	Pas d'injection tant que le patient est à jeun

Risque d'hypoglycémie : 0 = aucun ; 1 = modéré ; 2 = fort.

Si la glycémie est supérieure à 3 g/L il est suggéré de débuter un traitement insulinique rapide pour limiter la glycosurie et donc la déshydratation et l'insuffisance rénale associées.

Le schéma suivant peut être utilisé après avoir vérifié l'absence d'acétone :

- insuline rapide : 10 UI/h à la seringue électrique ;
- glycémie toutes les 30 minutes ;
- quand la glycémie est inférieure à 2 g/L : **stop**.

Stratégie d'angioplastie

Elle doit tenir compte d'un élément important fréquent chez les diabétiques qui est la diffusion et la calcification des lésions. Cette diffusion de l'atteinte coronaire pose plusieurs problèmes techniques.

Choix du cathéter

Il n'y a pas de spécificité chez le diabétique mis à part la difficulté qui existe dans la progression en cas d'athérome diffus et calcifié. Il faut rappeler que la présence d'un bon support est un élément clé pour une angioplastie chez un patient diabétique comme pour tous les patients. Il vaut mieux changer avant plutôt qu'une fois que la procédure a débuté.

Définition des zones à traiter

L'atteinte coronaire chez le diabétique étant diffuse, le principe de *stenting* « d'artère saine à artère saine » est difficile à appliquer. Il n'est pas rare que la zone de décollage et d'atterrissage soit athéromateuse, notamment sur les lésions diffuses. Dans ce cas, la mise en place d'un stent qui est au diamètre réel de l'artère s'accompagne d'un « effet de bord » qui provoque l'apparition d'une marche le plus souvent à la sortie du stent qui paraît souvent angiographiquement inquiétante avec un risque potentiel de dissection locale qu'il faudra peut-être traiter. Dans ce cas, l'échographie endocoronaire apparaît très utile pour analyser le problème et guider la solution. Elle permet de choisir la longueur de la lésion à traiter, le « vrai » calibre de l'artère et en post-angioplastie, d'éliminer des dissections en amont ou en aval et des bascules de plaques fréquentes dans cette population.

Enfin, la restauration d'un flux de bonne qualité dans l'artère entraîne souvent dans les heures et jours suivants une vasodilatation qui donne un aspect moins inquiétant de la zone d'atterrissage. Il peut donc être intéressant de reprendre le patient à distance pour optimiser le résultat.

Taille de l'artère (fig. 5.84)

Le diamètre réel de la zone à traiter peut être difficile à définir. L'IVA proximale peut apparaître de petit calibre car très fortement infiltrée par un athérome diffus continu. Il est alors important de réfléchir à la bonne taille du stent qui sera utilisé. Par exemple, la décision de mettre un stent de 2,5 et *a fortiori* de 2,25 mm sur une IVA proximale est très souvent un mauvais choix obérant les possibilités ultérieures de correction en cas de resténose avec un stent qui aura alors une architecture inadaptée pour le diamètre réel de l'artère. Il faut se rappeler que, sauf cas particulier, l'IVA proximale a un diamètre d'au moins 3 mm. Pour les autres artères, il est intéressant de repérer une zone « moins athéromateuse » de plus gros diamètre qui aide à définir la taille réelle de l'artère. Parfois, la tentation est grande de penser que la zone plus importante est anévrismale mais ça n'est pas toujours le cas. En cas de doute sur le diamètre réel de l'artère, l'échographie endocoronaire permet de l'évaluer précisément ; il ne faut donc pas hésiter à y recourir.



FIG. 5.84 **Aspect de marche à la sortie d'un stent sur une artère très athéromateuse.**

Choix du stent

Une des premières indications des stents actifs a été le patient diabétique. En effet, le diabète s'associe à un risque de resténose très élevé dont les causes ne sont pas complètement élucidées, d'ordre général

probablement liée à la présence d'un syndrome inflammatoire chronique – mais raison locale également avec la présence de lésions diffuses qui peuvent s'associer à un *undersizing* du stent. Quoi qu'il en soit, il est actuellement admis dans toutes les recommandations le choix d'un stent actif chez les diabétiques [415].

Actuellement, les stents de dernières générations à évérolimus ou zotarolimus semblent supérieurs chez le patient diabétique avec des résultats comparables à la chirurgie à condition que la revascularisation par ATL soit la plus complète possible [416].

Malgré les améliorations apportées depuis 2000 aux stents actifs (meilleure biocompatibilité des polymères, optimisation de la cinétique de largage du produit actif, diminution de l'épaisseur des mailles), le taux des thromboses tardives reste stable à environ 1 % par an dans la population des diabétiques.

La présence d'un polymère permanent pourrait être une source d'inflammation chronique qui conduirait plus particulièrement chez le diabétique à un taux important de thromboses tardives. Ainsi, une nouvelle génération de stents actifs avec des polymères biodégradables ou même sans polymères a vu le jour. Une de leur cible privilégiée serait la population des patients diabétiques. Les premières études montrent des résultats très encourageants mais nous ne disposons pas pour le moment d'une étude randomisée à large échelle montrant leur supériorité par rapport aux stents à polymère permanent de dernière génération [417].

La structure du stent a également un intérêt. En présence de calcifications massives chez un diabétique, un stent présentant une force radiale assez importante est souhaitable.

Techniques spécifiques

Rotablator™

La présence de calcifications peut poser des problèmes importants d'accessibilité à la zone traitée. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de l'athérectomie rotationnelle (Rotablator™) doit être largement anticipée chez le diabétique. Le Rotablator™ permet de faire du *debulking* sur des lésions diffuses et de retrouver, en fin de procédure, une artère de nettement meilleure qualité que ce qu'elle inspirait initialement. Le remplacement par le Rotablator™ doit être envisagé également assez rapidement en cas de difficulté de progression dans l'artère avec le guide ou le ballon, ou lorsque le ballon ne permet visiblement pas de lever la sténose. Des études monocentriques sont en faveur d'un profil de sécurité et d'efficacité du Rotablator™ comparable entre diabétiques et non-diabétiques.

Progression difficile dans l'artère

Plusieurs méthodes permettent d'anticiper la progression difficile dans l'artère en dehors du Rotablator™.

Guide d'extension de cathéter

L'utilisation d'un guide d'extension de cathéter (type Guidezilla™) est très souvent une excellente méthode, notamment lorsqu'une angulation en amont d'une lésion vient rendre problématique la descente de matériel (ex : lésion au segment 2 de la coronaire droite). Ce type de matériel doit toujours être descendu sur un support ballon en se méfiant des difficultés de progression (risque de dissection sur la descente du cathéter et au niveau du ballon). Ce matériel est surtout à utiliser après prédilatation pour le passage d'un stent. Attention, sa taille le rend inutilisable par exemple en présence conjointe d'un autre guide dans l'artère dans un cathéter 6 Fr.

Deux guides

La mise en place de deux guides dans l'artère permet d'aider la progression du matériel. De plus, lors de l'inflation d'un ballon, la présence d'un deuxième guide permet de « couper » la plaque. L'idéal est d'avoir un guide plus *floppy* et un guide un peu plus rigide. Il n'est pas rare que le stent descende mieux sur le guide plus *floppy* car c'est le guide rigide qui crée le glissement.

Ancrage

La méthode de l'ancrage permet d'éviter le recul du cathéter en cas de descente difficile du matériel. Toutefois, cette méthode est plutôt destinée aux occlusions chroniques. Elle doit être réservée aux cas ou le Rotablator™ et/ou le Guidezila™ sont en échec. Il faut rappeler que l'ancrage doit être réalisé à la partie initiale de l'artère fille qui a été choisie.

Environnement pharmacologique

Héparine

L'environnement « anticoagulant » du diabétique est équivalent à celui du non-diabétique : mêmes doses d'héparines en cours de procédure. Le diabétique est à surrisque ischémique mais également hémorragique. Il faut rappeler qu'en cas d'insuffisance rénale ou de procédure plus longue (> 40 minutes), la réalisation d'un ACT est nécessaire pour guider les réinjections.

Aspirine

L'aspirine doit être utilisée chez le diabétique comme chez le non-diabétique. Il a été montré que les diabétiques pouvaient présenter une résistance à l'action de l'aspirine qui correspond à une mauvaise couverture nycthémérale d'une seule dose journalière d'aspirine. Il n'y a pas de conséquences thérapeutiques au long cours actuellement, mais il faut se poser la question d'un tel phénomène chez des patients diabétiques qui récidivent d'un syndrome coronaire aigu sous aspirine. Ceci doit inciter à une injection systématique d'aspirine IV lors du geste d'angioplastie. Il faut rappeler que l'augmentation des doses d'aspirine ne s'accompagne pas d'une augmentation de l'efficacité antiagrégante mais augmente le risque de saignement.

Bloqueurs des récepteurs à l'ATP

Pour ce qui concerne les bloqueurs des récepteurs plaquettaires à l'ATP, le clopidogrel reste la base dans l'angioplastie programmée, même si plusieurs travaux ont montré qu'il est moins efficace chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Dans le syndrome coronaire aigu, il a été montré que le prasugrel et le ticagrélor étaient supérieurs au clopidogrel. L'étude TRITON avait montré un bénéfice très important du prasugrel chez les patients diabétiques, mais ce bénéfice marqué n'a pas été retrouvé dans d'autres études. Le ticagrélor, dans l'étude PLATO, avait une efficacité similaire chez le diabétique et chez le non-diabétique. L'analyse spécifique des patients diabétiques dans cette étude a toutefois montré un surcroît d'événements hémorragiques. Il paraît judicieux de proposer au minimum pendant la phase hospitalière un co-traitement par inhibiteurs de la pompe à protons car la majorité des hémorragies sont digestives.

En cas de traitement associé par un anticoagulant oral, les diabétiques ne diffèrent pas des non-diabétiques.

Suivi à distance

Le diabétique est beaucoup plus à risque de thrombose de stent, de resténose et de récidives d'évènements à distance. Le suivi doit donc être adapté. La prolongation de la durée du traitement antiagrégant a été testée et semble positive sur des critères durs (mortalité, infarctus) avec le clopidogrel mais également avec le ticagrélor (Pegasus).

Les objectifs et méthodes de prise en charge des facteurs de risques associés après angioplastie chez les diabétiques sont présentés dans le tableau 5.39.

Tableau 5.39

Objectifs de prise en charge des facteurs de risque chez les diabétiques.

LDL	< 0,70 g/L Voire < 0,55 g/L Voire plus bas selon la diffusion des lésions et le nombre de récidives Statines fortes doses – ézétimibe – iPCSK9 dans certains cas
HbA1c	– 6,5 à 7 % si complètement revascularisé et FE normale – 7 à 8 % si revascularisation incomplète et/ou FE altérée Les nouvelles classes ayant montré un effet cardiovasculaire positif sont à privilégier (agonistes du GLP-1 – inhibiteurs du SGLT2 selon les molécules)
PA	< 140/90 mmHg pour tous 130 à 139/85 à 90 mmHg si bonne tolérance
Tabac	Arrêt

FE : fraction d'éjection ; GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1* ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ; PA : pression artérielle ; SGLT2 : *Sodium-Glucose Cotransporter 2*.

Conclusion

L'angioplastie coronaire chez le diabétique reste un défi : atteinte diffuse sur des artères volontiers calcifiées et de petit calibre. Elle nécessite toutes les précautions techniques et tous les outils disponibles afin d'obtenir un résultat immédiat optimal.

Le choix du stent, du type et de la durée de la double antiagrégation plaquettaire et l'équilibre optimal du diabète sont indispensables afin de garantir un résultat à moyen et long terme.

Anomalies de connexion coronaire

Pierre Aubry, Xavier Halna Du Fretay, Patrick Dupouy, Fabien Hyafil, Jean-Michel Juliard pour le groupe ANOCOR

Ce texte est centré sur les anomalies de connexion coronaire (ANOCOR) qui sont situées le plus fréquemment au niveau aortique [418]. Si certaines ANOCOR sont une cause possible d'ischémie myocardique et/ou de mort subite (MS), la très grande majorité restera silencieuse. La prise en charge est parfois difficile [419]. Les ANOCOR du jeune enfant ou associées à une cardiopathie structurelle ne sont pas abordées ici.

Embryologie

Les connexions coronaires ont lieu après la septation conotroncale. Contrairement à un concept longtemps rapporté, il n'existe pas de *continuum* embryologique coronaire à partir de l'aorte [420]. Les coronaires se connectent à l'aorte *via* des plexus vasculaires périaortiques, alors que le réseau coronaire épicardique est déjà développé [421]. Une zone myocardique péripulmonaire répulsive évite une connexion pulmonaire [422].

Classification des connexions anormales

Les anomalies de connexion coronaire regroupent de nombreux types anatomiques. Nous avons proposé une classification avec 8 types possibles (tableau 5.40) [423-425]. Les anomalies de type 1 ou 2 sont les plus fréquentes. L'artère ectopique vascularise son territoire myocardique habituellement dédié.

Tableau 5.40

Classification des connexions coronaires anormales.

Type 1	**Connexion dans le sinus opposé** L'ostium ectopique est généralement proche de l'ostium controlatéral. Le trajet initial est toujours anormal par rapport aux troncs artériels. Ce type peut concerner les deux coronaires.
Type 2	**Connexion dans l'artère controlatérale** La connexion se fait généralement dans la portion très proximale de la coronaire en position normale. Ce type concerne essentiellement la coronaire gauche. Il existe donc un ostium unique et le trajet initial est variable par rapport aux troncs artériels.
Type 3	**Connexion anormale dans le sinus approprié** Elle est exceptionnelle chez l'adulte. Des orifices en forme de fente parfois associés à un court passage intramural ont été décrits [424]. Une connexion très excentrée proche d'une commissure peut être considérée anormale si elle fait face à une structure pulmonaire.
Type 4	**Connexion dans le sinus non coronaire** Elle est très rare. Elle peut concerner les deux coronaires et le trajet initial est toujours rétro-aortique.
Type 5	**Connexion aortique haute** Une connexion située à plus de 9 mm de la jonction sinotubulaire est considérée comme anormale. Elle peut concerner les deux coronaires. Cette connexion peut se situer au-dessus du sinus approprié ou du sinus opposé. Dans ce dernier cas, un trajet initial préaortique peut être associé.
Type 6	**Coronaire unique** Sa définition est parfois ambiguë. Elle doit être différenciée d'une anomalie de type 2 [425]. Il existe un ostium unique pour les deux types. Mais en cas de coronaire unique, une partie de la circulation myocardique est assurée par un flux rétrograde et il n'existe pas de trajet initial ectopique.
Type 7	**Connexion pulmonaire** Très rarement diagnostiquée à l'âge adulte, elle peut concerner les deux coronaires. La connexion se fait dans un sinus pulmonaire postérieur ou dans le tronc pulmonaire. Il existe une dilatation importante de l'artère controlatérale qui remplit l'artère ectopique par voie rétrograde.
Type 8	**Autres connexions anormales** Elles sont exceptionnelles comme une connexion possible dans une branche proximale de l'aorte. Par une rotation antihoraire aortique, une coronaire droite faisant face aux structures pulmonaires peut être assimilée à une ANOCOR.

Classification des trajets initiaux

La gravité d'une ANOCOR dépend du trajet initial entre l'orifice ectopique et le point de rencontre avec le myocarde ventriculaire. Nous avons proposé une classification avec 6 types en tenant compte de la structure cardiaque la plus proche de la coronaire ectopique 10 mm après son départ (tableau 5.41) [423, 426, 427]. Les trajets prépulmonaires et rétro-aortiques sont facilement reconnaissables. Les trajets préaortiques et rétropulmonaires sont parfois une source de confusion.

Tableau 5.41

Classification des trajets initiaux.

Type A	**Trajet prépulmonaire** Le trajet est toujours long et concerne essentiellement la coronaire gauche (tronc commun ou artère IVA).
Type B	**Trajet rétropulmonaire** Ce type concerne exclusivement la coronaire gauche (tronc commun ou artère IVA ou artère septale). Il a un trajet descendant vers l'infundibulum pulmonaire qu'il contourne pour passer sur ou un peu à l'intérieur du septum interventriculaire avant d'émerger à la face épicardique du myocarde au niveau du segment moyen de l'artère IVA après avoir donné une branche septale. Ce trajet est parfois dénommé intraseptal dans la littérature.
Type C	**Trajet préaortique** Ce type est important à identifier car seul à être associé à un risque cardiaque. Il est souvent dénommé interartériel dans la littérature. Ce terme peut être source de confusion avec un trajet rétropulmonaire. Le trajet est court et juxta-aortique avec un passage de la coronaire ectopique devant l'ostium théorique avant de rejoindre son territoire myocardique. Ce type C peut concerner les deux coronaires mais avec une nette prédominance pour la coronaire droite. Une particularité est la possibilité d'un passage intramural aortique avant l'abouchement dans l'aorte. L'adventice disparaît sur plusieurs millimètres avec un accolement progressif des médias aortique et coronaire. Tous les trajets préaortiques ne sont pas associés à un passage intramural aortique et inversement [9, 10]. Une connexion intramurale est plus fréquente pour les ANOCOR droites que pour les ANOCOR gauches.
Type D	**Trajet rétro-aortique** Ce type est le plus fréquemment rencontré, avec une prévalence particulière pour l'artère circonflexe. Le tronc commun peut être aussi concerné.
Type E	**Absence de trajet initial anormal** Ce type concerne la coronaire unique et les connexions anormales dans le sinus approprié.
Type F	**Autres trajets initiaux anormaux** Ils sont en rapport avec les rares connexions pulmonaires ou dans les branches de l'aorte.

IVA : interventriculaire antérieure.

Définition des anomalies à risque

Elles concernent les types anatomiques associés aux situations suivantes : angor ou équivalent, lipothymie, syncope, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique documentée, troubles du rythme ventriculaire sévères (tachycardie ou fibrillation), arrêt cardiaque récupéré, et mort subite. Les anomalies avec un trajet préaortique (appelé aussi interartériel) et/ou une connexion intramurale, et celles avec une connexion pulmonaire sont les ANOCOR reconnues à risque (fig. 5.85) [428]. Ainsi, toutes les autres ANOCOR peuvent être théoriquement classées sans risque. Cette identification doit être rigoureuse en faisant appel si besoin à un centre expert car les erreurs de classification ne sont pas rares [429].

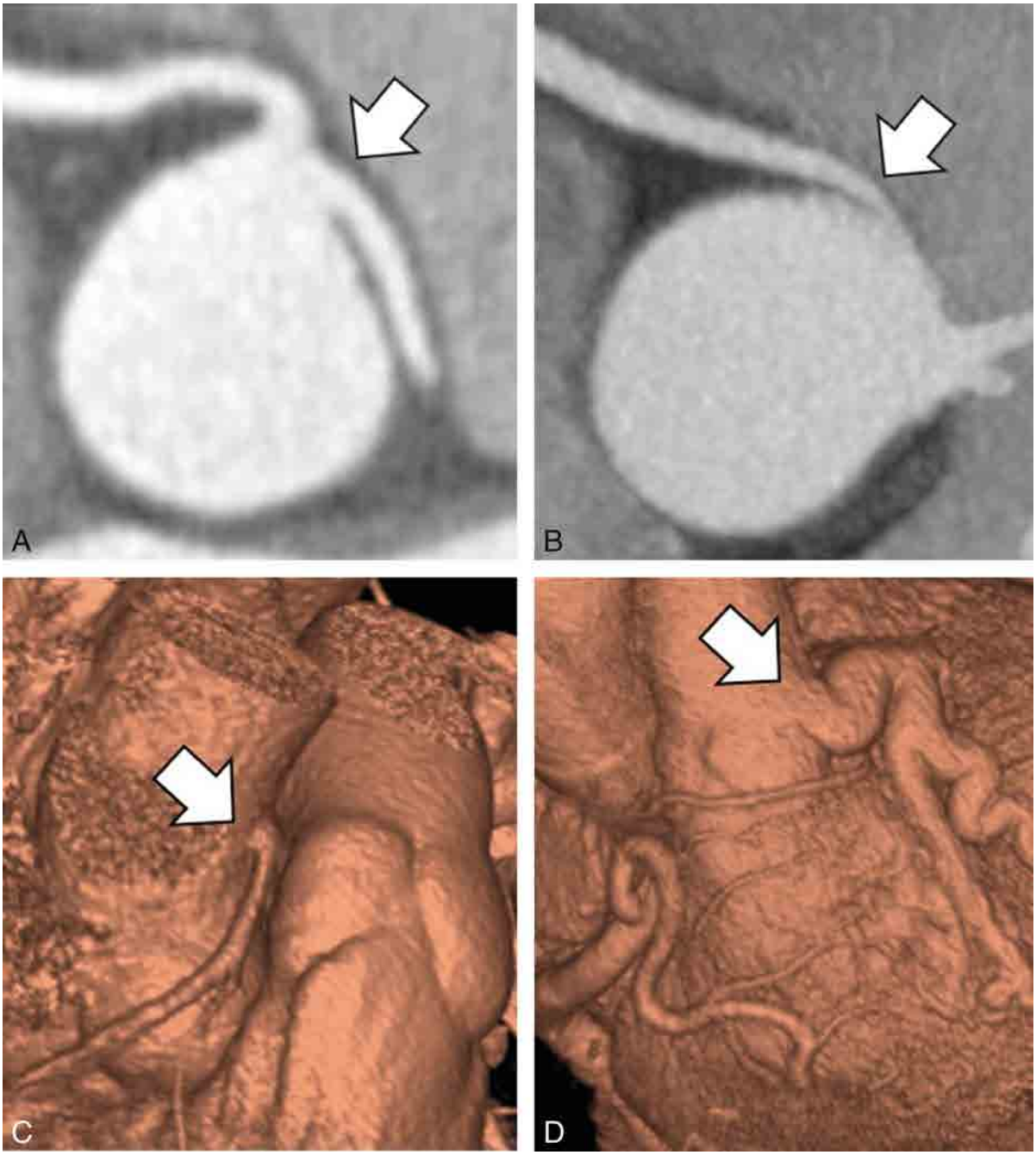


FIG. 5.85 Principales connexions coronaires anormales (flèches) identifiées à risque.
A. Coronaire gauche connectée dans le sinus controlatéral avec trajet pré-aortique. B. Coronaire droite connectée dans le sinus droit avec trajet pré-aortique. C. Coronaire droite connectée dans l'aorte ascendante avec trajet pré-aortique. D. Coronaire gauche connectée dans l'artère pulmonaire.

Prévalence

La prévalence angiographique des ANOCOR aortiques (à risque et non à risque) est proche de 0,5 % avec la coronarographie et de 1 % avec le scanner coronaire [423]. L'artère circonflexe est la plus concernée (50 % des cas) *versus* 30 % pour la coronaire droite et 20 % pour le tronc commun et l'artère interventriculaire antérieure (IVA) [430]. La connexion pulmonaire est exceptionnelle. Une revue de 100 000 scanners coronaires a rapporté une prévalence d'ANOCOR avec trajet préaortique de 0,03 % pour la coronaire gauche et 0,32 % pour la coronaire droite [431]. Chez près de 5 000 adolescents candidats à une pratique sportive,

une imagerie par résonance magnétique (IRM) a identifié 2 ANOCOR gauches et 17 ANOCOR droites à risque, soit une prévalence respective de 0,04 et 0,32 % [432].

Imagerie

L'imagerie cardiaque est primordiale pour le diagnostic et la prise en charge des ANOCOR.

Coronarographie sélective

Fréquemment impliquée dans le diagnostic chez l'adulte, la coronarographie n'est plus considérée comme le *gold standard* pour classer une ANOCOR. Elle ne permet pas une analyse suffisante de l'orifice ectopique et du trajet initial.

Scanner coronaire

Le scanner coronaire est devenu l'examen de référence lorsqu'une forme à risque est suspectée ou qu'un trajet initial ectopique est incertain. Le scanner est particulièrement utile pour distinguer deux trajets : le trajet préaortique et le trajet rétro pulmonaire (fig. 5.86). Le scanner peut analyser la forme de l'ostium et une éventuelle déformation du trajet ectopique initial [433]. Une forme en fente (petit axe < 50 % du grand axe) et une réduction de calibre supérieure à 50 % évoquent un passage intramural aortique. La résolution du scanner ne permet pas de distinguer les parois artérielles, aortique et coronaire.

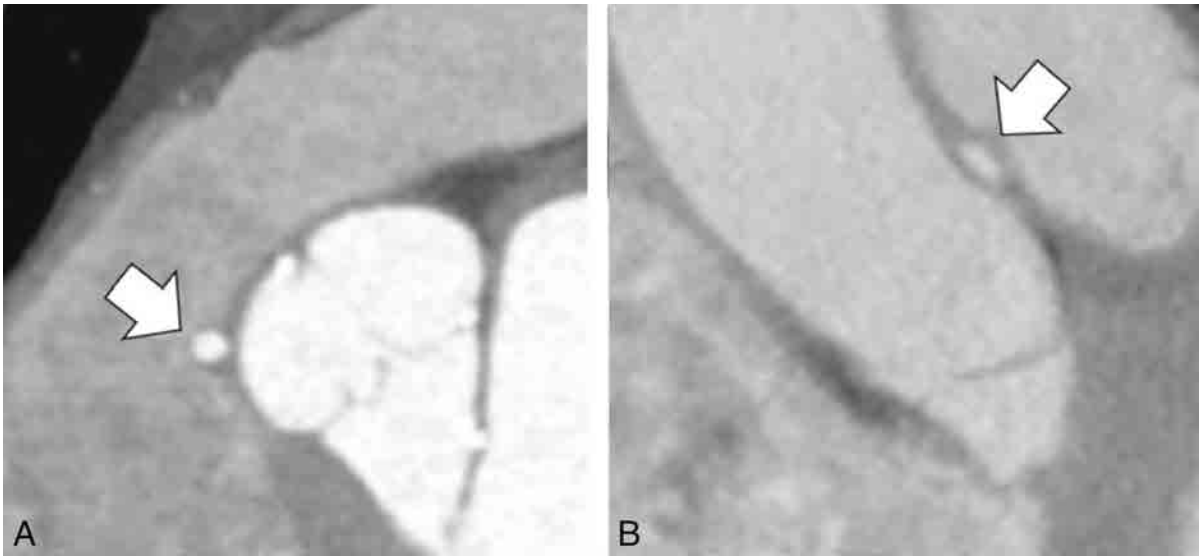


FIG. 5.86 **Images scanographiques de connexions coronaires gauches dans le sinus controlatéral.** A. En cas de trajet rétropulmonaire, le tronc commun passe derrière l'infundibulum pulmonaire et sa forme reste circulaire (flèche). B. En cas de trajet pré-aortique, le tronc commun passe entre l'aorte et l'artère pulmonaire et sa forme est ellipsoïde (flèche).

Imagerie endocoronaire

L'échographie endocoronaire a des avantages qualitatifs et quantitatifs avec une visualisation des parois artérielles [434]. Une absence de densité cellulaire périartérielle évoque un passage intramural. L'échographie endocoronaire est le meilleur outil actuel pour infirmer ou confirmer ce dernier [435]. Cette imagerie aide à la compréhension d'une déformation artérielle. En cas de trajet préaortique, la coronaire ectopique doit s'adapter à un espace interartériel réduit. La surface diminue avec une forme ovalaire. En cas de passage intramural, la surface prend une forme ellipsoïde en fente avec un grand axe supérieur au grand axe de référence et un petit axe généralement inférieur ou égal à 2,0 mm (fig. 5.87). La réduction de surface peut varier entre 20 et 70 %. Une variation de surface systolodiastolique modeste peut être observée en cas de trajet préaortique.

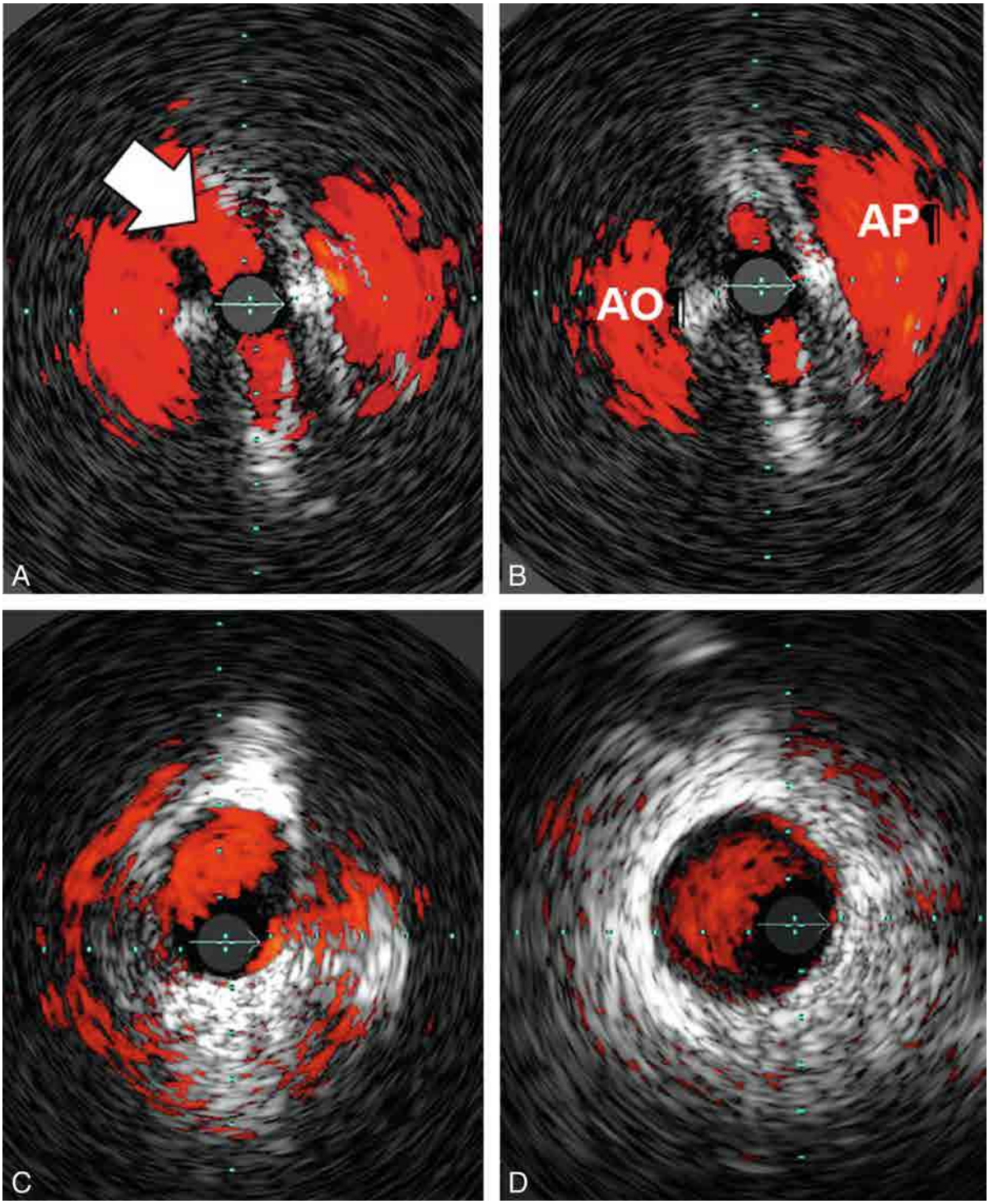


FIG. 5.87 Images échographiques endocoronaires d'une connexion coronaire droite dans le sinus controlatéral : trajet pré-aortique et passage intramural aortique (coupes axiales).
A. Ostium (flèche). B. Passage intramural aortique. C. Trajet entre artère pulmonaire et aorte. D. Trajet extramural. AO : aorte. AP : artère pulmonaire.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM avec la résolution spatiale actuelle ne permet pas son utilisation pour la prise en charge d'une ANOCOR chez l'adulte.

Échocardiogramme

L'adulte se prête mal à l'analyse des coronaires par l'échocardiogramme transthoracique. Seuls les premiers millimètres d'une coronaire ectopique peuvent être visualisés et le diagnostic précis ne peut se faire sur la seule imagerie échographique.

Les ANOCOR sont caractérisées par une grande variété anatomique. Une erreur diagnostique peut avoir des conséquences importantes (non-reconnaissance ou diagnostic à tort d'une forme à risque). Malgré une imagerie multimodale, des erreurs de classification restent possibles. La variabilité d'interprétation a été étudiée entre les investigateurs du registre ANOCOR et le groupe de validation angiographique [429]. Un agrément seulement moyen ($\kappa = 0,497$) a été trouvé pour classer les ANOCOR à risque de mort subite.

Circonstances de découverte

Elles sont nombreuses chez l'adolescent ou l'adulte. Tous les symptômes cardiaques peuvent être concernés avec un lien particulier avec un effort physique sportif. La survenue d'une lipothymie ou d'une syncope doit toujours être prise en considération chez un jeune sportif. La mort subite peut être le mode de révélation d'une ANOCOR, mais une symptomatologie préalable est possible, négligée par l'athlète ou mal interprétée par l'entourage médical. En outre, les tests de recherche d'ischémie myocardique sont généralement négatifs. Après l'âge de 50 ans, un tableau coronarien classique avec angor est possible. Un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST est exceptionnel [436]. Une découverte fortuite est fréquente lors du bilan d'une cardiopathie acquise. La mort subite est finalement un mode de découverte rare dans une population adulte, concernant moins de 5 % des cas dans la cohorte ANOCOR de près de 500 patients [430]. Les ANOCOR avec connexion pulmonaire peuvent être révélées par une cardiomyopathie dilatée et hypokinétique associée à une insuffisance mitrale ou un tableau d'insuffisance coronaire.

Ischémie myocardique

La difficulté d'induire une ischémie myocardique est bien connue, même en cas d'ANOCOR à risque et symptomatique. Un test d'effort négatif ne prédit pas une absence de risque de mort subite [437] et l'ischémie myocardique peut être intermittente [438]. La réduction de surface artérielle généralement inférieure à 70 % peut expliquer les résultats des tests utilisés. L'évaluation physiologique par un guide-pression des ANOCOR reste limitée avec une valeur de *Fractional Flow Reserve* (FFR) souvent entre 0,80 et 0,90 en cas de réduction de calibre et avec une incertitude sur la valeur seuil dans ce contexte [439, 440]. L'interprétation d'une ischémie myocardique doit tenir compte d'une éventuelle maladie coronaire associée sur l'artère ectopique. Une prévalence élevée d'athérome a été suggérée au niveau d'un trajet rétro-aortique, en particulier pour l'artère circonflexe, alors qu'un trajet préaortique avec passage intramural semble être protégé du risque d'athérome [423].

Troubles du rythme ventriculaire et mort subite

Les analyses autopsiques ont été déterminantes pour montrer le risque létal de certaines ANOCOR avec un profil stéréotypé : sujet jeune sans antécédents cardiaques et sportif [441-445]. La chaîne de réanimation permet de récupérer certains arrêts cardiaques et de préciser la cause de la mort subite [446-449]. Il s'agit d'une fibrillation ventriculaire dont les mécanismes restent mal élucidés [450]. L'ischémie myocardique secondaire à un effort physique intense est forcément suspectée comme substrat potentiel. Le degré de rétrécissement artériel observé au repos paraît insuffisant pour expliquer seul une arythmie ventriculaire grave. L'hypothèse souvent citée d'une compression extrinsèque par l'artère pulmonaire est peu plausible [451]. Des changements morphologiques de l'ostium soumis à une augmentation de la contrainte pariétale aortique et au jeu valvulaire péricommissural pourraient survenir. Les travaux expérimentaux sont rarissimes [452]. Un spasme coronaire ou une thrombose coronaire n'ont jamais été documentés au décours d'un arrêt cardiaque récupéré. Les ANOCOR symptomatiques ont été très peu explorées sur le plan rythmologique. La formation de fibrose myocardique par une ischémie infraclinique a été suggérée [437]. Les modifications neurohormonales associées aux efforts physiques extrêmes mériteraient aussi une attention. La physiopathologie de la mort subite dans les ANOCOR avec une connexion pulmonaire est plus compréhensible avec l'existence d'une cardiomyopathie dilatée hypokinétique induite par une ischémie myocardique chronique.

Évaluation des risques

La proportion des ANOCOR à risque est proche de 30 % avec très nette prédominance d'ANOCOR droites [423, 429, 431]. Dans le registre ANOCOR, un trajet préaortique était noté dans 90 % des ANOCOR droites et 6 % des ANOCOR gauches [430]. La prévalence des maladies cardiaques congénitales associées à un risque de mort subite est variable (tableau 5.42), avec en tête les ANOCOR droites (32 cas pour 10 000 individus) devant la cardiomyopathie hypertrophique (20 cas pour 10 000 individus) [450, 453]. La prévalence des ANOCOR gauches (4 cas pour 10 000 individus) est proche de celle du syndrome du QT long et de la dysplasie arythmogène ventriculaire droite. Des estimations réalisées pour calculer les incidences annuelles de mort subite donnent des chiffres de l'ordre de 0,1 % pour les ANOCOR gauches et de 0,005 % pour les ANOCOR droites [454, 455]. Ces estimations ont été faites à partir de populations sélectionnées (adolescents et jeunes adultes, souvent sportifs) et l'incidence est certainement plus basse en population générale [456]. Ces incidences sont particulièrement faibles par rapport aux autres cardiopathies incriminées dans la mort subite (tableau 5.42). Ainsi, une grande majorité des ANOCOR à risque ne feront pas de mort subite. Il est donc primordial d'identifier des facteurs ou des marqueurs de risque accru.

Tableau 5.42

Prévalence en population générale et incidence de mort subite des principales cardiopathies congénitales incriminées dans la mort subite [450, 453].

Cardiopathie congénitale à risque de mort subite	Prévalence Cas pour 10 000 individus en population générale	Incidence de mort subite Cas pour 100 individus/année atteints de la cardiopathie
Connexion coronaire droite anormale	32	0,005
Cardiomyopathie hypertrophique	20	1
Syndrome de pré-excitation ventriculaire	15	0,1
Syndrome du QT long	5	0,5-1
Connexion coronaire gauche anormale	4	0,1
Dysplasie arythmogène ventriculaire droite	4	0,5-1
Syndrome de Brugada	2	1
Tachycardie ventriculaire catécholergique	1	1,5

À ce jour, seuls l'artère coronaire gauche, un jeune âge et la pratique d'une activité sportive intense ont été identifiés [423, 431, 451, 456, 457]. Une symptomatologie d'effort (surtout lipothymie ou syncope), et un arrêt cardiaque récupéré doivent être aussi pris en considération, malgré l'absence de données factuelles pour ces paramètres. L'importance du territoire myocardique sous la dépendance d'une ANOCOR gauche pourrait expliquer le surrisque. La prévalence des ANOCOR gauches à risque diminue considérablement avec l'âge dans les cohortes observationnelles.

L'âge à la découverte de l'anomalie est un paramètre important dans la stratification de risque. La plupart des morts subites se produisent entre 10 et 30 ans bien que des cas aient été décrits chez des individus plus âgés [458, 459]. Une explication serait une pratique sportive plus fréquente dans ces tranches d'âge. La forme anatomique gauche est particulièrement exposée [451].

L'effort physique intense augmente le risque de mort subite. Son incidence annuelle est estimée à 1 cas pour 50 000 chez les jeunes athlètes [460]. Dans plusieurs études *post-mortem*, les ANOCOR figurent parmi les cardiopathies congénitales les plus fréquentes pour expliquer une mort subite chez l'athlète [457, 461, 462]. Les ANOCOR sont celles où le lien avec l'effort physique est le plus net. La prévalence de la mort subite varie considérablement (1 à 17 %) selon l'âge des populations étudiées [454, 461, 463-466]. Chez les

sportifs de plus de 35 ans, une ANOCOR est très rarement la cause d'une mort subite. Des performances sportives de haut niveau ne sont pas incompatibles avec une ANOCOR à risque. Il est intrigant qu'une mort subite puisse survenir lors d'un effort physique maintes fois réalisé antérieurement sans problème. Les morts subites rapportées concernent essentiellement des activités sportives de haute intensité (basket-ball, course à pied, cyclisme, football).

À ce jour, il n'a pas été identifié clairement de marqueurs anatomiques associés à un risque majoré de mort subite.

Recommandations

Les recommandations actuellement existantes sont nord-américaines (tableau 5.43), certaines plus destinées à une population pédiatrique. Ces recommandations ne sont pas adossées à des études contrôlées randomisées. L'âge intervient peu dans la décision. Les symptômes ischémiques sont ceux associés à une ischémie myocardique documentée ou à une arythmie ventriculaire. Les recommandations AATS (*American Association for Thoracic Surgery*) 2017 sont centrées sur les enfants et les jeunes adultes (< 30 ans) [467]. Les recommandations AHA/ACC pour la prise en charge des cardiopathies congénitales chez l'adulte ont été mises à jour en 2018 [428]. Les recommandations sur l'activité sportive reprennent en partie celles de l'AHA/ACC sur la qualification des athlètes ayant une cardiopathie congénitale [468]. Les recommandations ACC/AHA/HRS 2017 sur la prise en charge de la mort subite n'abordent pas la place du défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire [469]. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations européennes.

Tableau 5.43

Principales recommandations sur la prise en charge des patients avec une anomalie de connexion coronaire (ANOCOR).

	Classe	Niveau
Recommandations AATS 2017 [467]		
Recommandations pour le diagnostic et l'évaluation		
Les patients suspects d'ANOCOR doivent avoir une échocardiographie transthoracique pour préciser l'origine et le trajet proximal des artères coronaires.	I	B
Des techniques d'imagerie supplémentaires, telles que le scanner coronaire ou l'IRM cardiaque, sont à proposer pour préciser l'anatomie coronaire et confirmer le diagnostic.	IIa	B
En l'absence de symptômes ischémiques ou d'arrêt cardiaque récupéré, une échocardiographie de stress ou une scintigraphie myocardique d'effort doivent être proposées pour rechercher une ischémie dans le territoire de l'artère ectopique.	I	B
Une coronarographie doit être réalisée si l'imagerie non invasive ne peut pas préciser l'anatomie coronaire ou en cas de facteurs de risque.	I	B
Recommandations pour le traitement		
Les patients présentant des symptômes ischémiques ou une syncope sur arythmie ventriculaire ou un antécédent d'arrêt cardiaque récupéré doivent avoir une correction chirurgicale.	I	B
Pour les patients présentant des symptômes ischémiques ou une syncope sur arythmie ventriculaire ou un antécédent d'arrêt cardiaque récupéré, une angioplastie peut être considérée, s'ils sont jugés à haut risque chirurgical.	IIb	C
Les patients présentant une ANOCOR gauche avec une connexion dans le sinus droit et un trajet interartériel doivent avoir une correction chirurgicale.	I	B
La chirurgie correctrice d'une ANOCOR du sinus controlatéral doit inclure l'exclusion du segment intramural et de toute sténose ostiale associée, par une excision, une ostioplastie ou une réimplantation.	I	B
Le repositionnement (latéralement ou antérieurement) de la bifurcation de l'artère pulmonaire à distance de l'artère coronaire ectopique peut être considéré comme geste associé.	IIb	C
Recommandations pour la pratique sportive		
Tous les patients non opérés présentant une ANOCOR gauche avec une connexion dans le sinus droit et un trajet interartériel doivent être contre-indiqués à tous les sports en compétition.	I	B
Pour les patients présentant une ANOCOR droite avec une connexion dans le sinus gauche et un trajet interartériel, asymptomatiques ou sans ischémie myocardique documentée, et après une explication concernant le risque de mort subite, la participation aux sports en compétition est autorisée.	IIa	C
Après la réparation chirurgicale d'une ANOCOR, les patients sans antécédent d'arrêt cardiaque récupéré ont la possibilité de reprendre le sport en compétition 3 mois après la chirurgie, à condition qu'ils ne présentent pas de symptômes et que le test d'effort soit négatif.	I	C
Après la réparation chirurgicale d'une ANOCOR, les patients avec antécédent d'arrêt cardiaque récupéré peuvent reprendre un sport récréatif 3 mois après la chirurgie, à condition qu'ils ne présentent pas de symptômes et que le test d'effort soit négatif.	I	C

	Classe	Niveau
Après la réparation chirurgicale d'une ANOCOR, les patients avec antécédent d'arrêt cardiaque récupéré peuvent reprendre un sport en compétition 12 mois après la chirurgie, à condition qu'ils ne présentent pas de symptômes et que le test d'effort soit négatif.	I	C
Un défibrillateur externe avec formation du personnel doit être immédiatement disponible pendant les compétitions et les entraînements.	I	B
Recommandations AHA/ACC 2018 [428]		
La chirurgie est recommandée pour les ANOCOR gauches avec symptômes ischémiques ou ischémie myocardique documentée.	I	B
La chirurgie est raisonnable pour les ANOCOR gauches asymptomatiques ou sans ischémie myocardique documentée.	IIa	C
La chirurgie est raisonnable en cas d'arythmies ventriculaires.	IIa	C
La chirurgie ou une surveillance peuvent se discuter pour les ANOCOR droites asymptomatiques ou sans ischémie myocardique documentée ou sans particularités anatomiques (passage intramural, forme en fente de l'ostium, angle aigu avec l'aorte).	IIb	B
La chirurgie est recommandée pour une ANOCOR gauche connectée avec l'artère pulmonaire.	I	B
La chirurgie est recommandée pour une ANOCOR droite symptomatique connectée avec l'artère pulmonaire.	I	C
La chirurgie est raisonnable pour une ANOCOR droite asymptomatique connectée avec l'artère pulmonaire en cas de dysfonction ventriculaire gauche ou d'ischémie myocardique.	IIa	C
Recommandations AHA/ACC 2015 sur la qualification des athlètes ayant une cardiopathie congénitale [468]		
Pour les patients présentant une ANOCOR droite avec une connexion dans le sinus gauche, asymptomatiques ou sans ischémie myocardique documentée, la participation aux sports en compétition peut être considérée après une explication concernant les risques et les bénéfices, tenant compte de l'incertitude d'un test d'effort négatif.	IIa	C
Recommandations ACC/AHA/HRS 2017 sur la prise en charge de la mort subite [469]		
Chez les patients avec une ANOCOR suspecte d'être la cause d'un arrêt cardiaque récupéré, une correction chirurgicale est recommandée.	I	C

Prise en charge d'une anomalie à risque

La conduite à tenir est souvent difficile chez l'adulte pour les ANOCOR à risque. Plusieurs algorithmes décisionnels ont été proposés [439, 457]. Les pratiques sont assez hétérogènes, expliquées par des connaissances encore limitées sur l'histoire naturelle ou corrigée des ANOCOR [470, 471]. Le rapport bénéfices/risques d'une correction chirurgicale n'a pas encore été clairement évalué. En cas d'arrêt cardiaque récupéré ou d'ANOCOR gauche symptomatique, l'indication d'une correction est claire. L'absence actuelle d'un score stratifiant le risque individuel de mort subite complique la prise en charge [472, 473]. Une même forme anatomique peut être responsable d'une mort subite précoce ou être parfaitement tolérée jusqu'à un âge avancé.

La problématique de la prise en charge varie selon l'âge. Chez le jeune adulte (≤ 35 ans) généralement pas ou peu symptomatique, l'objectif principal est la prévention de la mort subite, alors que dans une population plus âgée, c'est la correction d'une symptomatologie angineuse. La présence d'une maladie athéromateuse coronaire peut interférer pour la gestion d'une ANOCOR.

On note plusieurs changements significatifs dans les recommandations ACC/AHA 2018 [428]. L'indication chirurgicale est passée de I, B à IIa, C pour les ANOCOR gauches asymptomatiques ou sans ischémie myocardique documentée. L'indication chirurgicale peut être une alternative à la surveillance pour une ANOCOR droite asymptomatique sans ischémie myocardique documentée (IIb, B). Bien que des indications larges de correction soient parfois prônées [474], finalement assez peu de patients sont opérés [475]. L'absence de données contrôlées, l'estimation individuelle difficile du risque de mort subite et la morbidité chirurgicale sont des facteurs explicatifs. Le bénéfice potentiel d'une correction chirurgicale en prévention primaire de mort subite a été remis en cause [456]. En prévention secondaire, les arrêts cardiaques récupérés représentent une faible part dans les séries chirurgicales [476-478]. Dans le registre ANOCOR (472 patients), le mode révélation de l'anomalie était un arrêt cardiaque récupéré chez 12 patients (2,5 %), avec une cause directe de l'ANOCOR chez seulement 3 patients (0,6 %) [430].

Si l'ischémie myocardique est le mécanisme principal de symptômes, la place de l'angioplastie coronaire mérite d'être évaluée chez l'adulte où la mise en place d'un stent semble possible sans risque majeur.

De manière empirique, un traitement bêtabloquant peut être proposé en cas de symptomatologie ischémique. L'implantation d'un DAI est rarement discutée en prévention secondaire, notamment après une correction chirurgicale. Une surveillance seule peut être une stratégie initiale acceptable selon le contexte. En cas d'ANOCOR à risque, le patient ainsi que son entourage familial et sportif doivent être informés des décisions prises en soulignant nos incertitudes. Lorsqu'une activité sportive intense est autorisée chez un jeune sportif avec une ANOCOR non corrigée, une information sur les signes fonctionnels alarmants, la conduite à tenir en cas d'arrêt cardiaque et l'intérêt d'un défibrillateur semi-automatique proche doivent être rappelés. Eu égard au caractère exceptionnel des formes familiales [479], un dépistage systématique chez les apparentés n'est pas justifié.

En l'état des connaissances et incertitudes actuelles, il semble préférable que la décision de corriger ou de ne pas corriger une ANOCOR soit celle d'une équipe multidisciplinaire spécialisée. Des recommandations vont dans ce sens [480].

Correction chirurgicale

Les recommandations actuelles préconisent une revascularisation chirurgicale pour toutes ANOCOR gauches à risque et pour toutes les ANOCOR associées à une symptomatologie ischémique ou en cas d'ischémie myocardique documentée. Les séries chirurgicales rapportées à ce jour sont rétrospectives, souvent monocentriques avec quelques dizaines de cas, essentiellement des jeunes enfants [477, 478, 481-484]. La pratique chirurgicale a évolué dans le temps avec un passage du pontage coronaire à une réparation chirurgicale plus anatomique. Aucune donnée comparative n'existe entre les différentes techniques chirurgicales. La revascularisation par pontage sans une ligature coronaire associée est déconseillée par risque d'involution du greffon artériel. La réimplantation coronaire directe est rarement utilisée [485].

Deux approches thérapeutiques, avec des variantes, dominent : une endoluminale avec l'exérèse de la bandelette aortique intramurale (*unroofing*) et une à la fois endo et extraluminale avec la création d'un nouvel ostium (fig. 5.88). La technique endoluminale consiste à repérer le trajet intramural et à retirer la bandelette aortique jusqu'au sinus approprié. Il peut être nécessaire d'associer une ostioplastie. Cette technique est la plus simple mais expose au risque d'insuffisance aortique par dysfonction commissurale. L'autre approche est plus complexe, avec une incision aortique verticale au niveau de l'émergence coronaire extramurale, puis une incision coronaire longitudinale. Un nouvel ostium est créé avec un patch péricardique d'élargissement. Pour les corrections gauches, une section de l'artère pulmonaire est nécessaire, et parfois associée à une translocation [486]. Cette technique expose à des risques ischémiques très précoces par dissection ou thrombose occlusive. Un développement anévrismal au niveau du patch ou une sténose par hyperplasie ont été décrits. La technique de type *unroofing* est la plus utilisée chez les enfants et les adolescents, alors que la création d'un nouvel ostium est privilégiée chez l'adulte.

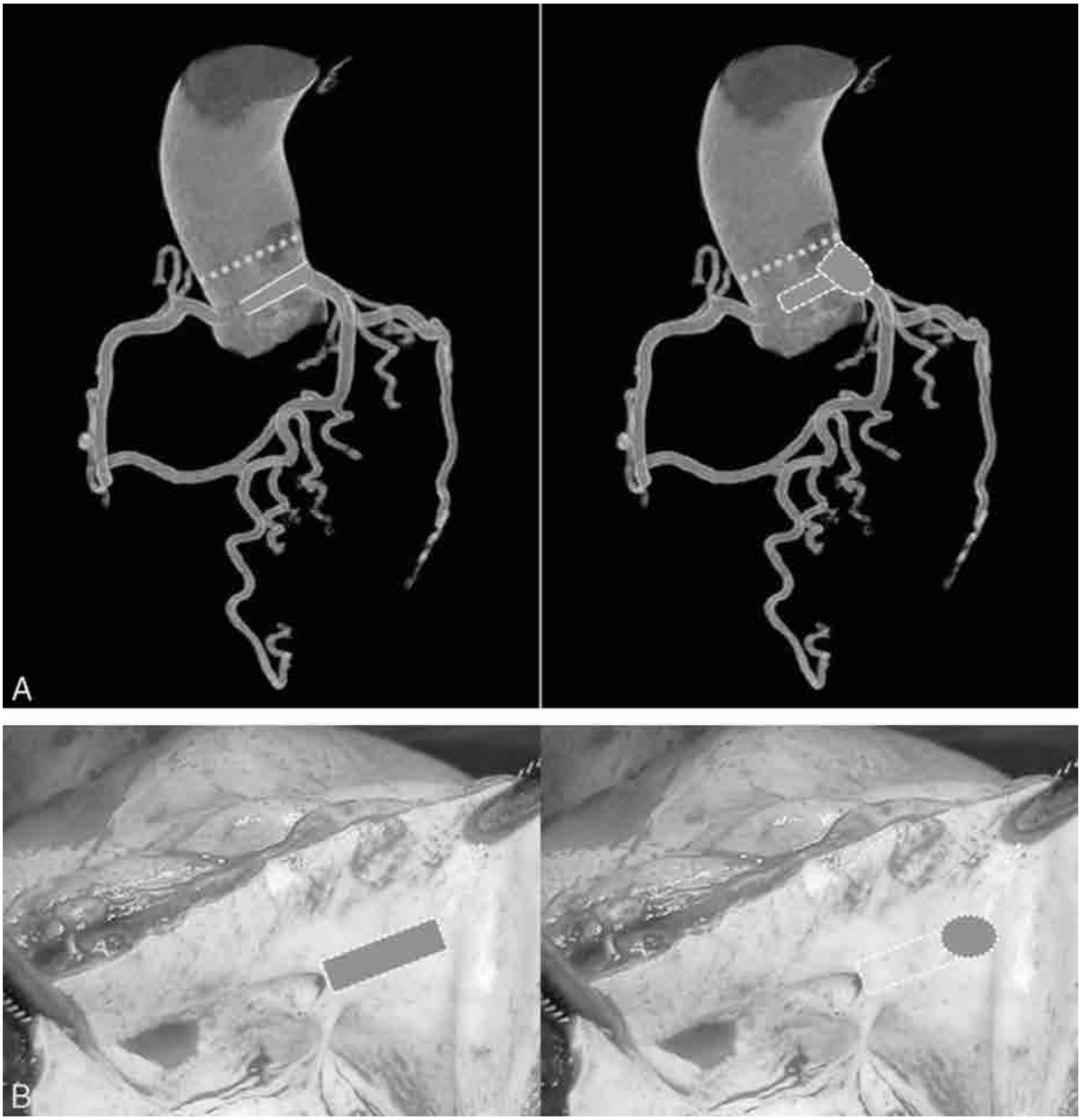


FIG. 5.88 Représentation schématique des principales techniques chirurgicales pour corriger une connexion coronaire anormale.
A. Traitement exolumuninal d'une connexion coronaire gauche ectopique avec création d'un néo-ostium à l'aide d'un patch d'élargissement. B. Traitement endoluminal d'une connexion coronaire droite ectopique avec exérèse d'une bandelette aortique intramurale associée à une ostioplastie.

La mortalité opératoire est très faible (< 1 %) et la morbidité est celle d'une sternotomie avec circulation extracorporelle [477, 478, 481-484]. Les suivis des patients opérés ne sont généralement pas très longs et il n'existe pas de données contrôlées sur l'efficacité de la chirurgie en prévention primaire ou secondaire d'une mort subite. Cette dernière semble très rare dans le suivi des ANOCOR opérées [487, 488]. Les suites précoces d'une chirurgie peuvent être marquées par un syndrome coronarien aigu ou une instabilité ventriculaire grave avec nécessité d'une nouvelle intervention ou d'un traitement percutané [489].

Correction percutanée

L'angioplastie est une méthode thérapeutique peu développée pour les ANOCOR. Seuls de petits groupes de patients ont été rapportés [490-492]. L'angioplastie est citée comme une alternative chez les patients adultes à haut risque chirurgical [428]. L'adaptation mécanique d'un stent dans un passage intramural est

encore mal connue (fig. 5.89). L'angioplastie est plutôt proposée aux ANOCOR droites symptomatiques avec un risque de mort subite faible, avec un guidage conseillé par échographie endocoronaire. Les premières expériences ont montré très peu de complications périprocédurales.



FIG. 5.89 Image scanographique d'une connexion coronaire droite dans le sinus controlatéral traitée par angioplastie.
Visualisation du stent à 6 mois (flèche).

Pratique sportive et dépistage

Le risque individuel de mort subite est 5 fois plus important chez les jeunes athlètes en compétition par rapport aux sportifs occasionnels du même âge [463]. La mort subite liée à une ANOCOR est toujours vécue dramatiquement chez un jeune sportif considéré en bonne santé. La question se pose naturellement sur la restriction sportive pour certaines ANOCOR non corrigées et sur le dépistage systématique des ANOCOR à risque.

Les sports avec une composante dynamique forte (A) et/ou une composante statique forte (III) sont les plus concernés en cas de restriction. Les autres sports peuvent être autorisés avec une possibilité de compétition. La décision la plus délicate concerne les ANOCOR droites asymptomatiques et sans ischémie myocardique documentée, avec désormais une autorisation possible de tout sport en compétition [468]. Il s'agit d'un changement notable de paradigme. Si l'utilité du dépistage d'une cardiopathie à risque de mort subite est admise pour une aptitude à la pratique sportive, ses modalités restent débattues. Les recommandations européennes préconisent un ECG systématique, non contributif pour le diagnostic d'une ANOCOR, au contraire de l'échocardiogramme requis en France pour les sportifs de haut niveau et espoirs (environ 15 000 individus). La recherche des connexions coronaires doit être systématique lors d'un échocardiogramme programmé pour une aptitude à la pratique sportive. Le bénéfice d'un dépistage à large échelle (environ 200 000 jeunes à l'âge de 12 ans licenciés en France dans un sport à composante dynamique élevée) reste à évaluer. Dans cette population cible, 80 ANOCOR gauches et 650 ANOCOR droites seraient présentes.

Perspectives

Les connaissances actuelles sur les ANOCOR et les niveaux de preuve des recommandations actuelles montrent de nombreuses lacunes à combler. La construction d'un modèle pour stratifier le risque individuel de mort subite est un des objectifs majeurs. Les mécanismes conduisant à une fibrillation ventriculaire méritent une analyse rythmologique plus approfondie. La modélisation des modifications anatomiques, hémodynamiques et physiques d'un trajet coronaire ectopique au cours d'efforts physiques extrêmes serait une voie de recherche intéressante. Les résultats de la correction chirurgicale à moyen et long terme doivent être mieux connus. La place du traitement interventionnel reste à préciser. La conduite à tenir vis-à-vis des activités sportives intensives doit être évaluée. Si la mise en place d'études randomisées paraît difficile, la construction de larges cohortes observationnelles prospectives permettra de proposer des données factuelles utiles.

Conclusion

La prévalence angiographique des ANOCOR est proche de 1 %. Environ un tiers des ANOCOR sont identifiées à risque, mais une minorité d'entre elles seront responsables d'une symptomatologie cardiaque. La gravité des ANOCOR est liée au risque, très faible en valeur absolue, de mort subite touchant principalement les jeunes athlètes. La correction chirurgicale proposée dans les recommandations actuelles n'a pas encore été suffisamment évaluée. La mise en commun sous forme d'un registre national des ANOCOR à risque avec leurs particularités anatomiques, cliniques et thérapeutiques pourrait répondre à certaines questions.

Anomalies congénitales de trajet et de terminaison des artères coronaires

Sébastien Hascoet, Jérôme Petit, Philippe Brenot

On distingue trois types d'anomalies coronaires congénitales :

- les anomalies d'origine avec connexion coronaire anormale (ANOCOR) ;
- les anomalies de trajet avec pont coronaire intramyocardique ;
- les anomalies de terminaison appelées fistule coronaire.

Les anomalies coronaires congénitales sont isolées ou parfois associées à d'autres anomalies cardiaques congénitales. Ainsi, dans les cardiopathies conotroncales, une connexion coronaire anormale de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) à partir de la coronaire droite est parfois observée. Les connexions coronaires sont extrêmement variables dans la transposition des gros vaisseaux. Une connexion coronaire anormale peut être observée en association à toute cardiopathie congénitale et constitue dans ce cas un piège diagnostique préopératoire. Une connexion coronaire anormale est systématiquement recherchée dans l'analyse segmentaire d'une cardiopathie congénitale.

Nous traitons ici les anomalies de trajet et de terminaison.

Trajets coronaires intramyocardiques

Les artères coronaires ont habituellement un trajet épicardique. Un pont myocardique est un segment d'artère coronaire qui chemine dans le myocarde. C'est le plus souvent perçu comme une anomalie bénigne. Néanmoins, certains patients se plaignent de douleurs thoraciques d'effort sans autre anomalie identifiée. Dans certains cas très particuliers, un traitement chirurgical est pratiqué. Dans une des premières publications sur le sujet, un pont myocardique a été identifié dans 23 cass sur 100 autopsies [493]. La longueur, la profondeur, le nombre de ponts myocardiques et l'orientation des fibres myocardiques adjacentes étaient variables. Dans l'orientation superficielle, la plus fréquemment observée, les fibres myocardiques dirigées vers l'apex du cœur croisent l'artère coronaire perpendiculairement ou avec un angle aigu. Lorsque le pont myocardique est plus profond, les fibres myocardiques provenant du ventricule droit et dirigées vers le septum interventriculaire entourent l'artère IVA avec un trajet oblique ou hélicoïdal [494]. Il a été suspecté que cette relation avec l'artère coronaire pouvait compromettre la perfusion coronaire diastolique.

À partir de cette observation, les ponts myocardiques ont été classifiés en « superficiels » et « profonds »

Prévalence

La prévalence des ponts myocardiques est extrêmement variable selon les études, en particulier selon la méthode d'identification (autopsie *versus* imagerie). La sensibilité de l'autopsie pour la détection des ponts myocardiques n'est pas optimale. Ils peuvent être masqués par la graisse épicardique. La prévalence des ponts myocardiques sur les séries d'autopsies varie entre 5 et 86 % [495, 496]. La plus grande série d'autopsies pratiquées sur 1 056 sujets rapporte une prévalence de 26 % [497]. Les ponts myocardiques étaient observés sur l'IVA dans 88 % des cas. Dans une étude en population avec analyse par scanner, la prévalence était de 22,5 % [498]. De ce fait, une prévalence approximative de 25 % est actuellement retenue.

Symptomatologie

Du fait de la grande prévalence de patients symptomatiques ayant un pont myocardique « silencieux », cette anomalie est souvent considérée comme une variante de la normale. Néanmoins, plusieurs cas ou série de cas ont documenté une association entre pont myocardique et dyspnée d'effort ou douleur thoracique angineuse, en particulier à l'effort [499-503]. D'autres études ont rapporté l'association entre pont myocardique et arythmie ventriculaire, infarctus du myocarde, syncope et mort subite [504-509]. Des symptômes associés à un pont myocardique ont également été rapportés chez l'enfant [510-512]. Le pont myocardique serait aussi un élément favorisant la formation de plaque athéromateuse sur les segments coronaires adjacents.

Imagerie

À la différence de l'ischémie myocardique secondaire à la maladie athéromateuse coronaire, l'ischémie myocardique secondaire à un pont myocardique est le plus souvent dynamique au cours du cycle cardiaque, survenant en fin de systole et en début de diastole, dans un territoire myocardique réduit vascularisé par les branches septales du segment intramyocardique. La recherche de l'ischémie myocardique secondaire à un pont myocardique est donc difficile. La sensibilité de la scintigraphie myocardique est imparfaite. À l'échocardiographie de stress peut être observé un ressaut septal en fin de systole [502, 513]. La tomodensitométrie cardiaque permet une analyse précise du trajet des artères coronaires et de sa relation avec le myocarde. C'est un examen de choix pour le diagnostic et pour analyser la profondeur d'un pont myocardique. À l'angiocoronarographie, l'obstruction dynamique systolique d'un segment coronaire par un pont myocardique peut être observée (fig. 5.90, vidéo e.5.5). La sensibilité de cet examen est néanmoins faible, estimée approximativement à 5 % (0,5-12 %) [514, 515]. La détection d'un pont myocardique en

angiocoronarographie est améliorée par l'échographie endocoronaire. Le pont myocardique est visualisé sous la forme d'un croissant péricoronaire anéchogène [516, 517]. L'évaluation de la pression intracoronaire permet d'observer un profil spécifique avec un pic systolique accru et un déclin diastolique [502].

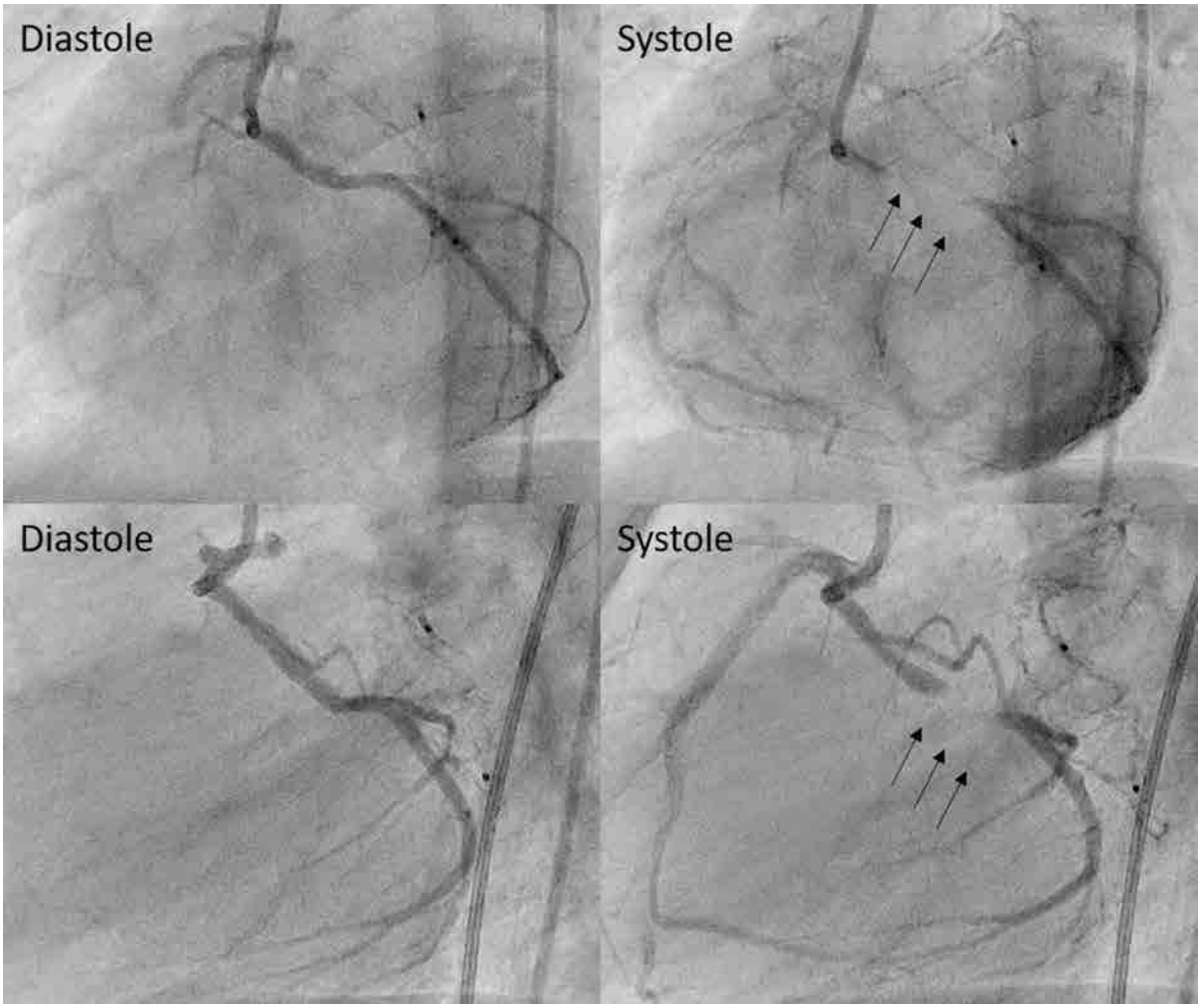


FIG. 5.90 Pont myocardique sur la circonflexe chez une jeune enfant ayant une cardiopathie congénitale complexe.
Les flèches noires indiquent le pont myocardique observé par la compression systolique de l'artère.
Iconographie du service de cardiopédiatrie du CHU de Toulouse.



Vidéo e.5.5 Pont myocardique.

Traitements

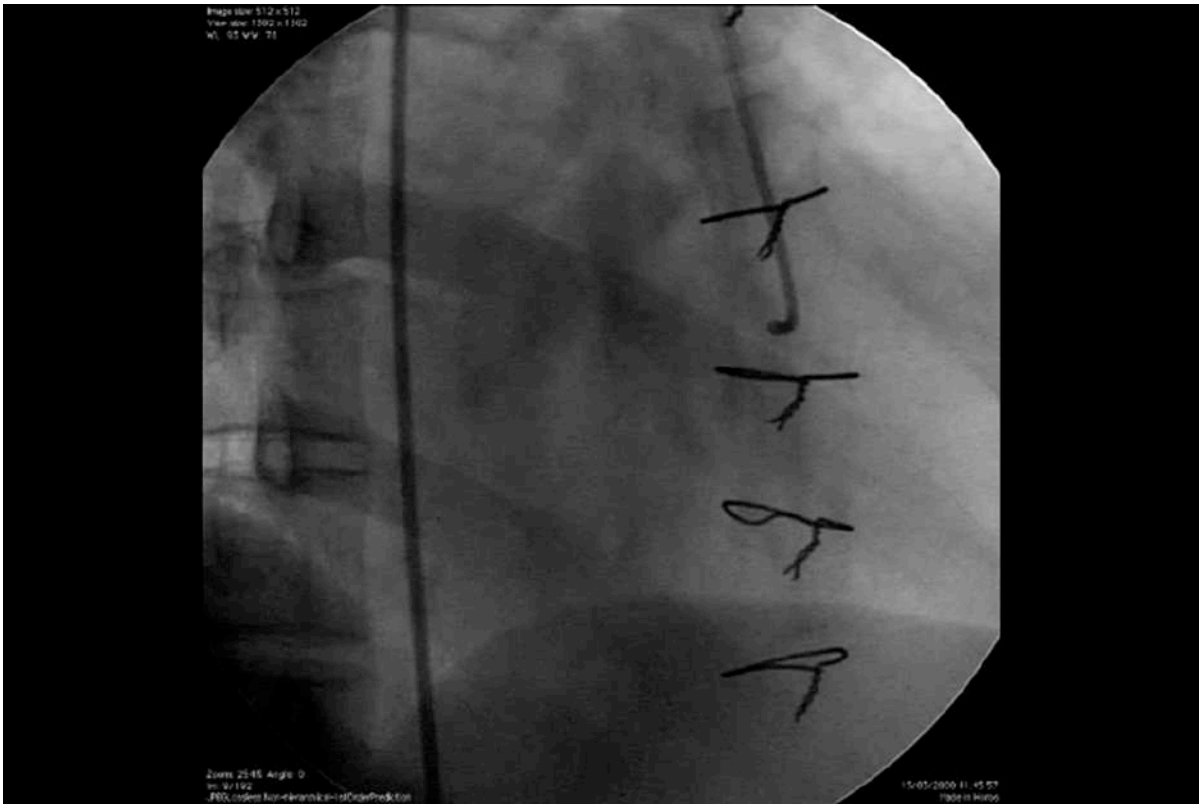
Un pont myocardique de découverte fortuite chez un patient asymptomatique ne nécessite aucune prise en charge. Chez les patients symptomatiques, une évaluation fonctionnelle est recommandée pour documenter une ischémie myocardique. En l'absence d'autre étiologie identifiée, un traitement médical bêtabloquant peut être initié. Le bêtabloquant abaisse la fréquence cardiaque et la contractilité, diminuant ainsi la compression coronaire et la vélocité maximale du flux coronaire dans le segment intramyocardique [518]. Chez les rares patients symptomatiques réfractaires au traitement médical, l'exérèse chirurgicale du pont myocardique (*unroofing*) est le traitement de choix [519]. Le pontage aortocoronaire ne corrige pas le défaut de perfusion des branches septales naissant du segment coronaire intramyocardique et il est associé à un risque d'occlusion accru du fait du flux compétitif avec le flux coronaire antérograde. Le traitement interventionnel par angioplastie au ballon seul est inefficace. L'évolution après mise en place d'un stent est marquée par un risque de fracture des mailles et de resténose du fait de la compression extrinsèque. Le niveau de preuve des attitudes thérapeutiques reste faible et repose l'expérience empirique des équipes [520].

Fistules congénitales des artères coronaires

Une fistule congénitale des artères coronaires est une communication entre une artère coronaire épicardique et une cavité cardiaque ou un gros vaisseau. C'est une anomalie rare représentant 0,4 % des malformations cardiaques congénitales. L'incidence est de 0,1 à 0,2 % parmi les patients adressés pour angiocoronarographie. La prévalence dans la population générale est estimée à 0,002 %. Les fistules congénitales des artères coronaires peuvent s'associer à d'autres malformations cardiaques congénitales comme l'atrésie pulmonaire à septum intact et la sténose valvulaire pulmonaire [495]. Elles sont néanmoins le plus souvent isolées (environ 80 % des cas). On distingue trois types de fistule congénitale des artères coronaires :

- les fistules coronaro-camérales, plutôt découvertes à l'âge pédiatrique et pouvant se drainer vers la veine cave supérieure, l'oreillette droite, le sinus coronaire, le ventricule droit, l'oreillette gauche et le ventricule gauche ;
- les fistules coronaro-pulmonaires, plutôt découvertes à l'âge adulte avec parfois des pédicules multiples et probablement, pour certaines, acquises ;
- les fistules coronaro-bronchiques, qui sont des anastomoses le plus souvent acquises entre les artères coronaires et le lit artériel bronchique. Elles sont habituellement observées en association à des maladies respiratoires chroniques. Ces dernières ne sont pas traitées ici.

D'un point de vue anatomique, on distingue les fistules congénitales des artères coronaires dites « proximales » ou de type A, caractérisées par un développement de la fistule dans le premier tiers de la coronaire qui est dilatée en amont et donne des branches distales de calibre normal (fig. 5.91A, vidéo e.5.6) par opposition aux formes dites « distales » ou de type B, la fistule étant développée au-delà du 1er tiers de la coronaire, celle-ci étant dilatée sur l'ensemble de son trajet jusqu'à l'abouchement distal du trajet fistuleux (fig. 5.91B et 5.91C, vidéos e.5.7 et e.5.8). Cette distinction a des conséquences pratiques, notamment sur les modalités de traitement percutané et sur les risques d'accidents de thrombose aiguë après traitement, qu'il soit chirurgical ou percutané (le risque thrombotique est plus élevé dans les fistules de type B). La longueur et la sinuosité des fistules congénitales des artères coronaires sont variables. Il existe le plus souvent mais inconstamment une zone rétrécie sur le trajet de la fistule congénitale des artères coronaires. L'abouchement de la fistule congénitale des artères coronaires peut être unique et bien individualisé ou multiple, voire plexiforme.



Vidéo e.5.6 Fistule CD – OD.

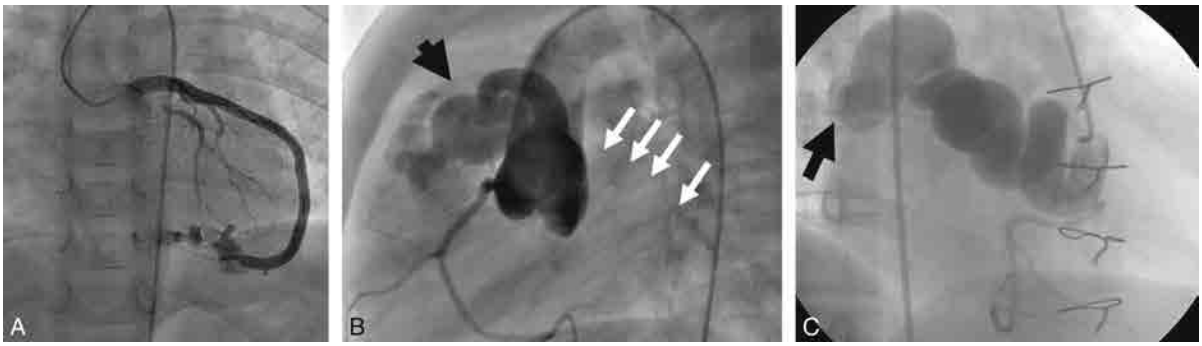
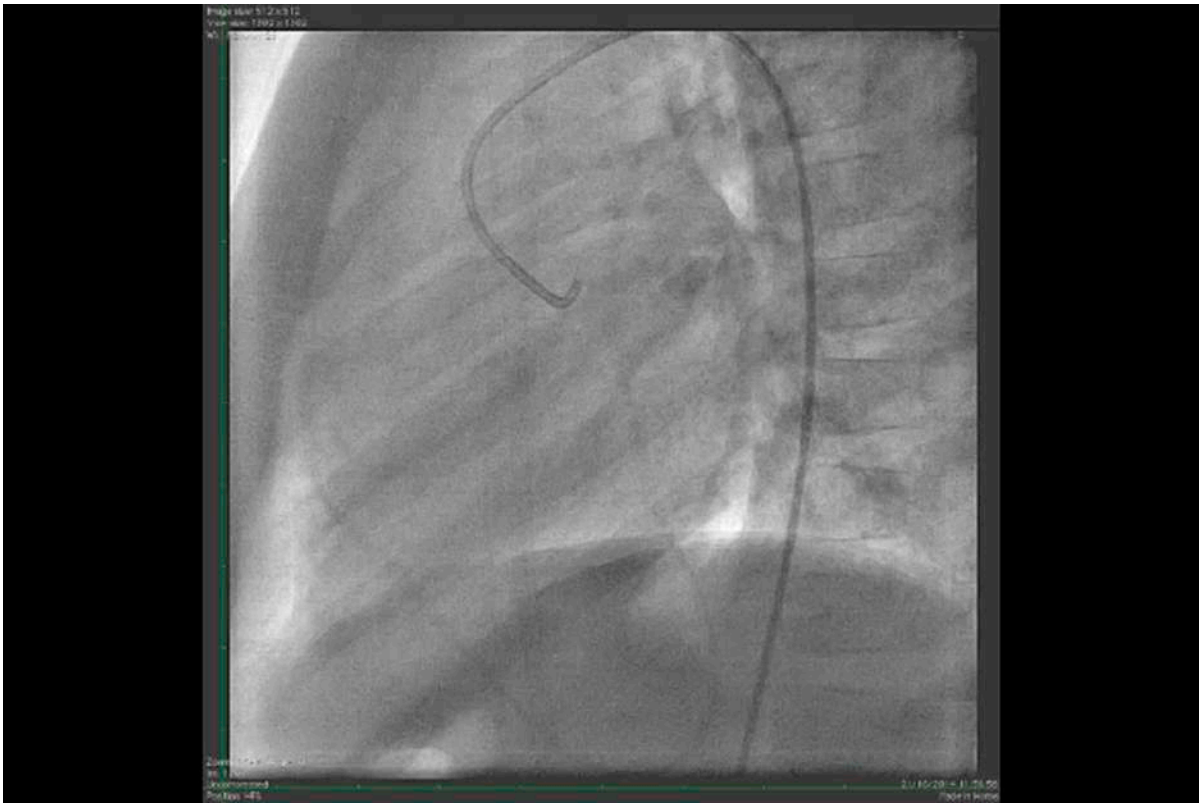
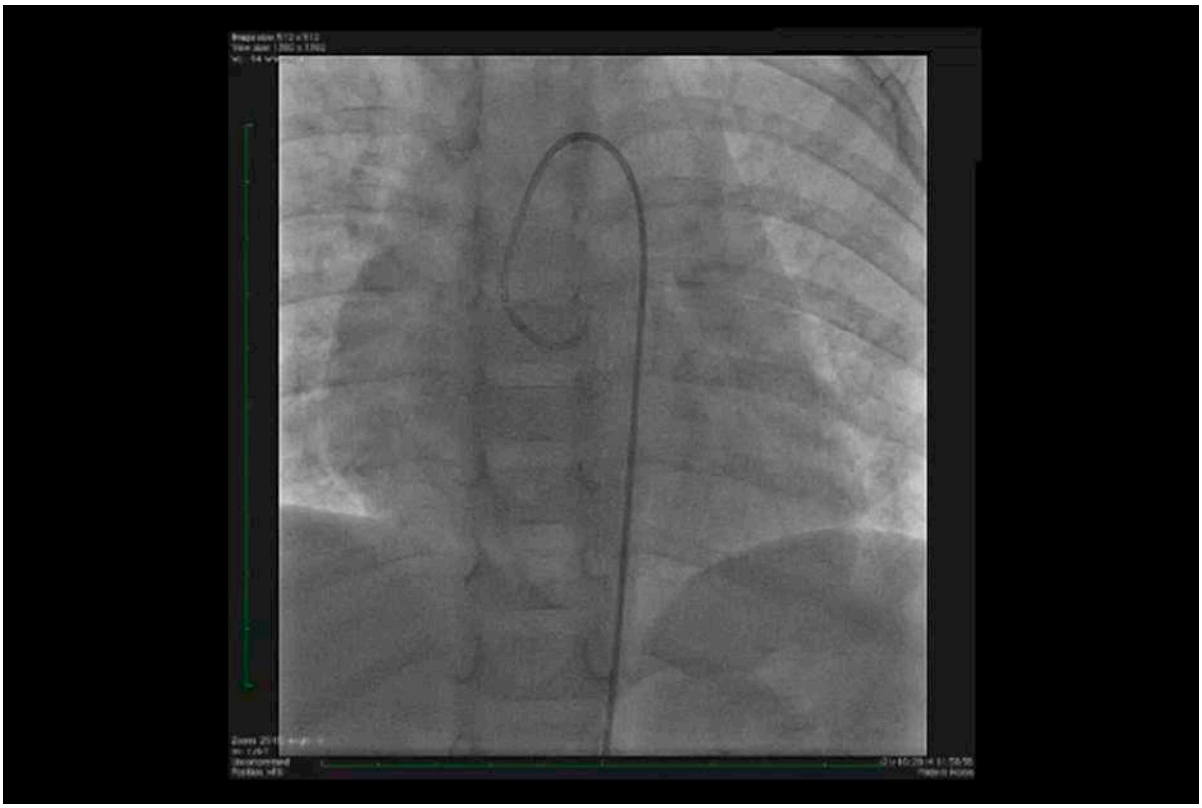


FIG. 5.91 **Trois exemples de fistule congénitale des artères coronaires (flèches noires).**
A. Fistule coronaro-camérale distale développée entre l'interventriculaire antérieure (IVA) distale et la pointe du ventricule droit. B. Fistule coronaro-camérale proximale développée entre l'IVA proximale et l'infundibulum pulmonaire. La circonflexe (flèches blanches) est à peine visible. C. Fistule coronaro-camérale proximale entre la coronaire droite et l'oreillette droite.



Vidéo e.5.7 Fistule IVA – VD profil.



Vidéo e.5.8 Fistule IVA – VD face.

La présentation clinique dépend de l'âge, de la taille et des caractéristiques anatomiques de la fistule congénitale des artères coronaires. Les symptômes d'appel sont un souffle cardiaque, un retard de croissance chez l'enfant, la dyspnée ou une douleur thoracique le plus souvent chez l'adulte. La régression spontanée d'une fistule congénitale des artères coronaires est parfois observée (environ 1 à 2 % des cas), en particulier dans les formes diagnostiquées précocement dans l'enfance.

Les complications rapportées sont secondaires à la sévérité et à la durée d'évolution du shunt (dilatation coronaire et des cavités cardiaques, développement d'anévrisme coronaire géant, arythmies atriales et ventriculaires, insuffisance cardiaque). L'endocardite infectieuse et la tamponnade par rupture spontanée de la fistule ont exceptionnellement été rapportées. Des anévrismes coronaires géants sont observés dans 5,9 % des cas. Une dizaine de cas de mort subite associée à une fistule congénitale des artères coronaires (en particulier vers le ventricule gauche) ont été rapportés. À l'exception de rares fistules congénitales des artères coronaires à très haut débit, la tolérance est habituellement bonne pendant longtemps sans nécessité de prise en charge en urgence.

Examens complémentaires

- L'ECG est le plus souvent dans les limites de la norme. Parfois sont observées une onde T négative ou une onde Q.
- L'échocardiographie transthoracique est l'examen permettant le diagnostic avec visualisation directe de la fistule, de la dilatation coronaire en amont et du retentissement d'aval sur les cavités cardiaques.
- Le scanner cardiaque coronaire et l'angiocoronarographie sont complémentaires et fondamentaux pour analyser les rapports anatomiques de la fistule congénitale des artères coronaires, de son site d'origine et de drainage, et surtout la relation avec les branches coronaires de division.
- Un test fonctionnel de stress peut avoir un intérêt pour évaluer le retentissement d'une fistule congénitale des artères coronaires et rechercher une ischémie myocardique par vol coronaire, complication thrombotique ou lésions athéromateuses associées.

Recommandations

Une imagerie est recommandée pour tout patient ayant une fistule congénitale des artères coronaires symptomatiques ou avec souffle cardiaque audible. Compte tenu de la rareté, des multiples aspects possibles et des incertitudes sur la prise en charge, il est recommandé que la prise en charge des fistules congénitales des artères coronaires soit réalisée dans des centres médico-chirurgicaux ayant une expertise dans le domaine. Les recommandations de cathétérisme cardiaque congénital de l'*American College of Cardiology* et de l'*American Heart Association* suggèrent une fermeture percutanée des fistules congénitales des artères coronaires chez les patients symptomatiques (classe I) et chez les patients asymptomatiques avec des fistules congénitales des artères coronaires de taille modérée à large (classe IIa). Les recommandations pour la prise en charge des adultes avec cardiopathies congénitales préconisent la fermeture des fistules congénitales des artères coronaires larges quels que soient les symptômes et la fermeture des fistules congénitales des artères coronaires de taille petite ou moyenne en présence de symptômes. Néanmoins, il n'y a pas de consensus sur la définition de la largeur d'une fistule congénitale des artères coronaires. Les publications les plus récentes proposent de définir une fistule congénitale des artères coronaires comme large si son diamètre est supérieur à 2 fois le diamètre distal de la coronaire et comme moyenne s'il est égal à 1 à 2 fois le diamètre distal [521]. Toutes ces recommandations reposent néanmoins sur un très faible niveau de preuves (niveau C). Il n'y a pas d'étude prospective disponible mais seulement des cohortes rétrospectives.

Correction chirurgicale

La correction chirurgicale des fistules congénitales des artères coronaires repose sur la ligature. Néanmoins, une recanalisation de la fistule congénitale des artères coronaires peut être observée jusque dans 50 % des cas. Quelques cas de décès postopératoires ont été rapportés.

Correction percutanée

La fermeture percutanée des fistules congénitales des artères coronaires est possible depuis les années 1980 à l'aide de prothèses en nitinol dédiées à l'occlusion de vaisseaux anormaux, à l'aide de ballon largable, de stents couverts ou de coils. Le taux de succès de la mise en place d'un dispositif médical d'occlusion est supérieur à 90 %. La persistance d'un shunt ou la recanalisation de la fistule congénitale des artères coronaires sont fréquentes, observées jusque dans 30 % des cas. La correction percutanée est proposée en 1re intention lorsque l'anatomie de la fistule congénitale des artères coronaires est favorable du fait d'une morbimortalité moindre, d'une récupération plus rapide, de l'absence de cicatrice chirurgicale et de circulation extracorporelle. Il n'y a néanmoins pas d'étude comparative randomisée pour l'affirmer formellement. La fermeture percutanée est accessible quel que soit l'âge et réalisée de façon exceptionnelle chez le nourrisson.

Évolution à long terme après fermeture

Deux questions dominent sur l'évolution à long terme : la dilatation coronaire régresse-t-elle ? Quel est le risque thrombotique coronaire à long terme ? Il semble probable que la dilatation coronaire régresse, en particulier après fistules congénitales des artères coronaires chez l'enfant. C'est moins certain après fermeture de fistule congénitale des artères coronaires chez l'adulte. Un risque thrombotique après fermeture de fistule congénitale des artères coronaires est rapporté, en particulier après fermeture chirurgicale. Ce risque est rare mais peut occasionner un infarctus du myocarde à long terme. Les marqueurs de risque suspectés sont les fistules congénitales des artères coronaires se drainant au sinus coronaire, les fistules congénitales des artères coronaires distales, les patients âgés avec facteurs de risque cardiovasculaire. De ce fait, un traitement antithrombotique est proposé au long cours après fermeture de fistule congénitale des artères coronaires. Il n'y a pas de consensus sur le choix d'un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. Ce dernier est plutôt proposé dans les formes avec anévrismes coronaires.

Syndrome de tako-tsubo ou cardiomyopathie de stress

Clément Delmas, Olivier Lairez

Le syndrome de tako-tsubo est une entité récente décrite en 1991 par Dote et al. au Japon sur une série de 5 cas. Tako-tsubo signifie littéralement en japonais « pot à poulpe ». Cette dénomination est issue de l'aspect caractéristique initialement décrit en ventriculographie du ventricule gauche en systole avec hyperkinésie basale et akinésie apicale, rappelant un piège ancestral utilisé par les Japonais pour la pêche aux poulpes (fig. 5.92).

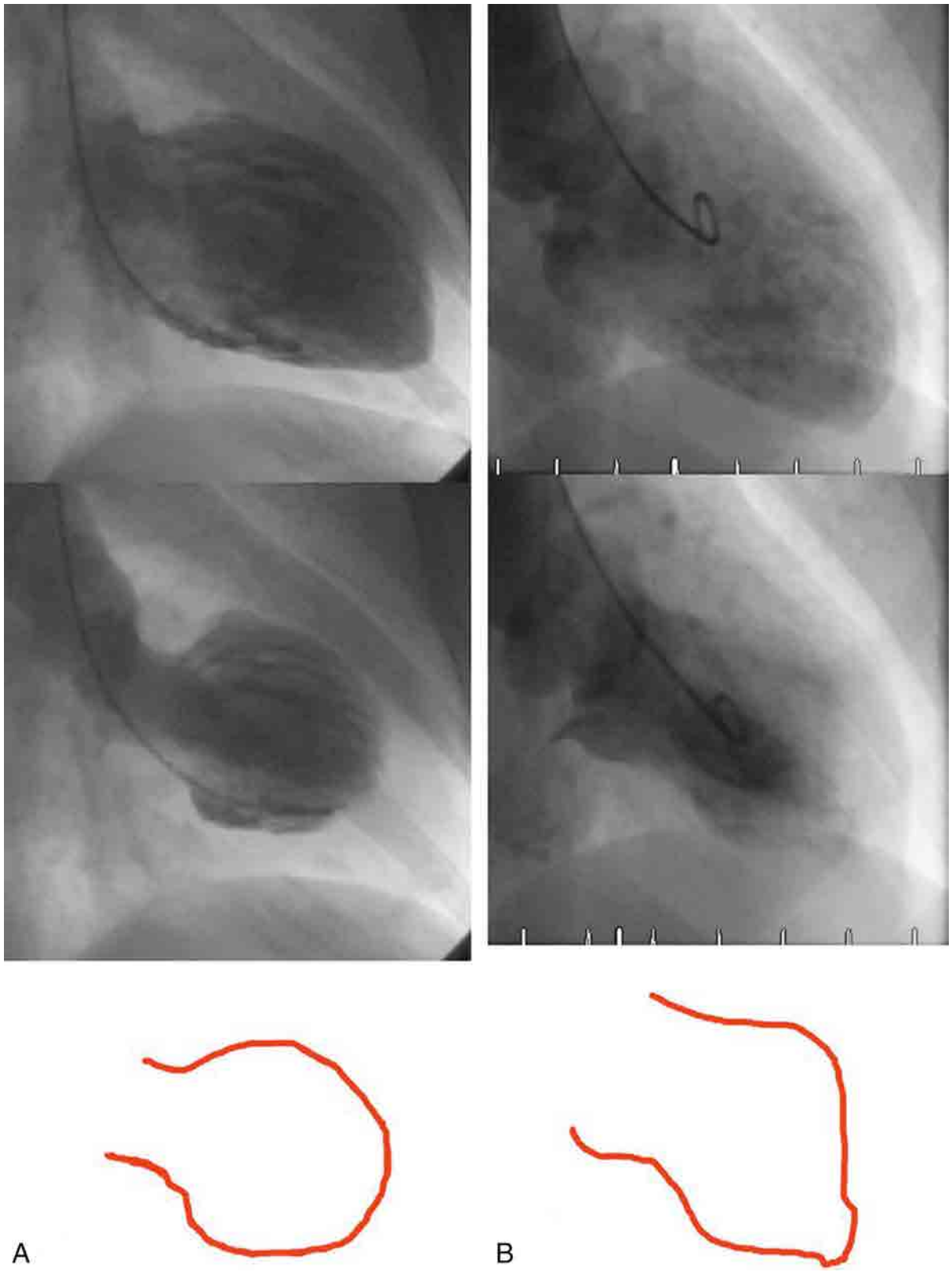


FIG. 5.92 **Aspects ventriculographiques typiques de syndrome de tako-tsubo.**
A. Forme apicale classique. B. Forme médioventriculaire.

La littérature sur le sujet n'a cessé de croître au cours des 20 dernières années et les dénominations de ce syndrome se sont diversifiées : cardiomyopathie de stress, syndrome du cœur brisé, syndrome de ballonnisation apicale du ventricule gauche, syndrome ou cardiomyopathie de tako-tsubo.

Sa reconnaissance en tant que cardiopathie à part entière est récente, datant de 2006 dans la classification des cardiomyopathies de l'*American Heart Association* qui le classait dans les cardiomyopathies primitives acquises alors que l'*European Society of Cardiology* le retient comme une cardiopathie inclassable en 2008. Il se définit comme une dysfonction ventriculaire gauche systolique aiguë et transitoire secondaire à un stress aigu profond survenant en l'absence de coronaropathie.

La physiopathologie de ce syndrome reste encore à ce jour incertaine et sa prise en charge empirique. Son diagnostic doit être évoqué dans les diagnostics différentiels du syndrome coronarien aigu puisqu'il fait partie de la grande famille des infarctus dits « à coronaires saines » à côté notamment des myocardites ou encore des spasmes coronariens. Il n'existe à ce jour aucune recommandation claire des sociétés savantes européennes ou nord-américaines mais un récent consensus d'experts internationaux a permis de clarifier certains points [522, 523].

Épidémiologie

Il représente 1 à 3 % des patients se présentant pour un tableau évocateur de syndrome coronarien aigu ou d'un infarctus du myocarde [522, 523], soit environ 30 nouveaux cas par an et par million d'habitants en Île-de-France et 0,02 % des hospitalisations aux États-Unis.

Il existe une nette prédominance féminine du syndrome de tako-tsubo puisque la proportion de femmes rapportée est d'environ 90 % [524]. Il touche préférentiellement les femmes ménopausées avec un âge moyen de 70 ans (80 % ont plus de 50 ans [524]), même si des cas ont été décrits pour des âges extrêmes, allant du nourrisson à un âge supérieur à 100 ans. Les femmes de plus de 55 ans ont 5 fois plus de risques de présenter un syndrome de tako-tsubo que celles de moins de 55 ans et 10 fois plus que les hommes. La cause de cette nette prédominance féminine est à ce jour inconnue, mais il est possible qu'il existe une sous-estimation de ce syndrome chez les hommes. En effet, la coronaropathie, qui est fréquente chez l'homme, pousse à exclure ce diagnostic peut-être par excès.

Comorbidités

Les patients présentant un syndrome de tako-tsubo sont des personnes à haut risque cardiovasculaire : 30 à 75 % présentent une hypertension artérielle, 15 à 45 % présentent une dyslipidémie et jusqu'à 30 % sont des anciens fumeurs ou des fumeurs actifs [524]. L'association avec le diabète semble moins fréquente et laisse même entrevoir un rôle protecteur pour certains, du fait d'une incidence plus faible que dans une population appariée en âge et en sexe.

La prévalence d'une néoplasie active est trois fois plus élevée chez les patients présentant un syndrome de tako-tsubo qu'en population générale. Cette association reste inexpliquée, mais une altération du système neuro-adrénergique et/ou un stress chronique pourrait participer à une physiopathologie commune.

De même, une association avec des pathologies neurologiques chroniques a pu être mise en évidence (épilepsie, maladie de Parkinson, syndrome des jambes sans repos, démence, etc.), le lien physiopathologique évoqué pouvant passer par une modification du tonus nerveux autonome soit directement par altération des centres cérébraux, soit indirectement par action des traitements neurotropes pris par ces patients.

Le rôle supposé d'une altération de l'axe neurocardiaque est par ailleurs renforcé par l'association fréquente entre syndrome de tako-tsubo et troubles de l'humeur et/ou traitements neurotropes, psychoactifs et antidépresseurs [524].

Diagnostic positif et différentiel

Présentation clinique initiale [522-524]

Le syndrome de tako-tsubo se présente le plus souvent comme un syndrome coronarien aigu associant une douleur thoracique angineuse rétrosternale de repos associée à des modifications électriques et à une élévation modeste des marqueurs de nécrose myocardique. La douleur est le symptôme le plus fréquent puisque jusqu'à 80-90 % des patients consultent pour cela ou la décrivent lors de la prise en charge. Ceci explique que le syndrome de tako-tsubo est désormais considéré comme un diagnostic différentiel important du syndrome coronarien aigu par les différentes recommandations internationales.

L'apparition d'une dyspnée plus ou moins sévère, isolée ou associée à une douleur thoracique, est décrite pour près d'un tiers des patients et signe une dysfonction ventriculaire gauche précoce. Mais la présentation

initiale peut être parfois trompeuse et prendre la forme d'un malaise lipothymique, voire syncopal (jusqu'à 7 % des patients).

Plus rarement, le diagnostic est posé dans le cadre d'un bilan d'arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire ou asystolie.

Enfin, le diagnostic de syndrome de tako-tsubo peut être évoqué lors de la surveillance d'un patient hospitalisé pour une pathologie médicale ou chirurgicale à l'occasion de la survenue de signes cliniques (douleur thoracique, insuffisance cardiaque patente, etc.) ou lors de la mise en évidence de modifications électrocardiographiques ou biologiques (ascension des marqueurs de nécrose myocardique). Ce mode de découverte concernerait jusqu'à 15 % des cas [525].

Électrocardiogramme

La présentation électrocardiographique initiale est très variable mais est quasiment toujours pathologique : il existe une prédominance du sus-décalage du segment ST et des ondes T négatives alors que le sous-décalage du segment ST (< 10 %) et le bloc de branche gauche *de novo* (< 3 %) sont beaucoup moins fréquents et doivent faire évoquer un syndrome coronarien aigu. L'ECG initial peut parfois être strictement normal mais se modifie par la suite [524].

Plusieurs auteurs ont tenté de démontrer l'existence de critères permettant de différencier les syndromes de tako-tsubo des infarctus notamment antérieurs, en voie de constitution mais leurs résultats sont discordants, voire contradictoires. En revanche, le sus-décalage du segment ST dans le syndrome de tako-tsubo semble moins marqué en V1 et exceptionnel en inférieur.

Il existe une négativation marquée des ondes T dans les dérivations précordiales présente d'emblée ou qui apparaît secondairement dans la quasi-totalité des cas avec une accentuation de l'amplitude jusqu'à un pic vers le 3e jour. Ces ondes deviennent classiquement bifides et plus marquées que celles rencontrées lors d'un syndrome coronarien aigu. Elles persistent parfois plusieurs mois et sont le reflet de l'œdème intramyocardique (fig. 5.93) [522].

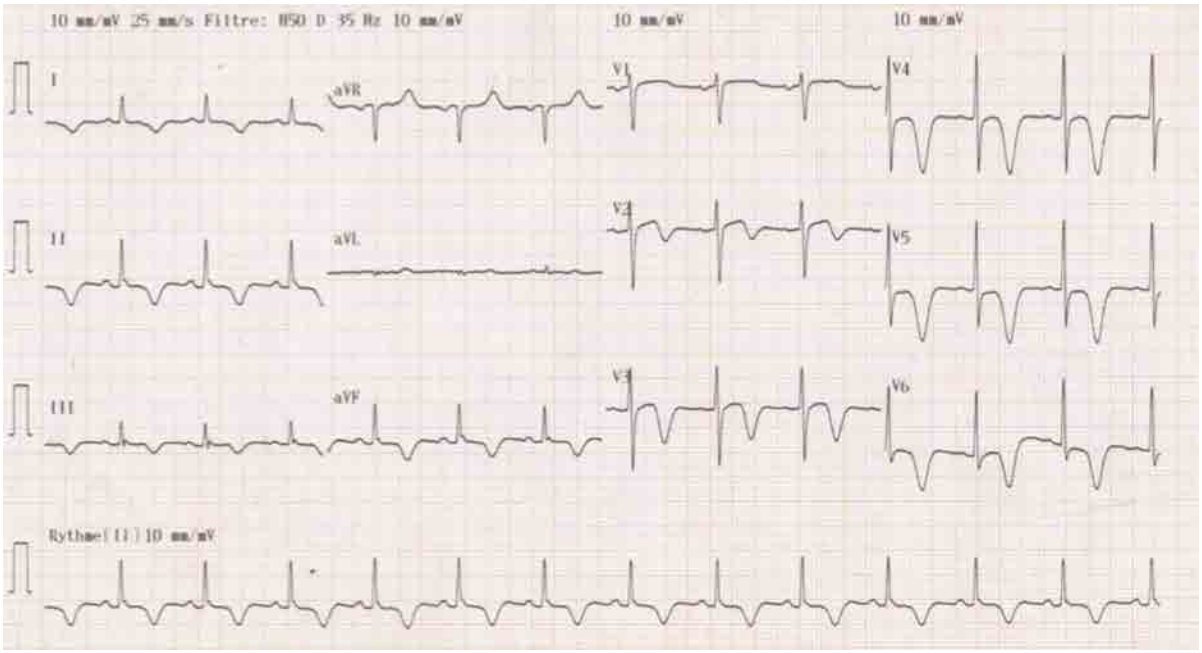


FIG. 5.93 **Présentation électrocardiographique typique de syndrome de tako-tsubo : ondes T négatives diffuses classiques marquées maximales à J3.**

L'apparition d'ondes Q est possible mais beaucoup moins fréquente que dans le syndrome coronarien aigu. Il s'agit essentiellement d'un rabotage transitoire de l'onde R en V1-V4.

Le QTc s'allonge classiquement de manière significative parallèlement à la négativation des ondes T et se normalise en quelques semaines. Son allongement est corrélé au risque rythmique de mort subite par tachycardie ventriculaire ou torsades de pointe, notamment lorsqu'il est supérieur à 500 ms.

Les modifications électriques observées lors d'un syndrome de tako-tsubo perdurent classiquement plus longtemps que les troubles de la cinétique segmentaire et la dysfonction systolique du ventricule gauche, et semblent donc un moyen simple de surveillance de la récupération du ventricule gauche.

Marqueurs biologiques

Au cours du syndrome de tako-tsubo, il n'existe pas de modification spécifique des bilans biologiques usuels mais uniquement des variations physiologiques liées à l'âge ou au sexe.

Il existe classiquement une élévation des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) qui est corrélée à la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche mais plus importante (2 à 4 fois) que l'élévation retrouvée lors d'un infarctus du myocarde à même niveau de défaillance ventriculaire gauche [526]. Cette augmentation des peptides natriurétiques persiste plusieurs semaines malgré la correction rapide de la défaillance ventriculaire gauche et des troubles de la cinétique segmentaire mais ne semble pas corrélée au pronostic de ces patients.

Au cours du syndrome de tako-tsubo, l'élévation des marqueurs de nécrose myocardique est retrouvée chez la quasi-totalité des patients, d'autant plus avec les dosages ultrasensibles de troponine. Au contraire des peptides natriurétiques, cette élévation est plus faible que ne le laisserait présager la sévérité de la défaillance ventriculaire gauche et plus faible qu'en cas d'infarctus du myocarde à même niveau de défaillance ventriculaire gauche. Cette élévation de la troponine signe la sidération myocardique et est corrélée au pronostic des patients [524].

Imagerie

Coronarographie

La coronarographie doit être systématique dans la prise en charge initiale du syndrome de tako-tsubo. C'est elle qui permet d'orienter le diagnostic, notamment lors d'un tableau clinico-électrocardiographique de syndrome coronarien aigu. Son délai de réalisation dépend de la stratification du risque effectuée en se fondant sur les recommandations des sociétés savantes. La coronarographie est normale avec un réseau lisse dans la majorité des cas mais retrouve des lésions athéromateuses dans près d'un tiers des cas : les coronaires peuvent être infiltrées, voire présenter une ou plusieurs lésions significatives n'expliquant pas la dysfonction ventriculaire gauche et les troubles de la cinétique segmentaire. Le flux coronaire est classiquement considéré comme normal (TIMI 3) mais peut parfois être altéré (TIMI 2) dans 5 % des cas.

En l'absence de contre-indication, une ventriculographie et une mesure des pressions intraventriculaires gauches doivent être discutées. Celles-ci permettent de préciser la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) mais également la cinétique segmentaire et donc le type de syndrome de tako-tsubo, ou encore mettent en évidence une obstruction intraventriculaire gauche (20 % des cas).

L'examen angiocoronarographique est indispensable mais ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic de syndrome de tako-tsubo. Il permet de parler de syndrome coronarien aigu à coronaires saines mais certains aspects angiocoronarographiques de myocardites ou encore d'infarctus emboliques peuvent être trompeurs et mimer un syndrome de tako-tsubo.

Échocardiographie

La place de l'échocardiographie (ETT) dans l'évaluation du syndrome de tako-tsubo est centrale et sa réalisation doit être systématique. Elle permet de caractériser la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et les troubles de la cinétique segmentaire. Elle permet d'évoquer précocement le diagnostic devant des troubles de la cinétique segmentaire typiques (circonférentiels s'étendant au-delà d'un territoire coronaire) et identifie les différents types de syndrome de tako-tsubo (apical, médian, basal). Mais elle ne peut en aucun cas se substituer à la coronarographie, notamment en cas de forme focale ou n'intéressant qu'un seul territoire coronaire.

Elle permet par ailleurs de rechercher une atteinte ventriculaire droite associée dans 30 à 40 % des cas [525] qui se caractérise par une dilatation du ventricule droit associée à une hypo, voire akinésie de la paroi libre.

Elle permet enfin la recherche des complications et/ou de pathologies associées. Dans la forme typique apicale, il existe une hyperkinésie basale pouvant être à l'origine d'une obstruction dynamique intraventriculaire gauche dans environ 20 % des cas, notamment en cas d'hypertrophie septale préexistante. La recherche d'un gradient intraventriculaire gauche doit donc être systématique car il participe à la majoration de l'insuffisance mitrale et du tableau d'insuffisance cardiaque. L'insuffisance mitrale est fréquente dans 14-25 % des cas par anomalie de fonctionnement des piliers et/ou mouvement antérieur systolique de la grande valve par effet Venturi sur l'obstruction intraventriculaire gauche [527]. Elle doit

par ailleurs s'attacher à rechercher un thrombus apical, notamment en cas de ballonnisation marquée du ventricule gauche, si besoin grâce à l'utilisation de produit de contraste échographique. Les ruptures ou fissurations ventriculaires sont exceptionnelles mais un épanchement péricardique doit faire évoquer le diagnostic.

Dans cette approche du syndrome de tako-tsubo, les techniques d'étude de la déformation myocardique et les techniques tridimensionnelles semblent prometteuses, permettant une meilleure caractérisation de la dysfonction ventriculaire gauche, des troubles de la cinétique segmentaire circonférentiels et des complications.

Enfin, l'ETT permet un suivi des patients nécessaire à la confirmation du diagnostic de syndrome de tako-tsubo avec une récupération *ad integrum* de la fonction ventriculaire gauche classiquement en 4-8 semaines [524].

IRM cardiaque

L'IRM est très utile, voire primordiale dans l'approche diagnostique du syndrome de tako-tsubo mais sa place est souvent limitée par un accès restreint à la phase aiguë de la scène clinique initiale. Grâce aux séquences de caractérisation tissulaire et à sa haute résolution spatiale, l'IRM permet de différencier de manière non invasive les lésions tissulaires secondaires à un infarctus, une myocardite, ou encore une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique devant une douleur thoracique à coronaires saines. Elle permet une analyse précise et quantitative des fonctions ventriculaires droite et gauche mais également des éventuelles complications devant un tableau évocateur de syndrome de tako-tsubo (épanchements péricardiques et pleuraux, insuffisance mitrale, obstruction intraventriculaire gauche, thrombi, etc.) [528].

Récemment, des critères diagnostiques IRM spécifiques de syndrome de tako-tsubo applicables à la phase aiguë ont été décrits : ils associent une défaillance ventriculaire gauche marquée, la présence d'un œdème myocardique sur les séquences pondérées T2 en regard de troubles de la cinétique segmentaire s'étendant au-delà d'un territoire vasculaire coronaire et l'absence de rehaussement tardif après injection de gadolinium [525]. Un rehaussement tardif est donc classiquement absent dans les zones dysfonctionnant, permettant d'exclure un autre processus myocardique pathologique tel qu'un infarctus ou une myocardite. Dans de rares cas de syndrome de tako-tsubo, il peut exister un rehaussement tardif mais, dans ce cas, transitoire et de mauvais pronostic.

Lors d'un syndrome de tako-tsubo, une IRM normale peut être retrouvée (15-20 %) d'autant plus que sa réalisation est tardive et ne doit pas exclure le diagnostic. En cas d'anomalies à l'IRM initiale, la confirmation du diagnostic de syndrome de tako-tsubo repose sur la normalisation des signes IRM après 4 à 6 semaines de suivi [525].

Coro-TDM

Dans certaines situations particulières (patients à haut risque hémorragique, non-accès à un plateau technique de coronarographie ou contre-indication à une coronarographie par exemple), un scanner cardiaque peut être réalisé en alternative à la coronarographie. Il permet de caractériser la cinétique segmentaire du ventricule gauche et l'anatomie coronaire contribuant au diagnostic positif et différentiel du syndrome de tako-tsubo.

Autres techniques d'imagerie

L'utilisation de différentes techniques de médecine nucléaire semi-quantitative (tomographie par émission monophotonique au technétium 99m [^{99m}Tc], au thallium [^{201}Tl] ou à la métaiodobenzylguanidine – MIBG – marqué à l'iode 123) ou quantitatives (tomographie par émission de positons à l'ammoniac [$^{13}NH_3$], au rubidium [^{82}Rb] ou au ^{18}F-fluorodéoxyglucose) permet une approche de la perfusion, du métabolisme et de l'innervation du myocarde. Elles ont été décrites dans l'évaluation diagnostique du syndrome de tako-tsubo mais leurs places sont limitées du fait d'une accessibilité restreinte, d'une disponibilité des radio-isotopes faible et parfois retardée par rapport à la phase aiguë. De plus, l'apport diagnostique ou pronostique de ces techniques reste incertain. Classiquement, en phase aiguë, la perfusion au repos est normale alors que l'innervation cardiaque est altérée.

Critères diagnostiques

Le diagnostic de syndrome de tako-tsubo est souvent difficile en pratique et la prise en charge vise à exclure notamment un syndrome coronarien aigu ou une myocardite qui nécessiterait des prises en charge spécifiques. Il existe de récents critères diagnostiques décrits par un panel d'experts internationaux au sein des critères dits InterTAK (encadré 5.4) [522, 523, 529]. Ce groupe d'experts a proposé une stratégie

diagnostique reposant en premier lieu sur l'ECG qui doit amener à une coronarographie en urgence en cas de sus-décalage du segment ST, ou à l'utilisation du score diagnostique InterTAK en l'absence de sus-décalage du ST [529]. Ce score diagnostique interTAK repose sur sept critères cliniques (sexe féminin, stress physique, stress émotionnel, absence du sous-décalage du ST excepté en AVr, troubles psychiatriques, troubles neurologiques, allongement du QTc) auxquels sont attribués des points en fonction de leur importance. Il peut atteindre un maximum de 100 points et permet d'évaluer la probabilité de syndrome de tako-tsubo en sachant que dans le registre InterTAK, la probabilité de syndrome de tako-tsubo est inférieure à 1 % pour un score de 30 contre 18 % pour un score de 50 et environ 90 % pour un score supérieur à 70. Ainsi, en cas de score supérieur à 70, la probabilité clinique est forte est les auteurs suggèrent un rôle central de l'ETT alors qu'en cas de probabilité basse ou intermédiaire, la coronarographie reste indispensable en 1re ligne (fig. 5.94).

Encadré 5.4

Critères diagnostiques InterTAK de syndrome de tako-tsubo décrits par un consensus d'experts internationaux [524, 525]

1. Dysfonction ventriculaire gauche transitoire (akinésie, hypokinésie ou dyskinésie) se présentant sous forme d'une ballonnisation apicale ou de troubles de la cinétique segmentaire médians, basaux ou focaux. Une atteinte du ventricule droit peut être présente. Au-delà de ces formes classiques, des formes de transition sont possibles. Les troubles de la cinétique segmentaire s'étendent classiquement au-delà d'un seul territoire coronaire mais de rares cas existent où les troubles ne concernent qu'un seul territoire coronaire (forme dite focale).
2. Un facteur déclenchant émotionnel et/ou physique est classiquement retrouvé mais n'est pas obligatoire.
3. Les phénomènes neurologiques aigus (hémorragie méningée, accident vasculaire cérébral, épilepsie) et le phéochromocytome peuvent être à l'origine d'un syndrome de tako-tsubo.
4. Des anomalies ECG *de novo* sont présentes (sus-ST, ondes T négatives, allongement du QTc, etc.) mais de rares formes existent avec ECG normal (au moins au début).
5. Il existe une élévation modérée des marqueurs de nécrose myocardique (troponine et CKmb) et une élévation au contraire très marquée des peptides natriurétiques.
6. Une coronaropathie associée même significative n'exclut pas le diagnostic.
7. Il n'existe pas de myocardite infectieuse associée : une IRM myocardique est recommandée afin d'exclure le diagnostic de myocardite tout en confirmant le diagnostic de syndrome de tako-tsubo.
8. Les femmes ménopausées sont principalement touchées par le syndrome de tako-tsubo.

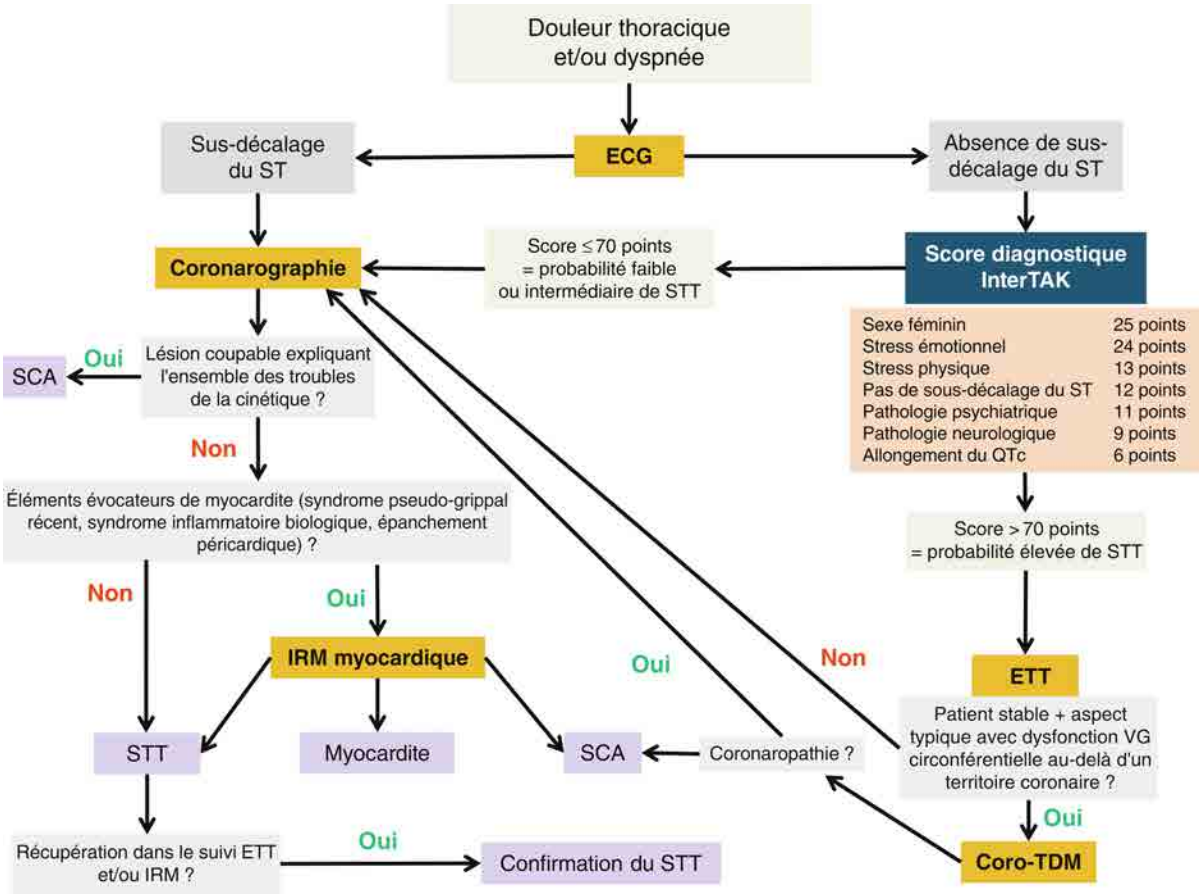


FIG. 5.94 Stratégie diagnostique devant une suspicion de syndrome de tako-tsubo proposée par un consensus d'experts internationaux [524, 525].
Coro-TDM : tomodensitométrie cardiaque et coronaire ; ECG : électrocardiogramme ; ETT : échographie transthoracique ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; QTc : segment QT corrigé ; SCA : syndrome coronarien aigu ; STT : syndrome de tako-tsubo ; VG : ventricule gauche.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la survenue du syndrome de tako-tsubo restent à ce jour incomplètement compris mais l'hypothèse d'un mécanisme impliquant par les catécholamines et le système nerveux autonome semble prévaloir.

En effet, un facteur déclenchant stressant (émotionnel ou physique) est retrouvé dans la majorité des cas et un syndrome de tako-tsubo peut être associé à des conditions d'hyperactivité sympathique et d'élévation des catécholamines circulantes endogènes (phéochromocytome, hémorragie intracrânienne, etc.) ou exogènes (injection d'adrénaline, de noradrénaline, de dobutamine, etc.) suggérant un rôle du système nerveux sympathique. Ceci est conforté par la mise en évidence de taux plus élevés de catécholamines plasmatiques par rapport à la population générale (jusqu'à 40 fois) mais également par rapport à des patients insuffisants cardiaques NYHA III-IV appariés. Par ailleurs, les études de la variabilité sinusale, l'approche par microneurographie ou encore l'imagerie nucléaire (MIBG notamment) ont pu démontrer une hyperactivité nerveuse sympathique associée à une baisse du baroréflexe artériel et du tonus vagal. Enfin, de nombreux modèles animaux par perfusion aiguë ou chronique de catécholamines ou par immobilisation forcée ont pu reproduire la dysfonction transitoire aiguë du ventricule gauche avec ballonnisation apicale qui semble prévenue par l'administration concomitante d'alpha et bêtabloquants.

Au total, l'ensemble des données issues de la littérature convergent vers un rôle central des catécholamines et du système nerveux sympathique dans l'émergence du syndrome de tako-tsubo. Plusieurs hypothèses mécanistiques restent à ce jour en discussion :

- les catécholamines circulantes peuvent exercer une toxicité directe sur les cardiomyocytes ou alors agir de manière indirecte en favorisant l'émergence et l'entretien d'une obstruction intraventriculaire gauche (sous-aortique ou médioventriculaire), ou encore entraîner un spasme coronarien diffus atteignant de manière transitoire deux, voire trois territoires vasculaires coronaires ;
- ces catécholamines peuvent par ailleurs entraîner une altération de la microcirculation par l'intermédiaire de spasmes microcirculatoires diffus, ou par activation des cascades du stress oxydant aboutissant à une altération locale du métabolisme du glucose et des acides gras ;
- enfin, la répartition et la densité des récepteurs adrénergiques, de même qu'un *switch* protecteur des protéines G couplées aux récepteurs β2 d'une forme activatrice à une forme inhibitrice, peuvent expliquer la sidération myocardique transitoire et des présentations morphologiques différentes.

En pratique, il est probable que ces différents mécanismes et leur association à des degrés variables puissent expliquer la grande majorité des tableaux de syndrome de tako-tsubo. Ainsi, il n'existe probablement pas un seul mécanisme responsable de l'émergence du syndrome de tako-tsubo mais plusieurs mécanismes pouvant aboutir au même syndrome.

Facteurs déclenchants

Un « stress » déclenchant est classiquement retrouvé associé à la survenue d'un syndrome de tako-tsubo mais n'est pas systématique puisqu'absent chez 20 à 30 % des patients [524].

Il est classique de différencier le stress émotionnel ou psychologique et le stress physique même si, en pratique, une cause peut être à l'origine d'un stress mixte.

De nombreux cas rapportent des situations de stress émotionnel plus ou moins intense à l'origine de la survenue d'un syndrome de tako-tsubo : d'une simple contrariété que nous pourrions considérer comme banale (« ma petite fille m'avait dit qu'elle viendrait me voir ») à un choc psychologique intense *a priori* exceptionnel (« assassinat de mon frère sous mes yeux », tremblement de terre, inondations), que ce soit un stress négatif ou heureux (annonce de la réussite à un examen, promotion, etc.) (notion de *Happy heart syndrome*) [530].

Initialement, les premières séries rapportaient exclusivement des stress émotionnels ou psychologiques alors qu'aujourd'hui, les stress dits « physiques » occupent une place prépondérante. Ces stress physiques peuvent correspondre à n'importe quelle pathologie médicale ou chirurgicale, à une activité physique (sport intense par exemple), une intoxication (alcool, drogues, etc.). Par ailleurs, les atteintes neurologiques aiguës (épilepsie, hémorragies sous-arachnoïdiennes, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien) et le phéochromocytome sont également très fréquemment pourvoyeurs de syndrome de tako-tsubo.

Alors que les stress psychologiques sont prépondérants chez la femme, les stress physiques sont plus fréquents chez les hommes et de moins bon pronostic [524].

Facteurs prédisposants

Alors que les stress psychologiques et/ou physiques sont universels, affectant tout individu au cours de sa vie, certaines personnes seulement développeront un syndrome de tako-tsubo et peu d'éventuelles récurrences, ce qui suggère l'existence de facteurs prédisposants individuels.

Par ailleurs, la prépondérance majeure des femmes ménopausées semble suggérer une influence hormonale probablement en lien avec la chute des taux d'œstrogènes circulants connus pour réguler le système nerveux sympathique et la vasomotricité artérielle.

Des prédispositions génétiques semblent exister puisque des cas de syndromes de tako-tsubo familiaux ont été décrits. Il s'agit là probablement d'une susceptibilité génétique polygénique (par exemple gènes intervenant dans la voie de signalisation des catécholamines) interagissant avec l'environnement qui peut favoriser une réponse anormale à un stress.

Chez les patients présentant un syndrome de tako-tsubo, il existe une prévalence élevée de pathologies psychiatriques et neurologiques aiguës ou chroniques. Ainsi, l'anxiété, la dépression, les personnalités de type D (émotions négatives et inhibition sociale) sont 2 à 4 fois plus fréquentes que chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu alors qu'elles sont connues pour modifier la réponse du système nerveux autonome à un stress [531].

Enfin, le syndrome de tako-tsubo est fréquemment associé à un évènement neurologique aigu (accident vasculaire cérébral, hémorragie méningée, traumatisme), et des interactions cœur – cerveau ont été

proposées comme participant à l'émergence du syndrome de tako-tsubo, notamment grâce à l'implication de zones jouant un rôle dans le contrôle des émotions et du système nerveux autonome (insula, amygdale, cortex cingulaire et hippocampe) [532].

Présentations morphologiques

Les premiers critères diagnostiques, définis en 2004 et revus en 2008 par la Mayo Clinic, retenaient le diagnostic de syndrome de tako-tsubo uniquement pour les formes apicales et médianes de défaillance ventriculaire gauche. Au-delà de cette forme classique de ballonnisation apicale du ventricule gauche dite « typique », plusieurs autres présentations morphologiques moins fréquentes, dites « atypiques », ont pu être décrites depuis : forme basale, forme médioventriculaire ou encore forme focale [524]. Alors que les patients présentant une forme atypique semblent avoir un phénotype différent (plus jeunes, plus de comorbidités neurologiques, plus de sous-décalage du segment ST, FEVG plus basse), leur pronostic intra-hospitalier et à long terme est sensiblement le même, justifiant la même prise en charge [534]. Au-delà de ces formes morphologiques ventriculaires gauches, il existe des atteintes droites isolées, des atteintes biventriculaires, voire diffuses et globales (cas de l'atteinte sur tachycardie ou sepsis par exemple).

Pronostic et complications

Du fait d'une atteinte transitoire de la fonction contractile segmentaire du ventricule gauche, avec récupération *ad integrum* en quelques jours à quelques semaines, le pronostic du syndrome de tako-tsubo a longtemps été considéré comme bénin. La réalisation de registre de grande envergure a au contraire démontré que le pronostic était moins bon que celui de la population générale appariée pour l'âge et le sexe. Il a même été démontré que la fréquence des complications graves comme le choc cardiogénique et le décès était la même que pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu [524].

Dans certains cas, le syndrome de tako-tsubo peut se présenter d'emblée par ses complications sous la forme d'un tableau d'insuffisance cardiaque, voire de choc cardiogénique, de troubles du rythme, ou d'un tableau de mort subite récupérée.

Insuffisance cardiaque

La complication la plus fréquente est la survenue d'un tableau d'insuffisance cardiaque (jusqu'à 45 % des patients) qui est dans la grande majorité des cas à prédominance gauche sous forme d'un œdème aigu du poumon [526] et qui peut nécessiter le recours à une ventilation non invasive, voire invasive (< 10 %).

Le choc cardiogénique est moins fréquent mais concerne 9,5 % des patients présentant un syndrome de tako-tsubo [524]. C'est une complication touchant plus les hommes jeunes présentant une forme apicale avec FEVG basse initiale dans un contexte de stress physique. La présence d'un choc cardiogénique multiplie par 10 la mortalité intra-hospitalière et grève également significativement la mortalité tardive à 5 ans [534].

Obstruction intraventriculaire gauche

Une obstruction intraventriculaire gauche est retrouvée dans 20 % des cas, classiquement médioventriculaire mais aussi parfois sous-aortique. Elle est classiquement associée à un moins bon pronostic.

Arythmies

Les troubles du rythme supraventriculaire sont fréquents, de l'ordre de 5 à 10 %, et il est souvent difficile de différencier la survenue d'une fibrillation atriale *de novo* qui compliquerait le syndrome de tako-tsubo d'une fibrillation atriale préexistante [535].

Les troubles du rythme ventriculaire sont moins fréquents, de l'ordre de 2 à 8 %, mais grèvent largement le pronostic à court terme. Ces troubles du rythme (tachycardie et fibrillation ventriculaire, torsade de pointe) surviennent classiquement en phase subaiguë (J2 à J4) en parallèle de l'allongement du QT et de la négativation des ondes T (notamment pour un QTc > 500 ms) [535]. Certains proposent ainsi de considérer et de traiter le syndrome de tako-tsubo comme un syndrome de QT long acquis traduisant une hétérogénéité de repolarisation myocardique secondaire à l'œdème intramyocardique qui favorise l'hyperexcitabilité myocardique.

Les bradycardies sont rares (1-3 %), qu'elles soient liées à une dysfonction sinusale ou à un trouble de la conduction [526, 535].

Rarement, le syndrome de tako-tsubo se présente sous la forme d'un arrêt cardiocirculatoire récupéré. À ce jour, il est impossible d'évaluer l'incidence et la prévalence des morts subites qui lui sont imputables du fait de l'absence de lésions histologiques spécifiques sur l'examen anatomopathologique. De même, il est impossible de savoir si le syndrome de tako-tsubo est la conséquence de l'arrêt cardiaque ou sa cause.

Insuffisance mitrale

La survenue d'une insuffisance mitrale modérée à sévère est fréquente, concernant environ 20 à 25 % des syndromes de tako-tsubo [527]. Elle est multifactorielle, essentiellement liée à la ballonnisation apicale responsable d'une insuffisance mitrale fonctionnelle par restriction bivalvulaire avec défaut de coaptation valvulaire et *tenting*. Mais il existe également un mouvement antérieur systolique de la valve mitrale qui majore la fuite dans plus du tiers des cas. Les seuls marqueurs prédictifs d'une insuffisance mitrale significative étaient une altération sévère de la FEVG et la présence d'une obstruction intraventriculaire gauche avec mouvement antérieur systolique de la valve mitrale. L'existence d'une insuffisance mitrale significative semble par ailleurs grever le pronostic puisque ces patients présentent plus souvent un statut NYHA III ou IV, nécessitent plus fréquemment le recours aux inotropes et souffrent d'une mortalité intra-hospitalière plus élevée (14 *vs* 0 %). Enfin, l'évolution de ces patients est marquée par une récupération retardée de leur statut fonctionnel et de leur fonction systolique ventriculaire gauche [527].

Autres complications

L'atteinte du ventricule droit a longtemps été sous-estimée du fait des difficultés à l'appréhender en échocardiographie, voire en IRM. Elle est en fait fréquente, touchant 30-40 % des syndromes de tako-tsubo et doit être systématiquement recherchée car elle est associée à un moins bon pronostic : plus d'épanchements pleuraux et péricardiques, plus de chocs cardiogéniques, plus de décès et de récurrences dans le suivi [536].

Exceptionnellement, d'autres complications ont été décrites dans la littérature comme une rupture de paroi libre du ventricule gauche [537].

Mortalité intra-hospitalière et à long terme

Au total, la mortalité intra-hospitalière du syndrome de tako-tsubo est équivalente à celle du syndrome coronarien aigu, entre 3 et 5 %. Elle peut être secondaire au facteur déclenchant (par exemple choc septique) ou liée à la cardiopathie elle-même, du fait de la survenue d'un tableau de choc cardiogénique ou d'arythmies ventriculaires. Les facteurs de mortalité intra-hospitalière retrouvés dans la littérature sont la FEVG initiale inférieure à 45 %, la troponine initiale supérieure à 10 fois la normale, un stress physique, ou encore un évènement neurologique ou psychiatrique aigu [524]. À long terme, l'incidence des complications graves est estimée à 5,6 % pour les décès et 9,9 % pour les événements cardiaques et cérébrovasculaires majeurs par patient et par an, démontrant que le syndrome de tako-tsubo n'est pas une pathologie bénigne [524].

Récurrences

Les récurrences touchent environ 5 % des syndromes de tako-tsubo au cours de leur suivi sans variation en lien avec le sexe ou l'âge. La présentation de la récurrence peut être identique ou différente de celle de l'évènement initial que ce soit en termes de symptômes, de type de syndrome de tako-tsubo ou de gravité [524].

Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas à ce jour de recommandations des sociétés savantes quant à la prise en charge du syndrome de tako-tsubo puisqu'aucune étude prospective randomisée n'a jamais été menée dans cette population. Il s'agit donc de stratégies thérapeutiques consensuelles fondées sur l'expérience et l'accumulation de données de grands registres rappelées dans un consensus d'experts internationaux récents de référence (niveau de preuve C) [522, 523].

Prise en charge initiale du tableau de syndrome coronarien aigu

Il est actuellement admis que c'est la présentation initiale et non le diagnostic supposé de syndrome de tako-tsubo qui doit guider la prise en charge thérapeutique initiale. Ainsi, dans la grande majorité des cas, la douleur thoracique et les modifications électriques évocatrices d'un syndrome coronarien aigu

doivent amener à transférer le malade vers un centre possédant un plateau de cardiologie interventionnelle. Il conviendra alors de débuter une double antiagrégation plaquettaire et une anticoagulation curative dans l'hypothèse d'un phénomène thrombotique. Le délai de mise en œuvre dépend de la présentation initiale, des facteurs de risque cardiovasculaire, des comorbidités et de l'évolution précoce en se fondant sur les recommandations en vigueur. L'instauration de ce traitement doit être systématique en dehors de rares cas où la balance risque hémorragique/risque thrombotique est défavorable. Dans le même temps, la décision d'une revascularisation, qu'elle s'envisage par traitement fibrinolytique ou par angioplastie primaire, doit être envisagée si la situation le requiert (sus-décalage du segment ST). Un monitorage continu de l'électrocardiogramme (QTc notamment) est nécessaire du fait du risque non négligeable de complications rythmiques.

Prise en charge aiguë et gestion des complications

Le traitement vise par ailleurs à prendre en charge les complications éventuelles du syndrome de tako-tsubo.

La plus fréquente est la survenue d'une décompensation cardiaque à prédominance gauche, que les diurétiques, si besoin associés aux dérivés nitrés en l'absence d'obstruction intraventriculaire gauche, visent à corriger.

En cas d'hypotension, surtout lorsqu'elle est associée à des signes cliniques ou biologiques de bas débit, un traitement par inotropes (dobutamine) ou vasoconstricteurs (noradrénaline) peut être discuté. Mais ces drogues inotropes et vasopressives sont responsables d'une augmentation de l'AMPc intracellulaire et de la consommation d'oxygène par le myocarde pouvant aggraver la sidération myocardique et une éventuelle obstruction intraventriculaire gauche. Dans cette situation, le lévosimendan pourrait être une bonne alternative du fait de son mécanisme d'action ne passant pas par les récepteurs β aux catécholamines. Dans certains cas, une assistance circulatoire monoventriculaire gauche (type Impella™) ou circulatoire (type ECMO) peut être discutée de manière empirique en pont à la récupération.

Étant donné sa fréquence (20 %), il convient de rechercher une obstruction intraventriculaire gauche qui doit amener à discuter un traitement par bêtabloquants ou ivabradine visant à diminuer le gradient intraventriculaire gauche. En cas d'instabilité hémodynamique avec gradient intraventriculaire gauche, l'arrêt des drogues inotropes ou vasoconstrictrices doit être envisagé au profit d'un éventuel traitement bêtabloquant à demi-vie courte (esmolol par exemple).

L'utilisation des bêtabloquants semble intéressante d'un point de vue physiopathologique dans la prise en charge du syndrome de tako-tsubo étant donné l'élévation des niveaux de catécholamines circulantes. Ils sont classiquement utilisés jusqu'à récupération complète de la FEVG même si les études supportant cette hypothèse sont manquantes. Ils restent contre-indiqués en cas de signes d'insuffisance cardiaque aiguë et/ou sévère, d'hypotension ou de bradycardie sévère. De même, du fait du risque de torsade de pointe, leur maniement doit être prudent en cas de bradycardie et/ou de QTc supérieur à 500 ms.

De manière empirique, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pourrait faciliter la récupération myocardique par extrapolation des résultats obtenus dans l'insuffisance cardiaque ou la cardiopathie ischémique.

L'utilisation de traitements allongeant le QTc doit être limitée du fait du risque de tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsade de pointe.

Malgré le manque de données spécifiques, une anticoagulation curative peut se discuter chez les patients avec large akinésie apicale, en particulier en présence d'un thrombus apical, afin de diminuer le risque embolique jusqu'à normalisation de la FEVG et disparition du thrombus le cas échéant.

Il n'y a en revanche pas lieu d'envisager l'implantation d'un défibrillateur implantable en prévention primaire et même secondaire chez ces patients, du fait du caractère aigu et transitoire de la défaillance ventriculaire gauche. Une *LifeWest* peut se discuter en cas de persistance d'un allongement marqué du QTc et/ou de troubles du rythme ventriculaire persistants.

En ce qui concerne les troubles du rythme ventriculaire, il convient dans tous les cas de rechercher et de corriger les facteurs favorisants ou aggravants (troubles hydroélectrolytiques, anxiété, fièvre, etc.). Les traitements utilisés sont classiques : les classes médicamenteuses le plus souvent retrouvées sont les bêtabloquants, l'amiodarone, la lidocaïne (Xylocaïne®) ou le sulfate de magnésium. Dans ce contexte d'hyperadrénergie supposée, la sédation à visée anxiolytique jusqu'à l'anesthésie générale peut être d'un apport non négligeable.

Prise en charge « étiologique »

Le fait de considérer des facteurs déclenchants (« stress ») à l'origine du syndrome de tako-tsubo doit nous faire discuter leur prise en charge spécifique. Si la correction d'un stress psychique est le plus souvent

impossible quand il s'agit d'un évènement aigu, ponctuel et déjà passé, la prise en charge d'une comorbidité ou « stress physique » est souvent possible et doit être systématique. C'est le cas par exemple lors d'un syndrome de tako-tsubo survenant sur des douleurs en rapport avec une cholécystite aiguë. Dans le cas d'anxiété aiguë persistante ou de décompensation de pathologies psychiatriques chroniques, une prise en charge adaptée psychologique, voire psychiatrique globale, doit être envisagée même si le niveau de preuve est empirique.

Prise en charge au long cours

L'objectif de la prise en charge et du suivi est double : d'une part s'assurer de la récupération complète de la fonction cardiaque indispensable à la confirmation du diagnostic de syndrome de tako-tsubo et, d'autre part, prévenir les récidives éventuelles.

À ce jour, seule l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 a été associée à une amélioration de la survie à 1 an et à une diminution des récidives [524]. Alors qu'ils semblaient intéressants d'un point de vue physiopathologique et malgré les études animales encourageantes, les bêtabloquants n'ont montré aucun effet sur la mortalité ou la prévention des récidives [524]. De plus, 30 % des patients présentant une récidive étaient sous bêtabloquants, suggérant le rôle prépondérant d'autres récepteurs comme les récepteurs alpha par exemple. Malheureusement, vu la faible prévalence du syndrome de tako-tsubo et de ses récidives, la réalisation d'études dédiées semble illusoire.

En cas de coronaropathie ou d'artériopathie associées, un traitement par aspirine et statine semble justifié. En revanche, en cas de syndrome de tako-tsubo isolé, l'aspirine n'est pas justifiée au long cours car elle n'est pas associée à une amélioration de la survie ni à une diminution des événements cardiaques et cérébrovasculaires majeurs.

Le coronarien en préopératoire de chirurgie non cardiaque

Jean-Jacques Monsuez

La maladie coronaire, qu'elle soit connue ou non en préopératoire, expose au risque d'ischémie et d'infarctus myocardique périopératoires, qui comptent pour une part importante de la morbimortalité compliquant la chirurgie non cardiaque. Sur les 4,7 millions d'interventions chirurgicales réalisées chaque année chez des patients potentiellement à risque coronaire en Europe, 167 000 sont suivies de complications cardiaques, dont 19 000 engagent le pronostic vital [538]. À la notion d'ischémie et d'infarctus du myocarde périopératoire se surajoute actuellement celle de la survenue de « lésions myocardiques au décours de la chirurgie non cardiaque » (*Myocardial Injury after Noncardiac Surgery* – MINS), qui sont le plus souvent asymptomatiques, mais associées à un surcroît de mortalité dans le mois qui suit. Le plus souvent aussi, ces lésions myocardiques post-chirurgie ne sont pas détectées lorsqu'il n'y a pas eu de mesure de troponine postopératoire. Les données de la cohorte VISION (*Vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation*) montrent que la mortalité à 30 jours de ces MINS atteint 9,6 % [539].

Inversement, les patients ayant eu une procédure de cardiologie interventionnelle coronaire (1,4 million) et ceux qui ont eu un infarctus du myocarde (2,2 millions) au cours d'une année en Europe peuvent aussi être exposés à d'autres affections pouvant nécessiter une chirurgie, et une réévaluation de leur traitement cardiaque et antiplaquettaire est alors nécessaire [538].

L'évaluation préopératoire du malade réduit ce risque, mais procède d'une gradation qui dépend à la fois du malade, de son atteinte coronaire et de son traitement, ainsi que du type de chirurgie. L'actualisation des recommandations communes de la Société européenne de cardiologie (ESC) et d'anesthésiologie (ESA) sur l'évaluation et la prise en charge cardiovasculaires au cours de la chirurgie non cardiaque [538] et sur l'inhibition plaquettaire des coronariens [540] ont modifié le bilan préopératoire des malades.

Risque chirurgical

Les études cliniques menées au cours des 20 dernières années ont montré que plus de la moitié de la mortalité périopératoire est d'ordre cardiovasculaire (tableau 5.44), atteignant, pour la chirurgie majeure chez le sujet de plus de 40 ans, 0,5 à 1,5 % des opérés [541-544].

Tableau 5.44

Mortalité et infarctus myocardique périopératoires.

	Patients (n =)	Mortalité totale	Mortalité cardiovasculaire	Infarctus du myocarde non fatal
DECREASE I, II, IV (1996-2008)	3 896		136 infarctus du myocarde ou décès cardiovasculaire (3,5 %)	
POISE (2002-2008)	8 351	226 (2,7 %)	133 (1,6 %)	367 (4 %)
Total annuel chirurgie Europe*	40 millions		0,5 %	1 %
Total annuel chirurgie majeure Europe*	7 millions		0,5-1,5 %	2-3,5 %

* Les données européennes sont obtenues par extrapolation des enquêtes épidémiologiques menées aux Pays-Bas où chaque année, 1,5 % des sujets de plus de 40 ans sont opérés d'une intervention majeure.

D'après [541-544].

La survenue d'un infarctus du myocarde périopératoire impacte lourdement l'évolution ultérieure des malades. Une large étude menée sur l'ensemble des 3 807 357 interventions chirurgicales non cardiaques réalisées aux États-Unis en 2014 a montré que parmi les 8 085 patients en ayant été victimes, 1 135 (14 %) décèdent durant l'hospitalisation initiale. Dans le mois qui suit, une proportion non négligeable de ceux qui y survivent sont réhospitalisés, soit 19,1 % des opérés ayant eu un infarctus du myocarde périopératoire, pour 6,5 % seulement des opérés qui en ont été indemnes ($p < 0,001$). Les réadmissions à 30 jours des malades ayant eu un infarctus du myocarde sont liées à une cause infectieuse (30 %), cardiovasculaire (25,3 %), ou à un saignement [545].

La prévention de ces complications a évolué au cours des dernières années, marquée par de nombreux progrès dans l'évaluation du risque périopératoire, la sélection des malades, coronariens ou non, chez lesquels une ischémie myocardique préopératoire doit être recherchée, les indications du bilan préopératoire, les adaptations thérapeutiques périopératoires, et les modalités de surveillance postopératoire [538].

Quel bilan préopératoire ?

La question figure parmi celles les plus fréquemment posées au cardiologue, mais avec une formulation souvent différente, de type binaire « y a-t-il une ischémie myocardique ? », formulation qui oriente encore souvent la prise en charge dans un sens de dépistage excessif.

Évaluation du risque

L'évaluation du risque du malade dépend de sa situation clinique et du type d'intervention chirurgicale.

Le malade

La stratification du risque du malade lui-même repose sur une double évaluation, cardiovasculaire et fonctionnelle.

L'index de Lee ou *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) a été établi à partir des données de 2 893 patients, validé ensuite par celle de 1 422 opérés supplémentaires. Chacun de ses six items est associé à un point : maladie coronaire, insuffisance cardiaque, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)/ accident ischémique transitoire (AIT)/ maladie cérébro-vasculaire, diabète insulinotraité, altération de la fonction rénale, chirurgie à haut risque. Le risque de complication cardiaque majeure passe de 0,4 % pour un score de Lee à 0 à 0,9 % pour le score 1, 7 % pour le score 2 et 11 % lorsqu'il est supérieur ou égal à 3 [546]. L'âge (> 70 ans) a été ajouté dans les critères de risque du score ERASMUS proposé par l'équipe de Poldermans, et inclus dans les recommandations SFAR/SFC [547].

L'évaluation fonctionnelle repose elle aussi sur des critères simples, que les recommandations de l'ESC et celles de la SFAR/SFC ont listés de façon pragmatique (tableau 5.45). Les malades ayant une capacité d'effort conservée ont un risque cardiovasculaire périopératoire faible, et inversement [538, 547].

Tableau 5.45

Évaluation préopératoire de la capacité d'effort.

Aptitude physique (échelle de Dukes)	MET	VO_2 (mL/kg/min)	Réalisable sans symptômes	Risque chirurgical
Excellente	> 10	> 35	Natation, tennis, athlétisme, ski	Faible
Très bonne à bonne	7-10	24,5-35	Danse, monter 2 étages facilement, marche rapide, course un peu	
Modérée	4-7	14-24,5	2 étages, ménage	
Faible	< 4	< 14	Marche en terrain plat lente, dans la maison, s'habiller, laver, manger	Intermédiaire à élevé
Aucune	?	?	Aucune	

MET : *Metabolic Equivalent Task* ; VO_2 : consommation d'oxygène.

La chirurgie

Le type de chirurgie conditionne le risque cardiovasculaire périopératoire [538] :

- faible (< 1 %) pour une chirurgie mineure (mammaire, stomatologique, oculaire, endocrinienne, plastique, orthopédique ou urologique mineures) ;
- plus élevé (1 à 5 %) pour une chirurgie dite à risque intermédiaire (abdomen, tête et cou, carotide, neurologie, orthopédie majeure – hanche, rachis –, urologie majeure, poumon, rein, transplantation, intervention endovasculaire) ;
- très élevé (> 5 %) pour la chirurgie aortique et artérielle périphérique.

Limites

L'évaluation du risque à partir des critères schématiques du score de Lee révisé a été remise en question. Une méta-analyse récente de 24 études portant sur un total de 792 740 opérés montre en effet que si la corrélation entre le score de Lee et le risque périopératoire est relativement bonne pour l'ensemble des malades opérés d'une chirurgie non cardiaque, permettant la distinction entre risque élevé/faible avec une sensibilité de 0,65 et une spécificité de 0,76, mais qu'elle l'est beaucoup moins en chirurgie vasculaire, en particulier dans la prédiction de la mortalité périopératoire [548]. Aussi, le score de Lee pris isolément ne peut suffire à évaluer le risque périopératoire. Une autre étude multicentrique à grande échelle, menée sur 250 hôpitaux nord-américains en 2007, s'est proposé d'identifier les facteurs de risque réellement associés aux 1 371 accidents cardiovasculaires périopératoires (infarctus du myocarde et/ou arrêt cardiaque) survenus chez 211 410 opérés (0,65 %). Elle identifie cinq facteurs prédictifs préopératoires : le type de chirurgie, le statut fonctionnel, la créatininémie, la classe ASA et l'âge, validant *a posteriori* la méthode d'évaluation du risque par la triple approche du score de Lee, de l'évaluation fonctionnelle et du type d'intervention chirurgicale. Parallèlement, un tableur permet de calculer le score de risque associé chez un malade déterminé [549].

L'évaluation préopératoire du malade atteint de maladie coronaire doit prendre en compte plusieurs aspects supplémentaires. Les coronariens à haut risque sont ceux ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) récent (< 1 mois), un angor invalidant (classe III ou IV de la CCS – *Canadian Cardiovascular Society*), une fibrillation atriale ou un flutter atrial à fréquence supérieure à 100/min, des ESV polymorphes, un bloc atrioventriculaire de 2e ou 3e degré, une sténose aortique ou mitrale associée symptomatique. Inversement, les coronariens asymptomatiques pour une activité modérée ou intense (2 km de marche, montée de 2 étages) et ceux ayant un test fonctionnel maximal négatif ont un risque cardiovasculaire périopératoire faible [538, 547].

Bilan préopératoire

La nature du bilan cardiaque préopératoire et sa nécessité ou non selon le contexte ont fait l'objet de nombreuses préconisations, dont le point commun est de limiter les explorations aux seules utiles. Aussi, les recommandations ESC et SFAR/SFC soulignent-elles l'importance des trois marqueurs de risque que sont l'altération de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), l'ischémie myocardique, la présence d'une valvulopathie ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), tout en spécifiant bien qu'il n'est souhaitable de les rechercher qu'en présence d'un score de Lee supérieur ou égal à 2 et si le résultat des examens est susceptible de modifier la stratégie opératoire [538, 547].

ECG

L'électrocardiogramme préopératoire apporte des renseignements pronostiques. Le risque d'ischémie postopératoire de 28 036 opérés passe en effet de 0,3 à 1,8 % selon que l'ECG préopératoire est normal ou non, mais il faut cependant nuancer ces résultats par le fait que la différence de mortalité entre les deux groupes n'est que de 0,5 %, si la chirurgie réalisée est à risque faible ou intermédiaire [550]. Aussi, les recommandations SFAR/SFC proposent-elles l'ECG préopératoire en fonction de la stratification clinique initiale (tableau 5.46). Elles indiquent également qu'il n'est pas nécessaire de refaire un bilan cardiaque ou un ECG chez le coronarien lorsque cela a déjà été fait au cours de l'année passée et qu'aucun événement intercurrent n'est survenu [547].

Tableau 5.46

Indications de l'ECG préopératoire dans les recommandations SFAR/SFC.

Risque chirurgical	Risque patient (score de Lee)		
	Faible < 1	1 ≤ intermédiaire ≤ 2	Majeur ≥ 3
Faible	Non	Non	À discuter
Intermédiaire	À discuter si ≥ 50 ans		À faire
Majeur	À faire	À faire	A faire

Les recommandations communes ESC/ESA préconisent l'ECG préopératoire lorsque le malade a des facteurs de risque et qu'il est programmé pour une intervention à risque intermédiaire ou élevé (recommandation classe I, niveau C), voire une intervention à risque faible (IIb, C) ou chez les patients de plus de 65 ans, sans facteurs de risque, et programmés pour une intervention à risque intermédiaire (IIb, C) [538].

Échocardiographie

Les dernières recommandations ESC/ESA restreignent l'échocardiographie préopératoire aux malades devant subir une chirurgie à haut risque (IIB, C), et spécifient bien qu'il ne faut pas l'envisager avant une intervention à faible risque (III, C) [538].

Tests d'ischémie

Les explorations non invasives réalisées en préopératoire dans le dépistage ou la quantification d'une ischémie myocardique ont leurs limites, majorées par la situation préopératoire, en particulier pour leur spécificité (tableau 5.47).

Tableau 5.47

Tests d'ischémie en préopératoire.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
ECG d'effort	74	69	10	98
Scintigraphie myocardique (dipyridamole)	83	47	11	97
Échographie de stress	85	70	15-45	90-100
Coroscanner	82	91		

D'après [538].

Aussi, n'est-il pas souhaitable d'envisager une épreuve d'effort si l'obtention d'une fréquence maximale supérieure ou égale à 85 % de la fréquence maximale théorique est illusoire. L'échographie de stress ou la scintigraphie myocardique ne sont envisagées que si le risque est élevé et la méthodologie d'exploration fiable. L'échographie cardiaque de repos n'a pas de place dans le dépistage préopératoire de l'ischémie myocardique. Elle n'est envisagée qu'en présence d'une dyspnée ou d'un souffle cardiaque à l'auscultation [547].

Les recommandations de l'ESC ne retiennent une indication formelle de recherche d'ischémie myocardique que chez les patients devant être opérés d'une chirurgie à haut risque, s'ils ont plus de deux facteurs de risque et une capacité fonctionnelle réduite (I, C). On peut aussi rechercher une ischémie chez les malades devant être opérés d'une chirurgie à risque élevé ou intermédiaire n'ayant qu'un ou deux facteurs de risque et une capacité fonctionnelle réduite (IIb, C). Il n'est en revanche pas souhaitable de la rechercher avant une chirurgie à faible risque (III, C) [538].

Coronarographie

Les indications de la coronarographie en préopératoire sont très limitées, aussi bien dans les recommandations AHA/ACC que celles de l'ESC/ESA et de la SFA/SFC. Le bien-fondé de la revascularisation myocardique préopératoire « préventive » avait été avancé à la suite d'un sous-groupe de l'étude CASS, étude dans laquelle le pronostic de 1 961 coronariens stables au cours d'une chirurgie vasculaire était amélioré par la revascularisation lorsqu'elle était réalisable, avec réduction des infarctus du myocarde (0,8 *vs* 2,7 %, p = 0,02) et de la mortalité postopératoires (1,7 *vs* 3,3 %, p = 0,03) [551]. Ce bénéfice n'a pas été confirmé ensuite, tant chez les 510 coronariens (mono et bitronculaires principalement) de l'étude CARP (*Coronary Artery Revascularisation Prophylaxis*) que ceux (tritronculaires à lésions sévères et ischémie étendue) de DECREASE-V, opérés les uns et les autres d'une chirurgie vasculaire [552, 553]. Aussi, les recommandations SFAR/SFC restreignent-elles l'indication de la revascularisation aux malades avec SCA et indication chirurgicale urgente ou semi-urgente, ou aux malades à risque élevé en préopératoire d'une chirurgie à risque élevé et ayant une ischémie documentée « à haut risque » elle aussi (étendue, tronc coronaire gauche, lésions tritronculaires avec sténose de l'IVA) [547]. En aval, ces mêmes recommandations indiquent que la coronarographie, qui pourrait conduire à la revascularisation, ne doit être envisagée qu'avec les mêmes réserves, dans le cadre d'une « discussion collégiale » (*staff*) et « argumentée dans le dossier ». Le scanner coronaire, l'IRM cardiaque et la TEP n'ont pas d'indication alternative ou « préventive » dans le bilan préopératoire du coronarien [547]. En revanche, la préparation de l'intervention doit comporter une réflexion thérapeutique suffisamment précoce pour permettre d'adapter le traitement : le patient coronarien est-il stable cliniquement ? Son traitement, équilibré, doit-il être modifié en périopératoire ? (*cf. infra*).

Les recommandations ESC/ESA simplifient la discussion de l'opportunité de l'angiographie coronaire préopératoire en lui reconnaissant les mêmes indications qu'en l'absence de chirurgie (I, C) : infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor instable non stabilisé par le traitement, mais n'envisagent le préopératoire de chirurgie carotidienne qu'avec une recommandation IIb, B [538].

Biomarqueurs

Plusieurs études ont montré que le dosage préopératoire des peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) pouvait être un facteur prédictif des accidents cardiovasculaires postopératoires (tableau 5.48).

Tableau 5.48

Peptides natriurétiques en préopératoire.

Étude	Patients (n)	Infarctus du myocarde Syndrome coronarien aigu Mortalité cardiovasculaire	*Odds ratio*	p
Yun 2008	279	25	7,6	0,003
Cuthbertson 2007	204	12	7,5	0,004
Gibson 2007	190	26	10,4	< 0,001
Mahia 2007	218	44	5,3	0,045
Dernellis 2006	1590	96	34,5	0,0001
Feringa 2006	170	13	17,2	0,002
Yeh 2006	190	15	76,3	< 0,001
Total	2841	231	19,3	0,03

D'après [554].

Les recommandations de l'ESC/ESA ne retiennent cependant qu'en classe IIb niveau B le recours préopératoire au BNP ou NT-proBNP pour évaluer le risque postopératoire et ultérieur, et le déconseillent en routine (III, C) [538], de même que les recommandations SFAR/SFC [547].

Le dosage de la troponine ultrasensible avant et à 48-72 heures postopératoires peut être proposé avant une intervention majeure chez les malades à risque élevé, mais avec une recommandation qui en limite cependant l'usage (IIb, B) [538].

Réévaluation du traitement

La chirurgie du coronarien nécessite le plus souvent de revoir son traitement avant l'intervention. Une concertation entre l'anesthésiste et le cardiologue est souvent bénéfique. Elle est curieusement exprimée dans les recommandations ESC/ESA 2014, en IIb, C pour « certains cardiaques si la chirurgie est à risque faible ou intermédiaire », et en IIa, C pour les malades à risque cardiaque élevé, connu ou possible, devant avoir une chirurgie à haut risque [538].

Antiplaquettaires

La gestion préopératoire des antiplaquettaires dépend de leur indication cardiologique. Lorsque le patient est sous aspirine seule (angor stable traité médicalement ou après chirurgie de pontage, après la période de double inhibition plaquettaire des syndromes coronaires aigus ou des implantations de stents), la poursuite périopératoire de l'aspirine expose à un risque hémorragique accru. Ainsi, dans une méta-analyse de 47 études regroupant les données de 30 000 coronariens ayant été opérés, sa poursuite augmente le risque hémorragique nécessitant une transfusion (RR = 1,14), et celle d'une bithérapie antiplaquettaire encore plus (RR = 1,33) [555].

Si la nécessité de poursuivre un traitement inhibiteur plaquettaire est admise pour les coronariens porteurs de stents opérés d'une chirurgie non cardiaque, les pratiques sont beaucoup plus variables chez les coronariens non stentés, les malades ayant des antécédents cardiovasculaires ou des facteurs de risque qui les exposent à un risque accru de complications périopératoires. L'étude multicentrique internationale POISE-2 (*Perioperative Ischemic Evaluation 2*) a inclus 10 010 malades devant être opérés d'une chirurgie non cardiaque et à risque de complications cardiovasculaires périopératoires accru [556]. Ils ont été stratifiés selon la prise d'aspirine auparavant (n = 4 382) ou non (n = 5 628), et traités ou non par aspirine 200 mg dès le préopératoire avec poursuite et évaluation au 30^{e} jour postopératoire. Dans cette population à risque, l'aspirine périopératoire n'a pas réduit la survenue des complications cardiovasculaires périopératoires, qu'il s'agisse d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de la mortalité. En revanche, elle majorait le risque hémorragique associé à la chirurgie (4,6 *vs* 3,8 %). L'application en pratique de ces résultats doit prendre en compte la population bien définie de POISE-2, un peu inhabituelle dans son recrutement. Il ne s'agissait pas de malades uniquement en prévention primaire, même s'ils étaient nombreux parmi les inclus, diabétiques, hypertendus en particulier. En effet, 33 % d'entre eux avaient des antécédents cardiovasculaires documentés et étaient en prévention secondaire. Néanmoins, la population étudiée ne comptait que 2,5 % de malades porteurs d'un stent métallique et 1,1 % d'un stent actif. Ces patients-là, qui auraient dû être exclus, n'étaient évidemment pas concernés par les implications de l'étude qui seront probablement envisagées dans nos pratiques.

Le risque hémorragique de la chirurgie sous monothérapie par clopidogrel, et encore plus par ticagrélor ou prasugrel, est supérieur à celui de l'aspirine. Certaines interventions, en particulier de neurochirurgie, ne peuvent pas être réalisées sous inhibiteurs plaquettaires, quels qu'ils soient. Inversement, les interventions à risque hémorragique faible, chirurgie bucco-dentaire peu hémorragique, cataracte et endoscopies digestives diagnostiques, peuvent être menées sous aspirine lorsqu'elle doit être poursuivie [538].

Une difficulté fréquente, liée à la double inhibition plaquettaire requise après syndrome coronaire aigu ou implantation de stent, a fait l'objet d'une actualisation des recommandations de l'ESC sur la durée de la bithérapie, en particulier de sa durée minimale, lorsqu'une chirurgie non cardiaque est nécessaire [540]. Lorsque la bithérapie est prescrite au décours d'une implantation de stent pour angor stable, sa durée (6 mois) peut être réduite à 3, voire 2 mois. Au décours d'un SCA, la durée préconisée de double inhibition plaquettaire (1 an) peut être réduite à 3, voire 1 mois lorsque le SCA a été pris en charge par traitement médical, à 6 mois s'il l'a été avec implantation d'un stent ou par revascularisation chirurgicale [540].

Bêtabloquants

L'ischémie myocardique, les MINS et les infarctus du myocarde périopératoires restent la principale complication de la chirurgie non cardiaque, comme le montre encore la récente enquête réalisée en Europe sur 46 539 opérés [557]. Ils sont le plus souvent dus au déséquilibre demande/apport de la perfusion coronaire en périopératoire (à l'origine des infarctus du myocarde de type 2). Ce déséquilibre et le risque qui en résulte sont directement corrélés à l'importance et la durée du sous-décalage de ST observé en per et postopératoire, liés eux-mêmes à la fréquence cardiaque de l'opéré (fig. 5.95) [558].

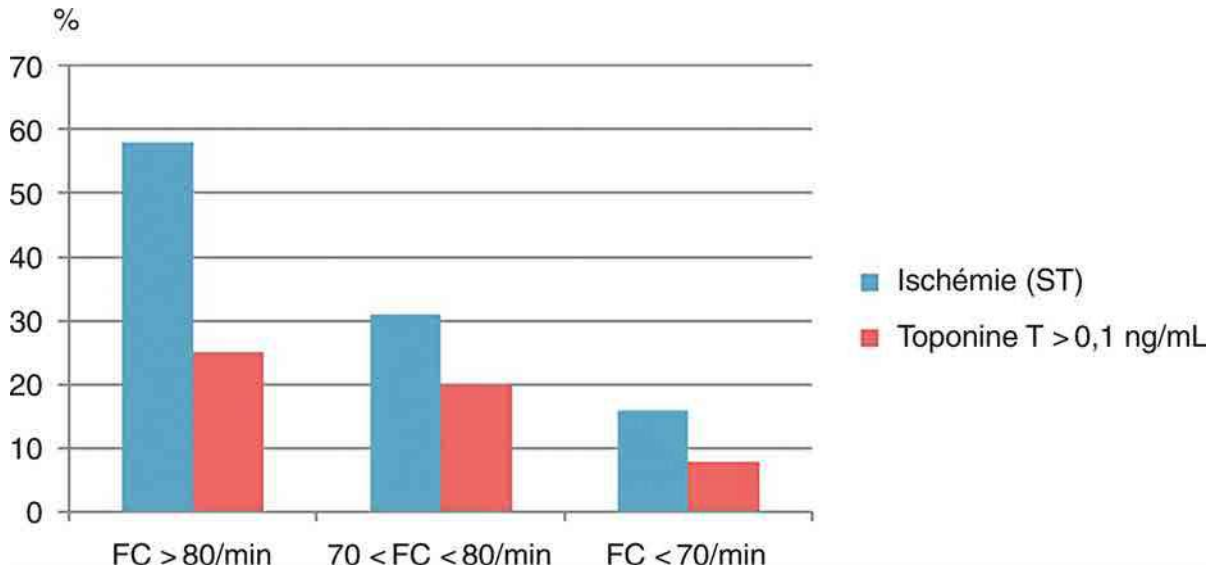


FIG. 5.95 Pourcentage d'opérés présentant un sous-décalage de ST ou une élévation de troponine T en fonction de la fréquence cardiaque (FC) périopératoire. D'après [558].

La prévention de l'ischémie périopératoire par les bêtabloquants a été proposée sur la base de ces premières études cliniques qui montraient un bénéfice à traiter les opérés à risque de façon préventive par les bêtabloquants [558]. Elle a cependant été remise en cause depuis l'étude POISE, qui a montré, chez les 8 351 patients inclus, que la réduction d'infarctus du myocarde périopératoire obtenue par le métoprolol (-26 %) avait pour contrepartie un surcroît de mortalité (+ 31 %) et d'AVC (+ 100 %), le plus souvent lié à l'hypotension induite par le traitement préventif [543]. Aussi, les bêtabloquants déjà en cours de prescription ne sont-ils pas interrompus chez un coronarien qui va être opéré (I, B ESC/ESA) [538, 559], mais on n'en introduit en revanche pas en préopératoire pour cette seule prévention sans prendre en compte le contexte. L'introduction (aténolol ou bisoprolol préférentiellement) est envisagée en recommandation IIb, B chez les coronariens avérés ou ayant une ischémie et chez les malades ayant plus de deux facteurs de risque avant une chirurgie à haut risque [538].

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) sont interrompus avant chirurgie non cardiaque lorsqu'ils sont prescrits pour une hypertension artérielle et poursuivis ou introduits chez les malades ayant une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée (toutes recommandations IIa, C) [538]. Lorsqu'une interruption a eu lieu (24 heures avant l'intervention), le traitement est repris le 2e jour [538]. Une étude récente observe une augmentation de la mortalité à 30 jours en l'absence de reprise du traitement [560].

Statines

Plusieurs études observationnelles ont montré que la poursuite des statines en périopératoire chez le coronarien réduisait la mortalité au 30e jour postopératoire [561, 562]. Dans une étude prospective randomisée contre placebo chez de 100 malades, l'administration de 20 mg d'atorvastatine en préopératoire de chirurgie vasculaire a réduit la survenue d'accidents cardiaques (8 *vs* 26 %, p = 0,03) [561]. Les recommandations de l'ESC préconisent de poursuivre les statines chez les malades en recevant, et en privilégiant celles à longue durée d'action comme l'atorvastatine (I, C). L'introduction de statines est conseillée au moins 2 semaines avant l'intervention chez les malades devant avoir une chirurgie vasculaire (IIa, B) [538].

Quand prévoir une troponine postopératoire ?

L'expression clinique de l'ischémie myocardique postopératoire diffère considérablement d'un patient à l'autre, selon qu'il s'agit d'un infarctus du myocarde de type 1 ou 2, d'une ischémie « silencieuse », d'un

MINS ou d'une forme révélée par une complication, dysfonction ventriculaire gauche ou arythmie [563]. Les lésions coronaires sont plus sévères chez les patients présentant un infarctus du myocarde de type 2 [564].

Une stratification du risque a été proposée, en fonction de la symptomatologie clinique [563] :

- risque immédiat : choc cardiogénique ou infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST (transfert en salle de coronarographie) ;
- haut risque :
  - insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche à l'échographie,
  - douleur persistante et apparition d'un sous-décalage de ST ;
- risque intermédiaire :
  - insuffisance cardiaque sans dysfonction ventriculaire gauche en échographie,
  - dysfonction ventriculaire gauche sans insuffisance cardiaque,
  - sous-décalage de ST apparu par rapport à l'ECG préopératoire,
  - pic de troponine ≥ 3 ng/mL ;
- risque faible :
  - absence de symptômes,
  - échographie normale,
  - troponine < 3 ng/mL.

Dans un grand nombre de cas, l'ischémie est marquée par sa discrétion clinique, en particulier lorsqu'elle survient en postopératoire tardif. Les signes ECG sont inconstants. Les élévations minimes de troponine ne s'accompagnent ainsi de sous-décalage de ST que dans 32 % des cas, celles dépassant 0,1 ng/mL des mêmes modifications électriques dans 88 % des cas, mais alors souvent aussi de signes d'insuffisance cardiaque (congestion pulmonaire) et de douleurs thoraciques. La mortalité de l'infarctus du myocarde périopératoire n'est pas négligeable, atteignant 3,5 à 25 % des malades, d'autant plus importante que l'élévation de la troponine est grande.

L'importance de l'augmentation de troponine postopératoire est un facteur pronostique immédiat, mais aussi à distance. L'étude internationale VISION a corrélé le pronostic opératoire à 30 jours de 15 133 malades âgés de plus de 45 ans et opérés en chirurgie non cardiaque à leur troponine T postopératoire (mesure entre la 6e et 12e heure, puis à J1, J2 et J3) (tableau 5.49) [565].

Tableau 5.49

Mortalité postopératoire en fonction de la troponine (TnT) dans l'étude VISION.

TnT (ng/mL)	≤ 0,01	0,01 < TnT < 0,02	0,02 < TnT < 0,29	≥ 0,30
Patients (n)	13 376	494	1 121	142
Mortalité (n)	134	20	104	24
Hazard Ratio	1	4	9,3	16,9

D'après [565].

L'augmentation de troponine postopératoire est aussi un marqueur de risque à long terme. L'élévation de CPK-MB et/ou de troponine T dans les 3 jours suivant une chirurgie vasculaire chez 447 malades (503 procédures) est corrélée à la mortalité à long terme (5 ans), majorée d'un facteur 2,06 et 3,75 pour des TnT supérieures à 0,1 et 1,5 ng/mL, respectivement [566]. Des résultats voisins ont été observés chez 772 patients opérés d'une chirurgie non cardiaque majeure et ont présenté une élévation de troponine postopératoire isolée, sans complication cardiaque postopératoire identifiée (12 % des opérés). Au décours d'un suivi de 6 mois, 19 complications cardiaques sont survenues (2,5 %), comprenant 14 décès cardiovasculaires, 3 infarctus du myocarde et 2 syndromes coronaires aigus. L'élévation postopératoire de troponine T au-delà de 0,1 ng/mL est prédictive de ces complications cardiaques ultérieures (*odds ratio* = 4,6, p < 0,05) [567]. Enfin, une méta-analyse récente de 9 études portant sur 593 malades a pu montrer que le pronostic postopératoire à 30 jours et à 6 mois est d'autant plus altéré que l'élévation de troponine est associée à une ischémie ou un infarctus du myocarde [568]. La mortalité passe de 2,3 % en l'absence des

deux à 11,6 % en présence d'une élévation isolée de troponine et à 21 % lorsqu'un infarctus du myocarde postopératoire est associé.

Si l'ECG postopératoire permet d'authentifier la nature ischémique de l'élévation de troponine, il n'a cependant pas la même signification pronostique à terme. Ainsi, dans une série de 337 malades opérés en chirurgie vasculaire (55 % d'anévrismes de l'aorte abdominale), la présence de signes ischémiques sur l'ECG postopératoire n'était pas prédictive de la survenue de complications cardiaques à 1 an, tandis que ce risque augmentait d'autant plus que la troponine I était élevée en postopératoire, en particulier chez les malades plus âgés ou dont le score de Lee était important [569].

En conclusion

L'indication de la mesure de la troponine en postopératoire s'avère doublement utile, à court et long terme, chez les malades à risque opérés en chirurgie vasculaire ou à risque élevé. C'est donc chez les malades à score de Lee supérieur ou égal à 2 (insuffisants cardiaques, rénaux, coronariens, diabétiques, cérébro-vasculaires) et opérés d'une chirurgie à haut risque que l'indication a été retenue [339, 563].

Références

[1] Okada M., Matsuto T., Miida T., Obayashi K., Zhu Y., Fueki Y. Lipid analyses for the management of vascular diseases. J Atheroscler Thromb. 2004;11:190–199.

[2] Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL : antagonists in atherothrombosis. FASEB J. 2001;15:2073–2084.

[3] Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction : insights from studies of vascular biology. Circulation. 1994;90:2126–2146.

[4] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365–372.

[5] Fog Bentzon J., Otsuka F., Virmani R., et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114:1852–1866.

[6] Libby P., Tabas I., Fredman G., et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res. 2014;114:1867–1889.

[7] Sakakura K., Nakato M., Otsuka F., et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. Heart Lung Circ. 2013;22:399–411.

[8] Nicholls S.J., Dusting G.J., Cutri B., et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxydant and pro-inflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. Circulation. 2005;111:1543.

[9] Gimbrone M.A., Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118:620–636.

[10] Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore F.L., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histopathological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Circulation. 1995;92:1355–1374.

[11] Cai J.M., Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Small R., Polissar N.L., Yuan C. Classification of human atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106:1368–1373.

[12] Libby P., Pasterkamp G. Requiem for the vulnerable plaque. Eur Heart J. 2015;36:2984–2987.

[13] Pasterkamp G., den Ruijter H.M., Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14:21–29.

[14] Franck G., Libby P., Caliguri G. Mécanismes d'érosion superficielle des plaques d'athérosclérose. Arch Mal Coeur Vaiss pratique. 2018;269:22–26.

[15] Quillard T., Araujo H.A., Franck G., et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment : implication for superficial erosion. Eur Heart J. 2015;36:1394–1404.

[16] Wanatsch A., Ioannou M., Wang Q., et al. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. Sci. 2015;349:316–320.
[17] Jia H., Dai J., Hou J., et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting : intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION strudy). Eur Heart J. 2017;38:792–800.
[18] Paulin N., Viola J.R., Maas S.L., et al. Double-strand DNA sensing Aim2 inflammasome regulates atherosclerotic plaque vulnerability. Circulation. 2018;138:321–323.
[19] Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory therapy with canakimumab for atherosclerotic disease. N Engl J med. 2017;377:1119–1131.
[20] Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases : expanding the field. Hypertension. 2001;38:1383–1387.
[21] Hunyady L., Catt K. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. Mol Endocrinol. 2006;20:953–970.
[22] Finet G., Huo Y., Rioufol G., Ohayon J., Guerin P., Kassab G.S. Structure-function relation in the coronary artery tree : from fluid dynamics to arterial bifurcations. Euro Intervention. 2010;6:J10–J15.
[23] Zamir M. Fractal Dimensions and Multifractility in Vascular Branching. J Theor Biol. 2001;212:183–190.
[24] Zhou Y., Ghassan S., Kassab G.S., Molloi S. On the design of the coronary arterial tree : a generalization of Murray's law. Phys Med Biol. 1999;44:2929–2945.
[25] Klocke F.J., Mates R.E., Canty J.M., Ellis A.K. Coronary pressure-flow relationships. Controversial issues and probable implications. Circ Res. 1985;56:310–323.
[26] Bellamy R.F. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. Circ Res. 1978;43:92–101.
[27] Marcus M., Wright C., Doty D. Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. Circ Res. 1981;49:877–891.
[28] Spaan J.A.E. Coronary diastolic pressure-flow relation and zero flow pressure explained on the basis of intramyocardial compliance. Circ Res. 1985;56:293–306.
[29] Mosher P., Ross J., McFate P.A., Shaw R.F. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. Circ Res. 1964;14:250–259.
[30] Gould K.L., Goldstein R.A., Muliani N.A., et al. Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VlII. Clinical feasability of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced Rubidium-82. J Am Coll Cardiol. 1986;7:775–789.
[31] Gould L.K., Nils P., Johnson N.P., et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1639–1653.
[32] DeWood M.A., Spores J., Notske R. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med. 1980;303:897–902.
[33] Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome (part 1). N Engl J Med. 1992;326:242–250.
[34] Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome (part 2). N Engl J Med. 1992;326:310–318.
[35] Rioufol G., Gilard M., Finet G., et al. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy : long-term follow-up with intravascular ultrasound. Circulation. 2004;110:2875–2880.
[36] Rioufol G., Finet G., Ginon I., et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome : a three-vessel intravascular ultrasound disease. Circulation. 2002;106:804–808.

[37] Pasterkamp G., den Ruijter H.M., Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14:21–29.
[38] Jia H., Dai J., Hou J., et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting : intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (EROSION study). Eur Heart J. 2017;38:792–800.
[39] Barragan P., Sainsous J., Silvestri M., et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. Cathet Cardiovasc Diagn. 1994;32:133–138.
[40] Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS : The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39:213–260.
[41] D'Ascenzio F., Bollati M., Clementi F., et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis : evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221 066 patients, and 4 276 thromboses. Int J Cardiol. 2013;167:575–584.
[42] Torrado J., Buckley L., Duran A., et al. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications. Navigating between Scylla and Charybdis. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1676–1695.
[43] Galloe A.M., Kelbael H., Thuesen L., et al. 10-year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-elutong coronary stents. J Am Coll Cardiol. 2017;69:616–624.
[44] Fajadet J., Neumann F.J., Hildick-Smith D., et al. Twelve-month results of a prospective, multicenter trial to assess the everolimus-eluting coronary stent system (PROMUS Element) : the PLATINUM PLUS all-comers randomised trial. EuroIntervention. 2017;12:1595–1604.
[45] Iqbal J., Serruys P.W., Silber S., et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents : final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. Circ Cardiovasc Interv. 2015 e002230.
[46] Kereiakes D.J., Ellis S.G., Metzger C., et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds : the ABSORB III trial. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2852–2862.
[47] Jennings R., Sommers H., Smyth G., Flack H., Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol. 1960;70:68–78.
[48] Reimer K.A., Jennings R.B. The « wavefront phenomenon » of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. Lab Invest. 1979;40:633–644.
[49] Reimer K., Jennings R.B., Cobb F.R., et al. Animal models for protecting ischemic myocardium : results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models. Circ Res. 1985;56:651–665.
[50] Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., Hill M.L., Jennings R.B. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. Am J Physiol. 1986;251:H1306–H1315.
[51] Opie L. Heart Physiology : From Cell to Circulation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
[52] Staat P., Rioufol G., Piot C., et al. Postconditioning the human heart. Circulation. 2005;12:2143–2148.
[53] Piot C., Croisille P., Staat P., et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;359:473–481.
[54] Ovize M., Baxter G.F., Di Lisa F., et al. for the Working Group of Cellular Biology of Heart of European Society of Cardiology. Postconditioning and protection from reperfusion injury : where do we stand ? Position paper from the Working Group of

Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2010;87:406–423.
[55] Hearse D.J., Garlick P.B., Humphrey S.M. Ischemic contracture of the myocardium : mechanisms and prevention. Am J Cardiol. 1977;39:986–993.
[56] Crompton M., Costi A., Hayat L. Evidence for the presence of a reversible Ca2 +-dependent pore activated by oxidative stress in heart mitochondria. Biochem J. 1987;245:915–918.
[57] Baines C.P., Kaiser R.A., Purcell N.H., et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. Nature. 2005;434:658–662.
[58] Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E., et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. J Exp Med. 2007;204:3037–3047.
[59] Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986;74:124–136.
[60] Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., et al. Inhibition of Myocardial Injury by Ischemic Postconditioning During Reperfusion : Comparison with Ischemic Preconditioning. Am J Physiol. 2003;285:H579–H588.
[61] Cung T.T., Morel O., Cayla G., et al. Cyclosporine Before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015;373:1021–1031.
[62] Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury : a neglected therapeutic target. J Clin Invest. 2013;123:92–100.
[63] Diamond G.A., Forrester J.S. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med. 1979;1350–1358.
[64] Morice A.P. Comparaison of the Diamond-Forrester method and a new score to estimate the pretest probability of coronary disease before exercise testing. Am Heart J. 1999;138:740–745.
[65] Yamada H., Morice A., Atwood J.E., Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. Progress in Cardiovascular Diseases. 1997;5:457–481.
[66] Mark B.D., Shaw L., Harrel F.E. Pronostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery deseases. N Engl J Med. 1991;325:849–853.
[67] Okin P.M., Kligfield P. Computer-based implantation of the ST segment/heart rate slope. Am J Cardiol. 1989;64:926–930.
[68] Kokkinos P., Myers J. Exercise and physical activity. Circulation. 2010;122:1637–1648.
[69] Task Force members G., Montalescot, Sechtem U., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[70] Roffi M., Wenaweser P., Windecker S., et al. Early exercise after coronary stenting is safe. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1569–1573.
[71] Imbert L., Poussier S., Franken P.R., et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT : a comprehensive analysis of phantom and human images. J Nucl Med. 2012;53:1897–1903.
[72] Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S., et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines : Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. J Nucl Cardiol. 2018;25:1784–1846.
[73] Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT : 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:1929–1940.

[74] Smanio P.E., Watson D.D., Segalla D.L., Vinson E.L., Smith W.H., Beller G.A. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1687–1692.
[75] Mc Ardle B.A., Dowsley T.F., deKemp R.A., Wells G.A., Beanlands R.S. Does Rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease ?. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1828–1837.
[76] Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., et al. Optimal Medical Therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden : results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117:1283–1291.
[77] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[78] Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. Circulation. 2011;124:2215–2224.
[79] Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. Circulation. 2012;126:1858–1868.
[80] 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization : The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541–2619.
[81] Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation : an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:611–644.
[82] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[83] Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[84] Mangla A., Oliveros E., Williams Sr. K.A., Kalra D.K. Cardiac imaging in the diagnosis of coronary artery disease. Curr Probl Cardiol. 2017;42:316–366.
[85] Gurunathan S., Senior R. Stress echocardiography in stable coronary artery disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19:121.
[86] Sicari R., Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. Cardiovasc Ultrasound. 2017;15:7.
[87] Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267–315.
[88] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–177.

[89] Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2449–3003.
[90] Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G., et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease : results from the prospective multicenter ACCURACY trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1724–1732.
[91] Miller J.M., Rochitte C.E., Dewey M., et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-rox CT. N Engl J Med. 2008;359:2324–2336.
[92] Meijboom W.B., Meijs M.F., Schuijf J.D., et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography : a prospective multicenter, multivendor study. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2135–2144.
[93] Marano R., De Cobelli F., Florani I., et al. Italian multicenter, prospective study to evaluate the negative predictive value of 16- and 64-slice MDCT imaging in patients scheduled for coronary angiography (NIMISCAD-non invasive multicenter italian study for coronary artery disease). Eur Radiol. 2009;19:1114–1123.
[94] Gueret P., Deux J.F., Bonello L., et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). Am J Cardiol. 2013;111:471–478.
[95] Marwick T.H., Cho I., Hartaigh B., et al. Finding the gatekeeper to the cardiac catheterization laboratory : coronary CT angiography or stress testing ?. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2747–2756.
[96] Bittencourt M.S., Hulten E.A., Murphy V.L., et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by computed tomographic angiography versus usual care : a meta analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9: e004419.
[97] Bavishi C., Chatterjee E., Rosanski A. Meta-analysis of calcium score and frequency of ischaemia on MPI. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:580–589.
[98] Danad I., Fayad Z.A., Willemink M.J., Min J.K. New applications of cardiac computed tomography. Dual energy, spectral and molecular imaging. J Am Coll Cardiol Img. 2015;8:710–723.
[99] Sun G., Li M., Jiang Z.W., et al. Diagnostic accuracy of dual source CT coronary angiography in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. Eur J Radiol. 2013;82:1749–1754.
[100] Min J.K., Taylor C.A., Achenbach S., et al. Non invasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography. Clinical data and scientific principles. J Am Coll Cardiol Img. 2015;8:1209–1228.
[101] Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Arai M., et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. Circulation. 1995;92:1902–1910.
[102] Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A., Judd R.M. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. Circulation. 1996;94:3318–3326.
[103] Wahl A., Paetsch I., Gollesch A., et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia : experience in 1000 consecutive cases. Eur Heart J. 2004;25:1230–1236.
[104] Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F., et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC) : a prospective trial. Lancet. 2012;379:453–460.
[105] Schwitter J., Nanz D., Kneifel S., et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance : a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. Circulation. 2001;103:2230–2235.

[106] Lockie T., Ishida M., Perera D., et al. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol. 2011;57:70–75.
[107] Jogiya R., Kozerke S., Morton G., et al. Validation of dynamic 3-dimensional whole heart magnetic resonance myocardial perfusion imaging against fractional flow reserve for the detection of significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60:756–765.
[108] Shah R., Heydari B., Coelho-Filho O., et al. Stress cardiac magnetic resonance imaging provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. Circulation. 2013;128:605–614.
[109] Lipinski M.J., McVey C.M., Berger J.S., Kramer C.M., Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease : a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2013;62:826–838.
[110] Ingkanisorn W.P., Kwong R.Y., Bohme N.S., et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1427–1432.
[111] Nagel E., Lehmkuhl H.B., Bocksch W., et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI : comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation. 1999;99:763–770.
[112] Kuijpers D., Ho K.Y.J.A.M., van Dijkman P.R.M., Vliegenthart R., Oudkerk M. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging. Circulation. 2003;107:1592–1597.
[113] Hundley W.G., Morgan T.M., Neagle C.M., Hamilton C.A., Rerkpattanapipat P., Link K.M. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. Circulation. 2002;106:2328–2333.
[114] Rerkpattanapipat P., Morgan T.M., Neagle C.M., Link K.M., Hamilton C.A., Hundley W.G. Assessment of preoperative cardiac risk with magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 2002;90:416–419.
[115] Hundley W.G., Hamilton C.A., Clarke G.D., et al. Visualization and functional assessment of proximal and middle left anterior descending coronary stenoses in humans with magnetic resonance imaging. Circulation. 1999;99:3248–3254.
[116] Nagel E., Thouet T., Klein C., et al. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. Circulation. 2003;107:1738–1743.
[117] Danad I., Raijmakers P.G., Driessen R.S., et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. JAMA Cardiol. 2017;2:1100–1107.
[118] Langerak S.E., Vliegen H.W., Jukema J.W., et al. Value of magnetic resonance imaging for the noninvasive detection of stenosis in coronary artery bypass grafts and recipient coronary arteries. Circulation. 2003;107:1502–1508.
[119] Weiss R.G., Bottomley P.A., Hardy C.J., Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1990;323:1593–1600.
[120] Yabe T., Mitsunami K., Inubushi T., Kinoshita M. Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by 31P magnetic resonance spectroscopy. Circulation. 1995;92:15–23.
[121] Yabe T., Mitsunami K., Okada M., Morikawa S., Inubushi T., Kinoshita M. Detection of myocardial ischemia by 31P magnetic resonance spectroscopy during handgrip exercise. Circulation. 1994;89:1709–1716.
[122] Kalil-Filho R., de Albuquerque C.P., Weiss R.G., et al. Normal high energy phosphate ratios in “stunned” human myocardium. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1228–1232.

[123] Bottomley P.A., Weiss R.G. Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium. Lancet. 1998;351:714–718.
[124] Buchthal S.D., den Hollander J.A., Merz C.N., et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. N Engl J Med. 2000;342:829–835.
[125] Kim R.J., Wu E., Rafael A., et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med. 2000;343:1445–1453.
[126] Mahrholdt H., Wagner A., Holly T.A., et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106:2322–2327.
[127] Ricciardi M.J., Wu E., Davidson C.J., et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. Circulation. 2001;103:2780–2783.
[128] Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A., et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts : an imaging study. Lancet. 2003;361:374–379.
[129] Klein C., Nekolla S.G., Bengel F.M., et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging : comparison with positron emission tomography. Circulation. 2002;105:162–167.
[130] Kitagawa K., Sakuma H., Hirano T., Okamoto S., Makino K., Takeda K. Acute myocardial infarction : myocardial viability assessment in patients early thereafter comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting (201)Tl SPECT. Single photon emission computed tomography. Radiology. 2003;226:138–144.
[131] Kuhl H.P., Beek A.M., van der Weerdt A.P., et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease : comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1341–1348.
[132] Kuhl H.P., van der Weerdt A., Beek A., Visser F., Hanrath P., van Rossum A. Relation of end-diastolic wall thickness and the residual rim of viable myocardium by magnetic resonance imaging to myocardial viability assessed by fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography. Am J Cardiol. 2006;97:452–457.
[133] Bello D., Shah D.J., Farah G.M., et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. Circulation. 2003;108:1945–1953.
[134] Baer F.M., Theissen P., Schneider C.A., et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1040–1048.
[135] Baer F.M., Voth E., Schneider C.A., Theissen P., Schicha H., Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. Circulation. 1995;91:1006–1015.
[136] Bree D., Wollmuth J.R., Cupps B.P., et al. Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation. 2006;114:I33–I36.
[137] Garot J., Bluemke D.A., Osman N.F., et al. Fast determination of regional myocardial strain fields from tagged cardiac images using harmonic phase MRI. Circulation. 2000;101:981–988.

[138] Kwong R.Y., Schussheim A.E., Rekhraj S., et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation. 2003;107:531–537.
[139] Cury R.C., Shash K., Nagurney J.T., et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. Circulation. 2008;118:837–844.
[140] Abdel-Aty H., Cocker M., Meek C., Tyberg J.V., Friedrich M.G. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia : a cardiovascular magnetic resonance study. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1194–1201.
[141] Nilsson J.C., Nielsen G., Groenning B.A., et al. Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualised by magnetic resonance imaging. Heart. 2001;85:639–642.
[142] Raman S.V., Simonetti O.P., Winner 3rd M.W., et al. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2480–2488.
[143] Eitel I., Desch S., Fuernau G., et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2470–2479.
[144] Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1998;97:765–772.
[145] van Kranenburg M., Magro M., Thiele H., et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:930–939.
[146] de Waha S., Desch S., Eitel I., et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction : a comparison with traditional prognostic markers. Eur Heart J. 2010;31:2660–2668.
[147] Carrick D., Haig C., Ahmed N., et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction : relation to microvascular obstruction and prognostic significance. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9: e004148.
[148] Kali A., Cokic I., Tang R., et al. Persistent microvascular obstruction after myocardial infarction culminates in the confluence of ferric iron oxide crystals, proinflammatory burden, and adverse remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9: pii : e004996.
[149] Carberry J., Carrick D., Haig C., et al. Persistent iron within the infarct core after ST-segment elevation myocardial infarction : implications for left ventricular remodeling and health outcomes. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1248–1256.
[150] Bulluck H., Rosmini S., Abdel-Gadir A., et al. Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(10) pii : e004940.
[151] Hamirani Y.S., Wong A., Kramer C.M., Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:940–952.
[152] Romero J., Lupercio F., Diaz J.C., et al. Microvascular obstruction detected by cardiac MRI after AMI for the prediction of LV remodeling and MACE : A meta-analysis of prospective trials. Int J Cardiol. 2016;202:344–348.
[153] Roes S.D., Kelle S., Kaandorp T.A.M., et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. Am J Cardiol. 2007;100:930–936.

[154] Larose E., Rodes-Cabau J., Pibarot P., et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2459–2469.
[155] Kwong R.Y., Chan A.K., Brown K.A., et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. Circulation. 2006;113:2733–2743.
[156] Bello D., Fieno D.S., Kim R.J., et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1104–1108.
[157] Schmidt A., Azevedo C.F., Cheng A., et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 2007;115:2006–2014.
[158] Yan A.T., Shayne A.J., Brown K.A., et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. Circulation. 2006;114:32–39.
[159] Adhyapak S.M., Menon P.G., Parachuri V.R., et al. Restoration of optimal left ventricular apical geometry and rotation following surgical ventricular restoration using rectangular patch plasty technique : a pilot study using cardiac magnetic resonance. Interact. Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19:398–405.
[160] Mollet N.R., Dymarkowski S., Volders W., et al. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. Circulation. 2002;106:2873–2876.
[161] Delewi R., Nijveldt R., Hirsch A., et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. Eur J Radiol. 2012;81:3900–3904.
[162] Srichai M.B., Junor C., Rodriguez L.L., et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus : a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. Am Heart J. 2006;152:75–84.
[163] Messroghli D.R., Moon J.C., Ferreira V.M., et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume : A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19:75.
[164] Kali A., Tang R.L.Q., Kumar A., Min J.K., Dharmakumar R. Detection of acute reperfusion myocardial hemorrhage with cardiac MR imaging : T2 versus T2. Radiology. 2013;269:387–395.
[165] Bulluck H., Hammond-Haley M., Fontana M., et al. Quantification of both the area-at-risk and acute myocardial infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction using T1-mapping. J. Cardiovasc Magn Reson. 2017;19:57.
[166] Garg P., Broadbent D.A., Swoboda P.P., et al. Extra-cellular expansion in the normal, non-infarcted myocardium is associated with worsening of regional myocardial function after acute myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19:73.
[167] Carrick D., Haig C., Rauhalammi S., et al. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI : Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:779–789.
[168] Reinstadler S.J., Stiermaier T., Liebetrau J., et al. Prognostic significance of remote myocardium alterations assessed by quantitative noncontrast T1 mapping in ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:411–419.

[169] Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization : The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541–2619.
[170] Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol. 1974;33:87–94.
[171] Topol E.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation. 1995;92:2333–2342.
[172] Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L., De Bruyne B., Gould K.L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1993;8:1354–1367.
[173] Pijls N.H., Van Gelder B., Van der Voort P., Peels K., Bracke F.A., Bonnier H.J., et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation. 1995;92:3183–3193.
[174] Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K., et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996;334:1703–1708.
[175] Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2816–2821.
[176] De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E., et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. Circulation. 2003;107:1877–1883.
[177] Adjedj J., Toth G.G., Johnson N.P., et al. Intracoronary Adenosine : Dose-Response Relationship With Hyperemia. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:1422–1430.
[178] Sen S., Escaned J., Malik I.S., et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis : results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1392–1402.
[179] Motoyama S., Kondo T., Sarai M., et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2007;50:319–326.
[180] Pundziute G., Schuijf J.D., Jukema J.W., et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes : non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Eur Heart J. 2008;29:2373–2381.
[181] Min J.K., Shaw L.J., Devereux R.B., et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1161–1170.
[182] Pundziute G., Schuijf J.D., Jukema J.W., et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;49:62–70.
[183] Gilard M., Le Gal G., Cornily J.C., et al. Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomographic findings : a prospective management outcome study. Arch Intern Med. 2007;167:1686–1689.
[184] Motoyama S., Ito H., Sarai M., et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2015;66:337–346.

[185] Corti R., Fuster V., Fayad Z.A., et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions : two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106:2884–2887.
[186] Yonemura A., Momiyama Y., Fayad Z.A., et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;45:733–742.
[187] Takaya N., Yuan C., Chu B., et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques : a high-resolution magnetic resonance imaging study. Circulation. 2005;111:2768–2775.
[188] Rudd J., Warburton E., Fryer T., et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Circulation. 2002;105:2708–2711.
[189] Tawakol A., Migrino R.Q., Hoffmann U., et al. Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Nucl Cardiol. 2005;12:294–301.
[190] Marnane M., Merwick A., Sheehan O.C., et al. Carotid plaque inflammation on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts early stroke recurrence. Ann Neurol. 2012;71:709–718.
[191] Figueroa A.L., Abdelbaky A., Truong Q.A., et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:1250–1259.
[192] Rominger A., Saam T., Wolpers S., et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. J Nucl Med. 2009;50:1611–1620.
[193] Tahara N., Kai H., Ishibashi M., et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation : evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1825–1831.
[194] Tearney G.J., Regar E., Akasaka T., et al. Consensus standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular optical coherence tomography studies : a report from the international Working Group for Intravascular Optical Coherence tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1058–1072.
[195] Za A., Galouagahi K.K., Maehara A., et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018. Current status and Future Directions. JACC Cardiovasc Intervenv. 2017;24:2477–2486.
[196] Meneveau N., Souteyrand G., Motreff P., et al. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome : results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). Circulation. 2016;134:906–917.
[197] Jia H., Dai J., Hou J., Xing L., et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting : intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). Eur Heart J. 2017;38:792–800.
[198] Niccoli G., Montone R.A., Di Vito L., et al. Plaque rupture and intact fibrous cap assessed by optical coherence tomography portend different outcomes in patients with acute coronary syndrome. Eur H J. 2015;36:1377–1384.
[199] Prati F., Romagnoli E., Burzotta F., et al. Clinical impact of OCT findings during PCI : the CLI-OPCI II study. J Am Coll Cardiol Img. 2015;8:1297–1305.
[200] Za A., Maehara A., Genereux P., et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMEN III : OPTIMIZE PCI) : a randomized controlled trial. Lancet. 2016;388:2618–2628.

[201] Souteyrand G., Amabile N., Mangin L., et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography : insights from the national PESTO french registry. Eur Heart J. 2016;37:120 16.
[202] Yamaji K., Ueki Y., Souteyrand G., et al. Mechanisms of very late bioresorbable scaffolds thrombosis : The INVEST registry. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2330–2344.
[203] 2013 ESC guidelines on the management of sable coronary artery disease : the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003.
[204] 2015 ESC guidelines on the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267–315.
[205] 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119–177.
[206] HAS. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des SCA non ST + à bas risque d'événement cardiovasculaire grave. In: Rapport d'évaluation technologique. 2015 mars.
[207] HAS. Évaluation de l'imagerie cardiaque non invasive dans le diagnostic des coronaropathies chroniques stables. In: Rapport d'évaluation technologique. 2016 novembre.
[208] HAS. Maladie coronarienne stable. In: Guide du parcours de soins. 2016 septembre.
[209] Stone G.W., Hochman J.S., Williams D.O., et al. Medical therapy versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia. The case for Community Equipoise. J Am Coll Cardiol. 2016;67:81–99.
[210] Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina : I Approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. Vasc Health and Risk Man. 2010;6:635–656.
[211] Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. Vasc Health and Risk Man. 2010;6:749–774.
[212] Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv. 2015;8:1445–1453.
[213] Ciccarelli G., Barbato E., Toth G.G., et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenosis : A FAME 2 – substudy. N Engl J Med. 2018;137:1475–1485.
[214] Hachamowitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Comparison of the short – term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;107:2900–2907.
[215] Simoons M.L., Windecker S. Chronic stable coronary artery disease : drugs vs revascularization. Eur Heart J. 2010;31:530–541.
[216] O'Rourke R.A. Optimal medical therapy is a proven option for chronic stable angina. J Am Coll Cardiol. 2008;52:905–907.
[217] Jespersen L., Hvelplund A., Abdilstrom S.Z., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J. 2012;33:734–744.

[218] Xaplanteris P., Frounier S., Pijls N.H.J., et al. for FAME2 investigators. Five-Year outcomes with PCI guided by fractional Flow Reserve. N Engl J Med. 2018;379:250–259.
[219] Head S.J., Davierwala P.M., Serruys P.W., et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease : final five-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J. 2014;35:2821–2830.
[220] Herrmann J., Kaski J.C., Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting : from mystery to reality. Eur Heart J. 2012;33:2771–2781.
[221] Gayet J.L., Paganelli F., Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:536–544.
[222] Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. pour le COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503–1516.
[223] Steg P.G., Bhatt D.L. Viewpoint : a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. Acute Cardiovasc Care. 2017;6:93–97.
[224] Kohl P., Windecker S., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46:517–592.
[225] Puymirat E., Simon T., Steg P.G., et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA. 2012;308:998–1006.
[226] Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe : epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;37:3232–3245.
[227] Puymirat E., Simon T., Cayla G., et al. Acute myocardial infarction : changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136:1908–1919.
[228] Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J., et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation. 1995;91:1659–1668.
[229] Stub D., Smith K., Bernard S., et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation. 2015;131:2143–2150.
[230] ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet Lond Engl. 1995;345:669–685.
[231] Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 2005;366:1622–1632.
[232] Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomised trial. Lancet Lond Engl. 2001;357:1385–1390.
[233] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. Lancet Lond Engl. 1999;353:9–13.
[234] Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327:669–677.
[235] Flather M.D., Lonn E.M., Yusuf S. Effects of ACE inhibitors on mortality when started in the early phase of myocardial infarction : evidence from the larger randomized controlled trials. J Cardiovasc Risk. 1995;2:423–428.

[236] Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349:1893–1906.
[237] Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet Lond Engl. 2005;366:1267–1278.
[238] Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–2397.
[239] Zhang X.-L., Zhu Q.-Q., Zhu L., et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies : a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med. 2015;13:123.
[240] Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1489–1499.
[241] Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309–1321.
[242] Zeymer U., Hohlfeld T., Vom Dahl J., et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). Thromb Haemost. 2017;117:625–635.
[243] Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045–1057.
[244] Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–2015.
[245] Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B., et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7) : a randomised factorial trial. Lancet. 2010;376:1233–1243.
[246] Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction : the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006;295:1519–1530.
[247] Silvain J., Beygui F., Barthélémy O., et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344: e553.
[248] Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction : the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet Lond Engl. 2011;378:693–703.
[249] Valgimigli M., Frigoli E., Leonardi S., et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;373:997–1009.
[250] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet Lond Engl. 1988;2:349–360.
[251] Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 2005;366:1607–1621.
[252] Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179–1189.
[253] Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis

regardless of the choice of lytic : an ExTRACT-TIMI 25 analysis. Eur Heart J. 2007;28:1566–1573.
[254] Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W., et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting : the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation. 2003;108:135–142.
[255] Puymirat E., Simon T., Cayla G., et al. Acute myocardial infarction : changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136:1908–1919.
[256] Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364:226–235.
[257] Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2018;138(20):e618–e651.
[258] Than M., Cullen L., Reid C.M., et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT) : a prospective observational validation study. Lancet. 2011;377:1077–1084.
[259] Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome : prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333:1091.
[260] Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494–502.
[261] Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–2015.
[262] Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045–1057.
[263] Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369:999–1010.
[264] Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014;371:2155–2166.
[265] Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372:1791–1800.
[266] Giugliano R.P., White J.A., Bode C., et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;360:2176–2190.
[267] Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016;37:267–315.
[268] Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–2397.
[269] Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–1722.
[270] Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A., et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome : a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK ?. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1063–1070.
[271] van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M., et al. M. American Heart Association Council on Clinical Cardiology ; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing ; Council on Quality of Care and Outcomes Research ; and Mission : Lifeline. Contemporary

management of cardiogenic shock : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;136:e232–e268.
[272] Auffret V., Cottin Y., Leurent G., et al. ORBI and RICO Working Groups. Predicting the development of in-hospital cardiogenic shock in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention : the ORBI risk score. Eur Heart J. 2018;39:2090–2102.
[273] De Luca L., Olivari Z., Farina A., et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Eur J Heart Fail. 2015;17:1124–1132.
[274] Afzal A., Vallabhan R.C., McCullough P.A. Acute kidney injury in cardiogenic shock : in search of early detection and clinical certainty. Eur J Heart Fail. 2018;20:582–584.
[275] Popovic B., Fay R., Cravoisy-Popovic A., Levy B. Cardiac power index, mean arterial pressure, and simplified acute physiology score II are strong predictors of survival and response to revascularization in cardiogenic shock. Shock. 2014;42:22–26.
[276] Acharya D. Predictors of outcomes in myocardial infarction and cardiogenic shock. Cardiol Rev. 2018;26:1.
[277] Tarvasmäki T., Haapio M., Mebazaa A., et al. and CardShock Study Investigators. Acute kidney injury in cardiogenic shock : definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. Eur J Heart Fail. 2018;20:572–581.
[278] Jäntti T., Tarvasmäki T., Harjola V.P., et al. Frequency and prognostic significance of abnormal liver function tests in patients with cardiogenic shock. Am J Cardiol. 2017;120:1090–1097.
[279] Tewelde S.Z., Liu S.S., Winters M.E. Cardiogenic Shock. Cardiol Clin. 2018;36:53–61.
[280] Thiele H., Akin I., Sandri M., et al. CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2017;377:2419–2432.
[281] Zehender M., Kasper W., Kauder E., et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;328:981–988.
[282] Puymirat E., Simon T., Cayla G., et al. Acute myocardial infarction : changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136:1908–1919.
[283] Charpentier S., Beaune S., Joly L.M., et al. Management of chest pain in the French emergency healthcare system : the prospective observational EPIDOULTHO study. Eur J Emerg Med. 2017;25:404–410.
[284] Pope J.H., Aufderheide T.P., Ruthazer R., et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med. 2000;342:1163–1170.
[285] Cross E., How S., Goodacre S. Development of acute chest pain services in the UK. Emerg Med J. 2007;24:100–102.
[286] Bahr R.D. The concept and the development of chest pain emergency departments as a strategy in the war against heart attack. Crit Care Nurs Clin North Am. 1998;10:41–51.
[287] Keller T., Post F., Tzikas S., Schneider A., Arnolds S., Scheiba O., et al. Improved outcome in acute coronary syndrome by establishing a chest pain unit. Clin Res Cardiol. 2010;99:149–155.
[288] Durand E., Delos A., Chaib A., Lepillier A., Beretti S., Collin M., et al. Performance assessment of a chest pain unit : Preliminary 2-year experience in the European Georges Pompidou Hospital. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102:803–809.
[289] Lapostolle F., Tazarourte K., Adnet F. Place for « Chest Pain Unit » in France. Emergency physicians point of view. Presse Med. 2013;42:1039–1041.

[290] Goodacre S.W., Morris F.M., Campbell S., Arnold J., Angelini K. A prospective, observational study of a chest pain observation unit in a British hospital. Emerg Med J. 2002;19:117–121.
[291] Goodacre S., Dixon S. Is a chest pain observation unit likely to be cost effective at my hospital ? Extrapolation of data from a randomised controlled trial. Emerg Med J. 2005;22:418–422.
[292] Goodacre S., Nicholl J., Dixon S., et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. BMJ. 2004;328:254.
[293] Breuckmann F., Hochadel M., Darius H., et al. Guideline-adherence and perspectives in the acute management of unstable angina – Initial results from the German chest pain unit registry. J Cardiol. 2015;66:108–113.
[294] Tzikas S., Keller T., Post F., Blankenberg S., Genth-Zotz S., Munzel T. Patient satisfaction in acute coronary syndrome. Improvement through the establishment of a chest pain unit. Herz. 2010;35:403–409.
[295] Post F., Gori T., Giannitsis E., et al. Criteria of the German Society of Cardiology for the establishment of chest pain units : update 2014. Clin Res Cardiol. 2015;104:918–928.
[296] Claeys M.J., Ahrens I., Sinnaeve P., et al. Editor's Choice-The organization of chest pain units : Position statement of the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017 Apr;6(3):203–211.
[297] Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267–315.
[298] Backus B.E., Six A.J., Kelder J.C., et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. Int J Cardiol. 2013;168:2153–2158.
[299] Belle L., Cayla G., Cottin Y., et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:366–378.
[300] Jaeger D., Dumas F., Escutnaire J., et al. Benefit of immediate coronary angiography after out-of-hospital cardiac arrest in France : A nationwide propensity score analysis from the RéAC Registry. Resuscitation. 2018;126:90–97.
[301] Ibanez B., James S., Agewall S., The Task Force for 2017. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting withST-segment elevation. Eur Heart. 2018;39:119–177.
[302] Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction : reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996;348:771–775.
[303] Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. CAPTIM Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty : data from the CAPTIM randomized clinical trial. Circulation. 2003;108:2851–2856.
[304] Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N. Engl J Med. 2013;368:1379–1387.
[305] Hartzler G.O., Rutherford B.D., McConahay D.R. Percutaneous transluminal coronary angioplasty : Application for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1984;53:C117–C121.
[306] Jolly S.S., James S., Dzavik V., et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis : Thrombectomy Trialists Collaboration. Circulation. 2017;135:143–152.
[307] Sabate M., Brugaletta S., Cequier A., et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus

bare-metal stents (EXAMINATION) : 5-year results of a randomised trial. Lancet. 2016;387:357–366.
[308] Loubeyre C., Morice M.C., Lefevre T., et al. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2002;39:15–21.
[309] Boersma E., Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter ? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J. 2006;27:779–788.
[310] Nallamothu B.K., Bates E.R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction : is timing (almost) everything ?. Am J Cardiol. 2003;92:824–826.
[311] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119–177.
[312] Braunwald E., Rutherford J. Reversible ischemic left ventricular dysfunction : evidence of the “hibernating myocardium”. J Am Coll Cardiol. 1986;8:1467–1470.
[313] Vanoverschelde J.L., Depre C., Gerber B.L., et al. Time course of functional recovery after coronary artery bypass graft surgery in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. Am J Cardiol. 2000;85:1432–1439.
[314] Zaglavara T., Pillay T., Karvounis H., Haaverstad R., Parharidis G., Louridas G., et al. Detection of myocardial viability by dobutamine stress echocardiography : incremental value of diastolic wall thickness measurement. Heart. 2005;91:613–617.
[315] Kim F.J., Wu E., Rafael A., et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify versible myocardial dysfunction. N Engl J Med. 2000;343:1445–1453.
[316] Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A., Boersma E., Rahimtoola S.H. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various non-invasives techniques for detecting hibernating myocardium. Curr Probl Cardiol. 2001;26:141–188.
[317] Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artrey disease and left ventricular dysfunction : a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1151–1158.
[318] Cleland J.G.F., Calvert M., Freemantle N., et al. The heart failure revascularization trial HEART. Eur J Heart Fail. 2011;13:227–233.
[319] Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left venticular dysfunction. N Engl J Med. 2011;64:1607–1616.
[320] Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1617–1625.
[321] Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E., et al. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis : percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med. 1979;301:61–68.
[322] Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med. 1987;316:701–706.
[323] Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med. 1994;331:489–495.
[324] Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S., et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med. 1994;331:496–501.

[325] AJ IJ, Serruys PW, Scholte A, et al. Direct coronary stent implantation does not reduce the incidence of in-stent restenosis or major adverse cardiac events : six month results of a randomized trial. Eur Heart J. 2003;24:421–429.
[326] Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002;346:1773–1780.
[327] Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T., et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents : an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2584–2591.
[328] Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A., et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:530–542.
[329] Stefanini G.G., Taniwaki M., Windecker S., et al. Coronary stents : novel developments. Heart. 2014;100:1051–1614.
[330] Nakazawa G., Otsuka F., Nakano M., et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1314–1322.
[331] Serruys P.W., Farooq V., Kalesan B., et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease : final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:777–789.
[332] Carrie D. Évolution technologique des stents coronaires : où en est-on ?. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique, 2014-09-01, Volume 2014, Numéro 230, Pages 9-14, Copyright © 2014 Elsevier Masson SAS.
[333] Pandya B., Gaddam S., Raza M., et al. Biodegradable polymer stents vs second generation drug eluting stents : A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. World J Cardiol. 2016;8:240–246.
[334] Carrié D., Menown I., Oldroyd K., et al. Safety and efficacy of Polymer-free Biolimus A9-coated versus bare metal stent in orally anticoagulated patients. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:1633–1642.
[335] Suwannasom P., Sotomi Y., Ishibashi Y., et al. The impact of post-procedural asymmetry, expansion, and eccentricity of bioresorbable everolimus-eluting scaffold and metallic everolimus-eluting stent on clinical outcomes in the ABSORB II Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:1231–1242.
[336] Abizaid A., Carrié D., Frey N., et al. 6-Month clinical and angiographic outcomes of a novel radiopaque sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold : the FANTOM II Study. JACC Cardiovasc Intervention. 2017;10:1832–1838.
[337] Bouleti C., Mewton N., Germain S. The no-reflow phenomenon : State of the art. Arch Cardiovasc Dis. 2015;108:661–674.
[338] Gibson C.M., Schömig A. Coronary and myocardial angiography : angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. Circulation. 2004;109:3096–3105.
[339] Rezkalla S.H., Kloner R.A. No-reflow phenomenon. Circulation. 2002;105:656–662.
[340] Morishima I., Sone T., Mokuno S., et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J. 1995;130:239–243.
[341] Cochet A.A., Lorgis L., Lalande A., et al. Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. Eur Radiol. 2009;19:2117–2126.

[342] Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The « no-reflow » phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest. 1974;54:149–508.
[343] Kloner R.A., Rude R.E., Carlson N., Maroko P.R., DeBoer L.W., Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion : which comes first ?. Circulation. 1980;62:945–952.
[344] Michaels A.D., Gibson C.M., Barron H.V. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction : focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. Am J Cardiol. 2000;85:50B–60B.
[345] Karimianpour A., Maran A. Advances in coronary no-reflow phenomenon-a contemporary review. Curr Atheroscler Rep. 2018;20:44.
[346] Rezkalla S.H., Stankowski R.V., Hanna J., Kloner R.A. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(3):215–223.
[347] TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. N Engl J Med. 1985;312:932–936.
[348] Henriques J.P.S., Zijlstra F., van't Hof A.W.J., et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. Circulation. 2003;107:2115–2119.
[349] Ito H., Tomooka T., Sakai N., et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation. 1992;85:1699–1705.
[350] Gibson C.M., Murphy S.A., Rizzo M.J., et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Circulation. 1999;99:1945–1950.
[351] Poli A., Fetiveau R., Vandoni P., et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty : Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. Circulation. 2002;106(3):313–318.
[352] van 't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction : myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation. 1998;97:2302–2306.
[353] Vicente J., Mewton N., Croisille P., et al. Comparison of the angiographic myocardial blush grade with delayed-enhanced cardiac magnetic resonance for the assessment of microvascular obstruction in acute myocardial infarctions. Catheter Cardiovasc Interv. 2009;74:1000–1007.
[354] Nijveldt R., Hofman M.B.M., Hirsch A., et al. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction : cardiac MR imaging study. Radiology. 2009;250:363–370.
[355] Fearon W.F., Balsam L.B., Farouque H.M.O., et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. Circulation. 2003;107:3129–3132.
[356] Fearon W.F., Low A.F., Yong A.S., et al. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. Circulation. 2013;127:2436–2441.
[357] Flavian A., Carta F., Thuny F., et al. Cardiac MRI in the diagnosis of complications of myocardial infarction. Diagn Interv Imaging. 2012;93:578–585.
[358] García-Dorado D., Oliveras J., Gili J., et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. Cardiovasc Res. 1993;27:1462.
[359] Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1998;97:765–772.

[360] Bogaert J., Kalantzi M., Rademakers F.E., Dymarkowski S., Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2007;17:2572–2580.
[361] Rochitte C.E., Lima J.A., Bluemke D.A., et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. Circulation. 1998;98:1006 4.
[362] Nijveldt R., van der Vleuten P.A., Hirsch A., et al. Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. JACC Cardiovasc Imaging. oct. 2009;2(10):1187–1194.
[363] Kondo M., Nakano A., Saito D., Shimono Y. Assessment of « microvascular no-reflow phenomenon » using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;32:898–903.
[364] Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285:H579–H588.
[365] Staat P., Rioufol G., Piot C., et al. Postconditioning the human heart. Circulation. 2005;112:2143–2148.
[366] Mewton N., Thibault H., Roubille F., et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients. Basic Res Cardiol. 2013;108:383.
[367] Engstrøm T., Kelbæk H., Helqvist S., et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction : a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2:490–497.
[368] Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C., et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) : a 1-year follow-up study. Lancet. 2008;371:1915–1920.
[369] Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587–1597.
[370] Stone G.W., Webb J., Cox D.A., et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction : a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:1063–1072.
[371] Belle L., Motreff P., Mangin L., et al. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute st-segment-elevation myocardial infarction : The MIMI study. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9: e003388.
[372] Lattuca B., Bouleti C., Kerneis M., Malcles G. Le no-reflow, un enjeu majeur dans les syndromes coronariens aigus. Cardiologie Pratique 2014;1063:2.
[373] Svilaas T., van der Horst I.C.C., Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) – study design. Am Heart J. 2006;151(597):e1–e7.
[374] Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V., et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention : the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. Circulation. 2013;128:1495–1503.
[375] Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1622–1632.
[376] Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W., Kloner R.A., Alexander R.W., Investigators A.M.I.S.T.A.D.-I.I. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial

of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol. 2005;45:1775–1780.
[377] Rezkalla S.H., Dharmashankar K.C., Abdalrahman I.B., Kloner R.A. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction : incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. J Interv Cardiol. 2010;23:429–436.
[378] Amit G., Cafri C., Yaroslavtsev S., et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Am Heart J. 2006;152(887):e9–14.
[379] Cung T.T., Morel O., Cayla G., et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015;373:1021–1031.
[380] Chen W.R., Tian F., Chen Y.D., et al. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016;208:109–114.
[381] Svilaas T., Vlaar P.J., van der Horst I.C., et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2008;358:557–567.
[382] Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C., et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) : a 1-year follow-up study. Lancet Lond Engl. 2008;371:1915–1920.
[383] Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587–1597 4.
[384] Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med. 2015;372:1389–1398.
[385] Ovize M., Baxter G.F., Lisa F.D., et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury : where do we stand ? Position Paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2010;87:406–423.
[386] Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med. 2007;357:1121–1135.
[387] Tomai F., Crea F., Chiariello L., Gioffrè P.A. Ischemic preconditioning in humans : models, mediators, and clinical relevance. Circulation. 1999;100:559–563.
[388] Zhao Z.-Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.-P., Guyton R.A., et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285:H579–H588.
[389] Staat P., Rioufol G., Piot C., et al. Postconditioning the Human Heart. Circulation. 2005;112:2143–2148.
[390] Thibault H., Piot C., Staat P., et al. Long-term benefit of postconditioning. Circulation. 2008;117:1037–1044.
[391] Laskey W.K. Brief repetitive balloon occlusions enhance reperfusion during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction : a pilot study. Catheter Cardiovasc Interv. 2005;65:361–367.
[392] Freixa X., Bellera N., Ortiz-Pérez J.T., et al. Ischaemic postconditioning revisited : lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2012;33:103–112.
[393] Engstrøm T., Kelbæk H., Helqvist S., et al. Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction : a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2:490–497.

[394] Bøtker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R., et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction : a randomised trial. Lancet. 2010;375:727–734.
[395] Eitel I., Stiermaier T., Rommel K.P., et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic perconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction : the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. Eur Heart J. 2015;36:3049–3057.
[396] Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization : European Heart Journal 2014; 35 (37): 2541–2619.
[397] Aldea G.S., Bakaeen F.G., Pal J., et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2016;101:801–809.
[398] Sianos G., Morel M.-A., Kappetein A.P., et al. The SYNTAX Score : an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1:219–227.
[399] Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607–1616.
[400] Hueb W., Lopes N., Gersh B.J., et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) : a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122:949–957.
[401] Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961–972.
[402] Kappetein A.P., Feldman T.E., Mack M.J., et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease : 3-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J. 2011;32:2125–2134.
[403] Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W., et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016;375:2223–2235.
[404] Mäkikallio T., Holm N.R., Lindsay M., et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE) : a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2016;388:2743–2752.
[405] Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375–2384.
[406] Henry P., Makowski S., Richard P., et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes : substrate for myocardial infarction ?. Am Heart J. 1997;134:1037–1043.
[407] Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease : network meta-analysis. BMJ. 2014;348:g3859.
[408] Sahinarslan A., Kocaman S.A., Olgun H., et al. The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2009;20:317–321.
[409] Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N.H.J., et al. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. N Engl J Med. 2018;379:250–259.
[410] O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R., et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : A collaborative meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012;60:106–111.

[411] Damluji A.A., Pomenti S.F., Ramireddy A., et al. Influence of total coronary occlusion on clinical outcomes (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial). Am J Cardiol. 2016;117:1031–1038.
[412] Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375–2384.
[413] Kapur A., Hall R.J., Malik I.S., et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55:432–440.
[414] Ikeno F., Brooks M.M., Nakagawa K., et al. BARI-2D Study Group. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes : The BARI-2D Trial. J Am Coll Cardiol. 2017;69:395–403.
[415] Vassalli G., Klersy C., De Servi S., et al. BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors ? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. Am Heart J. 2016;173:1–7.
[416] Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8: e002626.
[417] Harada Y., Colleran R., Kufner S., et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results : Test Efficacy of Sirolimus – and Probucol – and Zotarolimus – Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Five-year clinical outcomes in patients with diabetes mellitus treated with polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus second-generation zotarolimus-eluting stent : a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:124.
[418] Pérez-Pomares J.M., de la Pompa J.L., Franco D., et al. Congenital coronary arteries anomalies : a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology – a position statement of the development, anatomy and pathology ESC Working Group. Cardiovascular Research. 2016;109:204–216.
[419] Mery C.M. Decision making in anomalous aortic origin of a coronary artery. Congenit Heart Dis. 2017;12:630–632.
[420] Bogers A., Gittenberger-de Groot A., Poelman R., Péault B., Huysmans H. Development of the origin of the coronary arteries, a matter of ingrowth or outgrowth ?. Anat Embryol. 1989;180:437–441.
[421] Tomanek R.J. Formation of the coronary vasculature during development. Angiogenesis. 2005;8:273–284.
[422] Houyel L, Bajolle F, Capderou A, Laux D, Parisot P, Bonnet D. The pattern of the coronary arterial orifices in hearts with congenital malformations of the outflow tracts : a marker of rotation of the outflow tract during cardiac development ? J Anat 203 ; 22 : 349-57.
[423] Aubry P., Halna du Fretay X., Calvert P.A., et al. Proximal anomalous connections of coronary arteries in adults. In: Rao P.S., ed. Congenital heart disease : selected aspects. Intech; 2012. https://www.intechopen.com/books/congenital-heart-disease-selected-aspects/proximal-anomalous-connections-of-coronary-arteries-in-adults.
[424] Angelini P., Walmsley R., Cheong B., Ott A. Coronary artery originating from normal sinus but with acute angulation and intramural course, leading to critical stenosis. Tex Heart Inst J. 2010;37:221–225.
[425] Aubry P., Amami M., Halna du Fretay X., Dupouy P., Godin M., Juliard J.M. Single coronary ostium : single coronary artery and ectopic coronary artery connected with the contralateral artery. How and why differentiating them ?. Ann Cardiol Angeiol. 2013;62:404–410.
[426] Louyel L., Planché C. Interarterial and intramural coronary trajectories : anatomical aspects and surgical implications. Arch Mal Coeur. 2008;95:500–506.

[427] Aubry P., Honton B., Leurent G., et al. Ectopic connection of the left coronary artery with the contralateral sinus with or without intramural pathway : how and why differentiating them ?. Ann Cardiol Anio. 2014;63:410–416.
[428] Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e81–e192.
[429] Koutsoukis A., Halna du Fretay X., et al. Interobserver variability in the classification of congenital coronary abnormalities : a substudy of the anomalous connections of the coronary arteries registry. Congenit Heart Dis. 2017;12:726–732.
[430] Aubry P., Halna du Fretay X., Dupouy P., et al. Anomalous connections of the coronary arteries : a prospective observational cohort of 472 adults. The ANOCOR registry. Eur Heart J. 2015;36(suppl 1):1138.
[431] Cheezum M.K., Liberthson R.R., Shah N.R., et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of valsalva. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1592–1608.
[432] Angelini P., Cheong B.Y., Lenge De Rosen V.V., et al. Magnetic resonance imaging-based screening study in a general population of adolescents. J Am Coll Cardiol. 2018;71:579–580.
[433] Agrawal H., Mery C.M., Krishnamurthy R., Molossi S. Anatomic types of anomalous aortic origin of a coronary artery : a pictorial summary. Congenit Heart Dis. 2017;12:603–606.
[434] Angelini P., Velasco J.A., Ott D., Khoshnevis G.R. Anomalous coronary artery arising from the opposite sinus : descriptive features and pathophysiologic mechanisms, as documented by intravascular ultrasonography. J Invasive Cardiol. 2003;15:507–514.
[435] Angelini P., Uribe C. Anatomic spectrum of left coronary artery anomalies and associated mechanisms of coronary insufficiency. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:313–321.
[436] Aubry P., Halna du Fretay X., Dibon O., Dupouy P., Juliard J.M., on behalf of ANOCOR group. Acute coronary syndromes with ST-segment elevation and anomalous connections of the coronary arteries. Ann Cardiol Angeiol. 2015;64:453–459.
[437] Basso C., Maron B.J., Corrado D., Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1493–1501.
[438] Brothers J., Carter C., McBride M., Spray T., Paridon S. Anomalous left coronary artery origin from the opposite sinus of Valsalva : evidence of intermittent ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:e27–e29.
[439] Driesen B.W., Warmerdam E.G., Sieswerda G.T., et al. Anomalous coronary artery originating from the opposite sinus of Valsalva (ACAOS), fractional flow reserve- and intravascular ultrasound-guided management in adult patients. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:68–75.
[440] McEllhiney D.B. Direct physiologic assessment of anomalous aortic origin of a coronary artery : enhanced diagnostics or illusion of insight ?. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:76–77.
[441] Kragel A.H., Roberts W.C. Anomalous origin of either the right or left main coronary artery from the aorta with subsequent coursing between aorta and pulmonary trunk : analysis of 32 necropsy cases. Am J Cardiol. 1988;62:771–777.
[442] Frescura C., Basso C., Thiene G., et al. Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death : a study based on an autopsy population of congenital heart disease. Hum Pathol. 1998;29:689–695.
[443] Virmani R., Burke A.P., Farb A. Sudden cardiac death. Cardiovasc Pathol. 2001;10:211–218.

[444] Eckart R., Scoville S., Campbell C., et al. Sudden-death in young adults : a 25-year review of autopsies in military recruits. Ann Intern Med. 2004;141:829–834.
[445] Hill S.F., Sheppard M.N. A silent cause of sudden cardiac death especially in sport : congenital coronary artery anomalies. Br J Sports Med. 2014;48:1151–1156.
[446] Shimizu T., Iwaya Y., Suziki S., et al. Sudden cardiac arrest associated with an anomalous aortic origin of the left coronary artery from the opposite sinus of valsalva. Inter Med. 2014;53:2601–2604.
[447] Hata Y., Kinoshita K., Kudo K., Ikeda N., Nishida N. Anomalous origin of the right coronary artery from the left coronary sinus with an intramural course : comparison between sudden-death and non-sudden-death cases. Cardiovasc Pathol. 2015;24:154–159.
[448] Chang H.R., Hsieh J.C., Chao S.F., Wang J.H., Huang S.K.S. Sudden cardiac death associated with anomalous origin of the left main coronary artery from the right sinus, with an intramural course. Tex Heart Inst J. 2015;42:554–557.
[449] Matsumura K., Matsumoto H., Hata Y., et al. Anomalous right coronary arising from the left sinus of valsalva in a young athlete. Intern Med. 2016;55:55–58.
[450] Aubry P., Halna du Fretay X., Degrell P., Waldmann V., Karam N., Marijon E. Sudden cardiac death and anomalous connections of the coronary arteries : what is known and what is unknown ?. Ann Cardiol Angeiol. 2017;66:309–318.
[451] Hoffman J.I. Abnormal origins of the coronary arteries from the aortic root. Cardiol Young. 2014;24:774–791.
[452] Bartoli C.R., Wead W.B., Giridharan G.A., Prabhu S.D., Koenig S.C., Dowling R.D. Mechanism of myocardial ischemia with an anomalous left coronary artery from the right sinus of valsalva. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:402–408.
[453] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[454] Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S., Tierney D.M., Mueller F.O. Sudden deaths in young competitive athletes : analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation. 2009;119:1085–1092.
[455] Brothers J.A., Gaynor J.W., Jacobs J.P., Poynter J.A., Jacobs M.L. The Congenital Heart Surgeons' Society Registry of anomalous aortic origin of a coronary artery : an update. Cardiol Young. 2015;25:1567–1571.
[456] Penalver J.M., Mosac R.S., Weitz W., Phoon C.K.L. Anomalous aortic origin of coronary arteries from the opposite sinus : a critical appraisal of risk. BMC Cardiovascular Disorders. 2012;12:83.
[457] Mery C.M., Lawrence S.M., Khrisnamurthy R., et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery : toward a standardized approach. Semin Thoracic Surg. 2014;26:110–122.
[458] Angelini P., Walmsley R.P., Libreros A., Ott D.A. Symptomatic anomalous origination of the left coronary artery from the opposite sinus of valsalva. Clinical presentations, diagnosis, and surgical repair. Tex Heart Inst J. 2006;33:171–179.
[459] Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P., et al. Sudden death in young adults. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1254–1261.
[460] Harmon K.G., Drezner J.A., Wilson M.G., Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes : a state-of-the-art review. Br J Sports Med. 2014;48:1185–1192.
[461] Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA. 2006;296:1593–1601.
[462] Harmon K.G., Asif I.M., Maleszewski J.J., et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association Athletes : a decade in review. Circulation. 2015;132:10–19.

[463] Marijon E., Tafflet M., Celermajer D.S., et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation. 2011;124:672–681.
[464] Suarez-Mier M.P., Aguilera B., Mosquera R.M., Sanchez-de-Leon M.S. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. Forensic Sci Int. 2013;226:188–196.
[465] Risgaard B., Winkel B.G., Jabbari R., et al. Sport-related sudden cardiac death in a competitive and noncompetitive population aged 12 to 49 years : data from an unselected nationwide study in Denmark. Heart Rhythm. 2014;11:1673–1681.
[466] Bohm P., Scharhag J., Meyer T. Data from a nationwide registry on sport-related sudden cardiac deaths in Germany. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:649–656.
[467] Brothers J.A., Frommelt M.A., Jaquiss R.B.D., Myerburg R.J., Fraser C.D., Tweddell J.S. Expert consensus guidelines : anomalous aortic origin of a coronary artery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1440–1457.
[468] Van Hare G.F., Ackerman M.J., Evangelista J.A., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : task force 4 : congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2372–2384.
[469] Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018;15:e73–e189.
[470] Brothers J., Gaynor J., Paridon S., Lorber R., Jacobs M. Anomalous aortic origin of a coronary artery with an arterial course : understanding current management strategies in children and young adults. Pediatr Cardiol. 2009;30:911–921.
[471] Agrawal H., Mery C.M., Day P.E., et al. Current practices are variable in the evaluation and management of patients with anomalous aortic origin of a coronary artery : results of a survey. Congenit Heart Dis. 2017;12:610–614.
[472] Mirchandani S., Phoon C.K.L. Management of anomalous coronary arteries from the contralateral sinus. Int J Cardiol. 2005;102:383–389.
[473] Brothers J.A. Introduction to anomalous aortic origin of a coronary artery. Congenit Heart Dis. 2017;12:600–602.
[474] Vouhé P.R. Anomalous aortic origin of a coronary artery is always a surgical disease. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2016;19:25–29.
[475] Feins E.N., Yeh DeFaria, Bhatt A.B., et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery : surgical repair with anatomic – and function-based follow-up. Ann Thorac Surg. 2016;101:169–176.
[476] Poynter J.A., Williams W.G., McIntyre S., Brothers J.A., Jacobs M.L., the Congenital Heart Surgeons Society AAOCA Working Group. Anomalous aortic origin of a coronary artery : a report of Congenital Heart Surgeons Society Registry. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2014;5:22–30.
[477] Mainwaring R.D., Murphy D.J., Rogers I.S., et al. Surgical repair of 115 patients with anomalous aortic origin of a coronary artery from a single institution. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2016;7:353–359.
[478] Mery C.M., De Leon L.E., Molossi S., et al. Outcomes of surgical intervention for anomalous aortic origin of a coronary artery : a large contemporary prospective cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:305–319.
[479] Motomura H., Yokokawa M., Fukunaga H., Nakagaki M., Hasuwa T., Moriuchi H. Anomalous origin of the right coronary artery : first familial cases in Asia. Pediatr Int. 2016;58:1232–1234.
[480] Bhatt A.B., Foster E., Kuehl K., et al. Congenital heart disease in the older adult : a scientific statement from the American Heart Association Circulation. 2015;131:1884–1931.

[481] Davies J.E., Burkhart H.M., Dearani J.A., et al. Surgical management of anomalous aortic origin of a coronary artery. Ann Thorac Surg. 2009;88:844–847.
[482] Mumtaz M.A., Lorber R.E., Arruda J., Pettersson G.B., Mavroudis C. Surgery for anomalous aortic origin of the coronary artery. Ann Thorac Surg. 2011;91:811–814.
[483] Sharma V., Burkhart H.M., Dearani J.A., et al. Surgical unroofing of anomalous aortic origin of a coronary artery : a single-center experience. Ann Thorac Surg. 2014;98:941–946.
[484] Wittlieb-Weber C.A., Paridon S.M., Gaynor J.W., Spray T.L., Weber D.R., Brothers J.A. Medium-term outcome after anomalous aortic origin of a coronary artery repair in a pediatric cohort. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1580–1586.
[485] Law T., Dunne B., Stamp N., Ho K.M., Andrews D. Surgical results and outcomes after reimplantation for the management of anomalous aortic origin of the right coronary artery. Ann Thorac Surg. 2016;102:192–199.
[486] Karl T.R., Provenzano S.C.J., Nunn G.R. Anomalous aortic origin of a coronary artery : a universally applicable surgical strategy. Cardiol Young. 2010;20:44–49.
[487] Nguyen A.L., Haas F., Evens J., Breur J.M. Sudden cardiac death after repair of anomalous origin of left coronary artery from right coronary sinus of Valsalva with an interarterial course : case report and review of the literature. Neth Heart J. 2012;20:463–471.
[488] Agrawal H., Sexson-Tejtel S.K., Qureshi A.M., et al. Aborted sudden cardiac death after unroofing of anomalous left coronary artery. Ann Thorac Surg. 2017;104:e265–e267.
[489] Kooij M., Vliegen H.W., de Graaf M.A., Hazekamp M.G. Surgical treatment of aberrant aortic origin of coronaries arteries. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48:724–731.
[490] Doorey A.J., Pasquale M.J., Lally J.F., Mintz G.S., Marshall E., Ramos D.A. Six-month success of intracoronary stenting for anomalous coronary arteries associated with myocardial ischemia. Am J Cardiol. 2000;86:580–582.
[491] Angelini P., Uribe C., Monge J., Tobis J.M., Elayda M.A., Willerson J.T. Origin of the right coronary artery from the opposite sinus of Valsalva in adults : characterization by intravascular ultrasonography at baseline and after stent angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86:199–208.
[492] Degrell P., Halna Du Fretay X., et al. Anomalous connection of the right coronary artery with interarterial course : preliminary prospective experience of stenting in a selected adult population. J Am Coll Cardiol. 2017;70:B139–B140.
[493] Geiringer E. The mural coronary. Am Heart J. 1951;41:359–368.
[494] Ferreira Jr. A.G., Trotter S.E., Konig Jr. B., Decourt L.V., Fox K., Olsen E.G. Myocardial bridges : morphological and functional aspects. Br Heart J. 1991;66:364–367.
[495] Hascoet S., Combelles S., Acar P. Cardiac computed tomography of multiple coronary arteries to right ventricle fistulas in a newborn with pulmonary atresia and intact ventricular septum. The Canadian journal of cardiology. 2014;30:247 e7 9.
[496] Burnsides C., Edwards J.C., Lansing A.I., Swarm R.L. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. Circulation. 1956;13:235–241.
[497] Polacek P., Kralove H. Relation of myocardial bridges and loops on the coronary arteries to coronary occulsions. Am Heart J. 1961;61:44–52.
[498] Risse M., Weiler G. Coronary muscle bridge and its relations to local coronary sclerosis, regional myocardial ischemia and coronary spasm. A morphometric study. Z Kardiol. 1985;74:700–705.
[499] Donkol R.H., Saad Z. Myocardial bridging analysis by coronary computed tomographic angiography in a Saudi population. World J Card. 2013;5:434–441.
[500] Rubinshtein R., Gaspar T., Lewis B.S., Prasad A., Peled N., Halon D.A. Long-term prognosis and outcome in patients with a chest pain syndrome and myocardial

bridging : a 64-slice coronary computed tomography angiography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:579–585.
[501] Nardi F., Verna E., Secco G.G., Rognoni A., Sante Bongo A., Iraghi G., et al. Variant angina associated with coronary artery endothelial dysfunction and myocardial bridge : a case report and review of the literature. Int Med. 2011;50:2601–2606.
[502] Berry J.F., von Mering G.O., Schmalfuss C., Hill J.A., Kerensky R.A. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery : a case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. Catheter Cardiovasc Interv. 2002;56:58–63.
[503] Lin S., Tremmel J.A., Yamada R., Rogers I.S., Yong C.M., Turcott R., et al. A novel stress echocardiography pattern for myocardial bridge with invasive structural and hemodynamic correlation. J Am Heart Assoc. 2013;2: e000097.
[504] Lee B.K., Lim H.S., Fearon W.F., Yong A.S., Yamada R., Tanaka S., et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. Circulation. 2015;131:1054–1060.
[505] Feldman A.M., Baughman K.L. Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. Am Heart J. 1986;111:784–787.
[506] Feld H., Guadanino V., Hollander G., Greengart A., Lichstein E., Shani J. Exercise-induced ventricular tachycardia in association with a myocardial bridge. Chest. 1991;99:1295–1296.
[507] Morales A.R., Romanelli R., Boucek R.J. The mural left anterior descending coronary artery, strenuous exercise and sudden death. Circulation. 1980;62:230–237.
[508] shikawa Y., Akasaka Y., Suzuki K., Fujiwara M., Ogawa T., Yamazaki K., et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. Circulation. 2009;120:376–383.
[509] 16. Ishikawa Y., Akasaka Y., Akishima-Fukasawa Y., Iuchi A., Suzuki K., Uno M., et al. Histopathologic profiles of coronary atherosclerosis by myocardial bridge underlying myocardial infarction. Atherosclerosis. 2013;226:118–123.
[510] Erbel R., Ge J., Mohlenkamp S. Myocardial bridging : a congenital variant as an anatomic risk factor for myocardial infarction ?. Circulation. 2009;120:357–359.
[511] Reig J., Ruiz de Miguel C., Moragas A. Morphometric analysis of myocardial bridges in children with ventricular hypertrophy. Pediatric Cardiol. 1990;11:186–190.
[512] Downar J., Williams W.G., McDonald C., Wigle E.D., McCrindle B.W. Outcomes after « unroofing » of a myocardial bridge of the left anterior descending coronary artery in children with hypertrophic cardiomyopathy. Pediatric Cardiol. 2004;25:390–393.
[513] Sharma J., Hellenbrand W., Kleinman C., Mosca R. Symptomatic myocardial bridges in children : a case report with review of literature. Cardiol Young. 2011;21:490–494.
[514] Siciliano M., Migliore F., Piovesana P. Stress echocardiography pattern : a promising noninvasive test for detection of myocardial bridging with haemodynamic relevance. J Cardiovasc Med. 2016;17:e208 e9.
[515] Noble J., Bourassa M.G., Petitclerc R., Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery : normal variant or obstruction ?. Am J Cardiol. 1976;37:993–999.
[516] Kramer J.R., Kitazume H., Proudfit W.L., Sones Jr. F.M. Clinical significance of isolated coronary bridges : benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. Am Heart J. 1982;103:283–288.
[517] Ge J., Erbel R., Rupprecht H.J., Koch L., Kearney P., Gorge G., et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. Circulation. 1994;89:1725–1732.

[518] Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P., Rasoul-Arzrumly E., McDaniel M., Mekonnen G., et al. Myocardial bridging : contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2346–2355.
[519] Schwarz E.R., Klues H.G., vom Dahl J., Klein I., Krebs W., Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging : effect of short-term intravenous beta-blocker medication. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1637–1645.
[520] Ekeke C.N., Noble S., Mazzaferri Jr. E., Crestanello J.A. Myocardial bridging over the left anterior descending : Myotomy, bypass, or both ?. J Thor Cardiovasc Surg. 2015;149:e57–e58.
[521] Rogers I.S., Tremmel J.A., Schnittger I. Myocardial bridges : Overview of diagnosis and management. Congenit Heart Dis. 2017;12:619–623.
[522] Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I) : clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J. 2018;39:2032–2046.
[523] Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II) : diagnostic workup, outcome, and management. Eur Heart J. 2018;39:2047–2062.
[524] Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373:929–938.
[525] Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P., et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) cardiomyopathy. JAMA. 2011;306:277–286.
[526] Abe Y., Kondo M., Matsuoka R., Araki M., Dohyama K., Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol. 2003;41:737–742.
[527] Parodi G., Del Pace S., Salvadori C., Carrabba N., Olivotto I., Gensini G.F. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2007;50:647–649.
[528] Athanasiadis A., Schneider B., Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in Takotsubo cardiomyopathy. Heart Fail Clin. 2013;9:167–176 viii.
[529] Ghadri J.R., Cammann V.L., Jurisic S., et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome : results from the International Takotsubo Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1036–1042.
[530] Ghadri J.R., Sarcon A., Diekmann J., et al. Happy heart syndrome : role of positive emotional stress in Takotsubo syndrome. Eur Heart J. 2016;37:2823–2829.
[531] Delmas C., Lairez O., Mulin E., et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy – New Physiopathological Hypothesis. Circ J. 2013;77:175–180.
[532] Hiestand T., Hanggi J., Klein C., et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. J Am Coll Cardiol. 2018;71:809–811.
[533] Ghadri J.R., Cammann V.L., Napp L.C., et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical Takotsubo syndrome : data from the international Takotsubo registry. JAMA Cardiol. 2016;1:335–340.
[534] Di Vece D., Citro R., Camman V.L., et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in Takotsubo syndrome. Circulation. 2018;139:413–415.
[535] Syed F.F., Asirvatham S.J., Francis J. Arrhythmia occurrence with Takotsubo cardiomyopathy : a literature review. Europace. 2011;13:780–788.
[536] Haghi D., Athanasiadis A., Papavassiliu T., et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. Eur Heart J. 2006;27:2433–2439.

[537] Elesber A.A., Prasad A., Bybee K.A., et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome : prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1082–1083.
[538] Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management. Eur Heart J. 2014;35:2383–2431.
[539] Devereaux P.J., Sigamani A., Xavier D., et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. JAMA. 2017;317:1642–1651.
[540] Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., et al. 2017 ESC focused update of dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2018;39:213–260.
[541] Mangano D.T., Goldman S. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. N Engl J Med. 1995;333:1750–1756.
[542] Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O., et al. Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography study group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery : a randomized controlled trial (DECREASE-IV). Ann Surg. 2009;249:921–926.
[543] POISE Study Group P.J., Devereaux, Yang H., Yusuf S., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE Trial). Lancet. 2008;371:1839–1847.
[544] Poldermans D., Hoeck S.E., Ferringa H.H. Peri-operative risk assessment and risk reduction before surgery. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1913–1924.
[545] Smilowitz M.R., Beckman J.A., Sherman S.E., et al. Hospital readmission after perioperative acute myocardial infarction associated with noncardiac surgery. Circulation. 2018;137:2332–2339.
[546] Lee Th., Marcantonio E.R., Mangione C.M. Derivation and prospective evaluation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery. Circulation. 1999;100:1043–1049.
[547] Société française d'anesthésie réanimation, Société française de cardiologie. Perioperative assessment of cardiac risk patient in non-cardiac surgery. Ann Fr Anesth Rean. 2011;30:e5–e29.
[548] Ford M.K., Beattie W.S., Wijeysundera D.N. Systematic review : prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. Ann Intern Med. 2010;152:26–35.
[549] Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A., et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation. 2011;124:381–387.
[550] Noordzij P.G., Boersma E., Freinga H.H., et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol. 2006;97:1103–1106.
[551] Eagle K.A., Rigal C.S., Mickel M.C., et al. Cardiac risk of non-cardiac surgery : influence od coronary artery disease and type of surgery in 3368 operations : Coronary Artery Surgery Study. Circulation. 1997;96:1882–1887.
[552] McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E., et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med. 2004;351:2795–2804.
[553] Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R., et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a non-invasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery : the DECREASE-V pilot study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1763–1769.
[554] Karthikeyan G., Moncur R.A, Levine O., et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery ? A

systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1607–1608.
[555] Columbo J.A., Lambour A.J., Sundling R.A., et al. A meta-analysis of the impact of aspirin clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. Ann Surg. 2018;257:1–10.
[556] Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494–1503.
[557] Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P., et al. Mortality after surgery in Europe : a 7 days cohort study. Lancet. 2012;380:1059–1065.
[558] Feringa H.H., Bax J.J., Boersma E., et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. Circulation. 2006;114:344–349.
[559] Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. Can J Cardiol. 2017;33:17–32.
[560] Lee S.M., Takemoto S., Wallace A.W. Association between withholding angiotensin-receptor blockers in the early postoperative period and 30-days mortality : a cohort study of the Veterans Affairs healthcare system. Anesthesiology. 2015;173:288–306.
[561] Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T., et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin : a randomized trial. J Vasc Surg. 2004;39:967–975.
[562] Berwanger D., Le Manach Y., Suzumura E.A., et al. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing noncardiac surgery : the VISION Study Eur Heart J. 2016;37:177–185.
[563] Piriou V., Bonnefoy-Cudraz E. Surveillance des complications cardiaques post-opératoires. Arch mal Cœur Pratique. 2010;192:27–36.
[564] Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal perioperative myocardial infarction. Cardiovasc Pathol. 1999;8:133–139.
[565] Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P., et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery (VISION Study). JAMA. 2012;307:2295–2304.
[566] Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1547–1554.
[567] Lopez-Jimenez F., Goldman L., Sacks D.B., et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery : 6 months follow up data. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1241–1245.
[568] Redfern G., Rodseth R.N., Biccard B.M. Outcomes in vascular surgical patients with isolated postoperative troponin leak : a meta-analysis. Anaesthesia. 2011;66:604–610.
[569] Garcia S., Marston N., Sandoval Y., et al. Prognostic value of 12-lead electrocardiogram and peak troponin level after vascular surgery. J Vasc Surg. 2013;5(7):166–172.

[1] « Bien que tous les efforts aient été faits pour s'assurer que le contenu de cette publication est correct, ni les auteurs ni l'éditeur n'acceptent, et ils excluent expressément, dans toute la mesure permise par la loi applicable, toute responsabilité découlant du contenu publié dans cet article, y compris, sans limitation, de toute erreur, omission, inexactitude dans la traduction originale ou suivante, ou pour toute conséquence en résultant. Rien dans le présent avis n'exclut la responsabilité qui ne peut être exclue par la loi. L'information approuvée sur le produit doit être examinée avant de prescrire tout médicament au sujet. »

[2] « Bien que tous les efforts aient été faits pour s'assurer que le contenu de cette publication est correct, ni les auteurs ni l'éditeur n'acceptent, et ils excluent expressément, dans toute la mesure permise par la loi applicable, toute responsabilité découlant du contenu publié dans cet article, y compris, sans limitation, de toute erreur, omission, inexactitude dans la traduction originale ou suivante, ou pour toute conséquence en

résultant. Rien dans le présent avis n'exclut la responsabilité qui ne peut être exclue par la loi. L'information approuvée sur le produit doit être examinée avant de prescrire tout médicament au sujet. »

[3] Traduit et réimprimé avec l)autorisation de l'Oxford University Press au nom de l'European Society of Cardiology. Avis de non-responsabilité en matière de traduction : ≪ OUP et l'ESC ne sont en aucun cas responsables de l'exactitude de la traduction. La Société Française de Cardiologie (SFC) est seule responsable de la traduction dans cette publication/réimpression. ≫

[4] Avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.

[5] D'après B. Lattuca, avec l'aimable autorisation de Cardiologie Pratique 2014;1063:2.

CHAPITRE 6

Valvulopathies acquises

Coordination : Raymond Roudaut

PLAN DU CHAPITRE

Épidémiologie
- Épidémiologie des valvulopathies dans les pays occidentaux
- Épidémiologie des différents types de valvulopathies
- Épidémiologie des valvulopathies dans les pays en voie de développement
- Conclusion

Rétrécissement aortique de l'adulte : du diagnostic au traitement
- Étiologies
- Diagnostic – Sévérité hémodynamique
- Traitements

Insuffisance aortique : du diagnostic au traitement
- Physiopathologie
- Présentation clinique
- Échocardiographie
- Autres examens diagnostiques
- Histoire naturelle, facteurs pronostiques
- Traitement

Insuffisance mitrale : du diagnostic au traitement
- Insuffisance mitrale organique
- Anatomie de l'appareil mitral
- Étiologies
- Physiopathologie
- Aspects cliniques
- Examens complémentaires
- Pronostic, indications thérapeutiques
- Traitement
- Conclusion
- Insuffisance mitrale secondaire sur cardiopathie dilatée ou ischémique
- Physiopathologie
- Présentation clinique
- Échocardiographie
- Autres examens diagnostiques
- Histoire naturelle, facteurs pronostiques
- Traitement

- Conclusions

Rétrécissement mitral : du diagnostic au traitement
- Étiopathogénie
- Étiologies
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Formes cliniques
- Complications
- Traitement

Valvulopathies tricuspides : du diagnostic au traitement
- Anatomie et fonctions de l'appareil valvulaire tricuspide
- Rétrécissement tricuspide
- Insuffisance tricuspide

La fibrillation atriale du patient valvulaire et sa prise en charge médicochirurgicale
- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Classification
- Évaluation du patient
- Traitement
- Fibrillation atriale postopératoire
- Conclusion

Traitement médicamenteux des valvulopathies
- Traitements agissant sur la progression des valvulopathies
- Traitements agissant sur les conséquences hémodynamiques des valvulopathies
- Indications des traitements de l'insuffisance cardiaque en cas de valvulopathie
- Traitements anticoagulants
- Conclusion

Rapport bénéfice/risque de la chirurgie et des gestes interventionnels chez le sujet âgé
- Les différents scores de risque
- Évaluation du risque avant procédure de cardiologie interventionnelle percutanée
- Spécificité de la personne âgée et notion de fragilité
- Heart Team Valve
- Conclusion

La notion de *Heart Team Valve* et son mode de fonctionnement idéal
- Origines de la *Heart Team Valve*
- Modèles actuels et organisation
- Recommandations des sociétés savantes
- Avantages et obstacles potentiels
- Prochaines étapes
- Conclusion

Résultats à long terme de la chirurgie valvulaire
- Survie à long terme
- Complications des différents procédés
- Choix du substitut valvulaire
- Conclusion

L'épidémiologie de la pathologie valvulaire a été bouleversée ces dernières années par le vieillissement de la population, avec l'émergence de la pathologie dégénérative. Le diagnostic des valvulopathies a, au cours de ces dernières décennies, largement bénéficié de l'apport des techniques non invasives, en particulier de l'échocardiographie doppler. L'imagerie de coupes (scanner, IRM) a également des indications ciblées.

La prise en charge thérapeutique a beaucoup évolué, non pas tant sur le plan médicamenteux, que dans le domaine de la chirurgie et du cathétérisme interventionnel.

De nos jours, cardiologues cliniciens, échocardiographistes, cardiologues interventionnels, chirurgiens travaillent main dans la main au niveau de la *Heart Team Valve* pour optimiser la prise en charge de chaque patient.

La chirurgie reste dans de nombreux cas le traitement de choix. Il s'agit de plus en plus souvent d'une chirurgie réparatrice qui, dans les centres experts, donne d'excellents résultats.

Le cathétérisme interventionnel prend une place de plus en plus importante, en particulier au niveau de la valve aortique où le TAVI devient la technique de référence chez le sujet âgé ou à risque opératoire élevé.

La prise en charge des différentes valvulopathies est guidée par les recommandations internationales, européennes et américaines, très précieuses en particulier dans les situations difficiles.

Épidémiologie

Bernard Iung

L'épidémiologie des valvulopathies s'est profondément modifiée dans les pays industrialisés depuis le milieu du XX^{e} siècle en raison de la diminution d'incidence du rhumatisme articulaire aigu et de l'allongement de l'espérance de vie, ce qui a conduit à une diminution majeure de la fréquence des valvulopathies rhumatismales et à une prédominance des valvulopathies dites dégénératives.

L'analyse de l'épidémiologie des valvulopathies repose soit sur des études comportant une échocardiographie systématique en population générale, soit sur des travaux portant sur des patients hospitalisés. Ces différentes approches apportent des informations complémentaires, les premières permettent des évaluations précises de la prévalence des valvulopathies alors que les secondes analysent les formes les plus sévères.

Épidémiologie des valvulopathies dans les pays occidentaux

Prévalence en population générale

À partir d'une population épidémiologiquement représentative comportant 11 911 patients aux États-Unis, la prévalence des valvulopathies de tout type a été estimée à 2,5 %. Cette prévalence ne différait pas en fonction du sexe mais augmentait très nettement avec l'âge [1] :

- < 2 % avant 65 ans ;
- 8,5 % entre 65 et 74 ans ;
- 13,2 % après 75 ans.

La prévalence des valvulopathies diagnostiquées était de seulement de 1,8 %, suggérant qu'une proportion importante des valvulopathies n'est pas diagnostiquée.

La cohorte OxValve a comporté un dépistage échocardiographique prospectif chez 2 500 patients d'une région anglaise âgés de 65 ans et plus, recrutés en médecine générale. L'âge moyen était de 74 ans et 51,9 % des personnes étaient des femmes. Une valvulopathie au moins minime était diagnostiquée chez 51 % des patients [2]. La prévalence des valvulopathies sévères ou modérées était de 11,3 % : 4,9 % déjà connues et 6,9 % diagnostiquées lors du dépistage. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient plus fréquents en présence d'une valvulopathie. Une originalité de cette étude était la mise en évidence d'une relation significative entre la précarité socio-économique et le risque de valvulopathie.

Présentation des valvulopathies référées en milieu hospitalier

L'*Euro Heart Survey on valvular heart disease* a inclus 5 001 patients dans 25 pays européens présentant une valvulopathie modérée ou sévère selon l'échocardiographie ou ayant un antécédent d'intervention

valvulaire [3]. Un antécédent d'intervention valvulaire était présent chez 28 % des patients. Parmi les 72 % de patients présentant une valvulopathie native, 34 % avaient un rétrécissement aortique calcifié (RAC), 25 % une insuffisance mitrale (IM), 10 % une insuffisance aortique (IA), 10 % un rétrécissement mitral (RM), 20 % une polyvalvulopathie et 1 % une valvulopathie isolée du cœur droit. L'âge moyen était de 65 ans et 38 % étaient âgés de 70 ans ou plus, ce qui était concordant avec la prédominance des étiologies dégénératives ; 49,5 % des patients étaient des femmes. Les étiologies dégénératives étaient de loin les plus fréquentes mais 22 % des valvulopathies étaient d'origine rhumatismale.

Les valvulopathies référées en milieu hospitalier ont également été étudiées à partir du registre national suédois, qui a identifié 65 803 patients ayant un code diagnostique hospitalier de valvulopathie native entre 2003 et 2010, sans évaluation de la sévérité [4]. L'âge médian était de 70 ans pour les hommes et 76 ans pour les femmes, qui représentaient 47,4 % de la population ; 69 % des valvulopathies étaient observées chez des patients de 65 ans ou plus. La répartition des valvulopathies était la suivante : 55 % de RAC, 28 % d'IM, 21 % d'IA, 3 % de RM, 11 % de valvulopathies multiples et 3 % de valvulopathies isolées du cœur droit. L'incidence annuelle des valvulopathies était estimée à 63,9 pour 100 000.

Épidémiologie des différents types de valvulopathies

Rétrécissement aortique calcifié

Le RAC est la conséquence d'un remodelage valvulaire actif qui débute avec la sclérose aortique, caractérisée par un épaississement des valves sans sténose (vitesse maximale du jet aortique < 2 m/s) et qui se poursuit par un processus de calcification et d'obstruction progressive conduisant au RAC serré. La progression de la sclérose aortique vers le RAC est lente, de 1,8-1,9 % par an [5]. La prévalence de la sclérose aortique a été estimée à 26 % après 65 ans avec une prédominance masculine [6]. La prévalence du RAC avec une sténose modérée ou sévère a été estimée de façon concordante à moins de 1 % avant 60 ans, puis augmente nettement pour dépasser 2 % après 75 ans et 4 à 5 % après 80 ans.

L'incidence du RAC au moins minime, défini par un gradient moyen supérieur ou égal à 15 mmHg, a été estimée à 4,9 ‰ par an dans une cohorte norvégienne comportant des évaluations échocardiographiques successives [7]. Des chiffres d'incidence environ 10 fois plus faibles ont été rapportés par l'analyse des codes diagnostiques hospitaliers, cette différence étant due à la prise en compte restreinte des formes les plus évoluées en milieu hospitalier [4, 8]. Que le critère de RAC soit échocardiographique ou clinique, l'incidence du RAC augmente nettement avec l'âge après 65 ans [4] et demeure plus élevée cher l'homme que chez la femme. Le tableau 6.1 résume les estimations de prévalence et d'incidence du RAC [1, 2, 4, 7-9].

Tableau 6.1

Prévalence et incidence du rétrécissement aortique calcifié.

Étude	Nkomo (2006) [1]	Eveborn (2013) [7]	Berry (2013) [8]	D'Arcy (2016) [2]	Yan (2017) [9]	Andell (2017) [4]
Pays	États-Unis	Norvège	Royaume-Uni	Royaume-Uni	Canada	Suède
Années	1985-96	1994, 2001, 2008	1997-2005	–	2002-15	2003-10
Définition	Échographie ≥ modérée	Échographie ≥ minime	Codes CIM	Échographie ≥ minime	Codes CIM	Codes CIM
Méthodologie	Rétrospective	Prospective.	Rétrospective	Prospective	Rétrospective	Rétrospective
Population source (n)	11 911	3 273	–	2 500	1,6 million	10 millions
Sélection	–	–	–	≥ 65 ans	≥ 65 ans	–
Incidence (/100 000/an)	–	490	35	–	169 hommes 128 femmes	38 hommes 24 femmes
Prévalence (%)	0,4 2,8 ≥ 75 ans	0,2 < 60 ans 1,3 60-69 ans 3,9 70-79 ans 9,8 ≥ 80 ans	-	0,7 (≥ modérée)	-	0,4 homme 0,3 femme

CIM : classification internationale des maladies (utilisée pour les codages diagnostiques).

La prévalence du RAC est influencée par celle de la bicuspidie, dont la prévalence à la naissance est de 0,5 à 1 % chez la femme et 1 à 2 % chez l'homme. La bicuspidie expose à un remodelage valvulaire plus fréquent et plus précoce qu'une valve normale. L'analyse de valves aortiques explantées lors de chirurgies pour RAC montre une prédominance de valves bicuspides jusqu'à l'âge de 70 ans [10].

La présence d'une sclérose aortique ou d'un RAC est plus fréquente en présence de facteurs de risque cardiovasculaire, y compris sur une valve bicuspide.

En raison du vieillissement attendu de la population et de l'absence de prévention efficace, le nombre de patients âgés de plus de 70 ou 75 ans atteints d'un RAC devrait être multiplié par 2 à 3 dans les 50 années à venir [2, 11, 12].

Insuffisance aortique

L'étiologie la plus fréquente de l'IA est dégénérative et elle associe à des degrés divers un anévrisme de l'aorte ascendante, qui peut être à l'origine de la régurgitation par défaut de coaptation, et des lésions valvulaires intrinsèques, en particulier à type de prolapsus. La pathologie de l'aorte ascendante peut être isolée (maladie annuloectasiante) ou s'intégrer dans un contexte syndromique, le plus fréquent étant le syndrome de Marfan, ou dans une pathologie de l'ensemble de la racine aortique, en particulier la bicuspidie.

La prévalence de l'IA au moins modérée est estimée entre 0,5 et 1 % en population générale selon des données nord-américaines et augmente avec l'âge [1, 13, 14].

Toutes les études montrent une nette prédominance masculine de l'IA.

Insuffisance mitrale

La prévalence de l'IM au moins modérée est estimée à 1,7 % en population générale [1]. L'IM doit être analysée en fonction du mécanisme primaire ou secondaire, ce qui nécessite une évaluation échocardiographique. Il n'est pas possible de différencier les IM primaires et secondaires dans les études reposant sur des codages diagnostiques.

Insuffisance mitrale primaire

L'IM primaire est caractérisée par une anomalie de structure de l'appareil valvulaire ou/et sous-valvulaire mitral, qui est à l'origine d'une régurgitation mitrale et d'une surcharge volumétrique du ventricule gauche. L'étiologie dystrophique est la plus fréquente, le mécanisme de la régurgitation étant un prolapsus. Plus rarement, le mécanisme est une restriction valvulaire en rapport avec une atteinte rhumatismale, radique, médicamenteuse ou inflammatoire.

La prévalence du prolapsus mitral a été estimée à 2,4 % dans la cohorte de Framingham selon des critères échocardiographiques rigoureux afin d'éviter un diagnostic par excès [15]. Seulement 3,5 % de ces prolapsus étaient à l'origine d'une IM sévère. La prévalence de l'IM augmente avec l'âge.

Insuffisance mitrale secondaire

Dans l'IM secondaire, l'appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral est structurellement normal mais la cinétique de la valve mitrale est restrictive en raison de la traction exercée sur l'appareil sous-valvulaire par le remodelage ventriculaire gauche. La dilatation et la dysfonction ventriculaire gauche sont donc la cause de l'IM et non sa conséquence comme dans l'IM primaire.

Il n'existe pas de donnée fiable permettant d'évaluer la prévalence de l'IM secondaire chronique car les études sont sujettes à des biais de sélection et sont hétérogènes par le recrutement des patients, la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et surtout la quantification de l'IM. Avec ces limites, une IM secondaire sévère semble présente chez au moins 20 % des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée [10].

Rétrécissement mitral

Le RM est la seule valvulopathie qui demeure d'origine majoritairement rhumatismale, le principal mécanisme de la sténose étant la symphyse commissurale. Il s'agit plus rarement de RM dégénératifs dus à l'extension d'une calcification de l'anneau mitral vers le feuillet mitral postérieur associé à une rigidité du feuillet antérieur sans symphyse commissurale. Les calcifications de l'anneau mitral sont fréquentes chez les sujets âgés (> 25 % après 75 ans) mais n'entraînent le plus souvent pas de conséquence hémodynamique significative [16]. Dans l'*Euro Heart Survey*, les étiologies dégénératives représentaient 12,5 % des RM et leur fréquence augmentait avec l'âge [3].

La prévalence du RM au moins modérée est estimée à 0,1 % en population générale [1]. Il existe une nette prédominance féminine dans le RM rhumatismal. Le fait que le RM demeure en majorité d'origine rhumatismale explique des différences de prévalence selon les pays, notamment selon les différences de taux de populations immigrées originaires de pays d'endémie rhumatismale [4].

Valvulopathies tricuspides

Ce sont le plus souvent des régurgitations secondaires associées à des valvulopathies du cœur gauche. La prévalence de l'insuffisance tricuspide au moins modérée est estimée à 0,8 % en population générale [13].

Épidémiologie des valvulopathies dans les pays en voie de développement

Le rhumatisme articulaire aigu reste endémique dans les pays en voie de développement où les valvulopathies rhumatismales demeurent fréquentes et à l'origine d'une surmortalité importante. L'étude *Global Burden of Disease* a estimé à 33,4 millions le nombre de valvulopathies rhumatismales dans le monde et à 319 400 le nombre de décès imputables en 2015 [17]. La prévalence des cardiopathies rhumatismales était estimée, à partir de publications basées sur un diagnostic clinique de valvulopathie, à 10 pour 1000 en Afrique subsaharienne centrale et en Asie du sud. La prévalence et la mortalité ont diminué entre 1990 et 2015 mais avec des disparités régionales [17]. Ces estimations sont proches d'une méta-analyse récente dans laquelle la prévalence des valvulopathies rhumatismales cliniquement patentes était de 2,7 ‰ dans des pays à faible revenu [18].

Le dépistage échocardiographique systématique conduit à la mise en évidence de lésions de valvulopathies rhumatismales beaucoup plus fréquentes que les études cliniques qui font généralement appel à un dépistage clinique auscultatoire suivi d'une confirmation par échocardiographie. Avec un dépistage échocardiographique systématique, la prévalence des valvulopathies rhumatismales est environ 10 fois supérieure à celle estimée par un dépistage clinique, passant de 2,7 à 21,1 ‰ [18]. Les conséquences pratiques du dépistage des valvulopathies rhumatismales infracliniques demeurent toutefois imprécises. Des études de suivi ont montré que certaines lésions pouvaient évoluer vers des valvulopathies cliniquement patentes, mais aussi régresser.

La plupart des études épidémiologiques concernant les valvulopathies rhumatismales ont été conduites chez des enfants d'âge scolaire. La prévalence des valvulopathies rhumatismales dans les autres tranches d'âge semble proche des chiffres observés avant l'âge de 20 ans [19]. La plupart des valvulopathies rhumatismales ne sont pas diagnostiquées et ne bénéficient donc pas d'une prévention médicamenteuse. Les valvulopathies rhumatismales sont favorisées par la surpopulation des foyers, la malnutrition et l'accès limité aux structures de soins. Même si la récidive des infections streptococciques joue un rôle majeur dans le développement des valvulopathies rhumatismales, le rôle de facteurs de susceptibilité individuelle est probable. La relation entre les facteurs socio-économiques et la fréquence des valvulopathies rhumatismales est illustrée par la transition progressive de l'épidémiologie des valvulopathies d'origine rhumatismale vers une origine dégénérative au fur et à mesure du développement économique [20].

Les valvulopathies rhumatismales sont le plus souvent de siège mitral, avec initialement une prédominance d'IM pure qui décroît avec l'âge au profit du RM ou de maladies mitrales [21]. Bien que l'incidence du rhumatisme articulaire aigu soit devenue quasiment nulle dans les pays industrialisés, les valvulopathies rhumatismales y sont encore présentes.

Conclusion

L'évolution de l'épidémiologie des valvulopathies dans les pays industrialisés a eu d'importantes conséquences sur la prise en charge des patients. La prédominance actuelle des valvulopathies dégénératives se traduit par une prédominance du RAC et de l'IM, qui représentent plus des trois-quarts des valvulopathies prises en charge en milieu hospitalier. L'accroissement marqué de la prévalence des valvulopathies avec l'âge a comme conséquence la fréquence des comorbidités, ce qui rend plus complexe l'analyse du rapport bénéfice/risque des interventions valvulaires. Le développement de techniques moins invasives du traitement des valvulopathies est donc particulièrement adapté à l'épidémiologie contemporaine. Les valvulopathies rhumatismales restent fréquentes dans les pays en voie de développement où elles demeurent à l'origine d'une importante morbimortalité chez l'adulte jeune.

Rétrécissement aortique de l'adulte : du diagnostic au traitement

Jean-Luc Monin

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est actuellement en Europe la première valvulopathie native susceptible d'entraîner une intervention. L'échodoppler cardiaque est la pierre angulaire de l'évaluation d'une sténose aortique qui permet d'évaluer le degré de calcification valvulaire, les gradients de pression transaortiques, le retentissement ventriculaire gauche et d'éventuelles lésions valvulaires associées. La mise en évidence d'un RAC serré symptomatique est une indication consensuelle de remplacement valvulaire chirurgical ou par cathétérisme interventionnel. En cas de RAC sévère asymptomatique, seul un remplacement valvulaire chirurgical peut être envisagé ; un certain nombre de paramètres de stratification du risque (hémodynamiques, radiologiques et hormonaux) peuvent être utiles, l'indication opératoire restant largement débattue à ce stade.

Étiologies

Dans les pays industrialisés, compte tenu de la quasi-disparition du rhumatisme articulaire aigu, les deux principales étiologies de RAC sont la forme calcifiée du sujet âgé et la bicuspidie. L'âge moyen d'intervention se situe généralement autour de 75 ans en cas de RAC du sujet âgé et autour de 65 ans pour les bicuspidies. Les rares cas de RAC sur valve unicuspide nécessitent souvent une intervention plus précoce, en moyenne autour de l'âge de 40 ans.

Forme « dégénérative » du sujet âgé, bicuspidie

Un RAC est caractérisé macroscopiquement par un épaississement des sigmoïdes avec développement progressif de calcifications sur le versant aortique des valves. L'absence de fusion commissurale différencie les formes calcifiées du rétrécissement aortique rhumatismal. Au stade de sclérose valvulaire, on observe un épaississement progressif des sigmoïdes sans limitation d'ouverture ; l'histologie montre un épaississement sous-endothélial localisé sur le versant aortique des valves, préférentiellement vers leur base d'insertion, avec déplacement de la limitante élastique et rupture localisée de l'endothélium et de la membrane basale. Il s'y associe un infiltrat lipidique et cellulaire de type inflammatoire, composé majoritairement de macrophages et de lymphocytes T. On note également des zones de calcification situées en profondeur alors que l'infiltrat cellulaire est plus proche de l'endothélium ; ceci suggère un processus actif évoluant par strates successives d'inflammation suivies de fibrose et de calcification. La calcification progressive des valves est un processus activement régulé comme en atteste la présence d'ostéopontine (protéine impliquée dans la régulation physiologique de la minéralisation osseuse) dans les zones en voie de calcification. L'ensemble de ces données démontre que la sclérose valvulaire aortique est liée à un processus inflammatoire actif en rapport avec l'accumulation de lipides et de lipoprotéines dans la zone sous-endothéliale des valves. Ce processus affecte de manière identique les valves bicuspides et unicuspides, avec une évolution plus précoce liée au caractère favorisant des fortes contraintes mécaniques sur les valves en cas de bicuspidie, *a fortiori* en cas d'unicuspidie.

Rétrécissement aortique rhumatismal

Concernant le rétrécissement aortique d'origine rhumatismale, la lésion initiale est liée à la présence de dépôt thrombotique sur le bord libre des valves entraînant une fusion commissurale précoce. Le processus de fusion peut affecter les trois commissures de manière symétrique ou asymétrique ; secondairement, intervient un processus de calcification qui est généralement au second plan derrière la fusion commissurale et moins sévère que dans les formes athéromateuses pures ou congénitales.

Diagnostic – Sévérité hémodynamique

Le diagnostic et l'évaluation de la sévérité hémodynamique d'un RAC reposent essentiellement sur l'intégration des données cliniques et de l'échographie cardiaque (échodoppler transthoracique).

Auscultation cardiaque

Compte tenu de la longue période de latence fonctionnelle, un rétrécissement aortique est souvent détecté à l'auscultation par un souffle systolique maximal au 2e espace intercostal droit irradiant vers les carotides. Le maximum d'intensité peut être déplacé vers le bord gauche du sternum. Il s'agit d'un souffle éjectionnel :

- le début se situe après le 1er bruit cardiaque (B1), avec maximum d'intensité mésosystolique et fin avant le 2e bruit (B2) ;
- l'intensité du souffle est renforcée après une diastole longue ;
- la tonalité est rauque, râpeuse ou évoquant un jet de vapeur. L'intensité du souffle est proportionnelle au gradient de pression transvalvulaire ; elle dépasse rarement 3/6 en cas de débit cardiaque conservé.

En cas de bas débit cardiaque, un souffle discret n'est pas incompatible avec un RAC sévère. Le meilleur signe d'auscultation en faveur d'un RAC sévère est la diminution du B2, liée à l'abolition de la composante aortique du 2e bruit du fait de la rigidité des sigmoïdes. Ce paramètre peut cependant être pris en défaut : le 2e bruit peut être relativement conservé malgré un RAC sévère, notamment en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. L'auscultation doit également rechercher un souffle diastolique aortique, un souffle systolique mitral et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Interrogatoire

La recherche de symptômes à l'effort est un point fondamental de l'interrogatoire, compte tenu des implications pronostiques et thérapeutiques. La difficulté réside dans le fait que la plupart des patients réduisent progressivement leur activité physique de manière plus ou moins consciente, ce qui masque d'éventuels symptômes à l'effort.

Diminution de la tolérance à l'effort

C'est le signe fonctionnel le plus précoce en cas de RAC sévère, c'est également le plus difficile à mettre en évidence. Cette difficulté souligne l'intérêt primordial du test d'effort dans ce contexte.

Angor d'effort

Il est présent dans 30 à 40 % des cas de RAC sévère. Indépendamment d'éventuelles sténoses coronaires significatives, l'ischémie myocardique est en rapport avec l'hypertrophie pariétale et la diminution de la réserve coronaire. Des sténoses coronaires significatives sont retrouvées chez moins de 50 % des patients lors du bilan préopératoire. En cas de RAC sévère associé à un angor d'effort, la médiane de survie est de 5 ans [22].

Syncope d'effort

Une syncope d'effort survient dans 15 % des cas de RAC sévère ; la médiane de survie correspondante est de 3 ans [22]. L'origine des syncopes est probablement liée à une réaction inadaptée des barorécepteurs intraventriculaires gauches à l'effort.

Dyspnée d'effort

Considérée comme un signe fonctionnel tardif, la dyspnée d'effort (invalidante) est associée à une médiane de survie courte, de l'ordre de 2 ans [22]. Cette dyspnée est liée aux anomalies de la fonction diastolique et systolique ventriculaire gauche qui entraînent une élévation transitoire de la pression capillaire pulmonaire à l'effort. La quantification de cette dyspnée par l'interrogatoire est particulièrement difficile, d'où l'intérêt du test d'effort qui permet de différencier une dyspnée invalidante (pour un faible niveau d'effort) d'une dyspnée modérée survenant plus tardivement. La valeur pronostique d'une dyspnée modérée est probablement moins péjorative qu'en cas de classe fonctionnelle NYHA III ; cependant, même une dyspnée modérée doit faire considérer le patient comme symptomatique.

Échocardiographie doppler transthoracique

L'échographie cardiaque est l'examen clé pour le diagnostic et la quantification d'un RAC. Elle permet d'évaluer le degré de calcification valvulaire, le retentissement ventriculaire gauche (VG), les pressions

pulmonaires et de rechercher des lésions valvulaires associées. Aucun paramètre quantitatif ni qualitatif pris isolément ne permet d'affirmer la sévérité hémodynamique. La quantification du RAC repose sur l'intégration de l'ensemble des données cliniques et des paramètres échodopplers : calcification valvulaire, mobilité des sigmoïdes, degré d'hypertrophie ventriculaire gauche, fraction d'éjection, débit cardiaque, sans oublier la pression artérielle et la présence d'éventuels symptômes. La surface valvulaire aortique est dépendante du débit cardiaque et son calcul par l'équation de continuité repose sur 3 mesures dont la reproductibilité est imparfaite (diamètre de l'anneau aortique basal, intégrale temps-vitesse [ITV] sous-aortique et ITV transvalvulaire). En conséquence, la valeur pronostique de la surface aortique est très inférieure à celle du pic de vitesse et du gradient de pression transvalvulaire, qui sont intimement liés. De ce fait, la classification actuelle du RAC en quatre catégories repose sur les gradients de pression (fig. 6.1) [23] :

- **gradients élevés :** pic de vitesse transvalvulaire aortique (Vmax) > 4 m/s et gradient de pression moyen > 40 mmHg, associés à une valve sévèrement calcifiée dont la mobilité est très réduite. En dehors d'une situation d'hyperdébit cardiaque réversible (anémie, hyperthyroïdie), ceci permet d'affirmer la sévérité hémodynamique, quel que soit le niveau de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Dans ce cas, le calcul de la surface aortique n'est pas indispensable (surface < 1 cm^2 dans la plupart des cas, sauf en cas d'insuffisance aortique significative). Les RAC avec gradients élevés sont le cas le plus fréquent : ils concernent 70-75 % des patients dans la plupart des séries ;
- **bas gradient/bas débit avec FEVG altérée :** Vmax < 4 m/s et gradient de pression moyen < 40 mmHg avec surface valvulaire aortique < 1 cm^2, FEVG < 50 % et volume d'éjection systolique (VES) indexé < 35 mL/m^2. Il s'agit d'une situation peu fréquente, représentant moins de 10 % des cas. L'échographie sous faible dose de dobutamine est utile afin d'évaluer la présence d'une réserve contractile ventriculaire gauche, définie par une augmentation du VES ≥ 20 % par rapport à l'état basal. En cas de réserve contractile ventriculaire gauche, on peut distinguer un RAC sévère (augmentation des gradients transvalvulaires aortiques sous dobutamine sans variation significative de la surface valvulaire, fig. 6.2) d'un RAC pseudo-sévère, défini par une augmentation de la surface valvulaire aortique > 1 cm^2 (idéalement ≥ 1,2 cm^2) sans augmentation significative du gradient transvalvulaire sous dobutamine. En l'absence de réserve contractile ventriculaire gauche, la sévérité de l'obstacle valvulaire aortique peut être quantifiée par le calcul du score calcique valvulaire aortique au scanner ;

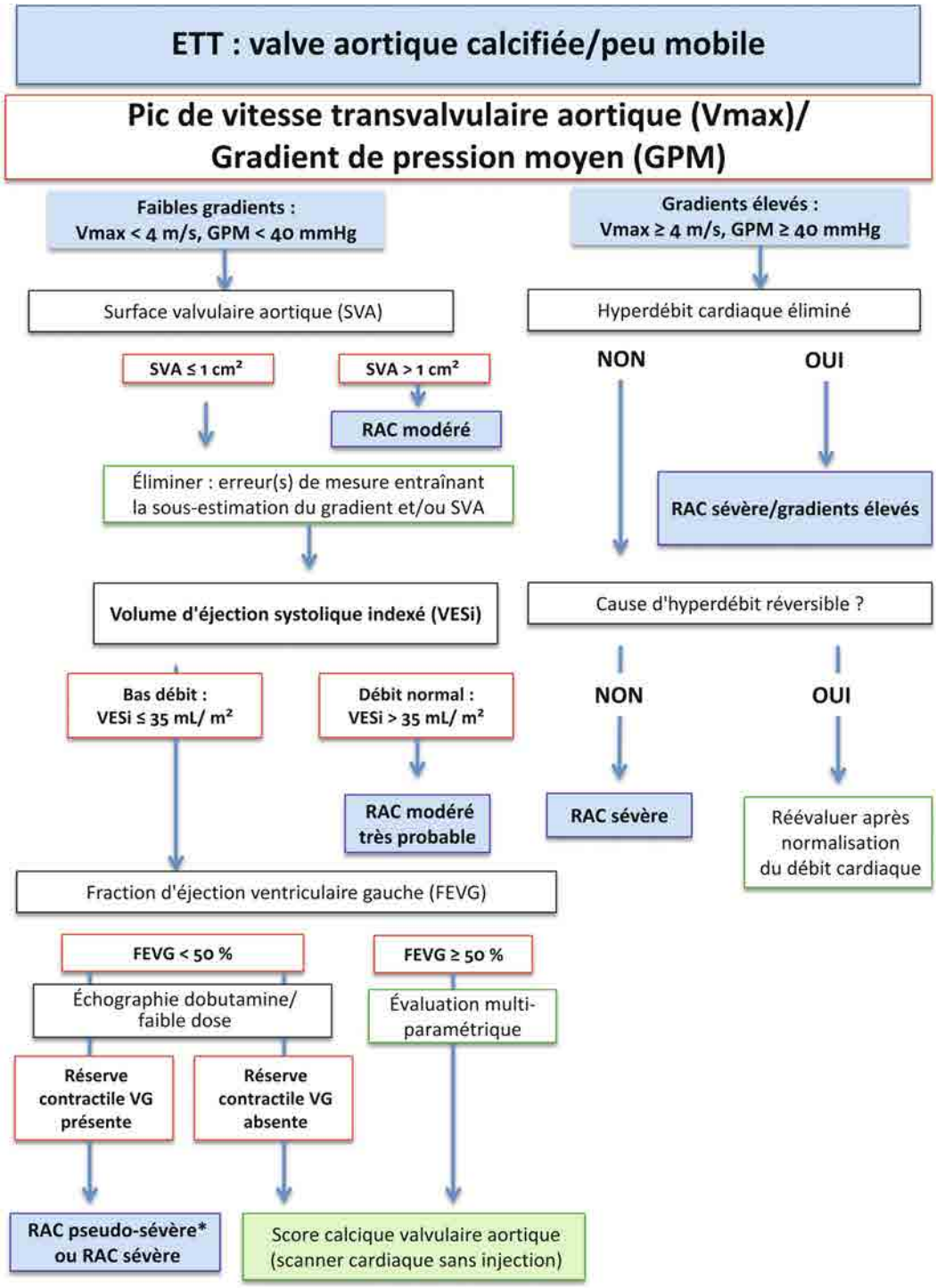


FIG. 6.1 Évaluation de la sévérité d'un rétrécissement aortique calcifié : intégration des différents paramètres cliniques et d'imagerie multimodalités.

* RAC pseudo-sévère défini par une surface valvulaire aortique > 1 cm^2 après augmentation du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche sous dobutamine. Adapté d'après [23].

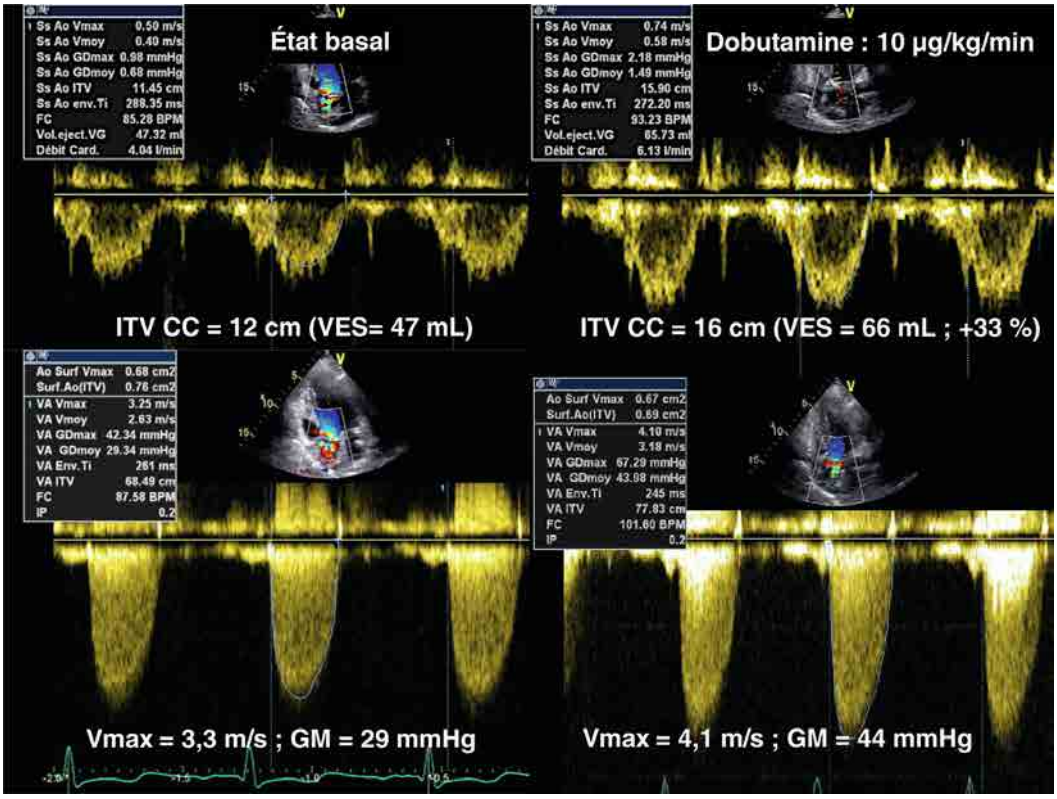


FIG. 6.2 Rétrécissement aortique bas gradients/bas débit avec fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée : échographie sous faible dose de dobutamine.
Augmentation du volume d'éjection systolique supérieure à 20 % sous dobutamine, définissant une réserve contractile ventriculaire gauche. Parallèlement, augmentation du pic de vitesse transvalvulaire (> 4 m/s) et du gradient moyen (> 40 mmHg) avec une surface valvulaire qui reste < 1 cm^2, définissant un rétrécissement aortique calcifié sévère.

- **bas gradient/bas débit avec FEVG préservée :** Vmax < 4 m/s et gradient de pression moyen < 40 mmHg avec surface valvulaire aortique < 1 cm^2, FEVG ≥ 50 % et VES indexé < 35 mL/m^2. Il s'agit d'une situation rare, représentant 5 à 10 % des cas selon les séries. C'est le cas le plus difficile pour évaluer la réelle sévérité du RAC, compte tenu de l'intrication fréquente avec l'HTA et l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée : il s'agit très souvent de patients âgés, majoritairement des femmes, avec une cavité ventriculaire gauche de petite taille, une nette hypertrophie pariétale et une fibrillation atriale fréquente. L'intégration de l'ensemble des données cliniques, d'échodoppler cardiaque et du calcul du score calcique valvulaire aortique (scanner cardiaque sans injection) permet généralement de conclure. De plus, les données pronostiques sur l'effet d'une intervention valvulaire aortique sont contradictoires [24, 25] ;
- **bas gradient/débit normal avec FEVG préservée :** Vmax < 4 m/s et gradient de pression moyen < 40 mmHg avec surface valvulaire aortique < 1 cm^2, FEVG ≥ 50 % et VES indexé ≥ 35 mL/m^2. Ce groupe représente 15 à 20 % des cas, dont le pronostic à moyen terme est invariablement favorable sous traitement médical. Sur le plan hémodynamique, la présence d'un RAC sévère avec faible gradient transvalvulaire est incompatible avec un débit cardiaque normal. En effet, seule la diminution du débit cardiaque (VES indexé) peut expliquer une diminution relative des gradients transvalvulaires malgré un obstacle valvulaire aortique significatif. De ce fait, un profil hémodynamique « bas gradient/débit normal » correspond pratiquement toujours à un RAC modéré, la plupart du temps du fait d'erreurs de mesure sur les paramètres de l'équation de continuité, en premier lieu le diamètre de l'anneau basal aortique ou l'ITV sous-aortique [26].

Autres examens complémentaires

ECG d'effort

Il est hautement recommandé chez tous les patients asymptomatiques et physiquement actifs porteurs d'un RAC sévère : il permet de quantifier l'adaptation cardiovasculaire à l'effort, de dépister les faux

asymptomatiques (jusqu'à 25 % des cas dans certaines séries) et de suivre les patients de manière longitudinale. D'après les recommandations actuelles, l'apparition de symptômes typiques pendant l'effort est une indication opératoire formelle (classe I) en cas de RAC sévère avec gradient transvalvulaire élevé [23]. Une chute de pression artérielle au-dessous du niveau de l'état basal est également une indication raisonnable (classe IIa), la montée insuffisante de la pression artérielle systolique à l'effort (augmentation < 20 mmHg) est une indication plus discutable [23].

Scanner cardiaque et aortique

Le scanner cardiaque sans injection permet de calculer le score calcique valvulaire aortique dont la valeur pronostique est actuellement démontrée [27]. Cet examen est très utile, notamment en cas de faible gradient transvalvulaire : un score calcique supérieur à 1 200 unités Agatston (UA) chez la femme ou supérieur à 2 000 UA chez l'homme est en faveur d'un RAC sévère [27]. L'angioscanner aortique est incontournable lorsqu'une prothèse transcathéter aortique (TAVI) est envisagée ou lors du bilan préopératoire en cas d'anévrisme aortique, afin d'obtenir des mesures précises de l'ensemble des diamètres aortiques, notamment en cas de bicuspidie (fig. 6.3).

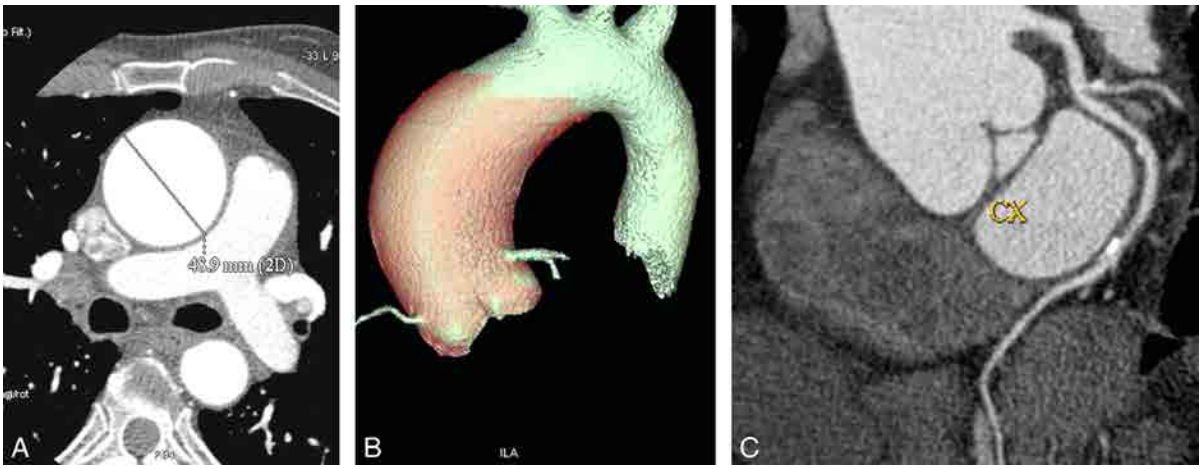


FIG. 6.3 Bilan préopératoire d'un rétrécissement aortique calcifié sévère sur bicuspidie : angioscanner de l'aorte thoracique et coroscanner.
A. Anévrisme de l'aorte tubulaire mesurée à 49 mm de diamètre maximal. B. Reconstruction tridimensionnelle de la crosse aortique. C. Coroscanner : reconstruction de l'artère circonflexe.

Échocardiographie de stress

En cas de RAC symptomatique avec faible gradient transvalvulaire et FEVG altérée, la valeur diagnostique et pronostique de l'échographie sous faible dose de dobutamine est aujourd'hui démontrée [28, 29]. D'après les recommandations actuelles, une intervention valvulaire est fortement recommandée (classe I) en cas de RAC sévère avec réserve contractile ventriculaire gauche sous dobutamine. L'absence de réserve contractile ventriculaire gauche est un puissant facteur pronostique de mortalité précoce après remplacement valvulaire aortique ou TAVI ; cependant, la plupart des patients survivant à la période postopératoire précoce tirent un bénéfice de l'intervention. Pour cette raison, l'intervention valvulaire (chirurgie ou TAVI, selon la décision collégiale de la *Heart Valve Team*) est également recommandée en l'absence de réserve contractile, notamment si le score calcique valvulaire aortique est en faveur d'un RAC sévère (classe IIa) [23]. En cas de RAC sévère et asymptomatique, les données sur la valeur pronostique de l'échographie d'effort sont peu nombreuses et contradictoires. De ce fait, cet examen n'est plus recommandé à titre systématique actuellement [23].

IRM cardiaque

Elle permet de mesurer la surface valvulaire aortique par planimétrie et les diamètres de l'aorte thoracique de manière fiable, quoique moins précise par rapport à l'angioscanner. Un autre intérêt de l'IRM est la détection et la quantification de la fibrose myocardique dont la valeur pronostique est largement démontrée, y compris en l'absence de maladie coronaire associée [30].

Peptides natriurétiques

La valeur pronostique du dosage plasmatique du peptide natriurétique de type B (BNP) est également démontrée, notamment rapporté aux valeurs normales en fonction de l'âge [31]. En cas de RAC sévère et asymptomatique, objectivé par un test d'effort normal et en l'absence de dysfonction systolique ventriculaire gauche, l'augmentation significative du taux de BNP plasmatique (> 3 fois la normale pour l'âge et le sexe), confirmée sur deux dosages successifs (sans facteur confondant), est une indication raisonnable de remplacement valvulaire chirurgical (classe IIa) [23].

Échographie transœsophagienne

L'échographie transœsophagienne (ETO) est un examen relativement invasif et potentiellement mal toléré chez les patients les plus âgés, idéalement réalisé sous une courte anesthésie générale. Les limites de la planimétrie valvulaire aortique en ETO sont bien connues, notamment en présence de calcifications valvulaires importantes ; le scanner cardiaque avec calcul du score calcique valvulaire semble mieux adapté dans ce cas, d'autant plus qu'il est non invasif et ne nécessite aucune injection de produit de contraste. Concernant le TAVI, le bilan pré-intervention repose majoritairement sur l'angioscanner cardiaque, aortique et iliofémoral et la plupart des équipes ont abandonné le monitoring ETO pendant la procédure. En revanche, le contrôle systématique par ETO peropératoire après remplacement valvulaire aortique chirurgical semble licite, notamment afin d'éliminer toute insuffisance aortique périprothétique.

Bilan préopératoire

Comme pour toute chirurgie valvulaire, le bilan préopératoire comporte un échodoppler artériel des troncs supra-aortiques (TSA), une recherche de foyer infectieux dentaires et ORL et des épreuves fonctionnelles respiratoires en cas de suspicion d'insuffisance respiratoire chronique. La coronarographie préopératoire doit être pratiquée en cas d'antécédent ou de suspicion de cardiopathie ischémique, de dysfonction systolique ventriculaire gauche, chez tous les hommes après 40 ans et chez les femmes après la ménopause ou en présence de facteurs de risque vasculaire [23]. Le cathétérisme cardiaque gauche avec franchissement valvulaire aortique est réservé aux rares cas de discordance entre la clinique et les données de l'échodoppler cardiaque compte tenu des risques inhérents, notamment d'embolie cérébrale. Lorsque l'indication opératoire repose essentiellement sur la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire de repos diagnostiquée à l'échodoppler cardiaque, la confirmation par un cathétérisme droit est nécessaire [23].

Bilan pré-TAVI

L'échodoppler artériel des TSA et de la recherche de foyer infectieux dentaire et ORL est également nécessaire. L'examen clé est l'angioscanner aortique, des TSA et des axes iliofémoraux, afin de mesurer les diamètres de l'anneau aortique, de la racine et de l'aorte tubulaire, la hauteur d'insertion des *ostia* coronaires par rapport à l'anneau aortique, les diamètres des artères iliaques et fémorales et la distribution des calcifications sur toute l'aorte et les axes iliofémoraux (fig. 6.4). L'étude des artères sous-clavières et carotides est effectuée en cas d'impossibilité d'implantation par voie fémorale. Compte tenu de l'âge moyen des patients candidats à un TAVI, la coronarographie est quasiment systématique, à l'exception des cas où l'ensemble du réseau coronaire a pu être visualisé de manière satisfaisante par le scanner.

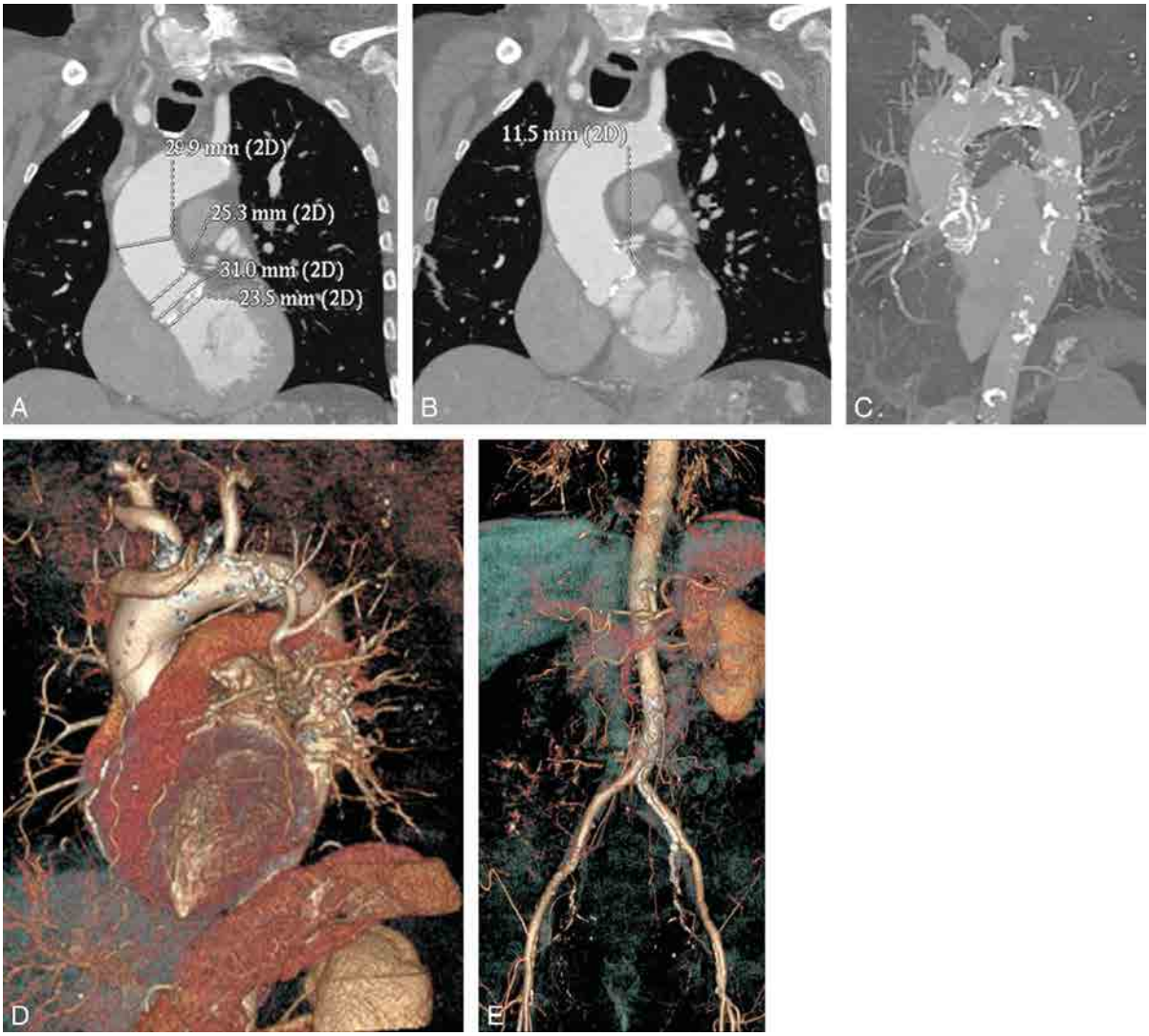


FIG. 6.4 Bilan d'imagerie avant TAVI : angioscanner de l'aorte thoracoabdominale et des axes iliofémoraux.
A. Diamètres de l'aorte initiale (anneau, racine, jonction sinotubulaire et portion ascendante). B. Hauteur d'implantation du tronc coronaire gauche. C, D. Reconstruction de l'ensemble de l'aorte thoracique en bidimensionnel (C) et tridimensionnel (D). E. Reconstruction des axes artériels iliofémoraux.

Traitements

Le développement rapide et les bons résultats à court terme du TAVI ne doivent pas faire oublier que le remplacement valvulaire chirurgical reste le traitement de référence du RAC, notamment pour les patients à faible risque opératoire. Quoi qu'il en soit, les interventions valvulaires aortiques doivent être réalisées dans un centre médicochirurgical expert disposant à la fois d'un service de chirurgie cardiaque et de cathétérisme interventionnel avec une collaboration multidisciplinaire structurée entre cardiologues cliniciens, cardiologues interventionnels, chirurgiens cardiaques, anesthésistes et toute autre spécialité requise en fonction du dossier du patient [23]. Le staff multidisciplinaire (*Heart Valve Team*) doit se réunir de manière formelle et régulière, pour une prise de décision individualisée pour chaque patient. L'ensemble des indications thérapeutiques est résumé la figure 6.5 [23].

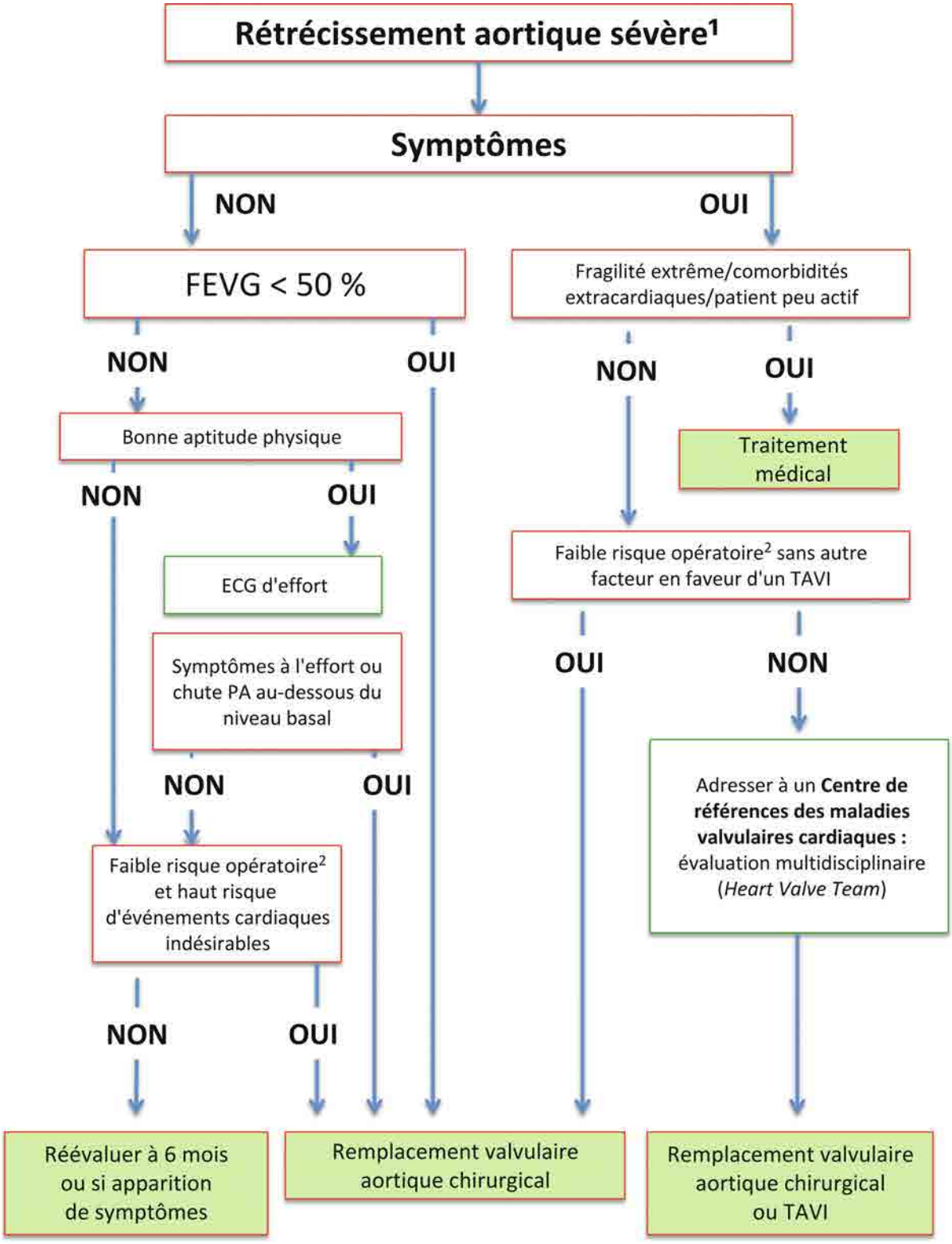


FIG. 6.5 Prise en charge thérapeutique d'un rétrécissement aortique calcifié sévère.

1. Définition d'un rétrécissement aortique calcifié sévère : *cf.* fig. 6.1. 2. Faible risque opératoire défini par un STS score ou EuroSCORE II < 4 % ou EuroSCORE logistique < 10 %.

Un remplacement valvulaire aortique chirurgical doit être envisagé (classe IIa/niveau C) en présence d'un seul ou plusieurs marqueurs de risque :

– Vmax > 5,5 m/s,

– valve aortique sévèrement calcifiée avec progression annuelle de Vmax > 0,3 m/s,

– élévation significative du taux de BNP plasmatique : supérieur à 3 fois le taux ajusté au sexe/âge du patient sans facteur confondant,
– hypertension artérielle pulmonaire de repos définie par une pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg, confirmée par cathétérisme cardiaque droit.
Adapté d'après [23].

Patients symptomatiques : quand intervenir ?

- En cas de RAC sévère avec gradient de pression transvalvulaire élevé (pic de vitesse > 4 m/s, gradient moyen > 40 mmHg) associé à des symptômes clairement liés au rétrécissement aortique, le pronostic spontané est médiocre avec une médiane de survie entre 2 et 5 ans en fonction des symptômes (dyspnée, angor et/ou lipothymies/syncopes d'effort). Dans ce cas, le bénéfice d'une intervention valvulaire ne fait aucun doute et cette intervention (chirurgie ou TAVI) doit être proposée dans les meilleurs délais (idéalement sous 30 jours) dans la plupart des cas. Les seules exceptions sont les patients dont l'espérance de vie est < 1 an du fait de comorbidités extracardiaques ou ceux qui ne pourront tirer aucun bénéfice du remplacement valvulaire aortique en raison d'une grande fragilité générale ou de comorbidités extracardiaques sévères, notamment respiratoires.
- En cas de RAC avec bas gradient/bas débit et FEVG altérée, si l'échographie dobutamine et/ou le score calcique valvulaire sont en faveur d'un RAC sévère, le bénéfice d'une intervention valvulaire est également très probable et elle doit être proposée sans délai.
- En cas de RAC avec bas gradient/bas débit et FEVG altérée, si l'échographie dobutamine et/ou le score calcique valvulaire sont en faveur d'un RAC pseudo-sévère (cardiomyopathie primitive ou séquelle d'infarctus du myocarde avec RAC modéré au second plan), le bénéfice d'une intervention valvulaire est très incertain et le traitement médical doit être envisagé de première intention [23]. En l'absence de réserve contractile VG sous dobutamine, si l'ensemble du dossier (notamment le score calcique) est en faveur d'un RAC sévère, une intervention valvulaire et probablement bénéfique à moyen terme malgré une mortalité précoce significativement plus élevée.
- Les rares cas de RAC avec bas gradient/bas débit et FEVG préservée sont les plus difficiles à prendre en charge, compte tenu des données publiées contradictoires sur le bénéfice d'une éventuelle intervention valvulaire. Si l'ensemble du bilan (clinique, échodoppler cardiaque, score calcique valvulaire ou tout autre examen pertinent) est en faveur d'un RAC sévère, une intervention valvulaire doit être envisagée [23].
- En cas de RAC avec bas gradient/débit normal avec FEVG préservée, l'ensemble des données cliniques et hémodynamiques doit être vérifié. En cas de confirmation d'un débit cardiaque normal, le RAC est modéré dans l'immense majorité des cas et aucune intervention valvulaire n'est justifiée.

Patients symptomatiques : chirurgie ou TAVI ?

D'après le registre nord-américain STS sur l'année 2015 (> 47 000 opérations), le remplacement valvulaire aortique chirurgical est associé à une mortalité opératoire de 2,1 %, (3,9 % en cas de pontage coronaire associé), un taux d'AVC permanent de 1,3 à 2,2 % et un taux d'insuffisance rénale entre 2 et 4 % [32]. D'après le même registre pour l'année 2015 (plus de 24 000 procédures), le TAVI est associé à une mortalité à 30 jours de 4,6 %, un taux d'AVC de 2 % avec 12 % d'implantation de pacemaker [33]. Au vu des études randomisées et des registres actuellement disponibles, les résultats comparés du TAVI et du remplacement valvulaire aortique chirurgical sont les suivants :

- chez les patients inopérables ayant un RAC sévère et symptomatique, le TAVI est clairement supérieur au traitement médical, y compris en tenant compte des valvuloplasties aortiques au ballon itératives ;
- chez les patients à risque opératoire élevé ou intermédiaire, les résultats du TAVI à moyen terme (mortalité globale et cardiovasculaire jusqu'à 2 ans) sont comparables à ceux du remplacement valvulaire chirurgical ; plusieurs études sont en faveur d'une supériorité du TAVI lorsqu'un abord artériel fémoral est possible [34] ;

- les complications vasculaires sévères, le taux d'implantation de pacemaker et la fréquence des fuites périprothétiques sont plus élevés après TAVI. Rappelons qu'une fuite périprothétique plus que modérée (grade > 2/4) augmente significativement la mortalité à moyen terme après TAVI [34] ;
- à l'opposé, le taux d'insuffisance rénale et de fibrillation atriale est plus élevé après remplacement valvulaire aortique chirurgical ;
- le taux d'accidents vasculaires cérébraux est strictement comparable (de l'ordre de 2 %) après remplacement valvulaire aortique chirurgical ou TAVI ;
- nous manquons actuellement de données sur la longévité des bioprothèses implantées par cathétérisme, notamment chez les patients de moins de 75 ans ;
- la bicuspidie est une contre-indication relative au TAVI compte tenu de moins bons résultats par rapport aux valves tricuspides (importance et asymétrie des calcifications valvulaires) et de l'incertitude sur la longévité des prothèses chez les patients les plus jeunes.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, le remplacement valvulaire aortique chirurgical reste la technique de référence pour les patients à faible risque opératoire (score de risque STS ou EuroSCORE II < 4 %), d'autant plus s'ils sont âgés de moins de 75 ans et si l'étiologie du RAC est une bicuspidie [23]. À l'opposé, le TAVI est recommandé chez les patients inopérables et pour ceux dont le risque opératoire est élevé, d'autant plus si leur âge est supérieur à 75 ans [23]. Rappelons que les patients doivent être idéalement pris en charge dans un centre expert multidisciplinaire disposant à la fois d'un service de chirurgie cardiaque et d'une unité de cathétérisme interventionnel avec une collaboration structurée entre les différentes équipes qui se réunissent régulièrement en staff multidisciplinaire (*Heart Valve Team*) [23]. Les différents paramètres pris en compte pour le choix de l'intervention sont détaillés dans le tableau 6.2.

Tableau 6.2

Éléments pris en compte par le staff multidisciplinaire (*Heart Valve Team*) pour le choix entre remplacement valvulaire chirurgical et TAVI pour les patients à risque opératoire élevé.

Caractéristiques cliniques/anatomiques/autres	En faveur du TAVI	En faveur de la chirurgie
STS/EuroSCORE II < 4 % (EuroSCORE logistique < 10 %)		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4 % (EuroSCORE logistique ≥ 10 %)	+	
Antécédent de chirurgie cardiaque (sternotomie)	+	
Fragilité générale	+	
Mobilité réduite/faible capacité à une réadaptation postopératoire	+	
Suspicion d'endocardite		+
Âge ≥ 75 ans	+	
Âge < 75 ans		+
Accès artériel fémoral possible pour le TAVI	+	
Accès fémoral impossible		+
Séquelles de radiothérapie médiastinale	+	
Aorte porcelaine	+	
Pontages coronaires sur le trajet de la voie d'abord par sternotomie	+	
Déformation thoracique/scoliose sévère	+	
Distance anneau basal aortique/insertion des coronaires < 9 mm		+
Tailles d'anneau aortique non disponibles pour un TAVI		+
Déformation/anévrisme de la racine ou aorte tubulaire		+
Bicuspidie/répartition asymétrique des calcifications valvulaires aortiques		+
Thrombus dans l'aorte/ventricule gauche		+
Indication de pontages coronaires		+
Valvulopathie mitrale ou tricuspide sévère		+
Hypertrophie septale avec indication de myectomie		+

Adapté d'après [23].

Patients asymptomatiques : chirurgie précoce ?

Le bénéfice d'un remplacement valvulaire précoce (préventif) en cas de RAC sévère asymptomatique et en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche n'est pas démontré actuellement. Les candidats potentiels à une intervention précoce sont des patients relativement jeunes (âge < 75 ans) dont le risque opératoire est faible et le risque d'événement cardiaque indésirable élevé. De ce fait, le TAVI n'a aucune place actuellement chez les patients asymptomatiques et ce paragraphe ne concerne que le remplacement valvulaire chirurgical [23].

Un remplacement valvulaire aortique chirurgical peut être envisagé en cas de RAC sévère et asymptomatique uniquement si le risque opératoire est faible (< 1 %) et le risque d'événements

cardiovasculaires indésirables élevé, notamment en présence d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG < 50 %) ou de symptômes cardiaques démasqués lors du test d'effort (indications de classe I) [23]. À un moindre degré, une chute de pression artérielle lors du test d'effort, des calcifications valvulaires importantes associées à un pic de vitesse transvalvulaire très élevé (> 5,5 m/s [23] ou 5 m/s [35]), une progression annuelle rapide du pic de vitesse transvalvulaire (> 0,3 m/s), un taux plasmatique de BNP supérieur à 3 fois la normale pour l'âge et le sexe confirmé lors de deux dosages successifs ou une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) au repos supérieure à 60 mmHg confirmée par cathétérisme peuvent inciter à une chirurgie précoce (classe IIa) [2]. Compte tenu du peu d'études disponibles dont les résultats sont contradictoires, il n'est pas recommandé de poser une indication opératoire au stade asymptomatique sur les seuls résultats de l'échographie d'effort [23].

Suivi sous traitement médical

En l'absence de symptôme ou de dysfonction systolique ventriculaire gauche, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve d'un quelconque bénéfice pour ralentir la progression d'un RAC ou éviter la survenue d'évènements cardiaques indésirables. Rappelons que plusieurs études randomisées n'ont démontré aucun bénéfice des statines sur la progression du rétrécissement aortique, ces médicaments ne doivent donc pas être prescrits pour cette seule indication. En cas de RAC sévère chez un patient ne pouvant pas bénéficier d'une intervention valvulaire, les traitements symptomatiques de l'insuffisance cardiaque et/ou de la fibrillation atriale sont indiqués. En cas de RAC sévère et asymptomatique, les patients doivent être réévalués idéalement tous les 6 mois par examen clinique, échocardiographie et éventuellement test d'effort ; ils doivent également être informés afin de consulter rapidement en cas d'apparition de symptômes sans attendre la consultation programmée.

Grossesse, chirurgie extracardiaque

Un RAC sévère et symptomatique est une contre-indication à la grossesse, avant laquelle il doit être traité. Il en est de même en cas de RAC sévère asymptomatique avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 50 %) ou en cas de mauvaise tolérance hémodynamique lors du test d'effort. D'une manière générale, un RAC sévère augmente considérablement le risque maternel et fœtal et l'accouchement par césarienne est recommandé, y compris en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche ou de mauvaise tolérance hémodynamique [36]. Lorsqu'une chirurgie extracardiaque à haut risque est programmée chez un patient qui présente un RAC sévère, un remplacement valvulaire aortique chirurgical préalable est indiqué si la chirurgie cardiaque est à faible risque. Si le risque chirurgical cardiaque est élevé, un TAVI ou une valvuloplastie aortique au ballon doit être envisagé. Une chirurgie extracardiaque dont le risque est faible à intermédiaire peut être programmée en cas de RAC sévère et asymptomatique.

Insuffisance aortique : du diagnostic au traitement

Christophe Tribouilloy, Yohann Bohbot

L'insuffisance aortique correspond à un défaut de coaptation des sigmoïdes aortiques en diastole à l'origine d'un reflux anormal de sang de l'aorte ascendante vers le ventricule gauche. Elle est associée à une dilatation de l'aorte thoracique ascendante dans environ 50 % des cas. L'insuffisance aortique chronique demeure longtemps asymptomatique alors que les formes aiguës sont classiquement symptomatiques et souvent mal tolérées. Les deux principales causes d'insuffisance aortique chronique dans les pays industrialisés sont les maladies touchant le tissu valvulaire aortique et/ou la géométrie de la racine aortique et les anomalies congénitales notamment la bicuspidie aortique. Dans les pays en voie de développement, le rhumatisme articulaire aigu reste la principale étiologie d'insuffisance aortique chronique. L'endocardite infectieuse est responsable de la majorité des insuffisances aortiques aiguës, les dissections aortiques et les traumatismes thoraciques étant des causes plus rares. L'échocardiographie est l'examen clé permettant de confirmer le diagnostic, d'évaluer la sévérité et le mécanisme de la fuite aortique mais aussi d'apprécier son retentissement ventriculaire gauche.

Physiopathologie

L'importance de l'insuffisance aortique augmente avec la taille de la déhiscence valvulaire, la différence des pressions diastoliques entre l'aorte et le ventricule gauche, et la durée de la diastole [37].

Insuffisance aortique chronique

Elle entraîne une surcharge volumétrique diastolique, à l'origine d'une dilatation progressive du ventricule gauche et d'une augmentation du volume d'éjection systolique. L'augmentation du travail cardiaque entraîne une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est longtemps conservée grâce à l'hypertrophie-dilatation du ventricule gauche qui normalise les contraintes diastoliques. Après plusieurs années d'évolution, survient une diminution de la FE, puis de la contractilité avec élévation de la pression télédiastolique, augmentation des diamètres du ventricule gauche et insuffisance ventriculaire gauche. L'augmentation du volume d'éjection aortique explique l'augmentation de la pression systolique intra-aortique et l'hyperpulsatilité artérielle. L'insuffisance aortique est à l'origine de la diminution de la pression artérielle diastolique et de l'élargissement de la différentielle tensionnelle. Il peut exister une insuffisance coronarienne fonctionnelle (artères coronaires normales) secondaire à l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène et à la chute de la pression aortique diastolique (fig. 6.6).

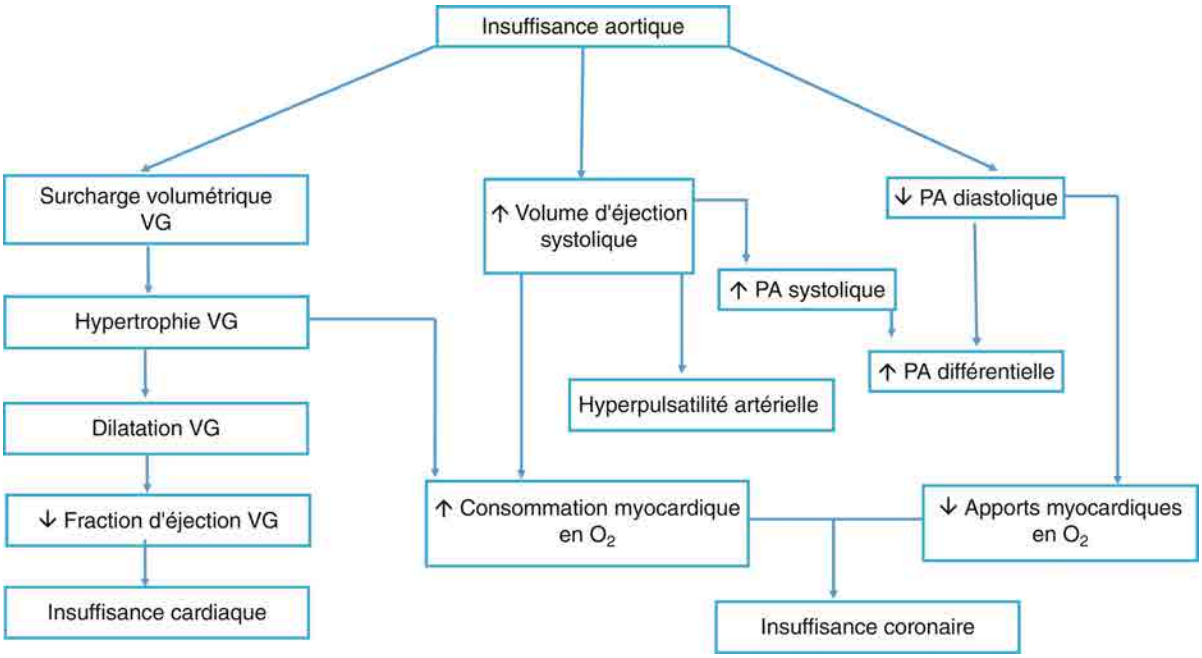


FIG. 6.6 Physiopathologie de l'insuffisance aortique.
O_2 : oxygène ; PA : pression artérielle ; VG : ventricule gauche.

Insuffisance aortique aiguë

Elle correspond à l'installation brutale de la régurgitation à l'origine d'une surcharge volumétrique et barométrique sur un ventricule gauche normal ou parfois dilaté par une valvulopathie préexistante. Cette insuffisance aortique s'intègre généralement dans un contexte d'endocardite aiguë, plus rarement d'une dissection aortique ou d'un traumatisme fermé du thorax. L'insuffisance ventriculaire gauche (IVG), quand l'insuffisance aortique aiguë est volumineuse, survient rapidement par augmentation franche de la pression télédiastolique du ventricule gauche malgré une tachycardie réactionnelle qui diminue le temps de régurgitation diastolique mais aussi le débit cardiaque.

Présentation clinique

Insuffisance aortique chronique

Interrogatoire

L'insuffisance aortique chronique volumineuse, longtemps bien tolérée, peut être responsable d'une dyspnée d'effort (principal symptôme), plus rarement de crises angineuses d'effort ou spontanées et de palpitations. L'insuffisance cardiaque apparaît tardivement [38].

Examen clinique

À l'auscultation, il existe un souffle diastolique, doux, aspiratif, mieux perçu en position assise, penché en avant, en expiration, aux 3e et 4e espaces intercostaux, le long du bord gauche du sternum. Le souffle est parfois mieux perçu au bord droit sternal. Un souffle systolique aortique d'accompagnement lié à la majoration du volume d'éjection aortique est fréquent au 2e espace intercostal droit, irradiant dans les vaisseaux du cou. Il peut aussi exister un galop protodiastolique (B3) en faveur d'une altération de la fonction ventriculaire gauche, un *pistol shot* mésosystolique (claquement du jet systolique vigoureux sur la paroi aortique calcifiée) et, à la pointe, un roulement protodiastolique de Foster et/ou télédiastolique de Flint (traduisant la gêne à l'ouverture du feuillet antérieur mitral provoquée par le jet d'insuffisance aortique).

À la palpation, le choc de pointe est dévié en dehors et surtout en bas, témoignant de la dilatation du ventricule gauche. Quand il est étalé et vigoureux, il réalise le classique choc en dôme. En cas d'insuffisance aortique importante, il existe des signes cliniques vasculaires périphériques : élargissement de la pression artérielle différentielle avec une minimale basse, une hyperpulsatilité artérielle avec des pouls amples et bondissants, une « danse » des artères du cou à l'inspection et un pouls capillaire [38]. La recherche d'une valvulopathie associée et de signes en faveur d'un syndrome de Marfan doit être systématique.

Insuffisance aortique aiguë

L'insuffisance aortique aiguë, quand elle est volumineuse, est rapidement mal tolérée. Elle se traduit par une IVG avec œdème aigu pulmonaire. Le souffle diastolique est souvent associé à un souffle systolique d'accompagnement et à un galop protodiastolique.

Électrocardiogramme

Il est le plus souvent normal dans l'insuffisance aortique aiguë (hormis une possible tachycardie réactionnelle ou une hypertrophie ventriculaire gauche préexistante) et dans l'insuffisance aortique chronique modérée à moyenne. Il n'est modifié que tardivement dans l'insuffisance aortique volumineuse, avec HVG initialement diastolique (augmentation de l'amplitude des QRS avec ondes T positives dans les dérivations latérales) (fig. 6.7), puis surcharge systolique avec inversion des ondes T en latéral.

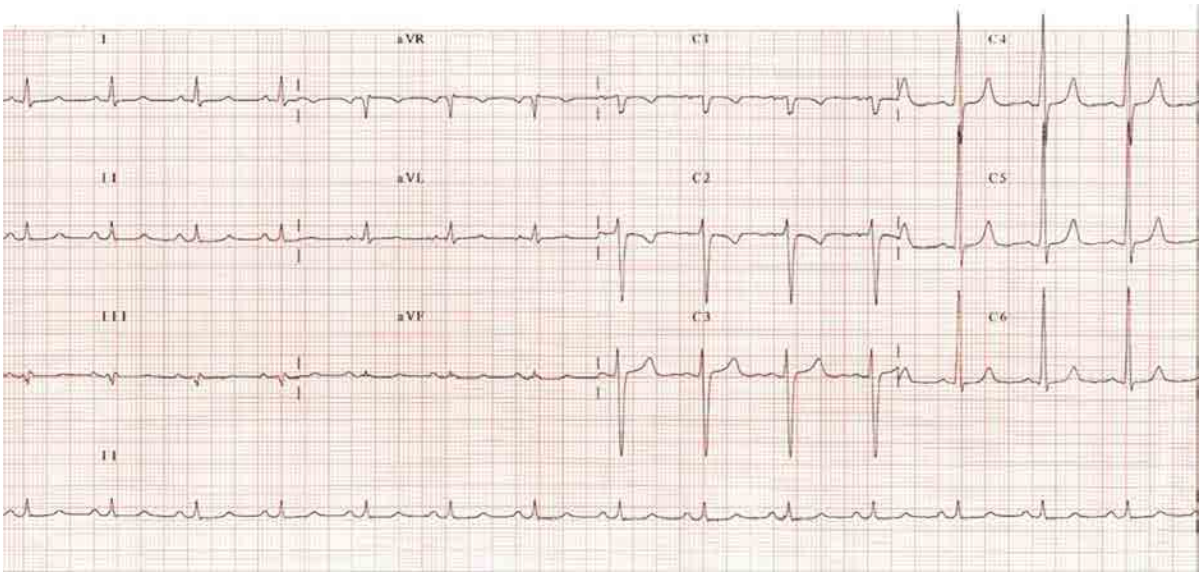


FIG. 6.7 **ECG dans une insuffisance aortique chronique sévère et ancienne : hypertrophie ventriculaire gauche de type diastolique.**

Radiographie de thorax

Elle peut être normale. La dilatation du ventricule gauche (saillie de l'arc inférieur gauche) avec cardiomégalie n'est présente, sur la radiographie de face, que dans l'insuffisance aortique volumineuse. L'arc supérieur droit est augmenté en cas de dilatation de l'aorte ascendante. Des signes de stase pulmonaire peuvent s'associer (fig. 6.8).

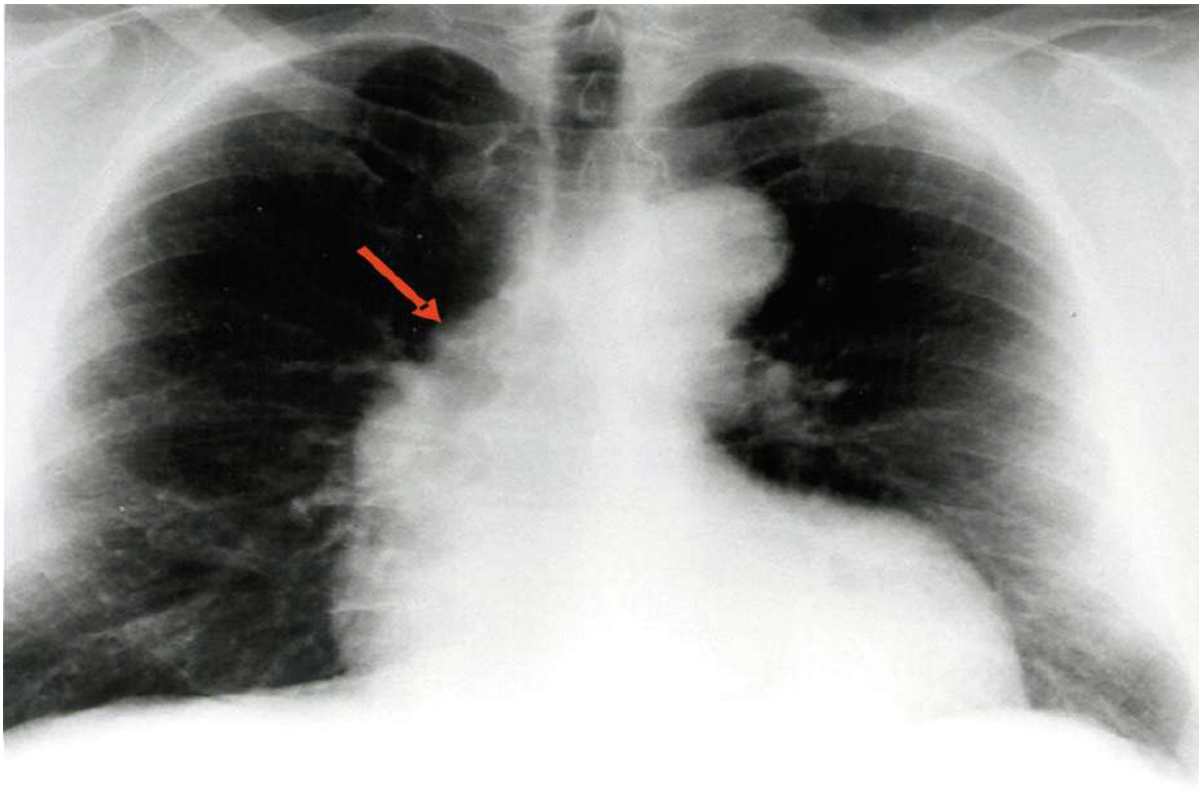


FIG. 6.8 **Radiographie de thorax de face d'un patient porteur d'une insuffisance aortique sévère dans le cadre d'une maladie annuloectasiante : cardiomégalie avec dilatation ventriculaire gauche et débord de l'arc supérieur droit.**

Échocardiographie

C'est l'examen complémentaire essentiel dans l'évaluation et la surveillance de l'insuffisance aortique. Elle confirme le diagnostic, quantifie la fuite, précise le plus souvent son étiologie et son mécanisme, évalue son retentissement sur le ventricule gauche et les pressions pulmonaires et permet de rechercher une dilatation de l'aorte ascendante et des lésions valvulaires associées [39].

On réalise une analyse morphologique de la valve aortique (nombre de sigmoïdes, remaniement valvulaire, présence de végétation, perforation valvulaire, prolapsus d'une sigmoïde, etc.). Les diamètres aortiques sont mesurés à différents niveaux : anneau aortique, sinus de Valsalva, jonction sinotubulaire, aorte tubulaire (manchon ascendant), crosse et aorte descendante, en diastole (fig. 6.9).

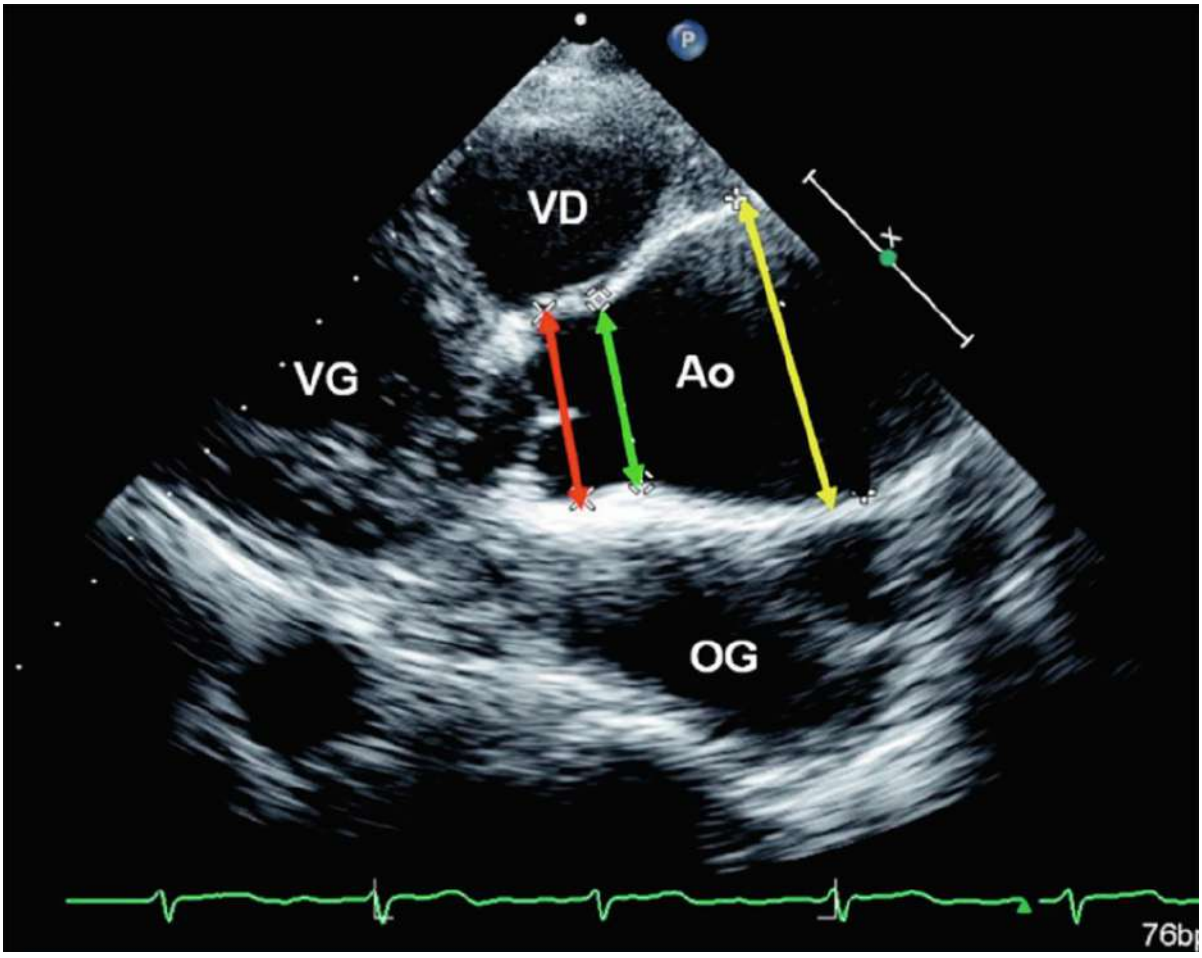


FIG. 6.9 Insuffisance aortique dystrophique avec dilatation de l'aorte ascendante prédominant au niveau du manchon ascendant.
Mesures de l'aorte ascendante en échocardiographie bidimensionnelle à différents niveaux ; sinus de Valsalva (rouge), jonction sinotubulaire (vert) et manchon ascendant (jaune).
Ao : aorte ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Le diagnostic est affirmé en doppler couleur (fig. 6.10), pulsé ou continu. Il est suggéré par des vibrations diastoliques sur le feuillet antérieur mitral ou le septum en mode TM (fluttering diastolique).

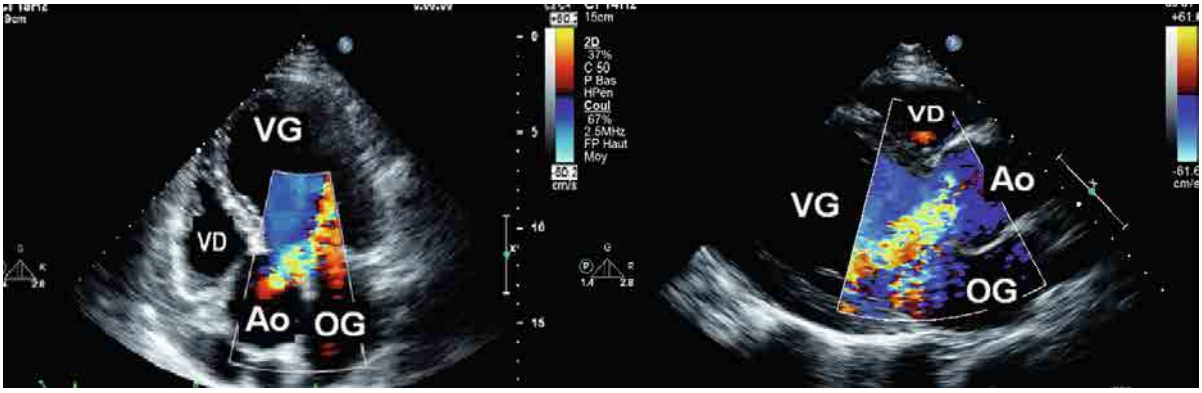


FIG. 6.10 Insuffisance aortique en échocardiographie doppler transthoracique couleur visualisée en coupe apicale 5 cavités (à gauche) et parasternale grande axe (à droite).
Le flux régurgitant est dirigé ici vers la valve mitrale. Ao : aorte ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Une surface de l'orifice de régurgitation supérieure à 30 mm^2 ou un volume régurgité par battement supérieur à 60 mL, un diamètre du jet à l'origine au niveau de la vena contracta supérieur à 6 mm et une vitesse télédiastolique dans l'isthme aortique supérieure à 20 cm/s sont en faveur d'une insuffisance aortique sévère de grade IV (tableau 6.3) [39, 40].

Tableau 6.3

Paramètres qualitatifs, semi-quantitatifs et quantitatifs permettant d'évaluer la sévérité d'une insuffisance aortique en échocardiographie selon les recommandations de l'*European Association of Cardiovascular Imaging* [40[1]].

Paramètres	Insuffisance aortique			
	Minime (grade I)	**Modérée à moyenne (grade II)**	**Moyenne à sévère (grade III)**	**Sévère (grade IV)**
Qualitatifs				
Morphologie de la valve	Normale/anormale	Normale/ anormale	Normale/ anormale	Anormale/large perte de coaptation/ prolapsus
Extension du jet couleur	Faible avec jet central	Intermédiaire	Intermédiaire	Large si jet central/ variable si jet excentré
Densité du signal doppler continu	Léger/incomplet	Dense	Dense	Dense
Inversion du flux diastolique dans l'aorte descendante	Bref, protodiastolique	Intermédiaire	Intermédiaire	Inversion holodiastolique/ vitesse télédiastolique > 20 cm/s
Semi-quantitatifs				
Diamètre de la vena contracta	< 3 mm	Intermédiaire	Intermédiaire	≥ 6 mm
Temps de demi-pression (PHT)	> 500 ms	Intermédiaire	Intermédiaire	< 200 ms
Quantitatifs				
Surface de l'orifice régurgitant (mm^2)	< 10	10-19	20-29	≥ 30
Volume régurgité par battement (mL)	< 30	30-44	45-59	≥ 60

On quantifie le degré de dilatation du ventricule gauche (mesure des diamètres et des volumes) et d'HVG en mode temps mouvement TM (ou bidimensionnel quand l'alignement TM n'est pas optimal). La pression artérielle pulmonaire systolique est habituellement estimée à partir de l'enregistrement doppler continu d'une fuite tricuspide.

L'échographie transœsophagienne est utile chez les patients peu échogènes par voie transthoracique, lorsqu'il existe une suspicion d'endocardite ou de dissection aortique, ou encore quand on discute une chirurgie valvulaire aortique réparatrice (plastie valvulaire aortique).

En présence d'une insuffisance aortique aiguë sévère, l'élévation brutale et importante des pressions diastoliques ventriculaires gauches se traduit par des signes échographiques et dopplers : une fermeture prématurée de la mitrale et une ouverture prématurée de la valve aortique en TM, un temps de demi-

pression du flux d'insuffisance aortique en doppler continu particulièrement court (souvent < 200 ms), une insuffisance mitrale diastolique et un flux mitral de profil restrictif [39, 40].

Autres examens diagnostiques

Exploration hémodynamique et angiographique – Coronarographie

La coronarographie est indiquée lorsqu'un remplacement valvulaire aortique est envisagé pour rechercher une coronaropathie associée qui peut nécessiter la réalisation d'une revascularisation par pontages, ou parfois par angioplastie-*stenting* réalisée avant la chirurgie. Selon les dernières recommandations, le scanner coronaire pourrait « remplacer » la coronarographie chez certains patients à bas risque coronaire [41]. L'angiographie sus-sigmoïdienne permet de rechercher un anévrisme de l'aorte thoracique et de quantifier l'insuffisance aortique en 4 grades selon l'extension et la tonalité du jet diastolique régurgitant dans le ventricule gauche. Compte tenu des progrès réalisés en matière d'échocardiographie, la réalisation d'un cathétérisme cardiaque gauche et droit pour la mesure invasive des pressions et le calcul du volume de régurgitation est aujourd'hui réservée aux cas difficiles ou en cas de discordance entre la clinique et les explorations non invasives.

Imagerie de coupe

L'IRM ou le scanner sont actuellement recommandés dans l'évaluation initiale (examen de référence) d'une insuffisance aortique pour étudier l'aorte ascendante chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan, d'une bicuspidie ou quand une dilatation significative de l'aorte ascendante est détectée par l'échocardiographie. Ces deux examens permettent de réaliser des mesures de diamètres aortiques fiables et reproductibles et de suivre ensuite de façon non invasive l'évolution de la dilatation aortique (fig. 6.11) [37, 41]. L'IRM a l'avantage de ne pas être irradiante et de permettre des mesures de volumes, masse et fraction d'éjection du ventricule gauche précises, ainsi qu'une quantification de l'insuffisance aortique par calcul du volume régurgité et de la fraction de régurgitation. La résolution spatiale du scanner permet, quand l'acquisition est couplée au cycle cardiaque, d'étudier la valve aortique et de préciser l'anatomie coronaire.

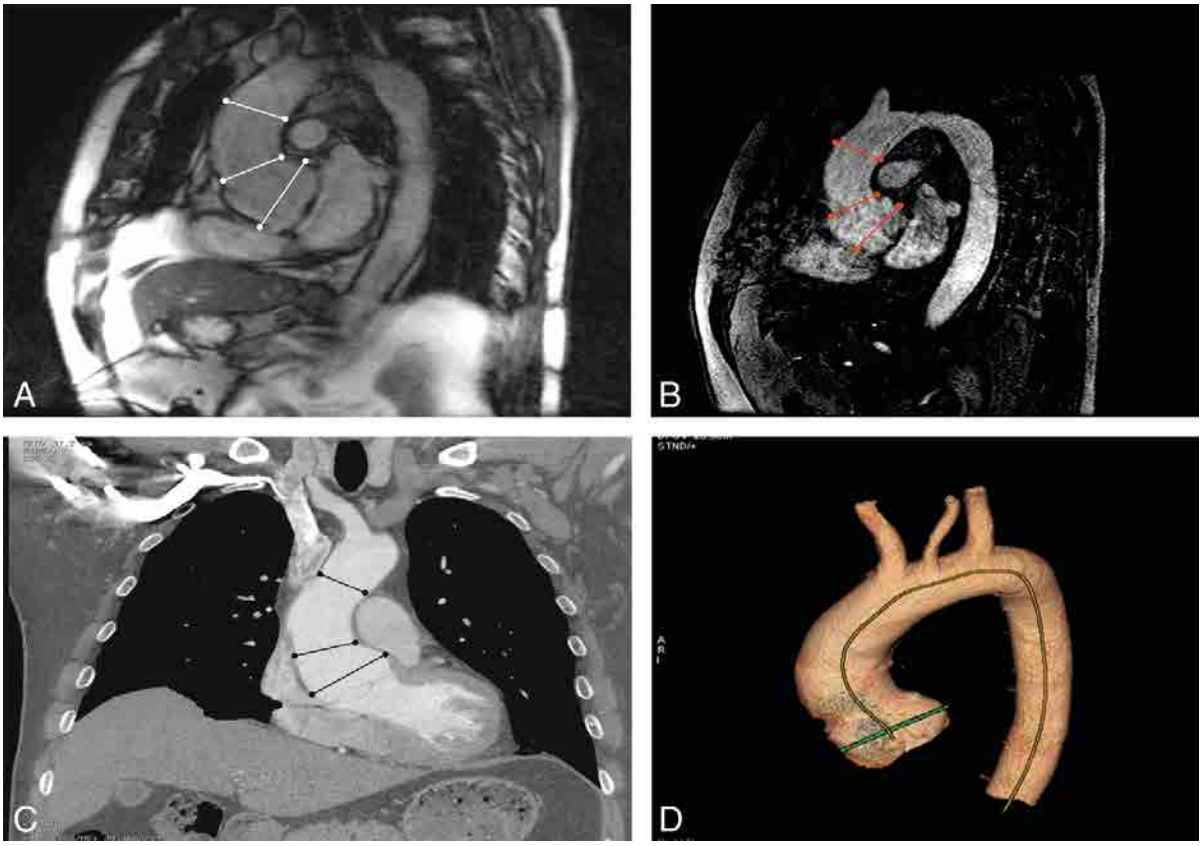


FIG. 6.11 Analyse de l'aorte thoracique chez un patient atteint d'une insuffisance aortique dystrophique avec dilatation de l'aorte ascendante.
A. Ciné-IRM, coupe sagittale. B. Angio-IRM, coupe sagittale. C. Scanner, coupe coronale . D. Rendu volumique. Mesures réalisées en A-C des différents diamètres utiles : sinus de Valsalva, jonction sinotubulaire et manchon ascendant.

Histoire naturelle, facteurs pronostiques

Insuffisance aortique chronique

L'insuffisance aortique chronique volumineuse sans dysfonction du ventricule gauche peut demeurer asymptomatique pendant de longues périodes, pouvant excéder 10 ans, sans dégradation de la fonction systolique, en particulier lors des atteintes rhumatismales [38, 42]. Le risque de mort subite en l'absence de symptômes est faible (< 0,2 % par an) [38] ; il existe alors surtout en présence d'une grande dilatation du ventricule gauche [43]. L'apparition des symptômes ou d'une dysfonction du ventricule gauche est un facteur prédictif d'évolution défavorable en l'absence de chirurgie. Sa fréquence est inférieure à 6 % par an (moyenne de 4,3 % par an) et le risque de dysfonction asymptomatique du ventricule gauche est de 1,3 % par an [42].

Chez les patients asymptomatiques, l'âge, la chute de la FE et/ou l'augmentation des diamètres ou volumes télésystoliques du ventricule gauche au cours du suivi sont des facteurs pronostiques péjoratifs [42, 44]. Pour Bonow et al., le risque de survenue d'un décès, de symptômes ou d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche est extrêmement faible pour un diamètre télésystolique (DTS) inférieur à 40 mm (0 % par an) et bas pour un DTD inférieur à 70 mm (2 % par an), alors qu'il est élevé quand il excède respectivement 50 mm (19 % par an) et 70 mm (10 % par an) [45]. Il faut cependant indexer les diamètres du ventricule gauche à la surface corporelle chez les patients de petite surface corporelle [44]. Le DTS indexé serait un facteur pronostique plus puissant que le diamètre non indexé : en l'absence de chirurgie, le taux de mortalité annuel est significativement plus élevé quand ce dernier dépasse 25 mm/m^2 (7,8 *vs* 1,6 % par an) [44].

Les patients asymptomatiques avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, en l'absence de chirurgie, deviennent habituellement rapidement symptomatiques : l'incidence de survenue des symptômes est en

effet estimée à plus de 25 % par an [45]. Le taux annuel de mortalité sous suivi médical est significativement plus élevé quand la FE est diminuée (5,8 % par an quand la FE < 55 % *vs* 2 % par an quand elle est ≥ 55 %) [40]. En outre, c'est plus l'ancienneté de la dysfonction ventriculaire gauche que la dysfonction elle-même qui a une valeur pronostique et qui conditionne la faculté de récupération, après chirurgie, d'une fonction normale du ventricule gauche. Ainsi, une diminution de la FE au repos conduit à discuter la chirurgie.

Dès l'apparition des symptômes, le pronostic devient plus sévère à moyen ou court terme, même si la FE est conservée : la survie moyenne est classiquement de 3 à 5 ans après l'apparition de l'angor, de 2 à 3 ans après les premiers signes d'insuffisance ventriculaire gauche, et inférieure à 1 an en cas d'insuffisance cardiaque globale [38]. On propose alors une intervention systématique en l'absence de contre-indication opératoire, même si la dysfonction ventriculaire gauche est sévère et le ventricule gauche très dilaté.

Insuffisance aortique avec dilatation anévrismale de l'aorte ascendante

Les insuffisances aortiques dystrophiques associées à une dilatation de l'aorte ascendante que l'on rencontre dans le syndrome de Marfan et les autres maladies du tissu élastique, la maladie annuloectasiante et les bicuspidies sont exposées à un risque de dissection aortique [46]. Ce risque est d'autant plus important que l'aorte est dilatée. Ces dissections et ruptures aortiques surviennent le plus souvent lorsque le diamètre aortique dépasse 60 mm, mais aussi pour des diamètres compris entre 50 et 60 mm ou, plus rarement, inférieurs à 50 mm.

- En présence d'un syndrome de Marfan, où le risque de dissection est particulièrement important, les recommandations européennes les plus récentes retiennent l'indication d'une chirurgie « prophylactique » de la dissection aortique quand le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 50 mm [41] ou 45 mm en cas de facteurs de risque vasculaire associés (tableau 6.4) ou de mutation TGFBR1 ou TGFBR2.
- La chirurgie est indiquée dans les bicuspidies avec facteurs de risque vasculaire ou coarctation quand le diamètre maximal aortique est supérieur ou égal à 50 mm (tableau 6.4).
- Dans les autres cas, la valeur seuil recommandée pour intervenir est de 55 mm (tableau 6.4) [41].

Tableau 6.4

Indication de chirurgie en cas d'insuffisance aortique (quelle que soit la sévérité) associée à une dilatation anévrismale de l'aorte [41].

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Syndromes de Marfan quand le diamètre maximal aortique est ≥ 50 mm	I	C
Syndromes de Marfan avec facteurs de risque vasculaire* ou avec mutation TGFBR1 ou TGFBR2 quand le diamètre maximal aortique est ≥ 45 mm	IIa	C
Bicuspidies avec facteurs de risques vasculaires* ou coarctation quand le diamètre maximal aortique est ≥ 50 mm	IIa	C
Tous les autres cas quand le diamètre maximal aortique est ≥ 55 mm	IIa	C

* Histoire familiale de dissection aortique ou personnelle de dissection vasculaire, insuffisance aortique sévère ou insuffisance mitrale sévère, désir de grossesse, hypertension artérielle et/ou augmentation > 3 mm par an d'un diamètre aortique sur des mesures répétées utilisant la même technique d'imagerie de coupe, effectuées au même niveau de l'aorte, et confirmées par une autre technique d'imagerie.

Ce risque de complications pariétales aortiques semble surtout plus élevé lorsque le diamètre aortique augmente rapidement au cours du suivi ou en présence d'une histoire familiale de dissection aortique [42]. Ainsi, la dilatation de l'aorte ascendante et sa vitesse de progression peuvent conduire à opérer un patient asymptomatique, quels que soient la sévérité de l'insuffisance aortique et le degré de retentissement sur le ventricule gauche. Si la tolérance hémodynamique de l'insuffisance aortique est habituellement bonne pendant la grossesse, les femmes atteintes d'un syndrome de Marfan sont jugées exposées à un risque de dissection dès que le diamètre de la racine aortique dépasse 40 mm. La grossesse est alors déconseillée dans ce contexte et une chirurgie aortique « prophylactique » discutée en cas de désir de grossesse [42].

Traitement

Le traitement curatif de l'insuffisance aortique est aujourd'hui chirurgical, mais toutes les insuffisances aortiques ne doivent pas être opérées.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical consiste aujourd'hui le plus souvent en un remplacement valvulaire aortique (RVA) par prothèse mécanique ou biologique. Dans certains centres experts et dans les cas anatomiquement favorables, on propose des techniques de plastie aortique permettant de conserver la valve native en réparant ses anomalies de manière fonctionnelle (plicature des commissures, resuspension des cuspides, résections triangulaires, etc.). Ces interventions sont séduisantes car elles évitent la mise en place d'une prothèse valvulaire, avec de bons résultats à long terme. En l'absence de dilatation de l'aorte ascendante, la chirurgie valvulaire n'est envisagée, sauf cas particuliers, que si l'insuffisance aortique est sévère. Les patients avec insuffisance aortique modérée *a priori* ne sont pas candidats à la chirurgie, et la présence d'une symptomatologie fonctionnelle ou d'une dysfonction ventriculaire gauche conduit à rechercher dans ce cas une cardiopathie associée ou une autre cause à la dyspnée. La mortalité opératoire du RVA est inférieure à 3 % dans les centres experts [38]. Chez les patients asymptomatiques, ce risque est plus faible (< 1,5 %) alors qu'il est plus élevé quand la FEVG est abaissée (14 % en cas de FE < 35 %, 6,7 % en cas de FE comprise entre 35 et 50 % et 3,7 % pour une FE ≥ 50 %) [38]. L'amélioration de l'état fonctionnel et de la fonction du ventricule gauche est habituelle après RVA. Les résultats à distance sont actuellement excellents, avec des survies à 5 ans comprises entre 83 et 90 %, atteignant 75 % à 10 ans, probablement en raison d'indications chirurgicales plus précoces chez des patients moins symptomatiques sans dysfonction sévère ventriculaire gauche. Ainsi, il ne faut pas attendre l'installation d'une symptomatologie sévère : la survie postopératoire à 10 ans des patients en classes I-II de la *New York Heart Association* (NYHA) en préopératoire est de 78 % et de 45 % pour les classes III-IV [43].

En cas de dilatation aortique associée, on propose un remplacement combiné de la valve aortique et de l'aorte ascendante avec réimplantation des coronaires (intervention de Bentall) ou, si le mécanisme de la fuite est uniquement lié à la dilatation aortique et si la valve est saine, un remplacement de l'aorte ascendante avec conservation de la valve aortique (interventions de Tirone-David, Yacoub et apparentées). Cette chirurgie « prophylactique » de la dissection a permis une amélioration considérable du pronostic. La mortalité opératoire dans les séries récentes est faible (< 2 %), et la survie à distance excellente, alors que la mortalité opératoire est très lourde, multipliée par 8 ou 10 au stade aigu d'une complication pariétale aortique [38].

Traitement médical

Traitement vasodilatateur

Les traitements vasodilatateurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou dihydropyridine) ne doivent pas aujourd'hui être prescrits chez les patients non opérés asymptomatiques pour essayer de « préserver » le ventricule gauche dans les insuffisances aortiques sévères et ainsi retarder les indications chirurgicales. En revanche, ils trouvent leur place, en présence d'une hypertension artérielle associée, chez les patients symptomatiques et/ou avec dysfonction ventriculaire gauche qui ne peuvent être opérés en raison de comorbidités majeures et après remplacement valvulaire aortique quand il persiste une dysfonction ventriculaire gauche.

Traitement bêtabloquant

Les bêtabloquants doivent être systématiquement utilisés quand l'insuffisance aortique n'est pas sévère pour prévenir la dissection aortique dans le syndrome de Marfan : ils ralentissent la progression de la dilatation de la racine aortique et réduisent le risque de survenue d'événements cardiovasculaires (dissection, chirurgie, etc.) [42]. Ils sont également recommandés dans cette pathologie après la chirurgie pour prévenir les récidives de dissection. Dans l'insuffisance aortique isolée, ils ne sont pas préconisés car, en allongeant la durée de la diastole, ils peuvent majorer le volume régurgité.

Prévention de l'endocardite infectieuse

La prévention de l'endocardite infectieuse par antibioprophylaxie n'est plus recommandée dans l'insuffisance aortique sur valve native. Elle est désormais réservée aux patients porteurs de cardiopathies congénitales non opérées, aux patients avec antécédents d'endocardite et aux patients porteurs de prothèses

valvulaires. Cependant, l'éducation des patients, en particulier les mesures préventives (conseils d'hygiène générale et surtout buccodentaire), doit être systématique.

Indications opératoires

Elles reposent sur la symptomatologie fonctionnelle, les dimensions, la FEVG et le diamètre de l'aorte ascendante (fig. 6.12) [38, 41, 42]. L'âge et les comorbidités, qui conditionnent le risque opératoire, sont aussi des éléments essentiels à considérer. On n'hésite pas à répéter un examen, en particulier l'échocardiographie, avant de retenir une indication chirurgicale.

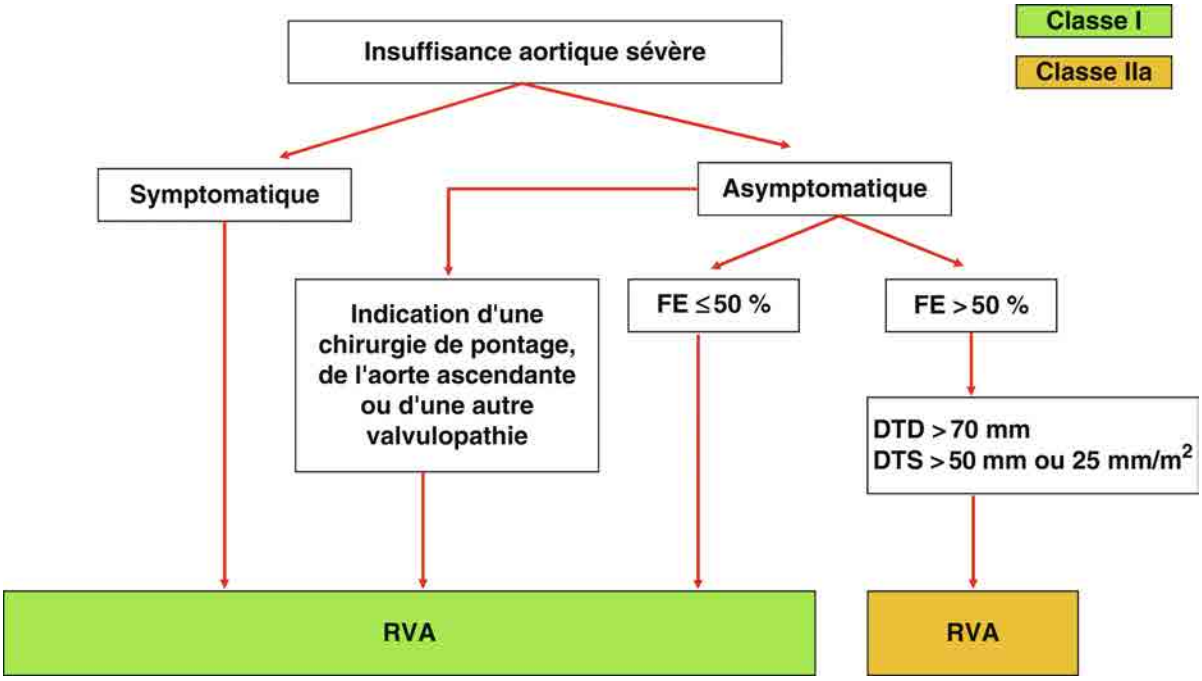


FIG. 6.12 Indications de chirurgie valvulaire dans l'insuffisance aortique selon les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie.
DTD : diamètre télédiastolique ; DTS : diamètre télésystolique ; FE : fraction d'éjection ; RVA : remplacement valvulaire aortique.

Deux situations sont schématiquement distinguées [41] :

- l'insuffisance aortique chronique sévère sans dilatation de l'aorte ascendante :
  - la chirurgie est recommandée dès l'apparition de symptômes, même modérés ou transitoires (classe I, niveau de preuve B),
  - chez les patients asymptomatiques, la chirurgie est aussi recommandée si la fraction d'éjection est ≤ 50 % (classe I, niveau de preuve B), si une chirurgie de pontage, de l'aorte ascendante ou sur une autre valve est indiquée (classe I, niveau de preuve C),
  - elle est conseillée (classe IIa, niveau de preuve B) quand la FE est encore > 50 %, mais avec un diamètre télédiastolique du VG est > 70 mm et/ou un DTS > 50 mm (> 25 mm/m^2 chez les patients de petite surface corporelle) (*cf.* fig. 6.12),
  - quand la chirurgie valvulaire est indiquée, un remplacement de l'aorte ascendante associé est proposé si les diamètres aortiques sont > 45 mm (classe IIa, niveau de preuve C) ;
- l'insuffisance aortique avec dilatation anévrysmale de l'aorte ascendante : la chirurgie « préventive » de l'aorte ascendante est recommandée, quelle que soit la sévérité de l'insuffisance aortique quand le diamètre de l'aorte ascendante excède 55 mm, quel que soit le site de mesure (classe IIa, niveau de preuve C). Ces seuils sont plus bas en cas syndrome de Marfan ou de bicuspidie avec des facteurs de risques vasculaires (*cf.* tableau 6.4).

Modalités de surveillance en l'absence d'indication d'intervention

En l'absence de symptomatologie fonctionnelle, les patients avec insuffisance aortique modérée ou moyenne doivent être suivis cliniquement et par échocardiographie tous les 2 ou 3 ans. En présence d'une insuffisance aortique sévère asymptomatique, ce suivi est recommandé tous les 6 mois ou tous les ans, selon le degré du retentissement sur le ventricule gauche et le diamètre de l'aorte ascendante [41]. Le scanner et surtout l'IRM sont utiles pour surveiller l'évolution de la dilatation de l'aorte ascendante, en particulier quand les mesures par échocardiographie sont peu reproductibles.

Insuffisance mitrale : du diagnostic au traitement

Insuffisance mitrale organique

Bertrand Cormier, Mauro Romano

La fuite mitrale est la valvulopathie la plus fréquente chez l'adulte, avec une prévalence se majorant au fil de l'âge pour être proche de 10 % au-delà de 75 ans. Elle est caractérisée par le reflux du sang ventriculaire gauche vers l'oreillette gauche en systole, en rapport avec un défaut d'étanchéité de la valve.

On différencie les insuffisances mitrales organiques ou primitives en rapport avec une anomalie structurelle de l'appareil mitral (valve et/ou appareil sous-valvulaire), des insuffisances mitrales secondaires en rapport avec un remodelage du ventricule gauche, sans anomalie de la valve. L'insuffisance mitrale primitive est la seconde indication la plus fréquente de chirurgie en Europe après le rétrécissement aortique. L'amélioration des méthodes d'imagerie multimodalités, des techniques chirurgicales mais aussi percutanées, a transformé la prise en charge de ces fuites. Malgré une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'insuffisance mitrale et la publication de recommandations visant à optimiser les indications thérapeutiques [47-49], des zones d'ombre persistent, expliquant certaines divergences des recommandations internationales et également l'importance d'une réflexion globale multidisciplinaire (*Heart Team Valve*) pour optimiser la prise en charge des patients.

Anatomie de l'appareil mitral

L'appareil mitral est un ensemble anatomique complexe composé de l'anneau, du voile mitral et d'un appareil sous-valvulaire.

Anneau mitral

L'anneau mitral est constitué de fibres conjonctives particulièrement denses dans la partie antérieure au niveau des trigones fibreux droits et gauches, alors que la partie postérieure, qui donne insertion à la valve postérieure, est relativement pauvre en tissu collagène et donc moins résistante aux tensions pariétales. Les études anatomiques et expérimentales ont permis de préciser la forme en selle de cheval de l'anneau dont les points les plus hauts sont situés au niveau des portions antérieure et postérieure. La contraction de l'anneau n'est pas homogène et se fait principalement au niveau de sa portion musculaire adjacente aux parois latérale et septale du ventricule gauche. À l'inverse, la portion ventrale située à la jonction aortomitrale et au niveau des trigones fibreux reste akinétique. La forme de l'anneau est globalement circulaire en diastole, elliptique en systole, avec une réduction de surface d'environ 25 % pour un anneau normal. Cette contraction systolique participe activement à la continence de la valve.

Voile mitral

Le voile mitral s'insère sur toute la circonférence de l'anneau. Le bord libre présente deux indentations constituées par les commissures antérolatérale et postéromédiane, qui délimitent la valve antérieure et la valve postérieure. Chaque valve comporte une zone proximale lisse, contenant une matrice collagène et une zone distale rugueuse sur laquelle s'insèrent des cordages tendineux. La coaptation valvulaire se fait au niveau de la zone rugueuse, la hauteur de cette coaptation étant d'environ 8 mm en échographie. La surface de l'orifice mitral en diastole est de l'ordre de 7 cm^2 et la circonférence de 95 mm. La valve mitrale antérieure est en continuité avec les sigmoïdes coronaire gauche et non coronaire. Le plan de la valve mitrale

forme un angle à 120° avec celui de la valve aortique, optimum pour le remplissage ventriculaire gauche. Un angle plus réduit peut entraîner une aspiration de la valve mitrale dans la chambre de chasse par effet Venturi avec un risque d'obstacle éjectionnel dynamique (SAM : *Systolic Anterior Motion*). Le bord libre de la valve postérieure présente deux indentations qui permettent d'identifier trois segments numérotés de 1 à 3, de la commissure antéroexterne à la commissure postéro-interne. La portion médiane est plus large que les portions commissurales plus étroites. Par analogie, le feuillet antérieur est également divisé en trois segments.

Appareil sous-valvulaire

L'appareil sous-valvulaire (ASV) est constitué des muscles papillaires antérolatéral et postéromédian plus volumineux, sur lesquels s'insèrent les cordages que l'on classe selon leur site d'insertion en cordages commissuraux, cordages de la valve antérieure et cordages de la valve postérieure. La continence de la valve mitrale dépend de l'intégrité de chacun de ces composants, mais également de leur coordination, notamment avec la paroi ventriculaire. La contraction des muscles papillaires en systole contribue à la mise en tension des cordages alors que l'anneau se rapproche de l'apex. La fermeture valvulaire est complétée par la pression ventriculaire qui s'exerce sur les feuillets, l'étanchéité de la valve dépendant de leur surface de coaptation. La ligne de coaptation est située légèrement en aval du plan de l'anneau.

L'insuffisance mitrale primitive peut résulter de la dysfonction isolée ou plus souvent conjointe des constituants que nous venons de détailler. La classification fonctionnelle la plus usitée est celle décrite par Carpentier qui repose sur l'analyse de la cinétique valvulaire (tableau 6.5). Ces mécanismes sont habituellement combinés, notamment dans les formes évoluées de la valvulopathie.

Tableau 6.5

Classification de Carpentier des insuffisances mitrales.

Type I	Mouvements valvulaires normaux		
Type II	Mouvements valvulaires exagérés (prolapsus)		
Type III	Restriction de cinétique valvulaire	IIIa	Restriction de cinétique à la fois systolique et diastolique observée dans les atteintes organiques de la valve et/ou de l'appareil sous-valvulaire
		IIIb	Restriction de cinétique systolique habituellement fonctionnelle secondaire au remodelage ventriculaire gauche

Étiologies

Insuffisance mitrale dégénérative

Les lésions dégénératives sont actuellement la première cause d'insuffisance mitrale chirurgicale dans les pays industrialisés. Le terme de prolapsus utilisé dans les pays anglo-saxons a été initialement décrit au milieu des années soixante sur des anomalies stéthacoustiques associant un click mésosystolique et un souffle télésystolique correspondant en angiographie, puis en échocardiographie, à la protrusion de la valve mitrale dans l'oreillette gauche. Des prévalences de l'ordre de 50 % ont pu être publiées sur des critères échographiques TM non spécifiques.

Avec les critères actuels (mouvement systolique postérieur de la valve vers l'oreillette > 2 mm en échographie 2D), la prévalence, quoique plus basse, reste élevée, de l'ordre de 2,5 % dans la population générale. En Europe, le terme de ballonnisation est utilisé lorsque le corps valvulaire passe en arrière du plan de l'anneau avec conservation d'un point de coaptation normal (fig. 6.13), alors que le prolapsus est défini comme le déplacement systolique postérieur de la totalité du feuillet, y compris du bord libre, qu'il persiste ou non une coaptation (vidéos e.6.1 et e.6.2 ; fig. 6.14). Les fuites mitrales qui en résultent sont de sévérité variable et correspondent à un type II de Carpentier.

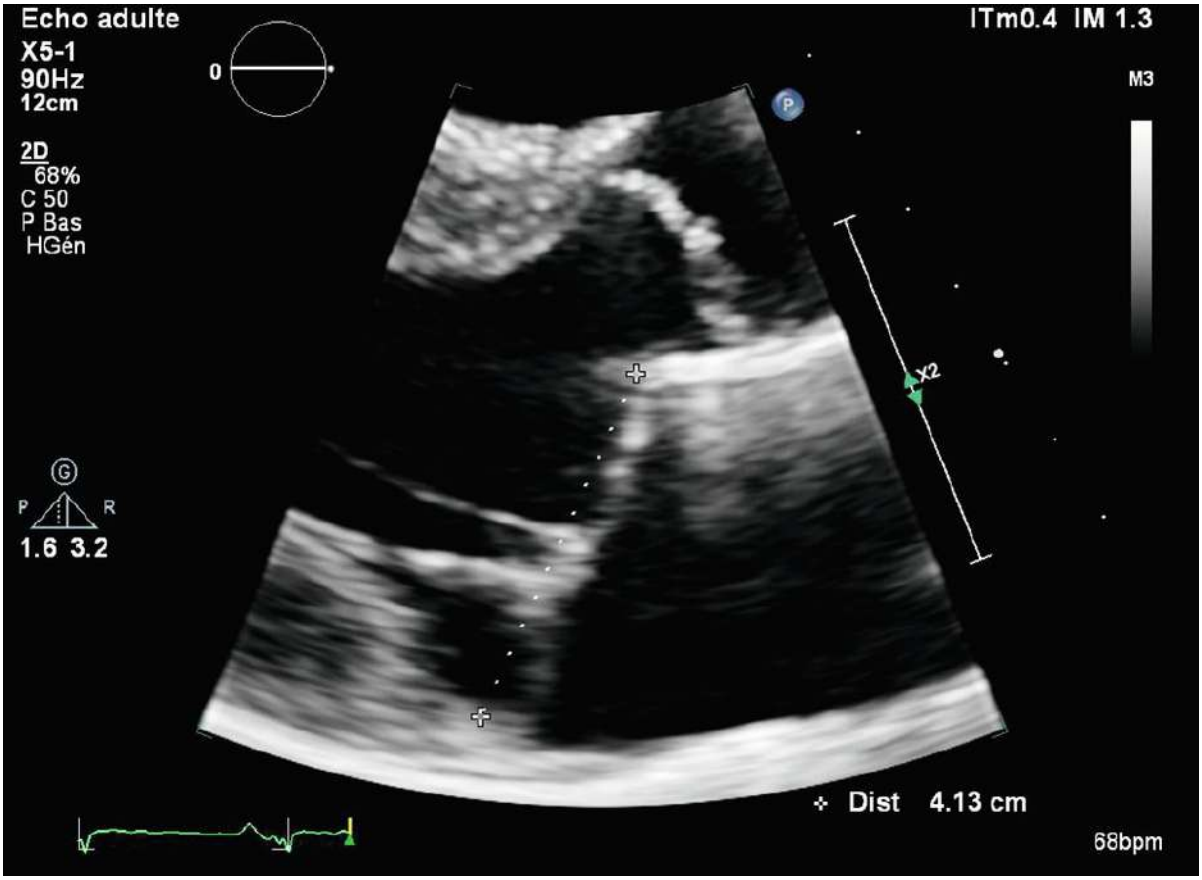
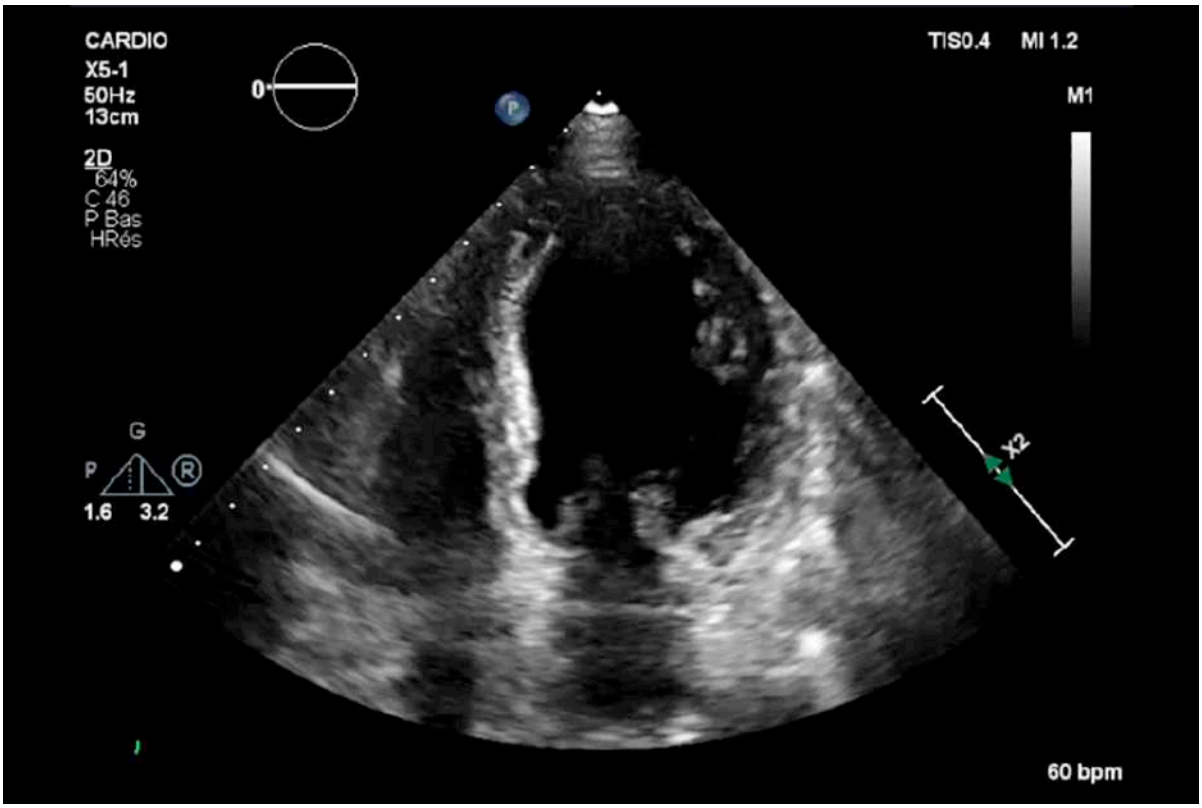
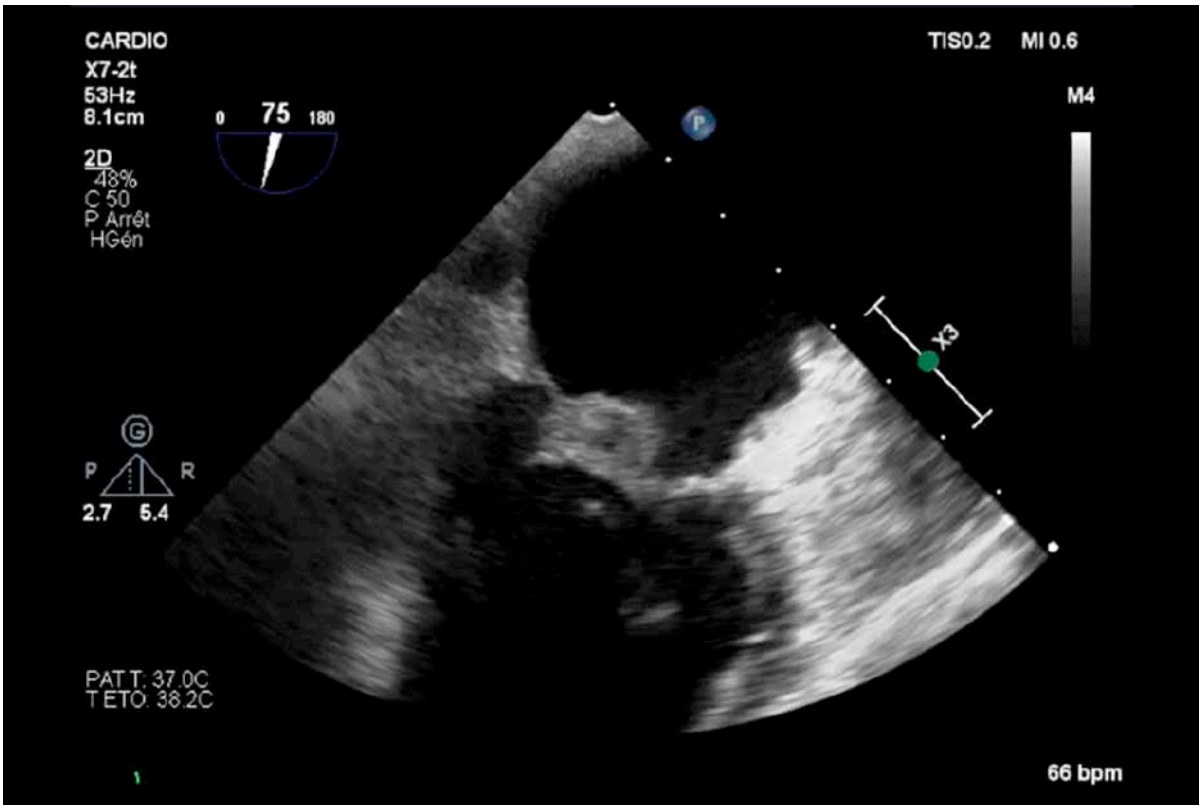


FIG. 6.13 **Ballonnisation mitrale : échographie transthoracique, coupe parasternale grand axe.**



Vidéo e.6.1 Prolapsus valvulaire mitral : échocardiographie transthoracique, coupe apicale.



Vidéo e.6.2 Prolapsus P2 : échocardiographie transœsophagienne (même patiente que vidéo e.6.1).



FIG. 6.14 **Prolapsus P2 avec 2 cordages rompus : échographie transœsophagienne 3D (même patiente que** vidéos e.6.1 et e.6.2**).**

Sur le plan macroscopique, deux entités ont été identifiées par les auteurs français (Carpentier) :

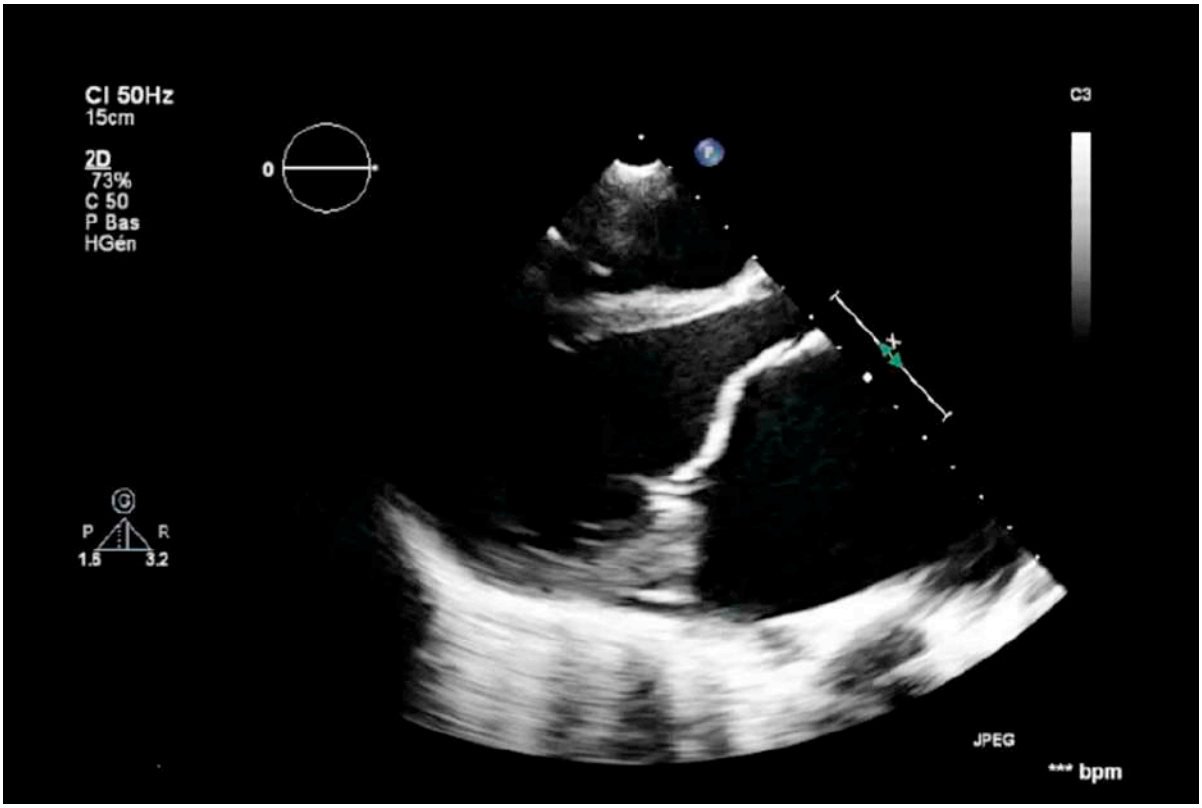
- la dégénérescence fibroélastique où la déficience en fibrilline conduit à la rupture de cordages anormalement fins et fragiles, typiquement du segment P2 de la valve postérieure, le reste de la valve ayant un aspect normal avec un anneau non ou peu dilaté. Typiquement, ces constatations sont observées chez des patients après la cinquantaine ;
- à l'inverse, la maladie de Barlow est caractérisée par un excès tissulaire diffus avec une valve anormalement large, des cordages allongés, une dilatation annulaire.

Sur le plan histologique, il existe des altérations de la matrice extracellulaire avec une fragmentation des fibres collagènes et un épaississement de la *fibrosa* en rapport avec l'accumulation de protéoglycane et de glycosaminoglycane. Typiquement, la maladie de Barlow est rencontrée chez des sujets jeunes, volontiers de sexe féminin, avec des antécédents anciens de souffle cardiaque. Si la majorité des cas sont sporadiques, des formes congénitales, familiales et syndromiques ont été décrites, sous-entendant l'implication de facteurs génétiques.

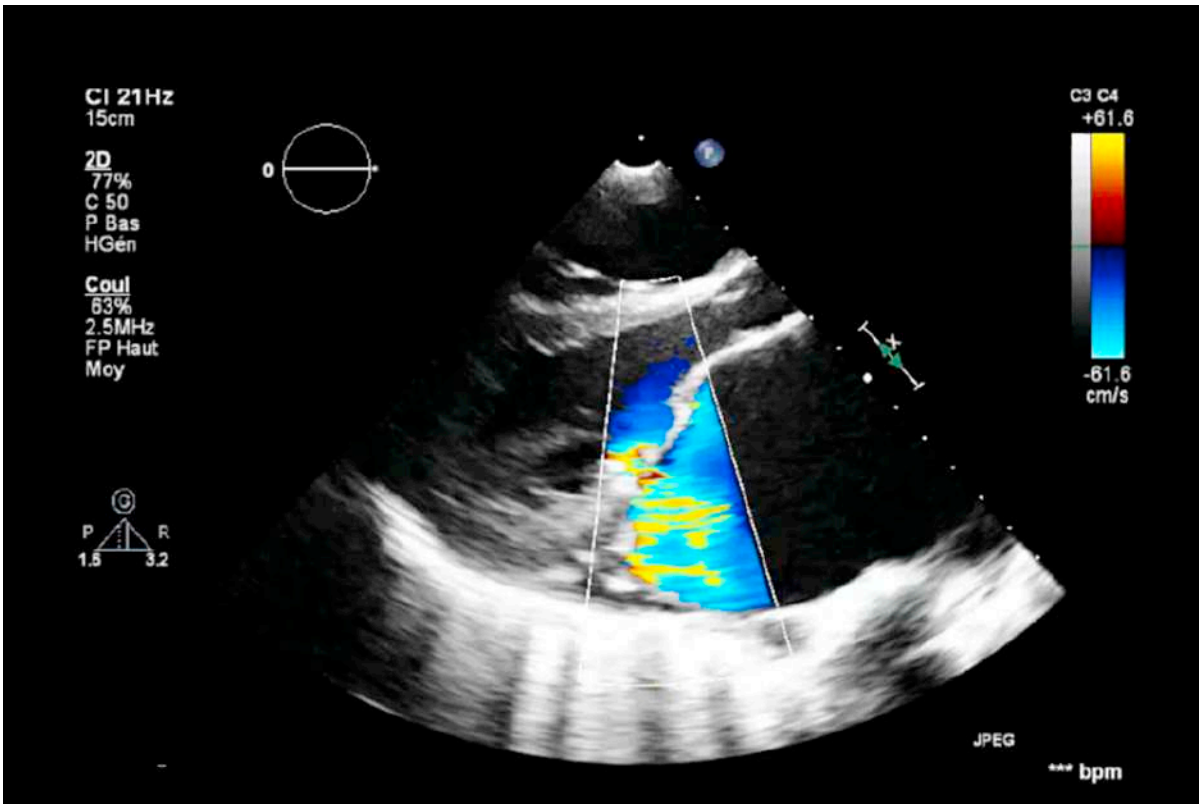
L'atteinte mitrale est un des signes cardinaux du syndrome de Marfan, mais est également fréquente dans le syndrome de Williams, le syndrome de Loeys-Dietz, l'ostéogenèse imparfaite et le syndrome d'Ehlers-Danlos avec les mutations génétiques correspondantes. Les études génétiques des formes familiales non syndromiques ont suggéré un mode de transmission autosomique dominant lié à l'X avec une pénétrance incomplète et une grande hétérogénéité clinique. Récemment, une mutation dans le gène de la filamine A a été impliquée dans une forme familiale de fuite mitrale dont les caractéristiques anatomiques associant une restriction de cinétique valvulaire et un raccourcissement des cordages sont différentes du prolapsus valvulaire mitral [50].

Insuffisance mitrale rhumatismale

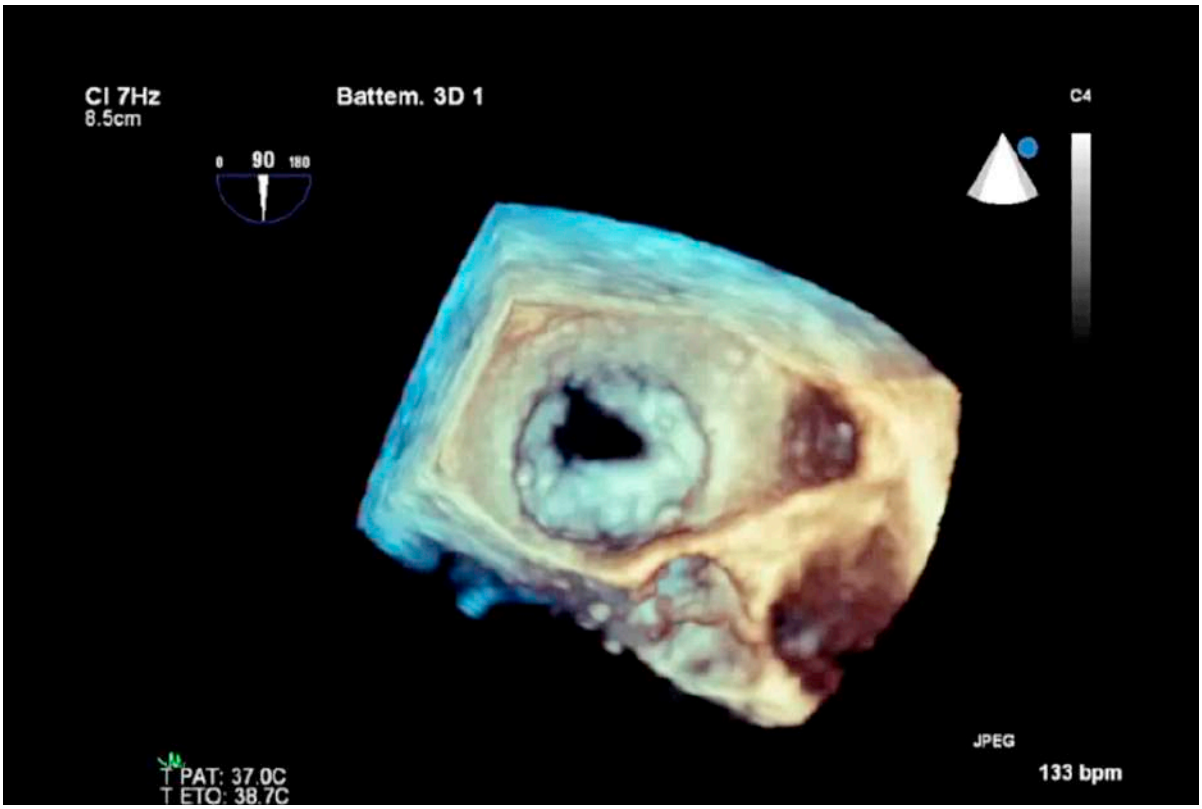
La fuite mitrale pure ne représente que 10 % des lésions mitrales rhumatismales et s'observe essentiellement chez les sujets jeunes. Elle est caractérisée par une restriction de cinétique de la valve postérieure (type IIIa de Carpentier), associée à une dilatation de l'anneau et à un prolapsus dit fonctionnel de la valve antérieure dont la cinétique est normale ou augmentée avec une fuite dirigée vers le plancher de l'oreillette gauche (vidéos e6.3 et e.6.4). Il peut s'y ajouter des ruptures de cordages. Dans ces insuffisances mitrales pures, il n'y a pas de fusion commissurale. Une forme particulière est représentée par l'insuffisance mitrale traumatique après dilatation mitrale qui peut être en rapport avec une déchirure du bord libre d'un feuillet avec des commissures restant fusionnées (video e.6.5).



Vidéo e.6.3 Insuffisance mitrale rhumatismale : échocardiographie transthoracique, coupe parasternale grand axe.



Vidéo e.6.4 Insuffisance mitrale rhumatismale : doppler couleur (même patient que vidéo e.6.3).



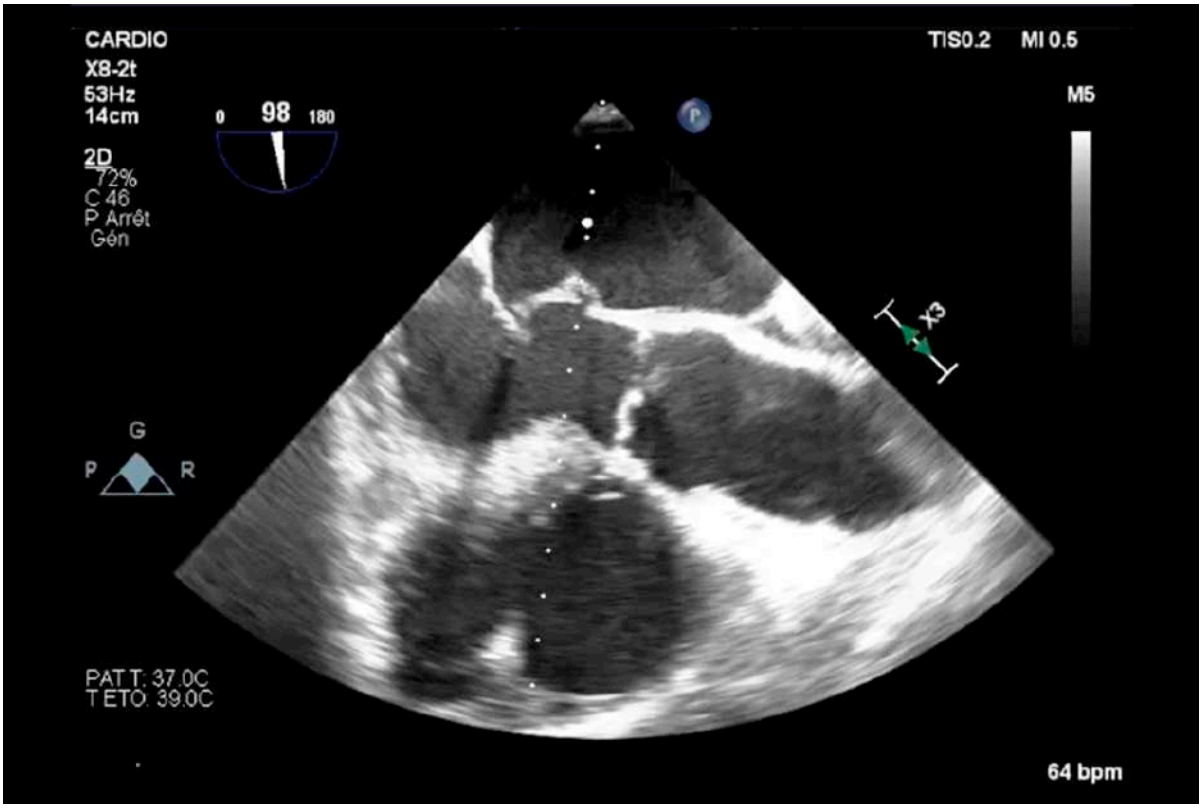
Vidéo e.6.5 Déchirure du bord libre d'un prolapsus valvulaire mitral : échocardiographie transœsophagienne 3D.

Formes médicamenteuses ou toxiques

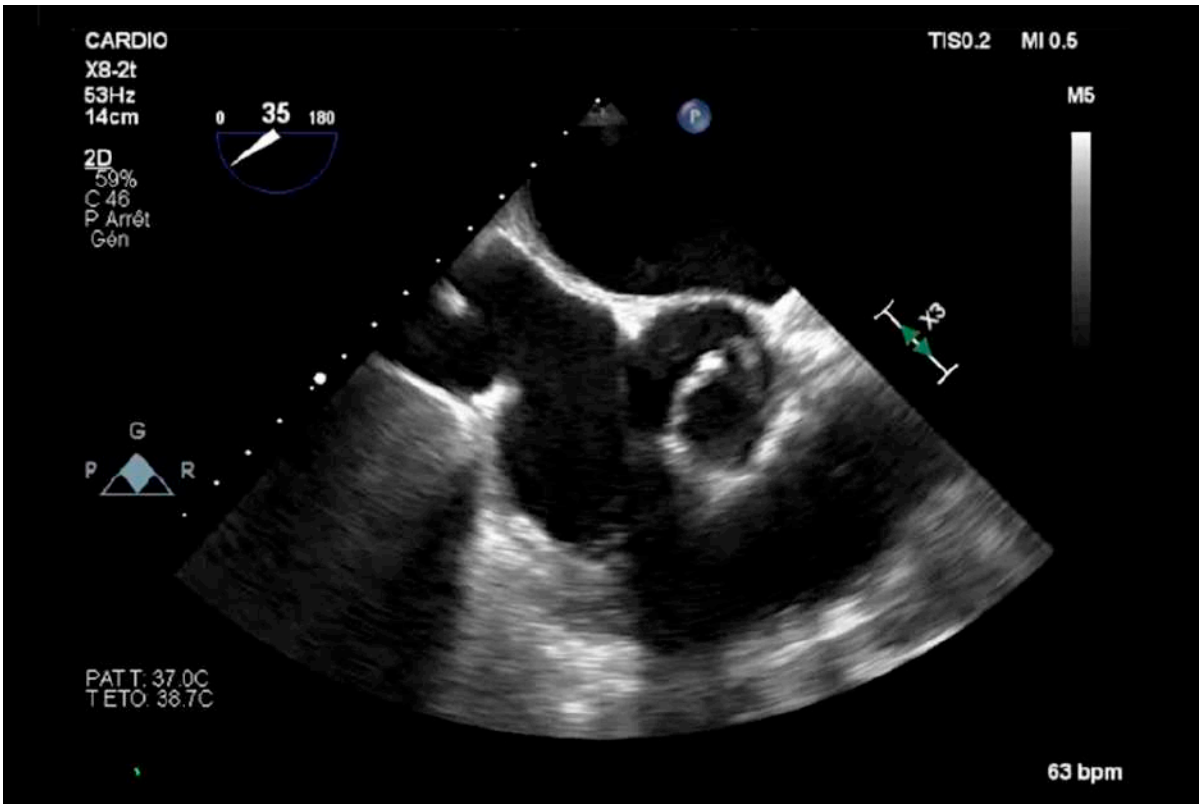
Elles sont liées à un effet agoniste de certains médicaments sur les récepteurs cardiaques sérotoninergiques 5-HT2b. Un certain nombre de substances inductrices ont pu être identifiées (méthysergide, ergotamine, fenfluramine, dexfenfluramine, pergolide, benfluorex et ecstasy). Ces valvulopathies médicamenteuses peuvent être à l'origine d'une fuite restrictive avec un épaississement et une rigidité de la valve et de l'appareil sous-valvulaire. Une fuite aortique et/ou une fuite tricuspide peuvent être associées. Sur le plan histologique, contrairement au rhumatisme articulaire aigu, l'architecture valvulaire est respectée et il existe une fibrose dense non inflammatoire à la surface endocardique de la valve. Les insuffisances mitrales sévères justifiant une cure chirurgicale sont rares et les indications identiques aux autres étiologies. Les fuites postradiques ou compliquant un syndrome des antiphospholipides ont un mécanisme similaire.

Endocardite infectieuse

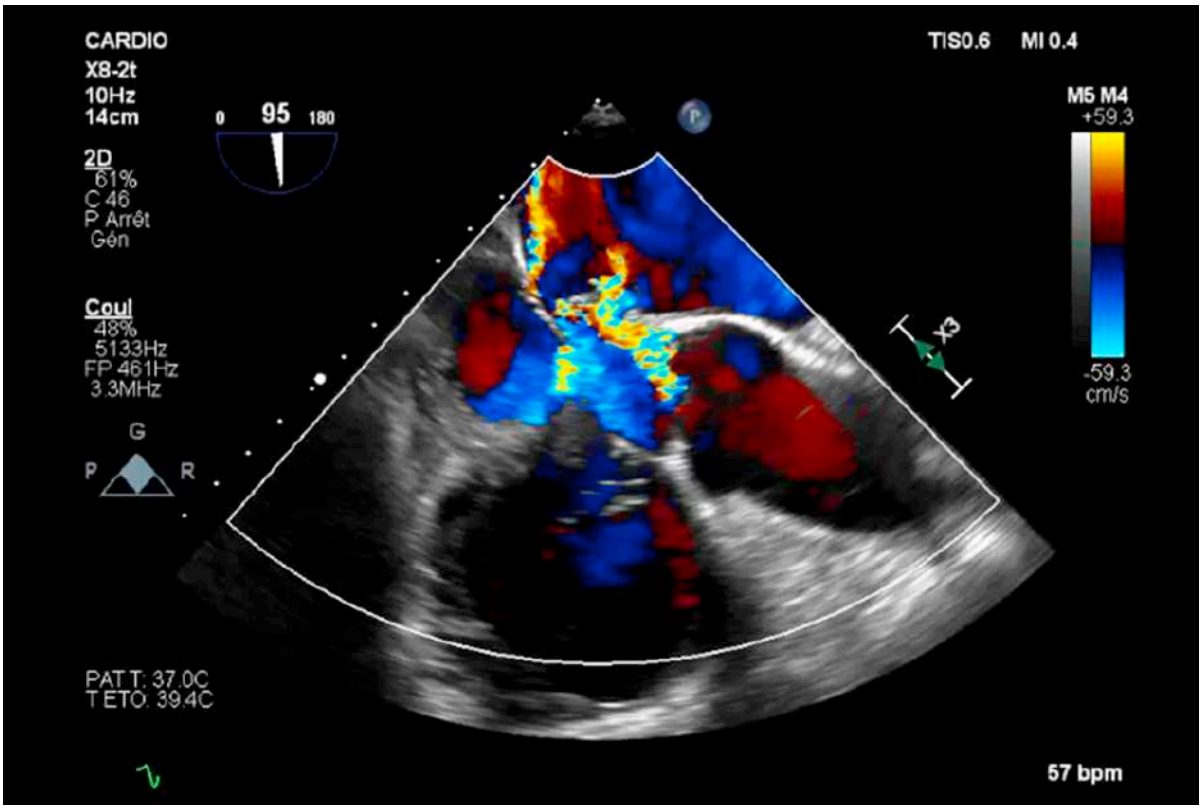
Elle est responsable de lésions végétantes et mutilantes. Les lésions associent à des degrés variables un prolapsus avec rupture de cordages ou mutilation valvulaire, des végétations et des perforations qui peuvent être isolées, en particulier au niveau du feuillet antérieur (vidéos e.6.6 à e.6.8). La valeur diagnostique de l'échographie transœsophagienne est supérieure à celle de l'échographie transthoracique pour le diagnostic de ces différentes lésions.



Vidéo e.6.6 Perforation de valve mitrale antérieure : échocardiographie transœsophagienne.



Vidéo e.6.7 Endocardite aortique sur valve bicuspide : échocardiographie transœsophagienne (même patient que vidéo e.6.6).



Vidéo e.6.8 Insuffisance aortique + insuffisance mitrale : doppler couleur, échocardiographie transœsophagienne (même patient que vidéos e.6.6 et e.6.7).

Insuffisance mitrale et cardiopathie hypertrophique

Les anomalies mitrales observées dans le cadre des cardiomyopathies hypertrophiques sont une élongation et une augmentation de la surface des feuillets mitraux, notamment du feuillet antérieur avec typiquement un point de coaptation situé à la portion moyenne des feuillets, laissant l'extrémité de la valve libre de s'accoler au septum interventriculaire. Les anomalies de l'appareil sous-valvulaire sont fréquentes et variées, concernant notamment l'insertion et la position anormalement antérieure des muscles papillaires favorisant le SAM. L'insuffisance mitrale est généralement la conséquence du SAM dépendant en grande partie de la capacité du feuillet postérieur à suivre le feuillet antérieur. De façon caractéristique, la fuite est donc contemporaine du SAM avec un jet dirigé vers le plancher de l'oreillette gauche le long du feuillet postérieur. Les autres mécanismes de régurgitation sont une restriction de cinétique des feuillets en rapport avec des calcifications de l'anneau et de la base, notamment du feuillet postérieur. À l'inverse, un authentique prolapsus du feuillet postérieur avec rupture de cordages peut compliquer l'évolution de la cardiopathie avec des caractéristiques de jet opposées à celle du SAM (jet ascendant).

Physiopathologie

Trois paramètres conditionnent la sévérité de l'insuffisance mitrale : la surface de l'orifice régurgitant (SOR), le gradient de pression systolique ventricule gauche – oreillette gauche, et enfin la durée de la régurgitation. Les études expérimentales ont montré le caractère dynamique de la régurgitation, notamment en fonction des variations des conditions de charge. Dans les fuites aiguës, l'énergie ventriculaire gauche est quasiment totalement convertie en énergie de pression, ce dont témoigne la grande onde V sur la courbe de pression de l'oreillette gauche non dilatée et peu compliante. À l'inverse, dans les régurgitations chroniques, l'oreillette gauche dilatée devient compliante, l'onde V est de faible amplitude et l'énergie ventriculaire est convertie en énergie cinétique avec un grand volume régurgitant (VR). Il faut noter que la SOR n'est pas fixe mais dynamique, et que toute variation de charge ou de contractilité peut la modifier. C'est ainsi qu'un traitement vasodilatateur diminuera la SOR qui, au contraire, augmentera au cours de l'exercice.

Des études itératives ont montré l'augmentation progressive du volume régurgitant et de la SOR au cours de l'évolution de la fuite mitrale en rapport avec l'apparition de nouvelles lésions et/ou la dilatation annulaire. Il existe ainsi un mécanisme d'autoaggravation de la fuite, la dilatation atriale et annulaire entraînant une augmentation de la SOR. Des études en TM couleur ont également montré que les caractéristiques de la SOR étaient dépendantes du mécanisme, le caractère dynamique étant particulièrement marqué dans les prolapsus avec une augmentation progressive de la SOR en systole, la fuite pouvant être dans certains cas purement télésystolique, à l'inverse des fuites mitrales restrictives où la régurgitation prédomine durant les phases de contraction et de relaxation isovolumétriques lorsque la pression ventriculaire gauche est la plus faible.

Les conséquences ventriculaires et atriales de l'insuffisance mitrale primitive sont secondaires à la surcharge en volume avec une augmentation de la précharge qui provoque une élongation des cellules cardiaques et une dilatation ventriculaire gauche sans augmentation de l'épaisseur pariétale. Dans l'insuffisance mitrale chronique compensée, il n'y a pas de trouble de la relaxation et la compliance ventriculaire peut même être améliorée. La tension pariétale diminue fortement pendant l'éjection ventriculaire gauche pour aboutir à une valeur télésystolique normale ou même basse, favorisant la relaxation du myocarde. Le réservoir à basse impédance constitué par l'oreillette gauche facilite l'éjection ventriculaire gauche, ce qui explique que les paramètres classiques d'évaluation des performances du ventricule gauche constitués par la fraction d'éjection (FE), le *strain* et la vitesse de raccourcissement peuvent être conservés malgré une contractilité myocardique déjà altérée, ce paramètre étant le facteur pronostique majeur notamment postopératoire.

Aspects cliniques

Le tableau clinique dépend avant tout de la sévérité de la fuite, mais également du caractère aigu ou chronique de la régurgitation ainsi que du retentissement sur les cavités gauches.

Les signes fonctionnels sont très variables, mais les fuites volumineuses chroniques sont souvent asymptomatiques au moment du diagnostic, la capacité fonctionnelle dépendant plus de la fonction

ventriculaire gauche que de l'importance du volume régurgité. Les symptômes les plus habituels sont la dyspnée d'effort et l'asthénie, parfois favorisées par un passage en fibrillation atriale. À l'inverse, des symptômes plus sévères tels qu'une orthopnée, des accès de dyspnée paroxystique nocturne ou des signes d'insuffisance cardiaque sont volontiers observés au cours des insuffisances mitrales aiguës avec la possibilité classique, quoique rare, d'un syndrome de rupture de cordage représenté par une douleur thoracique initiale.

Le signe auscultatoire le plus caractéristique est le souffle apexien classiquement holosystolique dont l'irradiation dépend du mécanisme, axillaire en cas de prolapsus du feuillet antérieur, ascendant vers la base pouvant simuler une sténose aortique en cas de prolapsus du feuillet postérieur. L'intensité du souffle est en général corrélée avec la sévérité de la régurgitation, à l'exception des fuites massives aiguës avec forte élévation des pressions atriales gauches ou, à l'inverse, des cardiopathies très évoluées avec dysfonction ventriculaire gauche et diminution du gradient ventriculoatrial. Un 3^{e} bruit protodiastolique accompagné d'un roulement suggère une augmentation du volume régurgité dans les fuites sévères, un click mésotélésystolique peut être perçu en cas de prolapsus.

Examens complémentaires

Examen radiologique

Le cœur est de volume normal au début de l'évolution ou dans les fuites aiguës. Dans les régurgitations chroniques volumineuses, la cardiomégalie est en rapport avec la dilatation de l'oreillette gauche et du ventricule gauche. Des calcifications annulaires peuvent être visualisées en cas de lésions dégénératives. Des modifications de vascularisation pulmonaire, un aspect d'œdème aigu pulmonaire ou des épanchements pleuraux peuvent être observés selon la tolérance hémodynamique de la cardiopathie.

Électrocardiogramme

Lorsque le rythme est sinusal, une surcharge atriale gauche est fréquente, parfois associée à une surcharge ventriculaire gauche. Un bloc de branche gauche, des extrasystoles ventriculaires sont en faveur d'une atteinte myocardique dans les formes évoluées. La fréquence de la fibrillation atriale augmente avec l'âge et la durée d'évolution de la cardiopathie.

Échocardiographie

Il s'agit de la pierre angulaire du diagnostic positif, de l'appréciation du mécanisme et de l'étiologie, de la quantification de la régurgitation, du retentissement sur les cavités cardiaques et du retentissement hémodynamique et enfin, de la détection des lésions associées [51].

Mécanisme lésionnel

L'appréciation de la morphologie valvulaire repose essentiellement sur l'échographie transthoracique ; elle inclut la détection d'un épaississement, de l'existence de calcifications, d'un excès tissulaire, d'une perforation, de végétations ou de fentes. Ces différentes anomalies doivent être précisées en termes de taille, de localisation et d'extension. Les anomalies de l'ASV incluent les ruptures de cordages, leur épaississement, leur fusion. L'étude annulaire doit comporter une appréciation de la taille, la présence de calcifications ainsi que leur localisation (habituellement au niveau de la portion postérieure), ainsi que leur extension avec un apport particulier de la coupe parasternale petit axe.

La deuxième étape, après la caractérisation morphologique, est l'étude de la cinétique selon la classification de Carpentier (*cf.* tableau 6.5). Il faut rappeler que les mécanismes multiples sont la règle et qu'une fuite mitrale primitive évoluée s'accompagne d'une dilatation et/ou d'une dysfonction ventriculaire gauche avec un mécanisme lésionnel associant un prolapsus valvulaire et une restriction sur un autre segment de valve. Il est également important de différencier un authentique prolapsus valvulaire où l'extrémité du feuillet concerné dépasse le plan de l'anneau, d'un prolapsus fonctionnel de type IIIb où l'extrémité du feuillet antérieur est située en arrière du feuillet postérieur rétracté mais sans dépasser l'anneau. Dans tous les cas, le mécanisme lésionnel doit être confronté aux caractéristiques du jet doppler couleur en termes d'origine et d'orientation :

- un jet antérieur est habituellement dû à un prolapsus du feuillet postérieur ou à une restriction du feuillet antérieur ;

- alors qu'un jet postérieur est typiquement dû à un prolapsus du feuillet antérieur ou à une restriction de cinétique du feuillet postérieur.

Dans les cas où il existe une discordance entre les caractéristiques du jet et le mécanisme lésionnel, il est important de réaliser une échographie transœsophagienne.

Quantification de la régurgitation

Doppler couleur

L'extension spatiale du jet régurgitant dans l'oreillette gauche appréciée par le doppler couleur a des limites théoriques et pratiques importantes : elle ne représente pas le flux régurgitant mais plutôt la distribution spatiale des différentes vitesses, dépendante des réglages de la machine et des caractéristiques hémodynamiques du jet. La taille du jet à travers un orifice donné est déterminée par son momentum, ρAv^2, où ρ est la densité du sang, A est la surface orificielle et v la vitesse du flux. C'est ainsi que pour une vitesse de 6 m/s, le jet régurgitant sera 44 % plus large comparativement à une vitesse de 5 m/s, les autres paramètres étant constants. À l'inverse, une insuffisance mitrale peut être sous-estimée lorsque le gradient de pression ventricule gauche/oreillette gauche est bas (pression de l'oreillette gauche élevée ou pression ventriculaire gauche basse) ou en cas de jet excentré parallèle au plan de l'anneau. Le diamètre de la *vena contracta*, mesuré à l'origine, reflète le diamètre de l'orifice régurgitant et constitue théoriquement un indice plus fiable que la surface du jet. Une valeur seuil de 7 mm a été suggérée en faveur d'une insuffisance mitrale sévère. Il existe des causes d'erreurs pratiques compte tenu de la dispersion atriale très rapide du jet et théoriques pour les orifices non circulaires, ainsi que pour les jets multiples.

Méthodes quantitatives

Les paramètres de quantification sont le calcul de la SOR, le VR et la fraction de régurgitation (FR). Ces paramètres peuvent être déterminés à partir de différentes techniques incluant la méthode de la zone de convergence (PISA), la méthode des volumes ventriculaires et la méthode des débits. Il est fondamental de connaître les limites techniques et les sources d'erreur de chaque méthode. La méthode des volumes est grevée par les erreurs potentielles inhérentes au calcul des différents paramètres (diamètre de la chambre de chasse, ITV sous-aortique, volume ventriculaire obtenu par la méthode de Simpson) mais permet d'obtenir le VR durant toute la systole. À l'inverse, les mesures réalisées sur une image arrêtée, telles que la PISA, peuvent grossièrement surestimer la fuite lorsque le jet n'est pas holosystolique, mais prédomine en mésotélésystole. En cas de fuite holosystolique, les valeurs proposées pour une fuite importante ou modérée sont indiquées dans le tableau 6.6.

Tableau 6.6

Critères quantitatifs de sévérité d'une fuite mitrale holosystolique.

Critères	Fuite importante	Fuite modérée
Surface de l'orifice régurgitant (cm^2)	≥ 0,4	< 0,2
Volume régurgitant (mL)	≥ 60 mL	≤ 30
Fraction de régurgitation (%)	≥ 50	≤ 30

Les autres causes d'erreur avec la PISA sont les jets confinés où la zone de convergence est réduite à une portion d'hémisphère (prolapsus commissuraux, etc. ; fig. 6.15 et 6.16), ou les jets multiples habituellement observés dans la maladie de Barlow.

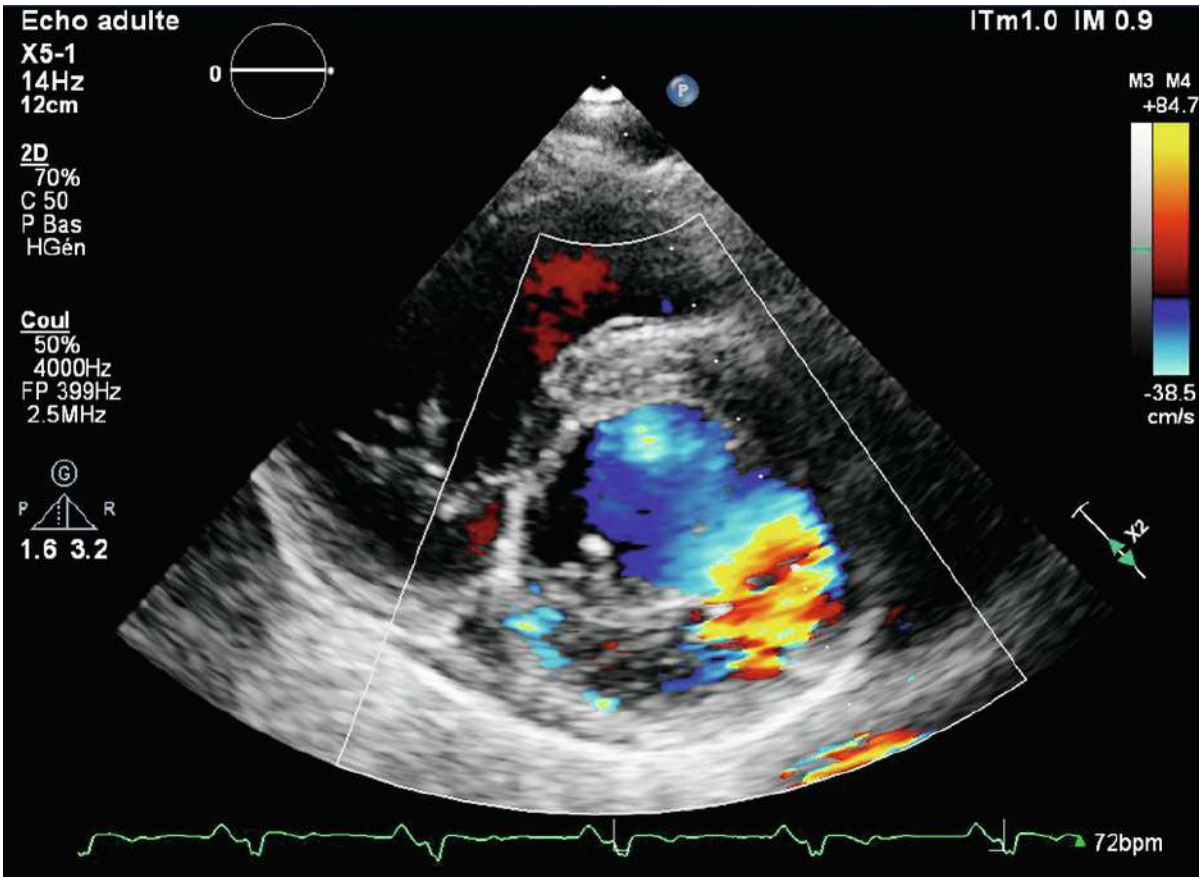


FIG. 6.15 **Prolapsus commissural antérieur : doppler couleur, échographie transthoracique, coupe parasternale petit axe.**

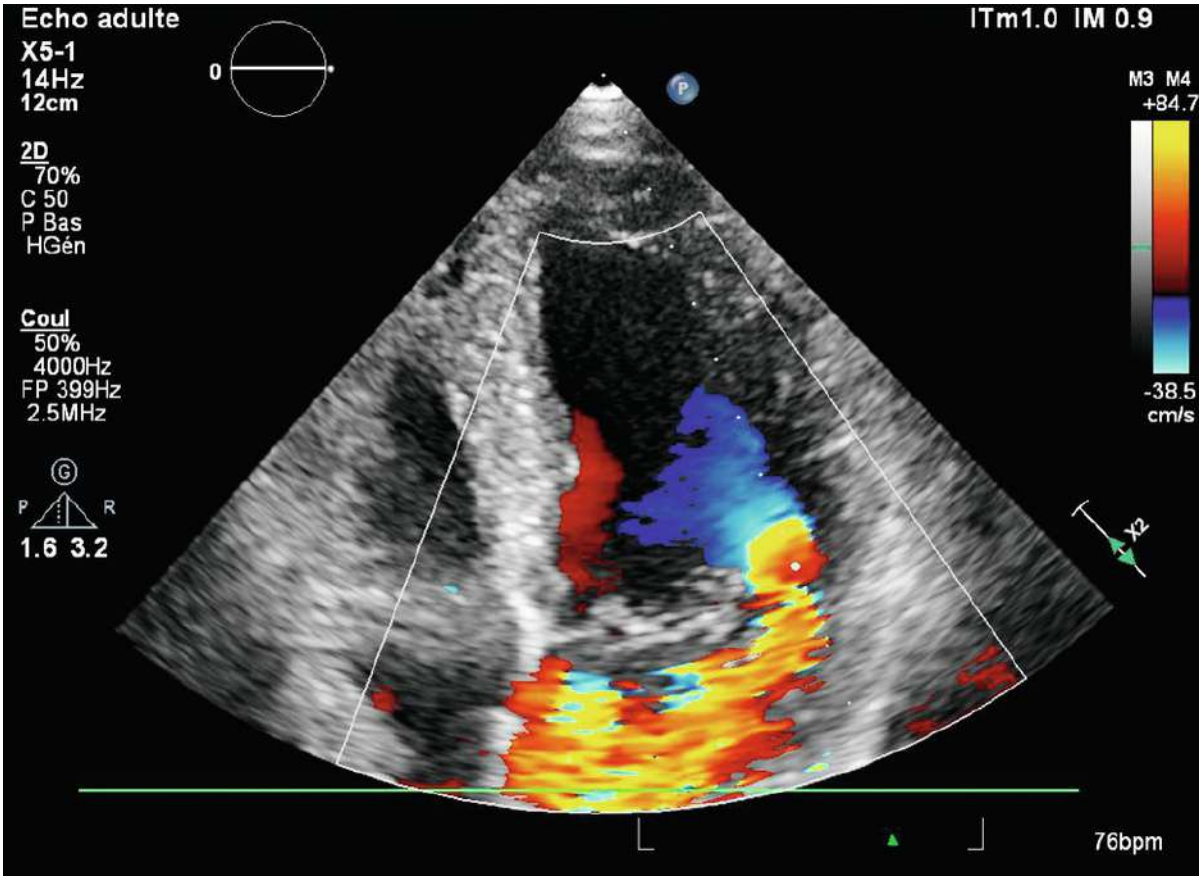


FIG. 6.16 **Échocardiographie transthoracique, coupe apicale, jet confiné doppler couleur (même patient que fig. 6.15).**

Approche multiparamétrique

Une approche compréhensive multiparamétrique confrontant les différentes méthodes doppler, le mécanisme lésionnel et les données de l'auscultation doit permettre une appréciation précise de la sévérité de la régurgitation. Dans tous les cas, elle doit être confrontée au retentissement sur les cavités gauches, sur l'hémodynamique appréciée par la mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique. Il faut également considérer le caractère dynamique de la régurgitation et identifier les causes susceptibles de provoquer une aggravation (poussée hypertensive, etc.) ou une diminution (anesthésie générale, etc.) transitoires. La dilatation des cavités gauches dans les insuffisances mitrales primitives témoigne habituellement d'une fuite sévère et chronique. À l'inverse, une insuffisance mitrale chronique sans retentissement gauche doit faire reconsidérer les paramètres doppler lorsqu'ils sont en faveur d'une fuite importante.

Autres paramètres échographiques

L'évaluation échographique doit enfin détecter les valvulopathies associées (fuite aortique mais également fuite tricuspide susceptible de justifier une correction chirurgicale associée à la cure de la valvulopathie mitrale), rechercher une altération de la FE du ventricule droit, dont le mécanisme physiopathologique est discuté (secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire ou au remodelage ventriculaire gauche avec altération de la fonction septale), éventuellement complétée par échographie tridimensionnelle, IRM ou gamma-angiographie.

Autres techniques

L'IRM est rarement utilisée pour quantifier la régurgitation mitrale pour des raisons de disponibilité et des limites notamment en cas de fibrillation atriale. En revanche, il s'agit de la méthode de référence pour apprécier le retentissement ventriculaire gauche en termes de dilatation et de FE. Le recours à l'échographie d'effort peut être utile chez les patients asymptomatiques lorsqu'il existe une discordance entre des symptômes atypiques et les paramètres de sévérité de la régurgitation mitrale à l'état basal. La

documentation d'une HTAP d'effort supérieure à 60 mmHg apparaissant pour un niveau d'effort faible a été proposée comme critère pronostique.

Pronostic, indications thérapeutiques

Une surmortalité par rapport aux populations témoins a été démontrée, notamment pour l'insuffisance mitrale dégénérative. Le pronostic dépend de paramètres cliniques (âge, insuffisance cardiaque, coronaropathie associée, classe fonctionnelle), de la sévérité de la fuite elle-même et du retentissement sur les cavités gauches.

Sont reconnus comme critères de pronostic péjoratif [52] :

- une FEVG < 60 % ;
- un diamètre télésystolique (DTS) ventriculaire gauche ≥ 40 mm ;
- un diamètre de l'oreillette gauche ≥ 55 mm ou un volume indexé > 60 mL/m^2 ;
- une PAP systolique > 50 mmHg ;
- une valeur de BNP > 105 pg/mL chez les patients asymptomatiques.

De rares cas de mort subite ont été rapportés, plutôt chez des femmes jeunes ayant un prolapsus bivalvulaire avec insuffisance mitrale modérée et hyperexcitabilité ventriculaire documentée.

Globalement, les recommandations actuelles [47-49] de l'insuffisance mitrale primitive sévère préconisent d'opérer les patients symptomatiques en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG > 30 %), les patients asymptomatiques avec dysfonction ventriculaire gauche définie par une FE inférieure ou égale à 60 % et/ou un DTSVG supérieur à 45 mm ; l'intervention est également considérée pour les patients asymptomatiques en fibrillation atriale ou lorsque la PAPs de repos est supérieure à 50 mmHg et chez les patients symptomatiques avec dysfonction ventriculaire gauche sévère lorsque le risque chirurgical est faible et la probabilité de plastie élevée. Enfin, la technique percutanée bord à bord peut être envisagée chez les patients symptomatiques avec une anatomie échographique compatible et un risque opératoire élevé ou prohibitif selon la *Heart Team Valve*.

Traitement

Le traitement optimal de l'insuffisance mitrale primitive repose sur des considérations multiples incluant le type de la fuite et sa sévérité, les conséquences hémodynamiques, le stade évolutif de la cardiopathie, les comorbidités du patient et l'expérience de l'équipe médico-chirurgicale. Le traitement de l'insuffisance mitrale primitive est essentiellement chirurgical et par plastie plutôt que par remplacement. Un traitement médical peut être envisagé dans les fuites aiguës mal tolérées dans l'attente de la chirurgie, visant à réduire les pressions de remplissage par une action diurétique et/ou vasodilatatrice. Dans l'insuffisance mitrale chronique, il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation prophylactique d'un traitement vasodilatateur incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En revanche, ces traitements, ainsi que le traitement diurétique, peuvent être considérés chez les patients inopérables, symptomatiques pour de l'insuffisance cardiaque, ou en cas de symptômes persistants après la chirurgie.

Un traitement anticoagulant et un contrôle de la fréquence cardiaque, ou une restauration du rythme sinusal sont à discuter chez les patients en fibrillation atriale.

L'approche chirurgicale et percutanée de l'insuffisance mitrale repose sur la classification de Carpentier (*cf.* tableau 6.5).

À l'exception de certaines formes qui, par leur complexité de gravité des lésions et/ou du tableau clinique, les doutes sur la longévité de la réparation peuvent se prévaloir du remplacement valvulaire, la grande majorité est susceptible d'être réparée [47-49].

L'avantage de la réparation réside dans la conservation de l'ASV mitral avec ses composantes interactives : anneau – feuillets – cordages – piliers – paroi ventriculaire, garantes de la préservation de la fonction ventriculaire.

L'analyse peropératoire des lésions est l'étape essentielle à la décision et au choix des techniques possibles de réparation.

- La dilatation de l'anneau du type I est corrigée par la mise en place d'un anneau prothétique qui réduit la taille de l'anneau natif, rétablit le rapport entre ses diamètres septolatéral et transverse et, par là, la coaptation entre les deux feuillets valvulaires, supprimant ainsi la

régurgitation. Dans les formes oslériennes, la perte de substance peut être comblée par des pièces de péricarde autologue ou bovin, un anneau prothétique venant compléter la réparation.

- Le type II, en raison de la variété des situations anatomiques rencontrées, requiert plus d'expérience au fur et à mesure que l'on aborde des lésions plus complexes :
  - les prolapsus du feuillet postérieur, forme la plus fréquente de fuite par augmentation du jeu valvulaire que ce soit par rupture et/ou élongation de cordages, peuvent être traités par différentes techniques. La résection du segment prolabé, s'il n'est pas très étendu, a progressivement laissé la place à la transposition de cordages ou à l'utilisation de cordages artificiels pour réamarrer le bord libre du feuillet prolabé selon le plus récent paradigme : « respecter plutôt que réséquer ». L'avantage est de disposer de plus de surface valvulaire dans les formes fibroélastiques et d'éviter la création de SAM du feuillet antérieur ;
  - la correction des prolapsus du feuillet antérieur fait appel à plusieurs techniques suivant le mécanisme. La resuspension de son bord libre en vue de rétablir la coaptation peut être effectuée par transposition de cordages basaux par l'intermédiaire de cordages artificiels, par transposition partielle du feuillet postérieur [53], ou par la technique d'Alfieri [54], qui consiste dans la suture bord à bord des deux feuillets valvulaires en regard de la zone prolabée. L'anneau prothétique est une composante indispensable de la réparation ;
  - c'est dans les formes plus complexes de prolapsus bivalvulaires que toutes ces techniques ont trouvé leur application. La technique d'Alfieri, qui transforme l'orifice mitral en un double orifice, a simplifié de manière significative la chirurgie reconstructrice et a inspiré le traitement percutané de l'insuffisance mitrale dont l'efficacité est en cours d'évaluation par des essais prospectifs randomisés dans les insuffisances mitrales secondaires et peut être proposée dans des cas sélectionnés d'insuffisance mitrale primitive (patients inopérables ou à haut risque chirurgical avec anatomie compatible) [55, 56].
- Les lésions du type IIIa sont les moins propices à la réparation du fait du caractère fibreux parfois calcifié des lésions et se prévalent d'interventions de mobilisation valvulaire associant commissurotomie, fenestration et/ou résection de cordages. L'utilisation d'anneaux prothétiques est moins impérieuse.

Conclusion

L'insuffisance mitrale chronique est longtemps bien tolérée.

La dysfonction ventriculaire gauche « silencieuse » potentiellement irréversible est la complication évolutive majeure.

L'échographie est la pierre angulaire de l'évaluation préthérapeutique.

La quantification techniquement difficile repose sur une approche multiparamétrique.

L'appréciation du mécanisme lésionnel repose sur la classification de Carpentier.

Le traitement de l'insuffisance mitrale sévère est essentiellement chirurgical par plastie.

L'évaluation et les indications thérapeutiques reposent sur les recommandations internationales et au mieux réalisées par la *Heart Team Valve*.

Insuffisance mitrale secondaire sur cardiopathie dilatée ou ischémique

Luc A. Pierard

Physiopathologie

Pathogénie

L'insuffisance mitrale secondaire résulte d'une dilatation et d'une dysfonction ventriculaires gauches. Les anomalies ventriculaires gauches sont la cause de la fermeture incomplète de la valve mitrale. La

régurgitation peut être la conséquence d'une dilatation globale du ventricule gauche, en présence d'une cardiomyopathie dilatée ou d'une distorsion de l'appareil valvulaire mitral en cas de cardiopathie ischémique. Le terme « insuffisance mitrale ischémique » n'implique pas nécessairement une ischémie aiguë réversible, mais est plutôt la version raccourcie d'une situation clinique qui consiste en une « *insuffisance mitrale dont la cause est un remodelage ventriculaire gauche progressif, global et/ou régional, survenant chez un patient porteur d'une maladie coronaire chronique ayant donné lieu à un ou plusieurs infarctus myocardiques* » [57].

On a longtemps pensé que l'insuffisance mitrale secondaire n'impliquait aucune anomalie structurelle de la valve mitrale. Des études expérimentales et cliniques ont démontré qu'une adaptation de la valve se développe à la suite du stress mécanique lié à une traction accrue. Cette adaptation pourrait sembler bénéfique puisque la taille des valvules augmente, mais est pourtant délétère en raison de l'épaississement et de la fibrose de la valve qui majore la régurgitation mitrale. Ceci est la conséquence d'une réactivation du développement embryonnaire. La fibrose de la valve est associée à une transition excessive des cellules endothéliales vers la forme mésenchymateuse, à la suite de la surexpression du *transforming growth factor β* [58, 59].

Mécanismes

L'insuffisance mitrale secondaire résulte donc d'un remodelage ventriculaire gauche. En cas de remodelage global, soit en présence d'une cardiomyopathie dilatée, le ventricule gauche est plus sphérique et les deux muscles papillaires sont déplacés dans une position plus apicale, plus postérieure et plus latérale [60]. En cas de cardiopathie ischémique, le remodelage ventriculaire gauche peut être également global chez les patients ayant présenté un large infarctus antérieur. Il est cependant plus souvent régional lorsque l'infarctus est postérieur, surtout lorsque la nécrose concerne la base du ventricule. C'est alors le pilier postéromédian qui est déplacé (fig. 6.17) [61]. Le déplacement du ou des piliers entraîne une traction sur les cordages tendineux et le déplacement des feuillets valvulaires, leur point de coaptation se situant dans une position plus apicale et parfois plus latérale. Ce mécanisme est souvent décrit par le terme « force de traction » [60]. Les feuillets valvulaires déplacés forment par rapport à l'anneau mitral une sorte de tente : plus le volume de cette tente est important, plus la régurgitation est sévère [62]. L'anneau mitral est par ailleurs souvent dilaté et aplati.

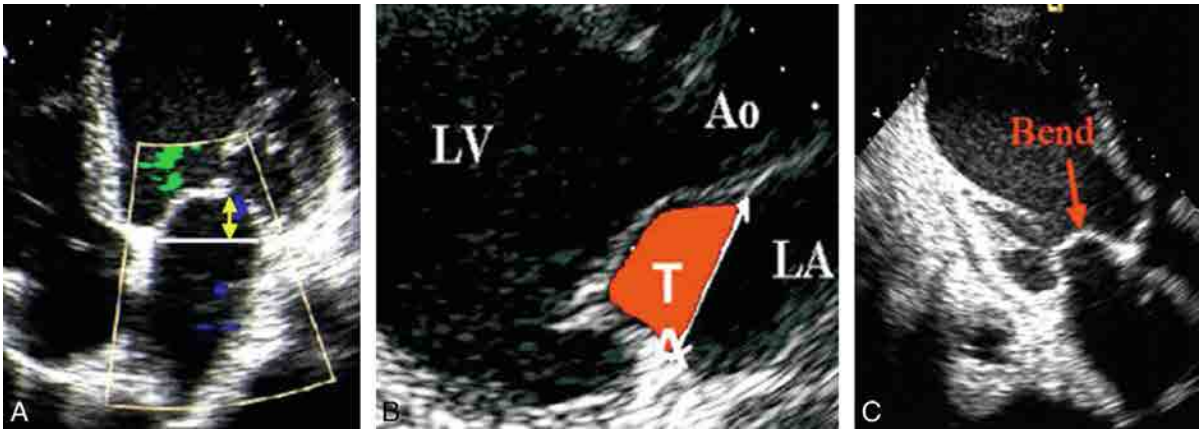


FIG. 6.17 Séquelle d'infarctus postérieur.
A. Déplacement apical (flèche jaune) du point de coaptation. B. Surface sous la tente (T ; Ao : aorte ; LA : *Left Atrium* ; LV : *Left Ventricle*). C. Signe de la mouette (flèche rouge).

Un autre mécanisme concourt à la fermeture incomplète de la valve mitrale : la diminution de la force de fermeture liée à la dysfonction du ventricule gauche. Il peut s'agir d'une contractilité globalement réduite et/ou d'un asynchronisme de contraction [62-64]. Le terme « force de fermeture » est utilisé pour rendre compte de ce mécanisme.

Il existe donc une balance, variable d'un patient à l'autre, entre les forces de traction accrues et les forces de fermeture diminuées.

Caractère dynamique

Une caractéristique importante de l'insuffisance mitrale secondaire est son caractère dynamique qui a été surtout étudié dans l'insuffisance mitrale ischémique [57].

La balance entre les forces de traction et les forces de fermeture varie au cours du cycle cardiaque, ce qui entraîne une diminution de la SOR en mésosystole [65]. Le caractère dynamique correspond surtout, sur le plan clinique, à des variations de la sévérité de la régurgitation liées à des modifications de précharge et/ou de post-charge, de contractilité, d'asynchronisme ventriculaire gauche et des effets du traitement médical. La survenue d'une ischémie myocardique peut majorer la régurgitation mais ne représente pas une condition nécessaire pour le caractère dynamique.

Chez certains patients, le volume régurgité peut diminuer à l'effort, en raison d'une réserve contractile globale en cas de cardiomyopathie dilatée ou, dans le cas d'une cardiopathie ischémique, du recrutement de la réserve contractile de la couche sous-épicardique en cas de nécrose non transmurale de la partie postérobasale du ventricule gauche [66]. La prescription ou la majoration d'un traitement médicamenteux (diurétique, dérivé nitré ou traitement de l'insuffisance cardiaque) peut également réduire l'importance de l'insuffisance mitrale secondaire [67].

À l'inverse, environ un tiers des patients présentent une majoration importante de la SOR et du volume régurgité à l'effort. Si cette surcharge est aiguë, elle peut entraîner une majoration parfois importante de la pression atriale gauche et de la pression capillaire pulmonaire. L'augmentation brutale de la pression vasculaire pulmonaire dépend non seulement de l'accroissement du volume régurgité, mais aussi de la compliance atriale gauche, des résistances vasculaires des veines pulmonaires, de la compliance vasculaire pulmonaire et du niveau des phénomènes d'adaptation (augmentation du débit lymphatique et épaississement de la barrière alvéolo-capillaire) [68].

L'augmentation importante à l'effort d'une régurgitation mitrale secondaire peut être liée à une majoration de la déformation de l'appareil valvulaire (augmentation supplémentaire des forces de traction), rarement à une ischémie, parfois à une désynchronisation de la partie basale du ventricule gauche (diminution supplémentaire des forces de fermeture) [69].

Cercle vicieux

L'insuffisance mitrale secondaire est certes liée au remodelage ventriculaire gauche mais contribue, surtout si elle a un caractère dynamique important, à la progression de la dilatation du ventricule gauche, du remodelage, de l'asynchronisme et donc de la régurgitation. Ceci constitue un cercle vicieux.

Présentation clinique

Syndrome clinique

La présentation clinique peut être très variable d'un patient à l'autre. Une légère insuffisance mitrale secondaire est très fréquente en cas de syndrome coronarien aigu. Elle peut se développer dès le stade de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique. Le patient, dans ce cas, n'a pas de plainte particulière.

En cas d'insuffisance cardiaque, une régurgitation mitrale est présente chez environ 30 % des patients [70]. Les symptômes consistent en la survenue d'une dyspnée ou d'une fatigue apparaissant pour des efforts inhabituels ou pour les efforts de la vie courante. Chez les patients dont l'insuffisance mitrale a un caractère dynamique important, la dyspnée d'effort peut être particulièrement sévère et disproportionnée par rapport au degré de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance mitrale constatées au repos [71]. Ce caractère dynamique peut expliquer une orthopnée, une toux de décubitus ou la survenue d'un œdème pulmonaire aigu, en particulier pendant la nuit, liées à l'augmentation de la précharge qu'entraîne la position couchée et par une augmentation paroxystique de la post-charge en relation, par exemple, avec le réveil, un syndrome d'apnées obstructives du sommeil ou des rêves. L'œdème pulmonaire aigu survient souvent lorsque l'insuffisance mitrale est discrète au repos et qu'elle se majore sévèrement à l'effort ; la compliance atriale gauche normale favorise la transmission de l'augmentation de pression atriale vers la circulation pulmonaire [68]. La rupture d'un pilier mitral ne peut être classée dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire, mais dans celui de l'insuffisance mitrale primaire. Le tableau clinique est dramatique, compliquant un infarctus myocardique aigu : apparition d'un œdème pulmonaire aigu, évolution fréquente vers un choc cardiogénique et vers le décès si une intervention chirurgicale n'est pas effectuée rapidement.

Examen clinique

L'examen clinique général peut mettre en évidence les signes d'une insuffisance cardiaque gauche (B3, râles crépitants) ou d'une insuffisance cardiaque globale (en plus : turgescence jugulaire, hépatomégalie, reflux hépatojugulaire ou œdème des membres inférieurs). L'insuffisance mitrale entraîne un souffle systolique.

Cependant, l'intensité du souffle est généralement faible. Ceci est lié, d'une part, à la diminution du débit cardiaque et, d'autre part, à un volume régurgité habituellement moindre que dans l'insuffisance mitrale primaire. Il n'y a pas de relation entre l'intensité du souffle et la sévérité de la régurgitation. En cas d'œdème pulmonaire aigu, le souffle peut être inaudible, en raison de l'orthopnée qui ne permet pas d'ausculter le patient en décubitus et de la présence de râles crépitants [72].

Échocardiographie

Échocardiographie bidimensionnelle

Remodelage global

L'échocardiogramme transthoracique permet d'évaluer la dilatation et la dysfonction ventriculaires gauches. Les volumes ventriculaires gauches télédiastolique et télésystolique sont obtenus le plus souvent par la méthode de Simpson, ce qui permet le calcul de la fraction d'éjection. La mesure de ces paramètres est plus précise en échocardiographie 3D. Le ventricule gauche devenant plus sphérique, l'index de sphéricité est utile. Il correspond au quotient du diamètre longitudinal sur le diamètre transversal. La dilatation de l'oreillette gauche doit être calculée en termes de volume indexé.

Remodelage ventriculaire gauche régional

Plusieurs mesures sont utiles pour quantifier le remodelage régional en cas de cardiopathie ischémique. Le déplacement apical du muscle papillaire postéromédian se mesure par la distance, obtenue sur une coupe apicale des 3 cavités entre le sommet du muscle papillaire et la fibrosa. Le déplacement postérieur et latéral du muscle papillaire est bien visible sur une coupe parasternale petit axe.

Déformation de l'appareil valvulaire mitral

La surface annulaire est évaluée en mesurant les dimensions de l'anneau sur une coupe parasternale grand axe (A) et la coupe apicale des 4 cavités (B) selon la formule :

$$\text{Surface} = \pi \, \text{AB} \, / 4$$

La contraction annulaire correspond au rapport suivant :

$$(\text{Surface diastolique} - \text{Surface systolique}) / \text{Surface diastolique}$$

La surface sous la tente se mesure en mésosystole et correspond à l'aire délimitée par l'anneau mitral et le corps des deux feuillets valvulaires. L'échographie 3D permet la mesure du volume de la tente. Le déplacement apical du point de coaptation correspond à la distance entre ce point et l'anneau mitral.

Ces mesures devraient figurer dans le compte rendu de l'examen.

Contractilité

En cas de cardiomyopathie dilatée, on observe en échographie 2D une hypokinésie globale qui peut cependant paraître plus importante au niveau de certains segments, en l'absence d'atteinte coronaire mais l'épaisseur diastolique est le plus souvent homogène.

En cas de cardiopathie ischémique, les anomalies de fonction contractile sont habituellement localisées. Les cicatrices d'infarctus donnent lieu à une akinésie segmentaire, un amincissement de la paroi et souvent une hyperdensité acoustique.

Mécanismes de l'insuffisance mitrale

Le type II de Carpentier (*cf.* tableau 6.5) ne s'observe qu'en cas de rupture du muscle papillaire à la phase aiguë d'un infarctus ou exceptionnellement au stade chronique en cas d'élongation du pilier.

Le type IIIb est le mécanisme le plus fréquent. On observe une restriction des mouvements valvulaires prédominant en systole. Cette restriction systolique concerne habituellement les deux feuillets en cas de cardiomyopathie dilatée ou de nécrose antérieure étendue. En cas de nécrose inférieure, la restriction concerne davantage le feuillet postérieur. Le feuillet antérieur peut également être affecté par l'intermédiaire d'une traction exercée par les cordages, entraînant l'aspect typique du signe de la mouette. S'ajoute un mécanisme de type I, en présence d'une dilatation de l'anneau.

Échocardiographie doppler

L'appréciation de l'importance de l'insuffisance mitrale nécessite l'intégration de différents paramètres :

- large zone de convergence pour une vitesse de repliement spectral de 50-60 cm/s ;
- large *vena contracta* > 8 mm en biplan ;
- onde E > 1,5 m/s en doppler pulsé ;
- quotient intégrale temps-vitesse mitrale/intégrale temps-vitesse aortique > 1,4 ;
- méthodes quantitatives.

Doppler couleur

La régurgitation mitrale est objectivée par le doppler couleur qui visualise l'origine, l'extension du jet et sa direction. La mesure de la surface du jet dans l'oreillette gauche, éventuellement rapportée à la surface de l'oreillette gauche, ne devrait plus être incluse dans la quantification de la régurgitation, en raison des nombreuses limites techniques, notamment le gain et la vitesse de repliement spectral. La mesure de diamètre du jet à l'origine (*vena contracta*) est plus intéressante et doit s'effectuer de préférence au niveau de deux plans orthogonaux : coupe parasternale grand axe et coupe apicale des 4 cavités. L'échographie 3D permet la mesure de la surface de la *vena contracta*.

Flux veineux pulmonaire

En cas de régurgitation sévère, une inversion de la composante systolique du flux veineux pulmonaire peut être objectivée.

Quantification de la régurgitation

Deux méthodes de quantification ont été validées et permettent le calcul du volume régurgité, de la fraction régurgitée et de la SOR.

Doppler volumétrique

Cette méthode utilise la mesure des volumes antérogrades passant au travers des valves mitrale et aortique [73]. La différence entre le volume mitral et le volume aortique correspond au volume régurgité. Quatre mesures doivent donc être obtenues : les diamètres des anneaux mitral et aortique et les intégrales temps/vitesse au niveau mitral et aortique. La mesure des anneaux est délicate : sous-estimation fréquente de l'anneau aortique, en raison de son caractère souvent elliptique, la mesure obtenue correspondant au diamètre le plus faible de l'ellipse. L'anneau mitral peut être en revanche surestimé. L'intégrale temps-vitesse au niveau mitral doit être obtenue en plaçant le volume échantillon au niveau de l'anneau et non au niveau du bord libre des feuillets. Cette méthode compliquée est peu utilisée en pratique quotidienne (fig. 6.18).

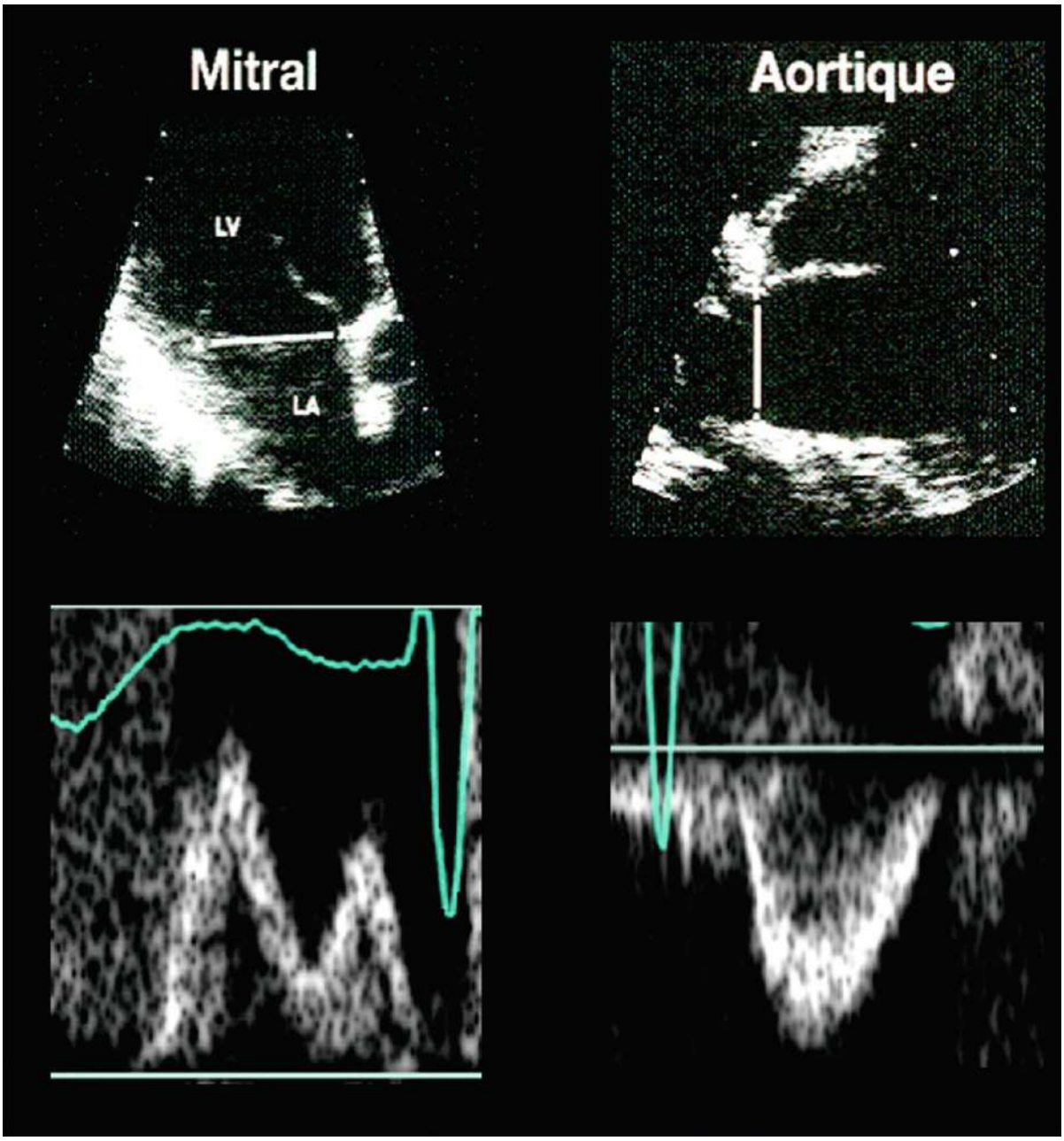


FIG. 6.18 **Éléments requis pour la quantification de l'insuffisance mitrale par la méthode doppler.** Le débit mitral est estimé par la mesure de l'anneau mitral et de l'intégrale temps-vitesse au niveau de l'anneau. L'estimation du débit aortique est obtenue par la mesure du diamètre de l'anneau aortique et de l'intégrale temps-vitesse aortique.

Étude de la zone de convergence (méthode PISA)

La zone de convergence, située immédiatement en amont de l'orifice valvulaire, est d'abord visualisée, optimisée sous la forme d'un hémisphère en diminuant progressivement jusqu'à la valeur adéquate la vitesse de repliement spectral (fig. 6.19) [74]. Sont mesurés le rayon de l'hémisphère d'isovélocité ainsi que la vitesse maximale et l'intégrale temps-vitesse du spectre de la régurgitation mitrale enregistrées en mode doppler continu. Plusieurs études en mode 3D ont démontré, dans l'insuffisance mitrale secondaire, que la zone de convergence n'est pas habituellement hémisphérique, mais plutôt hémielliptique, ce qui entraîne une sous-estimation de la régurgitation (fig. 6.20).

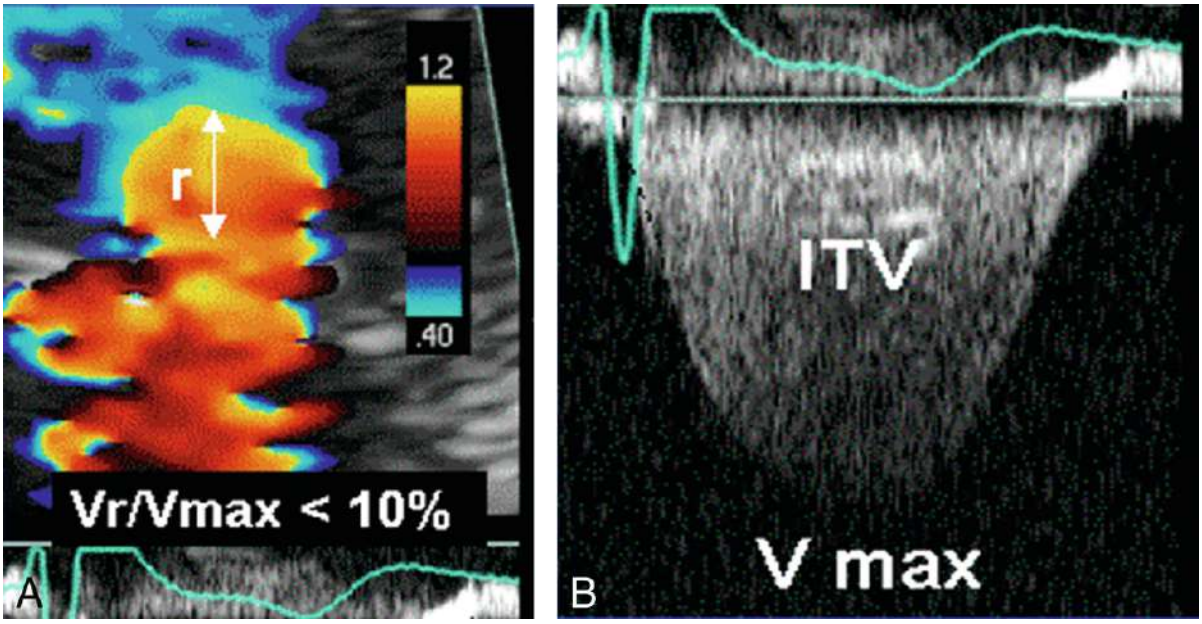


FIG. 6.19 **Méthode PISA.**
A. Mesure du rayon r de la zone de convergence, en adaptant la vitesse de repliement spectral (40 cm/s) pour obtenir une zone de convergence hémisphérique. B. Mesure de la vitesse maximale et de l'intégrale temps-vitesse du spectre de la régurgitation mitrale en mode doppler continu.

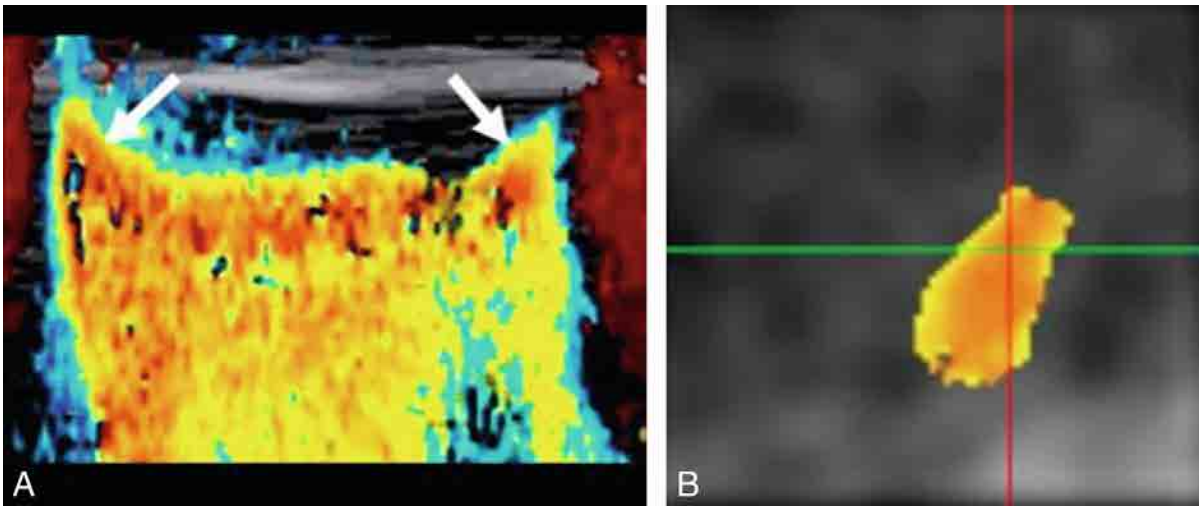


FIG. 6.20 **Pièges de la méthode PISA.**
A. Le rayon de la zone de convergence est plus élevé en début et fin de systole (flèches) qu'en mésosystole. B. En mode 3D, la zone de convergence est souvent hémielliptique dans l'insuffisance mitrale secondaire.

Autres paramètres

La mesure de la vélocité de l'insuffisance tricuspide, présente pratiquement chez tous les patients, permet l'estimation du gradient transtricuspide et donc les répercussions sur la circulation pulmonaire. En échocardiographie d'effort, cette mesure est utile, principalement dès le premier palier et, bien sûr, en fin de test pour mettre en évidence une hypertension pulmonaire post-capillaire.

Le dP/dt maximum, témoin de la force de fermeture, peut être estimé en mesurant l'intervalle de temps entre les vitesses de 1 et 3 m/s du flux régurgitant en doppler continu, et en appliquant l'équation simplifiée de Bernoulli.

Autres examens diagnostiques

Épreuves dynamiques [75]

Jusqu'à il y a peu, l'insuffisance mitrale secondaire, comme la plupart des anomalies valvulaires, a été essentiellement évaluée au repos.

Une épreuve d'effort permet une évaluation plus complète de son impact sur la capacité fonctionnelle. L'échocardiogramme d'effort permet de quantifier les variations du degré de la régurgitation mitrale induites par l'exercice ainsi que des modifications dynamiques de la géométrie ventriculaire gauche et de la déformation de l'appareil valvulaire mitral. L'épreuve d'effort représente la sollicitation myocardique la plus physiologique pour évaluer ces éléments dynamiques. Le test à la dobutamine est utile pour évaluer la présence et l'importance d'une réserve contractile segmentaire et identifier une ischémie inductible, en présence d'une réponse biphasique (amélioration de l'épaississement systolique à faible dose et dégradation à forte dose). Cependant, la dobutamine diminue la précharge et la post-charge et augmente l'inotropisme ; ces effets entraînent une baisse du volume régurgité. Le test pharmacologique ne permet pas de juger du caractère dynamique [76].

L'épreuve d'effort doit être effectuée sur une table appropriée, de sorte que les mesures requises pour quantifier l'insuffisance mitrale soient obtenues pendant l'entièreté de l'effort et non seulement pendant la récupération. Le volume régurgité et la SOR peuvent être obtenus pendant l'effort avec une excellente reproductibilité ; la corrélation entre les deux techniques quantitatives (étude de la zone de convergence et méthode doppler volumétrique) est élevée (r = 0,92). Les valeurs obtenues par la méthode doppler sont habituellement légèrement plus élevées que par la méthode PISA (surestimation par la méthode doppler ou, plus probablement, sous-estimation par la méthode PISA). Par ailleurs, le doppler volumétrique est plus exigeant sur le plan technique puisque son calcul dépend de 4 mesures qui ne peuvent être obtenues simultanément [71].

Le degré de l'insuffisance mitrale dans les conditions basales n'est pas corrélé aux variations de l'insuffisance mitrale induites par l'effort qui sont très variables d'un patient à l'autre [66]. Une augmentation importante (majoration de la SOR $> 13\ mm^2$) est observée dans près de 30 % des cas (fig. 6.21). L'augmentation importante du volume régurgité s'accompagne d'une élévation de la pression systolique artérielle pulmonaire, ce qui explique la survenue de dyspnée ou d'orthopnée. Chez environ 20 % des patients, la SOR diminue à l'effort. Cette baisse est habituellement liée au recrutement d'une réserve contractile de la partie postérobasale du ventricule gauche qui réduit ainsi temporairement les forces de traction [69]. Il existe une excellente relation entre les modifications du SOR et les changements de la surface sous la tente induite par l'exercice. Une relation existe également entre l'augmentation de la SOR et la désynchronisation de la partie basale du ventricule gauche (*cf*. fig. 6.29) [69]. Ce sont donc à la fois les modifications des forces de traction et des forces de fermeture qui conditionnent le caractère dynamique de l'insuffisance mitrale secondaire.

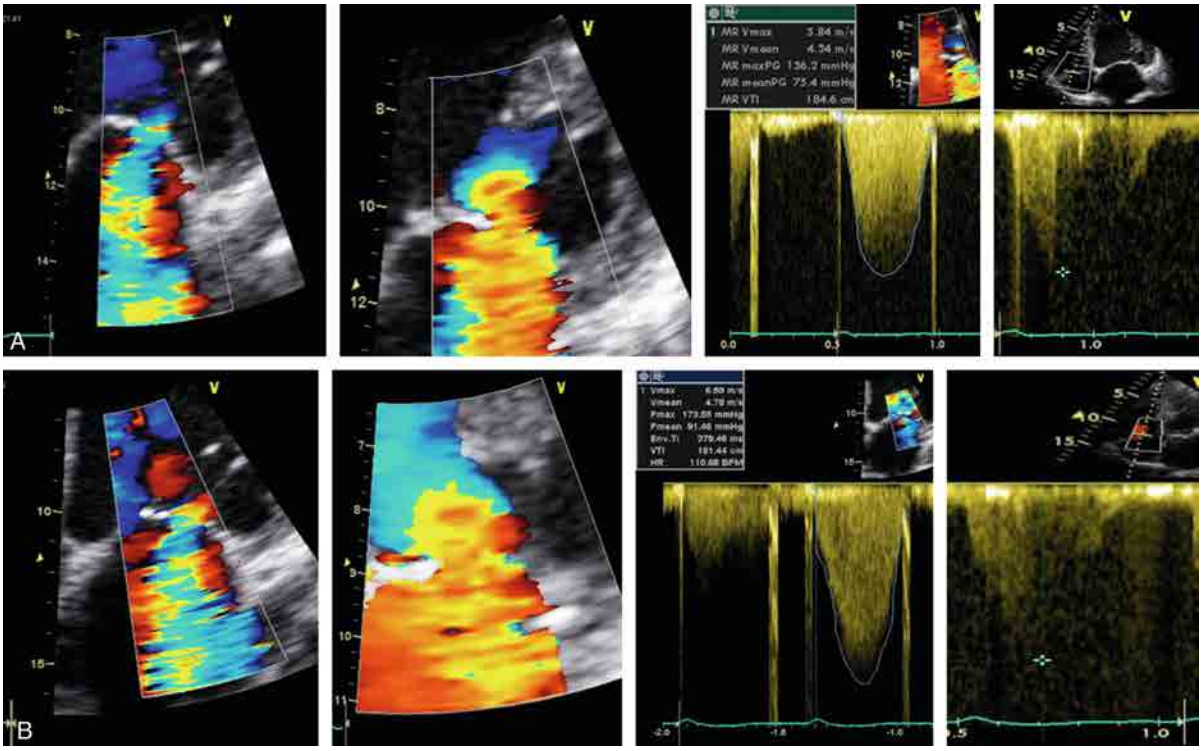


FIG. 6.21 **Exemple d'augmentation significative du degré d'insuffisance mitrale à l'effort.**
A. Images obtenues au repos : diamètre du jet à l'origine (vena contracta : VC) = 5 mm, surface de l'orifice régurgitant (SOR) = 22 mm^2, volume régurgité (VR) = 40 mL et gradient transtricuspide = 36 mmHg.
B. Mesures obtenues en cours d'effort : diamètre de la VC = 7 mm, SOR = 38 mm^2 (soit + 16 mm^2 par rapport au repos), VR = 69 mL et gradient transtricuspide = 77 mmHg.

Coronarographie

Un bilan coronarographique est requis, notamment pour distinguer une cardiomyopathie dilatée idiopathique d'une cardiopathie ischémique. Dans le premier cas, les artères épicardiques sont normales ; dans le second, l'angiographie coronaire identifie l'étendue, la localisation et la sévérité de l'athérosclérose coronaire, évalue le ou les sites d'occlusion ou de rétrécissement, et la présence éventuelle d'une circulation collatérale. Le bilan coronarographique, intégré aux données cliniques, permet de poser l'indication d'une revascularisation myocardique percutanée ou chirurgicale.

Recherche d'une viabilité

Diverses techniques sont disponibles pour détecter la présence et l'étendue du myocarde akinétique viable. Le choix de la technique dépend de la disponibilité et de l'expertise locales. Différents paramètres peuvent être étudiés : intégrité membranaire par la tomoscintigraphie au thallium-201, métabolisme myocardique préservé par la tomographie à émission de positons, réserve contractile et ischémie inductible par l'échocardiographie de stress. L'imagerie par résonance magnétique est particulièrement séduisante puisqu'elle permet en un seul examen de quantifier la régurgitation mitrale, l'épaisseur myocardique, l'étendue et le caractère transmural des zones nécrosées ou la proportion de myocarde viable, la perfusion résiduelle et la réserve contractile sous dobutamine [77].

Histoire naturelle, facteurs pronostiques

L'évolution clinique dépend de la cardiopathie sous-jacente, en particulier de la sévérité de la dysfonction contractile et de la survenue éventuelle d'arythmie grave ou létale.

La surcharge supplémentaire qu'induit l'insuffisance mitrale secondaire représente un facteur pronostique péjoratif indépendant [70]. Non seulement la présence d'une insuffisance mitrale, mais sa sévérité quantifiée grèvent le pronostic [76]. Les valeurs seuils associées à une mortalité importante sont

une SOR supérieure ou égale à 20 mm^2 et un volume régurgité supérieur ou égal à 30 mL [78, 79]. Ces valeurs seuils correspondant à la moitié de celles retenues en cas d'insuffisance mitrale primaire sont reprises par les recommandations de la société européenne de cardiologie et l'association européenne de chirurgie cardiothoracique (ESC/EACTS). Les valeurs seuils d'une insuffisance secondaire sévère sont, selon les recommandations américaines de l'AHA/ACC, identiques à celles de l'insuffisance primaire, soit une SOR supérieure à 40 mm^2 ou un volume régurgitant supérieur à 60 mL. Le caractère dynamique de l'insuffisance mitrale ischémique présente également une valeur pronostique. La valeur seuil validée est une augmentation supérieure ou égale à 13 mm^2 de la SOR pendant l'épreuve d'effort en position semi-couchée. Si l'augmentation de la SOR dépasse ce seuil, le risque relatif de décès est majoré, de même que l'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque aiguë [78, 79].

Traitement

Méthodes

Quatre modalités thérapeutiques peuvent être appliquées chez les patients présentant une insuffisance mitrale fonctionnelle :

- un traitement médicamenteux approprié est indispensable dans tous les cas ;
- une resynchronisation ventriculaire est recommandée dans les indications classiques : durée de QRS > 130 ms avec aspect de bloc de branche gauche complet ;
- la troisième modalité est chirurgicale : la correction de l'insuffisance mitrale fonctionnelle se discute habituellement lorsque le patient doit être soumis à une revascularisation myocardique par pontage. Plus rarement, seule la correction valvulaire est effectuée, soit en cas de cardiopathie ischémique, si une revascularisation est impossible à effectuer ou n'est pas indiquée, soit en cas de cardiomyopathie dilatée et coronaires saines [80] ;
- la quatrième est une réparation mitrale transcathéter.

Résultats

Traitement médicamenteux

L'insuffisance mitrale fonctionnelle étant une complication de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, les recommandations concernant le traitement médicamenteux sont bien établies et doivent être appliquées. Un diurétique est prescrit en présence de signes de rétention hydrosodée. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est requis. Un bêtabloquant est ajouté, en l'absence de décompensation cardiaque ou de rétention hydrosodée, en commençant par une faible dose et en effectuant une titration progressive jusqu'à la dose recommandée. Ces deux classes médicamenteuses entraînent progressivement un remodelage ventriculaire gauche inverse, caractérisé par une diminution du volume ventriculaire gauche, parfois de sa sphéricité ; ces deux éléments réduisent la déformation valvulaire mitrale et en particulier les forces de traction. Un inhibiteur du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 peut être préféré à un IEC si celui-ci entraîne des effets secondaires tels qu'une toux sèche. La classe médicamenteuse à ajouter, si le patient reste symptomatique, est un inhibiteur du récepteur de l'aldostérone, habituellement la spironolactone ou éventuellement l'éplérénone. Le développement et la progression d'une fibrose myocardique peuvent être ralentis par ce médicament [81]. L'ajout de l'association d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril) et d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine 2 (valsartan) est également bénéfique [82].

Chez les patients qui présentent régulièrement une dyspnée aiguë ou nocturne et chez qui un caractère dynamique de l'insuffisance mitrale a été objectivé, un dérivé nitré peut être utilisé par voie sublinguale, ce qui réduit à la fois le volume régurgité et les répercussions sur la circulation pulmonaire.

Une étude expérimentale récente menée sur un modèle de moutons a testé l'effet du losartan (50 mg/j) sur l'adaptation valvulaire liée à la dilatation ventriculaire gauche et aux forces de traction accrues. L'augmentation de la surface des feuillets valvulaires était conservée, mais les effets délétères étaient nettement réduits, le losartan bloquant la prolifération cellulaire, la néovascularisation et l'activation endothéliale, avec donc une réduction de l'épaisseur valvulaire et de la fibrose [80]. Il s'agit d'une approche médicamenteuse prometteuse qui nécessite cependant une confirmation clinique avant d'être appliquée [83].

Resynchronisation ventriculaire

Ses indications sont bien codifiées. Cette modalité est indiquée chez des patients qui restent symptomatiques (classe II, III ou IV selon la NYHA) dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est réduite et dont la durée du QRS est supérieure ou égale à 130 ms. Cette modalité thérapeutique permet, chez les patients répondeurs, de réduire la sévérité de la régurgitation mitrale. Cette diminution est immédiate, liée à une augmentation des forces de fermeture secondaire à la resynchronisation ventriculaire gauche [73, 74]. Plus tardivement, un remodelage ventriculaire inverse est observé, ce qui contribue à réduire davantage l'insuffisance mitrale secondaire. Le caractère dynamique de l'insuffisance mitrale est également diminué par cette modalité thérapeutique [84]. Une interruption temporaire de la resynchronisation après une stimulation biventriculaire prolongée pendant plus d'un an entraîne rapidement une réaugmentation de l'insuffisance mitrale [85].

Chirurgie

Les modalités chirurgicales s'adressant à la correction de l'insuffisance mitrale secondaire sont multiples. Il peut s'agir d'une réparation ou d'un remplacement valvulaire. La réparation peut consister en une annuloplastie sous-dimensionnée isolée ou à une annuloplastie sous-dimensionnée combinée à d'autres gestes chirurgicaux qui visent à corriger les anomalies sous-valvulaires. La correction des anomalies sous-valvulaires peut consister en une plicature de la zone infarcie, une relocalisation du muscle papillaire postérieur, une élongation valvulaire, la section d'un cordage secondaire attaché sur la valve antérieure ou à une excision ventriculaire gauche selon la méthode de Dor. Une étude randomisée n'a pas montré une supériorité de la réparation valvulaire par rapport au remplacement. De plus, la réparation était associée à une récidive de la régurgitation fréquente [86, 87]. L'échec de la réparation peut être prédit par un certain nombre de critères (tableau 6.7).

Tableau 6.7

Critères prédisant un échec de la réparation mitrale chirurgicale.

Déformation valvulaire	– Distance anneau – point de coaptation > 1 cm – Surface de la tente > 2,5-3 cm^2 – Angle anneau – valve postérieure > 45° – Jets multiples
Remodelage local	– Distance muscle papillaire postérieur – fibrosa > 40 mm – Akinésie paroi latérale et/ou postérieure
Remodelage global	– Diamètre télédiastolique > 65 mm – Diamètre télésystolique > 51 mm – Volume télésystolique > 140 mL – Index de sphéricité > 0,7

Cependant, l'indication chirurgicale reste controversée. Le plus souvent, elle se discute au cours d'une discussion multidisciplinaire (*Heart Valve Team*) chez un patient qui doit bénéficier d'une chirurgie de revascularisation (tableau 6.8). Le risque opératoire de la chirurgie combinée s'est progressivement réduit ces dernières années. De nombreuses questions restent sans réponse. Bien que plusieurs études aient suggéré un effet défavorable sur la survie en l'absence de correction de l'insuffisance mitrale, d'autres registres n'ont pas permis d'objectiver un bénéfice spécifique de la chirurgie combinée [88]. Une étude contrôlée n'a pas montré de bénéfice sur le remodelage inverse chez les patients ayant une insuffisance mitrale secondaire modérée selon les valeurs seuils américaines (SOR < 40 mm^2) [89]. Les recommandations de 2017 de l'ESC/EACTS ont supprimé l'indication de chirurgie en cas d'insuffisance modérée. Elle reste indiquée en cas d'insuffisance sévère, mais les valeurs seuils européennes sont une SOR supérieure à 20 mm^2 (tableau 6.8) [90]. La différence de ces valeurs seuils (20 mm^2 en Europe, 40 mm^2 aux États-Unis) est problématique. Une SOR de 30 mm^2 représente une indication de chirurgie combinée en Europe (l'insuffisance mitrale est jugée sévère) mais pas outre-Atlantique (l'insuffisance mitrale est jugée modérée).

Tableau 6.8

Recommandations d'intervention valvulaire mitrale de l'ESC/EACTS de 2017 [90][2].

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
La chirurgie est indiquée chez les patients avec insuffisance mitrale sévère traités par PAC et FEVG > 30 %	I	C
La chirurgie devrait être considérée chez les patients symptomatiques avec insuffisance mitrale secondaire sévère, FEVG < 30 % avec option de revascularisation et preuve de viabilité myocardique	IIa	C
Si une revascularisation n'est pas indiquée, la chirurgie peut être envisagée chez les patients avec insuffisance mitrale sévère, FEVG > 30 % qui restent symptomatiques malgré un traitement médical optimal, incluant la resynchronisation si elle est indiquée et ont un faible risque chirurgical	IIb	C
Quand une revascularisation n'est pas indiquée et le risque chirurgical n'est pas faible, une procédure percutanée bord à bord peut être envisagée chez les patients avec insuffisance mitrale secondaire sévère et FEVG > 30 % qui restent symptomatiques malgré un traitement médical optimal incluant une resynchronisation si elle est indiquée et qui ont une morphologie valvulaire adéquate selon l'échocardiographie en évitant la futilité	IIb	C
Chez les patients avec insuffisance mitrale secondaire sévère, FEVG < 30 %, sans option de revascularisation, symptomatiques malgré un traitement médical optimal, la *Heart Team Valve* peut envisager une procédure percutanée bord à bord ou une chirurgie après évaluation d'une assistance circulatoire ou d'une transplantation cardiaque selon les caractéristiques individuelles du patient	IIb	C

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAC : pontage aortocoronarien.

Une intervention combinée doit être posée individuellement. Certaines équipes utilisent l'échocardiographie transœsophagienne peropératoire mais celle-ci sous-estime le degré d'insuffisance mitrale, l'anesthésie générale entraînant une diminution, temporaire mais importante de la régurgitation [88]. Certains chirurgiens utilisent une épreuve de remplissage rapide, parfois associée à l'administration intraveineuse de phényléphrine pour modifier les conditions de charge, en salle d'opération [91]. Il apparaît cependant préférable de sélectionner des candidats avant l'intervention elle-même. L'échocardiographie d'effort permet de répondre à deux questions essentielles dans ce contexte : quel est le caractère dynamique de l'insuffisance mitrale secondaire ? En cas de cardiopathie ischémique, la revascularisation isolée permettra-t-elle d'améliorer la contractilité ventriculaire gauche surtout de la région postérobasale et, dès lors, de corriger par cet effet l'insuffisance valvulaire ?

L'échocardiographie d'effort n'est cependant pas incluse dans les recommandations européennes et américaines.

Réparation transcathéter

Une proportion importante de patients ne sont pas candidats à une intervention chirurgicale, en raison d'un âge trop avancé ou de comorbidités importantes. Des techniques de cathétérisme interventionnel ont été développées. La modalité la plus étudiée est une réparation valvulaire bord à bord, inspirée de la technique chirurgicale proposée par Alfieri. Le système Mitraclip™ est une approche attractive (fig. 6.22). Elle a été validée d'abord dans une population comportant des patients avec une insuffisance mitrale primaire ou secondaire en comparant la technique percutanée à la chirurgie [92]. L'amélioration clinique était similaire avec moins d'effets secondaires, en particulier moins de transfusions dans le groupe traité par voie percutanée. Les résultats ont été confirmés après un suivi de 5 ans [93]. La technique est appliquée actuellement davantage dans l'insuffisance mitrale secondaire après une sélection fondée sur la fragilité du patient et des critères échocardiographiques (tableau 6.8). Une méta-analyse a démontré une réduction de la régurgitation, un remodelage inverse et une amélioration de l'état fonctionnel [94]. Une autre méta-analyse

a montré une réduction de la mortalité et de réhospitalisations du traitement par Mitraclip™ par rapport à un traitement médical optimal [95].

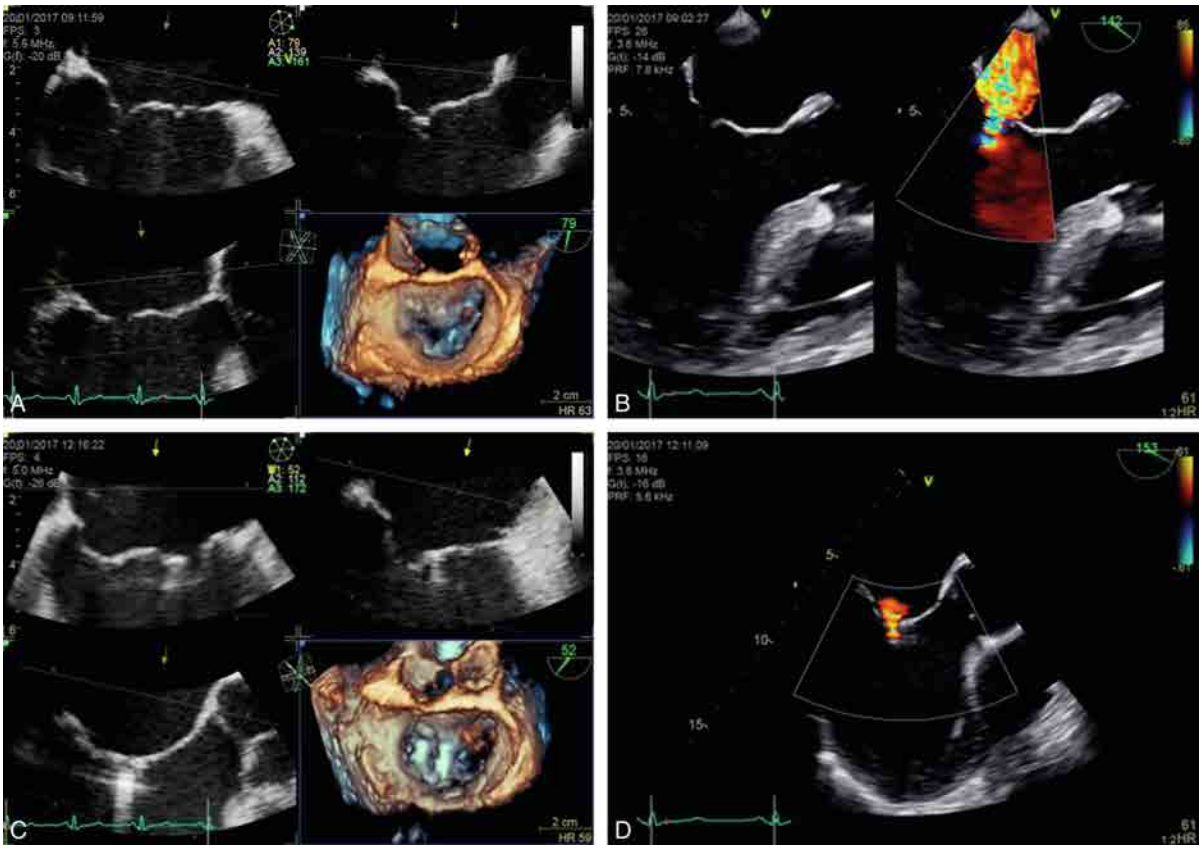


FIG. 6.22 Réparation transcathéter bord à bord guidée par échocardiographie transœsophagienne 3D.
Orifice régurgitant (A) et insuffisance mitrale secondaire sévère (B). C, D. Après la pose du Mitraclip™, l'insuffisance mitrale résiduelle est minime.

Deux études randomisées ont été publiées, montrant des résultats différents. L'étude MITRA-FR, sur un suivi d'un an, a certes montré une réduction de l'insuffisance mitrale et une amélioration du stade fonctionnel selon la NYHA, mais pas de différence de mortalité et de réhospitalisation [96]. La seconde (COAPT), réalisée aux États-Unis et au Canada, a objectivé une amélioration du critère de jugement primaire (hospitalisations pour insuffisance cardiaque sur un suivi de 2 ans), mais aussi une réduction significative de la mortalité qu'elle qu'en soit la cause [97]. Cette divergence entre les deux études peut s'expliquer en partie par une régurgitation plus sévère dans l'étude COAPT et une dilatation plus marquée du ventricule gauche dans l'étude MITRA-FR.

De nouvelles modalités percutanées sont en cours de validation : annuloplastie directe ou indirecte ou remplacement percutané de la valve.

Conclusions

L'insuffisance mitrale a une composante organique. L'adaptation aux forces de traction accrues et à la dilatation ventriculaire gauche consiste en une augmentation de la taille des feuillets mais un épaississement valvulaire et de la fibrose. Cette adaptation est plutôt délétère, mais pourrait devenir bénéfique sous l'effet du losartan.

La quantification de l'insuffisance mitrale repose sur l'intégration de différents paramètres. La quantification par la méthode PISA 2D sous-estime fréquemment la sévérité, en raison du caractère souvent semi-elliptique de la zone de convergence.

L'insuffisance mitrale secondaire est dynamique : elle varie à l'effort, sous l'effet du traitement médicamenteux ou de la resynchronisation ventriculaire.

L'insuffisance mitrale secondaire ne doit être jugée sévère qu'après un traitement médical optimalisé.

La réparation chirurgicale ou un remplacement valvulaire doit être choisie en fonction du nombre de critères prédisant l'échec de la réparation.

La réparation transcathéter bord à bord est une option pour des patients bien sélectionnés.

Rétrécissement mitral : du diagnostic au traitement

Aïcha Aouad, Aïda Soufiani, Nesma Bendagha, Hasnaa Belghiti

Étiopathogénie

Le rétrécissement mitral est une valvulopathie essentiellement post-rhumatismale, encore très répandue dans les pays en voie de développement. Sa prévalence augmente avec l'âge à partir de la 2e décennie mais, en pays d'endémie rhumatismale, un rétrécissement mitral sévère peut se révéler dès l'enfance, probablement du fait des récurrences d'infections streptococciques. Celles-ci ont été identifiées, de même que le faible niveau socio-économique, la sévérité de l'infection initiale, l'absence d'antibioprophylaxie ou de traitement de poussées rhumatismales comme des facteurs d'évolutivité rapide après la crise initiale. Dans l'*Euro Heart Survey*, le rétrécissement mitral est retrouvé dans 12 % des cas, avec une origine rhumatismale dans 85 % des cas [98]. Il s'agit généralement de patients immigrés originaires de pays endémiques ou de patients plus âgés exposés dans l'enfance au rhumatisme articulaire aigu en Europe. Des écarts importants sont toutefois notés en termes de fréquence entre les pays, allant de 3 % dans le registre suédois [99] (avec une origine essentiellement dégénérative chez des patients âgés entre 64 et 70 ans) à 15 % dans le registre turc [100] (dont 98 % sont d'origine rhumatismale). Au Maroc, sur une série hospitalière incluant 688 patients valvulaires, un rétrécissement mitral pur rhumatismal représentait 20 % des valvulopathies relevant d'une prise en charge chirurgicale [101].

Dans les différentes séries publiées, il existe un sexe ratio de 2/1 pour les femmes, bien que les deux sexes soient touchés de manière équivalente par le rhumatisme articulaire aigu, probablement du fait de la prévalence plus élevée de troubles auto-immuns chez les femmes.

Étiologies

Le rétrécissement mitral rhumatismal est la forme la plus commune rencontrée dans les pays endémiques, bien qu'un antécédent de rhumatisme articulaire aigu ne soit retrouvé que dans 50 % des cas. Le processus inflammatoire de la maladie rhumatismale engendre un épaississement diffus, une fibrose, une rétraction et une calcification du tissu valvulaire et de l'appareil sous-valvulaire dont la mobilité est réduite. Le rétrécissement mitral résulte ainsi d'une fusion des commissures avec une ouverture de l'orifice mitral en forme de fente (fig. 6.23). Une insuffisance tricuspide (IT) fonctionnelle est fréquemment associée. La présence d'une autre atteinte organique valvulaire, en particulier d'une fuite mitrale ou aortique, est un argument de plus en faveur de l'étiologie rhumatismale.

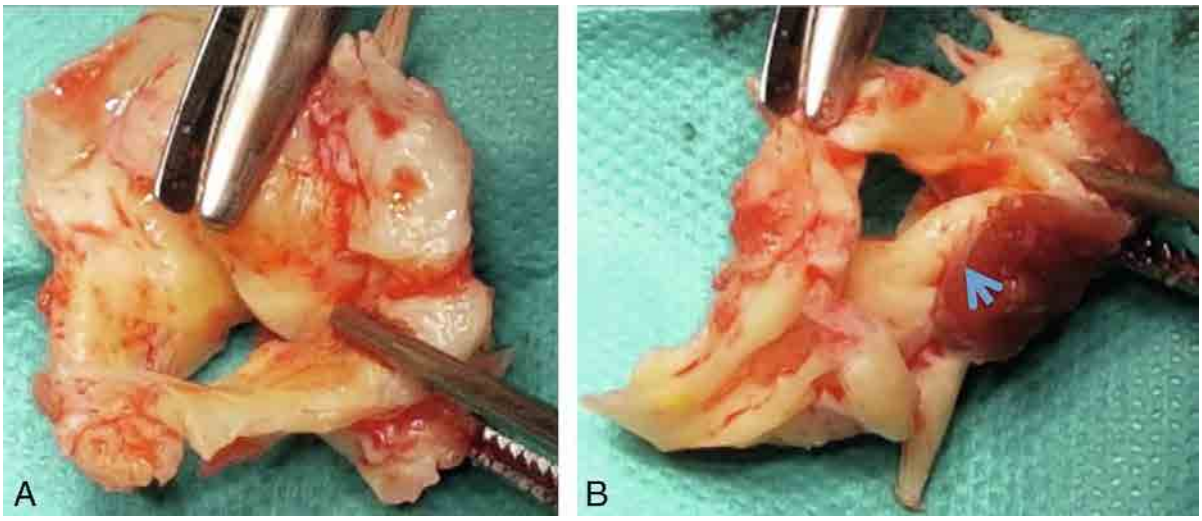


FIG. 6.23 Pièce anatomique d'une valve mitrale rhumatismale sténosante en vues atriale (A) et ventriculaire (B).
La valve est très épaissie, avec une fusion bicommissurale, et un appareil sous-valvulaire très remanié : quasi-disparition des cordages et contact direct du muscle papillaire avec la valve postérieure (tête de flèche bleue). Courtoisie de S. Moughil.

Le rétrécissement mitral dégénératif représente 12,5 % des étiologies du rétrécissement mitral dans l'*Euro Heart Survey* [98] alors qu'il n'est que de l'ordre de 2 % dans les pays endémiques [100]. Il est observé chez des personnes âgées. Les lésions principales sont les calcifications annulaires, retrouvées en particulier chez les insuffisants rénaux chroniques, les hypertendus ou encore chez les patients avec un rétrécissement aortique dégénératif.

Le rétrécissement mitral congénital représente moins de 1 % des étiologies du rétrécissement mitral et il est le plus souvent la conséquence d'anomalies de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire. Il s'associe à d'autres malformations congénitales dans plus de 60 % des cas et survient principalement chez les nourrissons et les enfants.

Beaucoup plus rarement, il peut s'agir d'un rétrécissement mitral dans le syndrome carcinoïde, le syndrome des anticorps antiphospholipides, ou encore au cours d'une amylose, d'une maladie de Fabry ou d'une mucopolysaccharidose. Enfin, soulignons la possibilité de rétrécissement mitral post-radique.

Physiopathologie

Les manifestations cliniques du rétrécissement mitral rhumatismal sont dues à la réduction progressive de la surface mitrale, à la survenue d'une fibrillation atriale et à la formation de thrombi dans l'oreillette gauche et l'auricule gauche.

Les conséquences du rétrécissement de l'orifice mitral comprennent l'élévation de la pression atriale gauche, une hypertension veineuse pulmonaire puis artérielle pulmonaire, une hypertrophie et une dilatation du ventricule droit, une insuffisance tricuspide et une congestion veineuse systémique. Le remplissage du ventricule gauche peut être compromis avec un débit cardiaque de repos subnormal, mais insuffisant pendant l'exercice.

Chez l'adulte, la surface mitrale normale est de 4 à 6 cm^2 et le sang traverse la valve mitrale sans gradient de pression transvalvulaire significatif au cours de la diastole. Une diminution de la surface mitrale en dessous de 2 cm^2 engendre un gradient de pression diastolique anormal entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche, ainsi qu'une élévation de la pression atriale gauche. Celle-ci est passivement transmise aux veines et capillaires pulmonaires et provoque une hypertension veineuse pulmonaire à l'origine de symptômes de congestion pulmonaire, pouvant aller de la dyspnée à l'effort jusqu'à l'œdème pulmonaire franc au repos lorsque la pression veineuse pulmonaire dépasse la pression oncotique plasmatique. De plus, l'augmentation de la pression atriale gauche, la surcharge de volume et le processus inflammatoire rhumatismal entraînent une dilatation et des changements structurels de l'oreillette gauche (fibrose), à l'origine de modifications électrophysiologiques atriales et d'une fibrillation atriale retrouvée dans 30 à 40 % des cas (fig. 6.24).

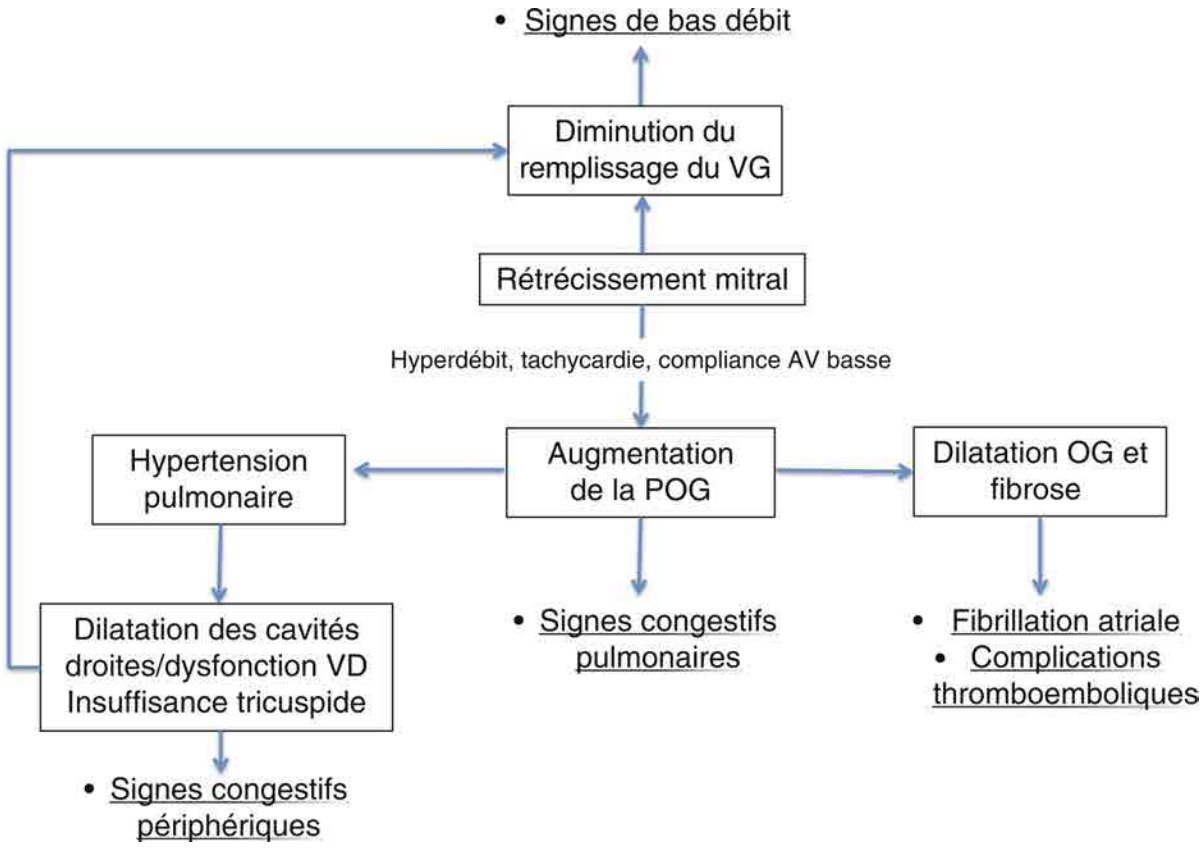


FIG. 6.24 Physiopathologie du rétrécissement mitral.
AV : atrioventriculaire ; OG : oreillette gauche ; POG : pression dans l'oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

La pression atriale gauche et le gradient de transvalvulaire dépendent de plusieurs facteurs tels que la surface et la rigidité valvulaire mitrale, la compliance atrioventriculaire, la compliance du système veineux pulmonaire ainsi que le débit transvalvulaire et la durée de la diastole.

Les conditions connues pour augmenter le débit cardiaque comme l'exercice, la fièvre ou la grossesse augmentent le flux sanguin et le gradient transvalvulaire. Par ailleurs, la tachycardie, en raccourcissant la durée de la diastole, interfère avec la vidange de l'oreillette gauche et entraîne une augmentation supplémentaire du gradient transvalvulaire.

L'hypertension pulmonaire dans le rétrécissement mitral est initialement bénigne et mécanique, liée à l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire, et régresse complètement après la levée de l'obstacle mitral. Plus tard, des modifications du lit vasculaire pulmonaire (épaississement intimal, hypertrophie de la média, constriction artériolaire pulmonaire et oblitération artériolaire pulmonaire) surviennent et provoquent une hypertension artérielle pulmonaire irréversible malgré la levée de l'obstacle mitral.

L'hypertension artérielle pulmonaire augmente la post-charge du ventricule droit et peut entraîner une dilatation du ventricule droit, une insuffisance tricuspide secondaire, une élévation des pressions ventriculaire et atriale droites et des signes d'insuffisance cardiaque droite : hypertrophie veineuse, œdème des membres inférieurs, cirrhose cardiaque et ascite. À un stade évolué de la maladie, la survenue d'une dysfonction du ventricule droit s'accompagne d'une baisse des pressions pulmonaires avec diminution, voire disparition des symptômes congestifs pulmonaires au profit de signes de bas débit et de congestion systémique.

Chez la majorité des patients porteurs d'un rétrécissement mitral, la contractilité du ventricule gauche est normale et la fraction d'éjection augmente normalement pendant l'exercice. Cependant, certains présentent une contractilité diminuée en raison d'une fibrose résultant de la cicatrisation du processus rhumatismal. Le volume diastolique du ventricule gauche est à la limite inférieure normale chez tous les patients. Les pressions de remplissage du ventricule gauche peuvent être augmentées chez les patients ayant une fibrose du ventricule gauche et/ou un déplacement du septum interventriculaire vers la gauche – secondaire à la dilatation et l'élévation de la pression ventriculaire droite – provoquant ainsi une dysfonction biventriculaire.

Diagnostic

Signes fonctionnels

Le rétrécissement mitral peut rester longtemps asymptomatique et être découvert de manière fortuite lors d'un examen systématique. Mais le plus souvent, il est révélé par une dyspnée d'effort (pouvant être progressivement croissante), différents types de dyspnée de repos (orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, œdème pulmonaire aigu ou subaigu) ou, plus rarement, par une complication telle qu'une fibrillation atriale, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un accident embolique périphérique, ou encore un accident gravidocardiaque. Une toux paroxystique, des hémoptysies ou des expectorations mousseuses peuvent se voir, en particulier chez le sujet jeune à l'effort. Des palpitations sont à rechercher ainsi que des hépatalgies d'effort ou de repos, témoins de l'existence d'une insuffisance ventriculaire droite.

Signes physiques

- À l'inspection, le classique faciès mitral, érythrose et cyanose du visage prédominant aux pommettes est encore fréquent dans les pays émergents. Le nanisme mitral (retard staturo-pondéral) s'observe dans les formes sévères et évolutives de l'enfant en zone d'endémie.
- À la palpation, il existe un « frémissement cataire » qui n'est que l'équivalent palpatoire du roulement diastolique. Dans les formes avec hypertension artérielle pulmonaire importante, on peut observer chez les sujets maigres un soulèvement infundibulaire au bord gauche du sternum avec B2 palpable (syndrome infundibulo-pulmonaire).
- L'auscultation est l'élément essentiel du diagnostic clinique. Elle doit être soigneuse et réalisée en décubitus latéral gauche, au besoin après un effort. Les signes auscultatoires typiques du rétrécissement mitral comprennent : un éclat du B1 correspondant à la fermeture de la valve mitrale, un claquement d'ouverture mitrale (bruit bref surajouté), et enfin un roulement diastolique mieux entendu à l'apex, d'intensité décroissante au cours de la diastole, avec renforcement présystolique lorsque le patient est en rythme sinusal. L'association « éclat du B1, claquement d'ouverture mitrale et roulement diastolique » réalise le classique « rythme à trois temps ou triade de Durozier ». Dans les sténoses très serrées avec bas débit cardiaque, le souffle peut devenir plus doux et plus difficile à percevoir. En cas de fibrillation atriale ou de fréquence cardiaque rapide, le diagnostic auscultatoire devient difficile. D'autres anomalies auscultatoires peuvent être perçues en fonction de la sévérité du rétrécissement mitral : un éclat du B2 au foyer pulmonaire en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou encore un souffle systolique xiphoïdien d'insuffisance tricuspide majoré par l'inspiration profonde.

Électrocardiogramme

À un stade précoce et lorsque le rythme est sinusal, l'anomalie la plus fréquente est une hypertrophie de l'oreillette gauche, retrouvée dans environ 90 % des cas. Elle se traduit par une onde P bifide et élargie (durée prolongée > 12 centièmes de seconde) en D2. En V1, l'onde P est biphasique avec une négativité terminale prolongée.

Dans des formes plus évoluées, une hypertrophie de l'oreillette droite, une hypertrophie du ventricule droit (se traduisant par une augmentation de l'amplitude de l'onde R en V1 et un rapport R/S > 1) avec bloc de branche droite et une déviation axiale droite peuvent être constatées.

L'ECG peut détecter également des troubles du rythme atrial (extrasystoles atriales, fibrillation atriale paroxystique ou permanente, plus rarement flutter ou tachycardie atriale).

Radiographie pulmonaire

Dans le rétrécissement mitral pur peu évolué, la silhouette cardiaque est peu ou pas augmentée de volume. Dans les formes plus sévères avec forte dilatation cavitaire et insuffisance tricuspide associée, l'index cardiothoracique peut être augmenté de façon importante avec une silhouette triangulaire « mitro-tricuspidienne » (fig. 6.25). Cet aspect est constitué :

- à gauche : par un arc supérieur normal, un arc moyen rectiligne ou saillant (en haut le tronc pulmonaire élargi, et en dessous l'auricule gauche dilatée) et un arc inférieur normal ;

- à droite : par un arc inférieur modifié avec apparition d'un double contour traduisant l'hypertrophie de l'oreillette gauche s'inscrivant en dedans ou en dehors du bord droit de l'oreillette droite.

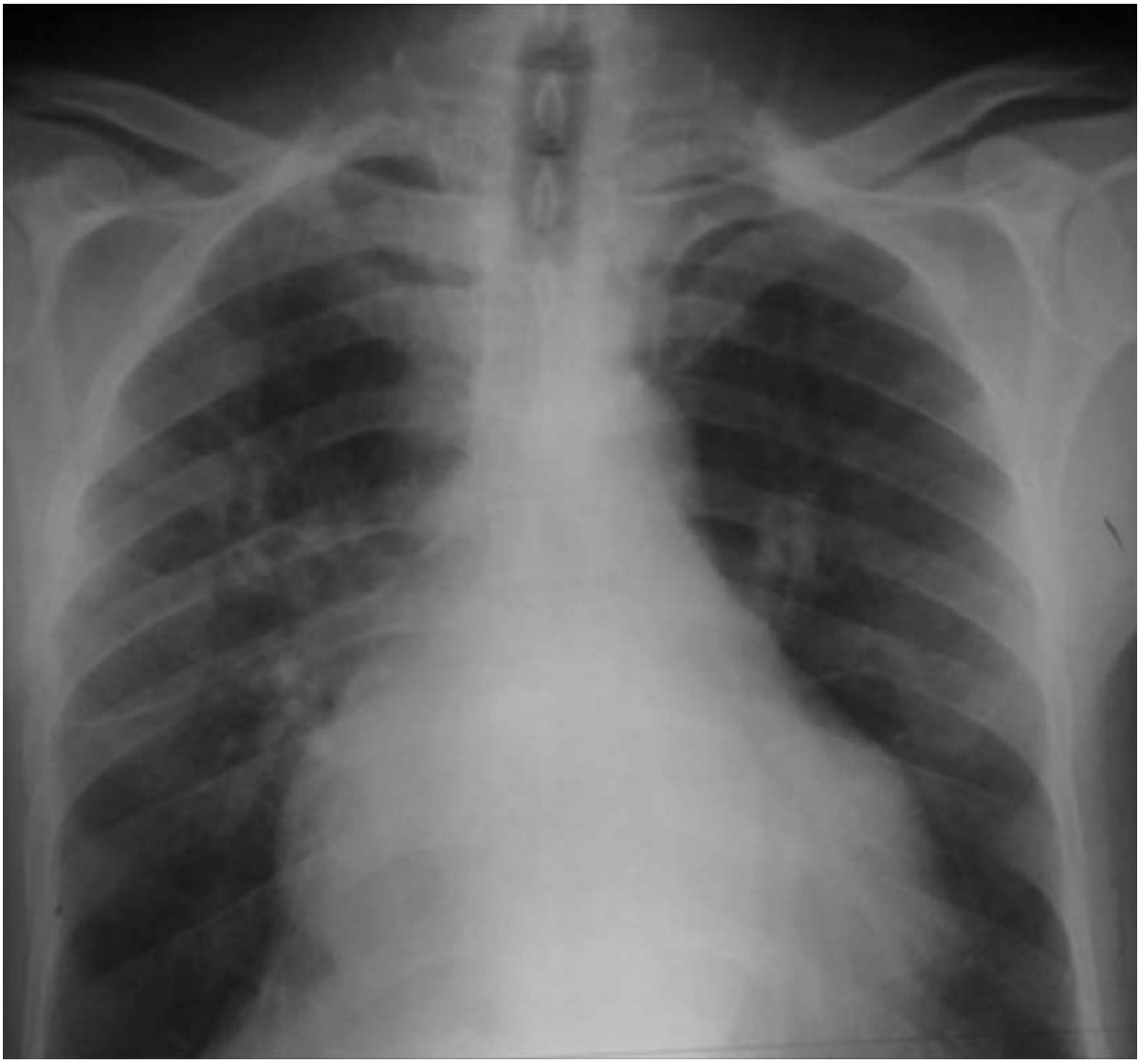


FIG. 6.25 **Radiographie pulmonaire de face : « silhouette mitrale » avec saillie de l'arc moyen gauche et aspect en double contour de l'arc inférieur droit.**

Les modifications de la vascularisation pulmonaire associent une dilatation des artères pulmonaires avec des opacités floues dans les régions périhilaires, une redistribution vasculaire pulmonaire plus riche vers les sommets, un aspect réticulo ou micronodulaire prédominant aux bases, réalisant l'aspect de poumon mitral.

Holter ECG

Il peut être utile pour dépister des troubles du rythme paroxystiques à l'étage atrial.

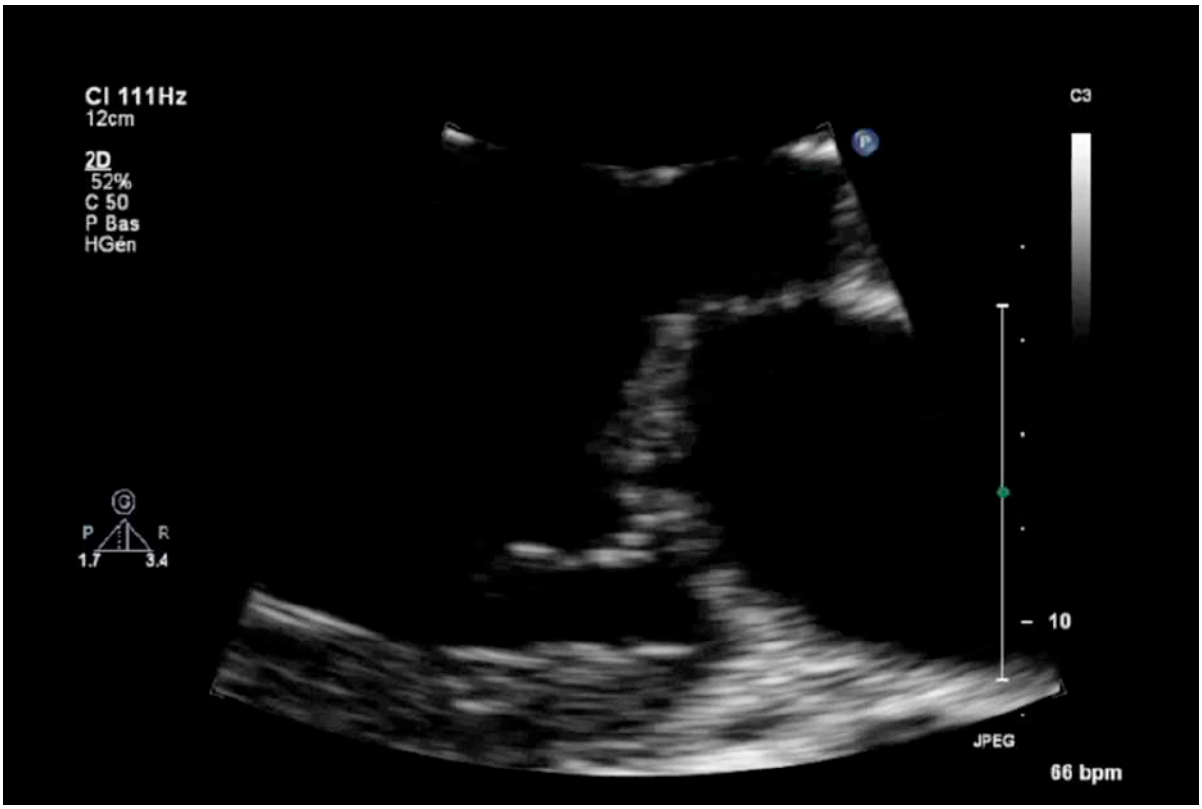
Échocardiographie

L'échocardiographie joue un rôle important dans le diagnostic, la quantification du rétrécissement mitral mais aussi dans l'évaluation de son retentissement. Elle est également essentielle pour l'analyse morphologique de la valve mitrale et contribue largement à la sélection des patients pour une dilatation mitrale percutanée. L'échocardiographie transthoracique (ETT) est généralement suffisante, et l'échographie

transœsophagienne (ETO) est réservée aux patients chez qui l'ETT n'est pas concluante, ou pour éliminer une contre-indication à une dilatation mitrale percutanée (en particulier une thrombose atriale gauche).

Diagnostic

L'échocardiographie montre en 2D ou 3D un épaississement et/ou des calcifications des feuillets valvulaires mitraux dont la mobilité est réduite. Il existe une restriction du jeu de la valve mitrale postérieure et un aspect en genou de la valve mitrale antérieure (fig. 6.26 ; vidéo e.6.9). Lorsque l'étiologie est rhumatismale, les commissures sont fusionnées et l'orifice a une forme de fente (fig. 6.27). L'appareil sous-valvulaire peut être également atteint : épaississement, raccourcissement, rétraction, calcification.



Vidéo e.6.9 Incidence PSGGA : aspect en genou de la valve mitrale antérieure et restriction du jeu de la valve mitrale postérieure.



FIG. 6.26 Échocardiographie transthoracique : incidence parasternale gauche grande axe (PSGGA).
Zoom sur la valve mitrale montrant un aspect en genou typique de la valve mitrale antérieure qui est souple et non calcifiée.

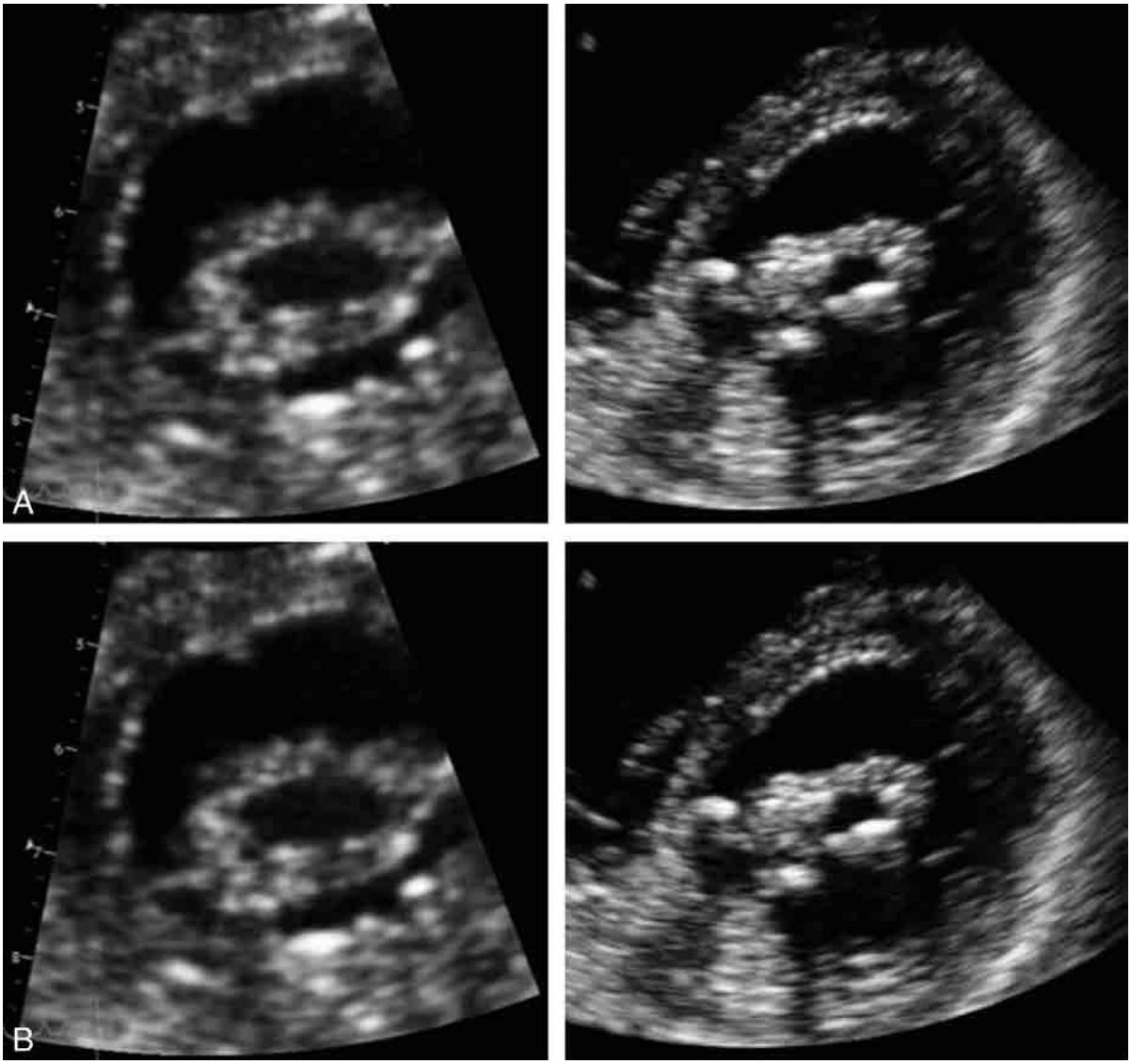


FIG. 6.27 Échocardiographie transthoracique : incidence parasternale gauche petit axe (PSGPA) montrant un aspect en fente de l'orifice mitral dont les commissures sont fusionnées.
A. La valve mitrale est souple et non calcifiée. B. Il existe des calcifications du corps de la valve mitrale et une grosse calcification commissurale.

En doppler couleur, le flux transmitral a un aspect « en bec Bunsen », avec une zone centrale codée en bleu et des turbulences à la périphérie, se traduisant par un aspect en mosaïque.

Quantification

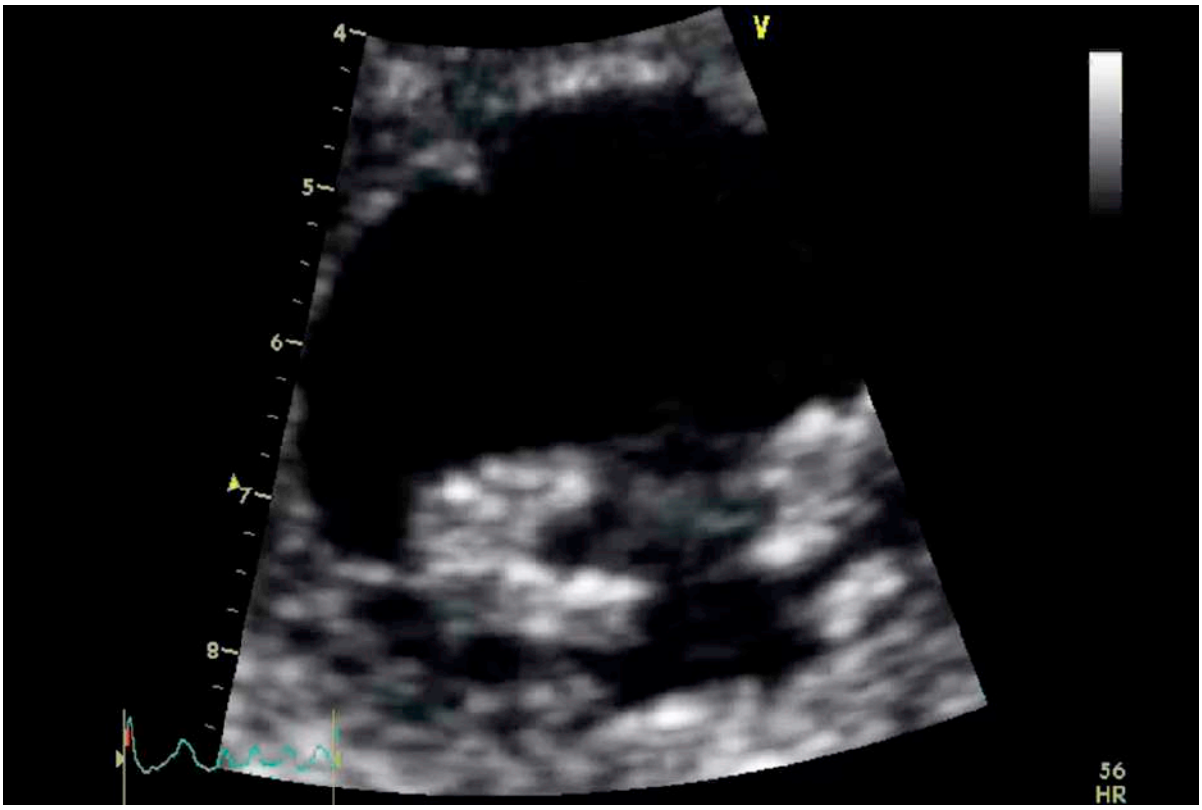
Elle se fait le plus souvent par voie transthoracique et repose sur la mesure de la surface mitrale ainsi que du gradient diastolique entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

La surface mitrale peut être évaluée soit en échographie 2D ou 3D par planimétrie de l'orifice mitral, soit par différentes méthodes doppler (temps de demi-décroissance, équation de continuité, étude de la zone de convergence). L'ETT ou l'ETO en mode 3D sont surtout utiles pour améliorer la précision de mesure pour les observateurs peu expérimentés.

Planimétrie

Elle est considérée comme la méthode de référence de la détermination de la surface mitrale puisqu'elle est anatomique. Elle est réalisable chez près de 95 % des patients porteurs d'un rétrécissement mitral et les résultats obtenus sont bien corrélés avec les aires mesurées directement lors de l'intervention chirurgicale ($r = 0,90$) ou estimées en hémodynamique ($r = 0,95$). Elle est indépendante des conditions de charge, de la

compliance des cavités cardiaques et peut être donc réalisée en cas d'insuffisance mitrale (IM) ou aortique (IA) associée, mais aussi dans les 24 heures qui suivent une dilatation mitrale percutanée. La planimétrie de l'orifice mitral s'effectue à partir d'une coupe parasternale gauche petit axe centrée et zoomée sur l'orifice mitral au sommet de l'entonnoir mitral (vidéo e.6.10). La mesure se fait en protodiastole en incluant les commissures (fig. 6.28). Cependant, cette méthode exige une grande rigueur dans l'obtention du petit axe mitral et des mesures répétitives en recherchant la plus petite variabilité intra-observateur, sans moyenner des valeurs extrêmes qu'il faut éliminer. Dans 5 % des cas (déformation thoracique, fibrillation atriale rapide, échogénicité imparfaite, calcifications valvulaires importantes), la réalisation de la planimétrie est difficile et peu fiable.



Vidéo e.6.10 Incidence PSGPA passant par l'orifice mitral.

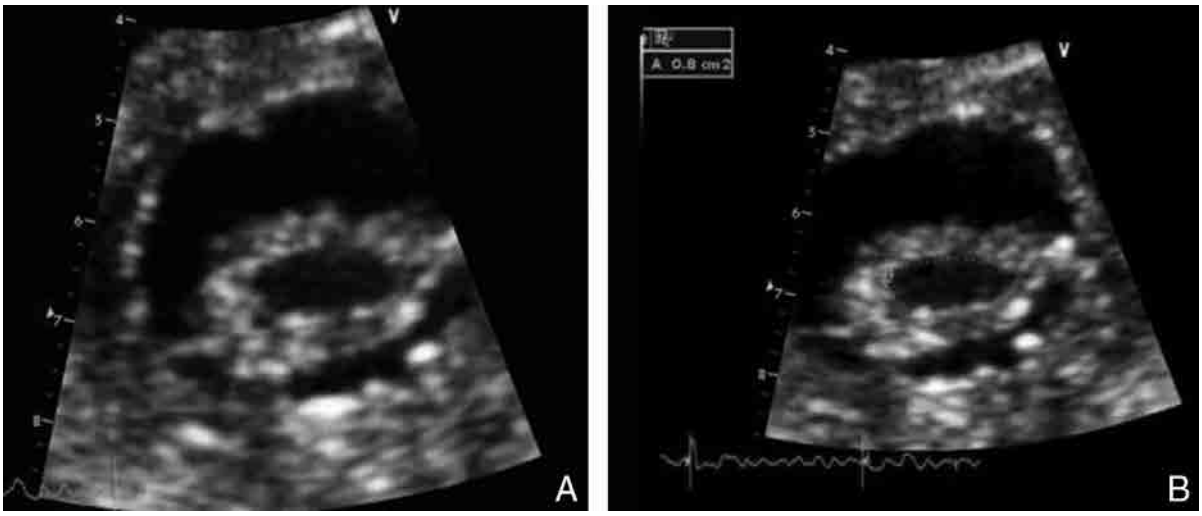


FIG. 6.28 **Échocardiographie transthoracique : incidence PSGPA.**
A. Rétrécissement mitral rhumatismal serré à valves souples avec fusion bicommissurale. B. Planimétrie de l'orifice mitral.

Méthodes doppler

Temps de demi-décroissance

La surface mitrale peut être évaluée par l'évaluation du temps de demi-décroissance (*Pressure Half Time* ou PHT) par la formule de Hatle (220/PHT). Le PHT est obtenu en traçant la pente de l'onde E du flux transmitral obtenu en doppler continu. En pratique, c'est une méthode facile à mettre en œuvre mais qui connaît de nombreuses limites : tachycardie, existence d'une insuffisance mitrale ou d'une insuffisance aortique significatives, pente de décroissance du flux mitral curviligne ou à double pente, altération de la relaxation ou de la compliance du ventricule gauche au décours d'une dilatation mitrale percutanée.

Équation de continuité

C'est une autre méthode d'évaluation de la surface mitrale qui peut être utile lorsque la mesure de cette surface est difficile par la planimétrie ou pour confronter le résultat aux valeurs de surface obtenues. En l'absence d'insuffisance aortique ou d'insuffisance mitrale significatives, en rythme sinusal et lorsque les conditions de recueil des paramètres sont satisfaisantes, la surface mitrale peut être calculée par application du principe de continuité par la formule suivante :

$$\text{Surface mitrale } \left(\text{cm}^2\right) = \text{Surface orifice aortique} \times \text{ITV aortique} / \text{ITV mitrale}$$

Cependant, la détermination de la surface aortique reste délicate et nécessite une grande rigueur dans la manière dont on mesure le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche.

Étude de la zone de convergence

L'étude de la zone de convergence au doppler couleur est une technique quantitative d'évaluation de la surface mitrale qui est actuellement valide et fiable. Elle est bien corrélée aux résultats obtenus par l'hémodynamique invasive considérée comme le gold standard pour le calcul de la surface mitrale (r = 0,8). Cette méthode a l'avantage de rester valide en cas d'insuffisance mitrale ou d'insuffisance aortique associées au rétrécissement mitral ainsi qu'en présence d'une fibrillation atriale.

La zone de convergence est visualisée à partir d'une incidence apicale 4 cavités centrée et focalisée sur le versant atrial de l'orifice mitral, la ligne de base de la limite de Nyquist étant déplacée vers le haut (entre 15 et 30 cm/s) (fig. 6.29, vidéos e.6.11 et e.6.12). La surface mitrale est calculée par la formule suivante :

$$\text{Surface mitrale } \left(\text{cm}^2\right) = 2\pi \times \text{r}^2 \times \text{Va} \times (\alpha/180)/\,\text{Vmax E}$$

où r est le rayon de la zone de convergence (mesuré en protodiastole et correspondant à la distance qui sépare l'orifice sténosé et le premier aliasing), Va la vitesse d'aliasing, Vmax E la vitesse maximale de l'onde E, α l'angle intervalvulaire.

L'angle α étant relativement constant, une valeur fixe de 100° donne des résultats satisfaisants en pratique. La valeur de surface mitrale ainsi obtenue est bien corrélée à la mesure obtenue par planimétrie (r = 0,9).

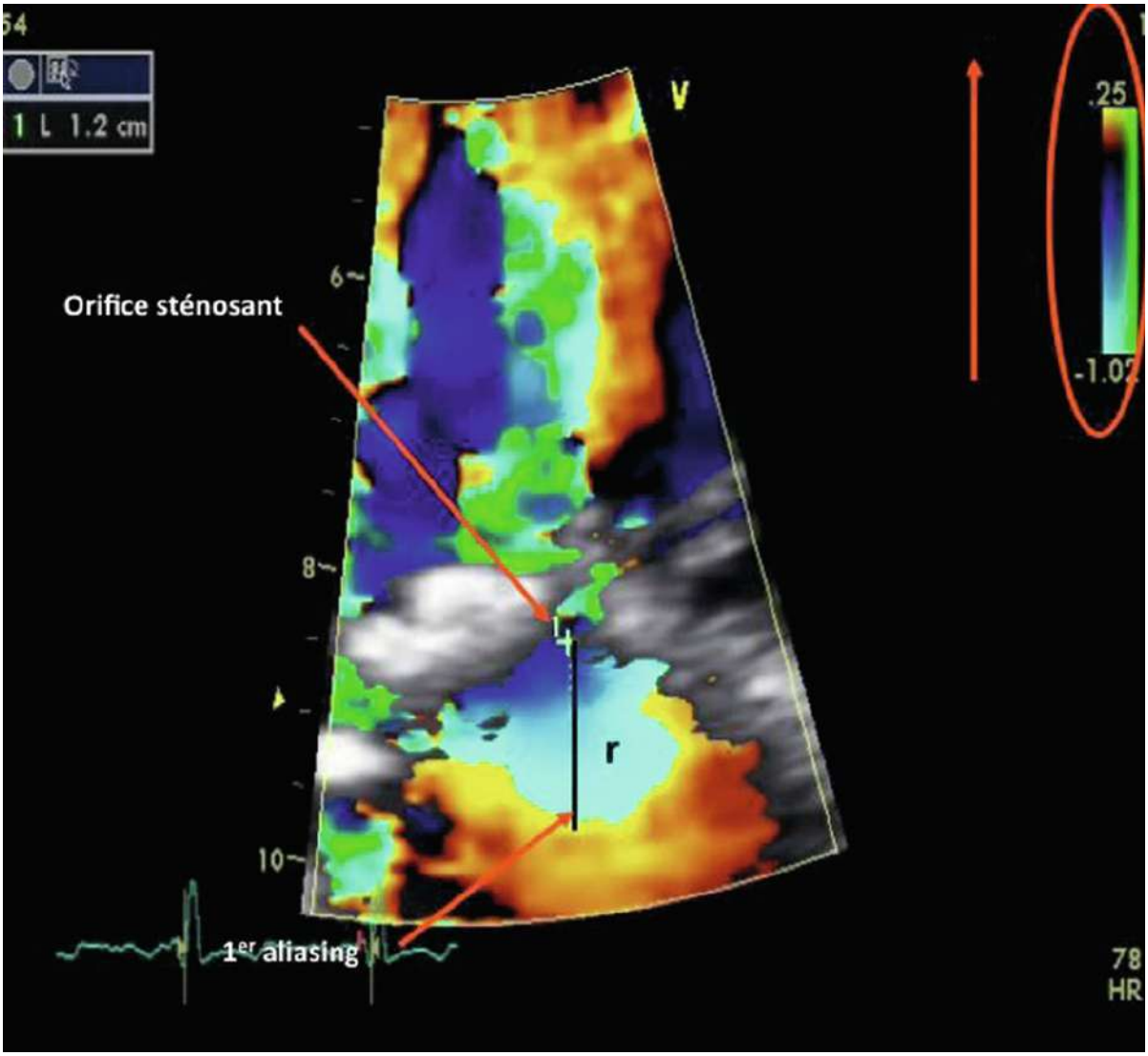


FIG. 6.29 **Échocardiographie transthoracique, incidence apicale 4 cavités, doppler couleur : mesure du rayon r de la zone de convergence (PISA).**

There is video content at this location that is not currently supported for your device. The caption for this content is displayed below.

Vidéo e.6.11 Incidence apicale 4 cavités : aspect de bec Bensen au doppler couleur.

There is video content at this location that is not currently supported for your device. The caption for this content is displayed below.

Vidéo e.6.12 Incidence apicale 4 cavités : visualisation de la zone de convergence au doppler couleur après déplacement vers le haut la ligne de base de la limite de Nyquist.

Gradient mitral moyen

Ce n'est pas un bon marqueur de la sévérité du rétrécissement mitral car il est très dépendant de la fréquence cardiaque, du rythme, du débit cardiaque et de l'existence d'une fuite mitrale associée. Néanmoins, il peut avoir une valeur d'orientation en cas de rétrécissement mitral pur chez un patient en rythme sinusal et non tachycarde.

Ainsi, la classification de sévérité du rétrécissement mitral repose sur l'intégration des différents paramètres décrits ci-dessus. Un rétrécissement mitral est considéré comme serré si la surface mitrale est inférieure à 1,5 cm^2 et le gradient mitral moyen compris entre 5 et 10 mmHg chez un patient en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque comprise entre 60 et 80 bpm, et en l'absence d'insuffisance mitrale significative (tableau 6.9) [102].

Tableau 6.9

Évaluation de la sévérité d'un rétrécissement mitral selon les recommandations ESC/EACTS [102][2].

Paramètre	Moyennement serré	Serré	Très serré
Surface mitrale (cm^2)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Gradient mitral moyen (mmHg)*	< 5	5-10	> 10
PAPs (mmHg)	< 30	30-50	> 50

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique.

* En rythme sinusal et avec une fréquence cardiaque comprise entre 60 et 80 bpm.

Évaluation de la morphologie de la valve mitrale

Elle est essentielle pour sélectionner les patients en vue d'une dilatation mitrale percutanée (fig. 6.30, vidéos e.6.13 et e.6.14). Ainsi, différents scores ont été développés pour prédire la faisabilité et les résultats de la procédure en fonction des lésions anatomiques. Les plus utilisés pour caractériser l'appareil valvulaire et l'appareil sous-valvulaire mitral sont les scores de Wilkins (tableau 6.10) et de Cormier (tableau 6.11).

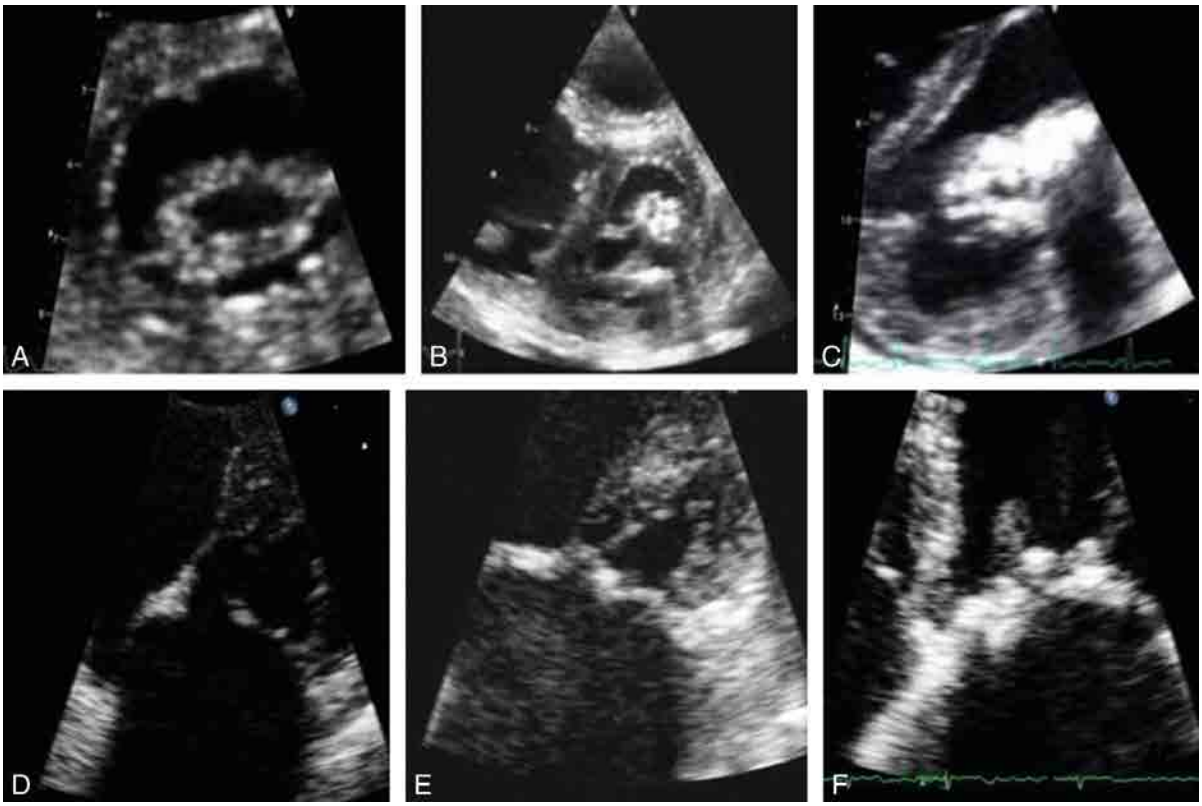
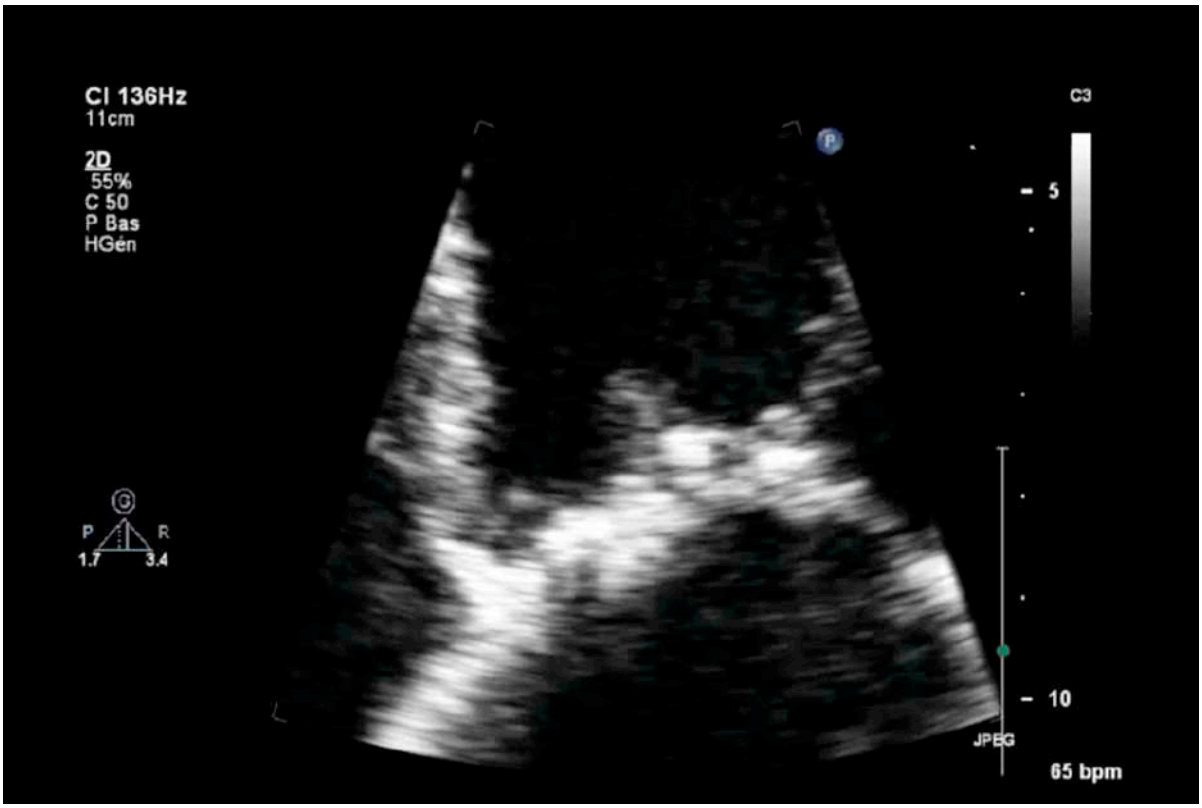
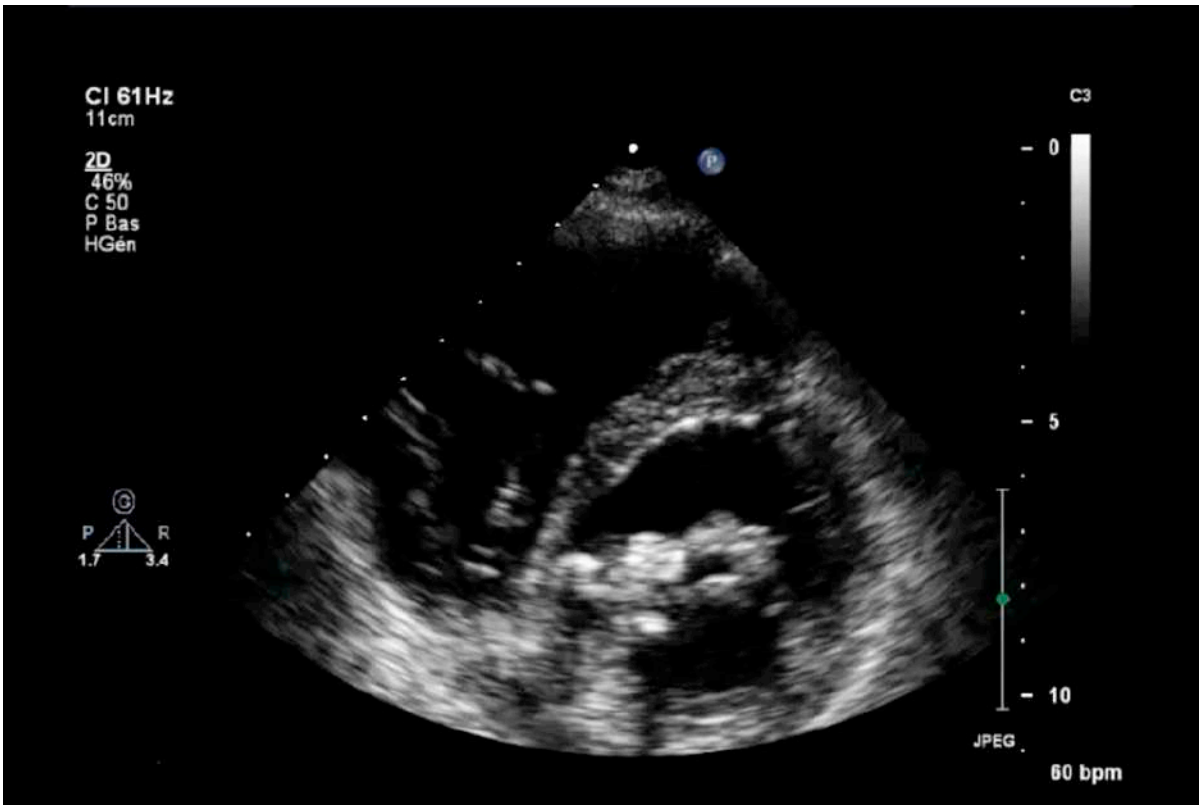


FIG. 6.30 Échocardiographie transthoracique : évaluation morphologique de la valve mitrale et de l'appareil sous-valvulaire.

A-C. Incidence PSGPA : valve mitrale souple et non calcifiée (A), grosse calcification commissurale chez un patient avec rétrécissement mitral serré (B), bloc calcaire intéressant le corps valvulaire mitral et les commissures chez un patient avec rétrécissement mitral punctiforme (C). D-F. Incidence apicale 4 cavités : valve mitrale souple avec appareil sous-valvulaire long et peu remanié (D), valve mitrale souple avec appareil sous-valvulaire court et rétracté (E), valve mitrale calcifiée avec appareil sous-valvulaire très court et remanié (F).



Vidéo e.6.13 Incidence apicale 4 cavités : valves mitrales calcifiées et appareil sous-valvulaire court et épais.



Vidéo e.6.14 Incidence PSGPA passant par l'orifice mitral : rétrécissement mitral serré avec calcification commissurale.

Tableau 6.10

Score anatomique valvulaire de Wilkins.

Mobilité valvulaire	
1	Valve très mobile avec restriction localisée au bord libre
2	Mobilité réduite de la portion médiane et basale
3	Limitation modérée des mouvements en diastole
4	Limitation importante des mouvements en diastole
Appareil sous-valvulaire	
1	Épaississement minime juste sous les feuillets
2	Épaississement des cordages inférieur au tiers de leur longueur
3	Épaississement de l'ensemble des cordages
4	Épaississement et raccourcissement important des cordages
Épaississement valvulaire	
1	Épaisseur quasi normale des feuillets (< 5 mm)
2	Épaississement important de l'extrémité des feuillets
3	Épaississement important de tout le feuillet (5-8 mm)
4	Épaississement majeur des feuillets (> 8 mm)
Calcifications	
1	Plage d'échos brillants
2	Zones éparpillées d'échos brillants
3	Hyperdensité atteignant la partie moyenne des feuillets
4	Hyperdensité diffuse

Wilkins GT, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve : an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J. 1988 ; 60 (4) : 299-308.

Tableau 6.11

Classification anatomique valvulaire de Cormier.

Classe 1	Valve antérieure souple, appareil sous-valvulaire peu remanié, cordages fins > 10 mm de longueur
Classe 2	Valve antérieure souple non calcifiée, appareil sous-valvulaire très remanié, cordages épaissis < 10 mm de longueur
Classe 3	Présence de calcifications valvulaires (confirmées en fluoroscopie), quel que soit le degré de remaniements sous-valvulaires

Le score de Wilkins considère 4 paramètres anatomiques (mobilité, épaississement valvulaire, calcifications et épaississement sous-valvulaire) cotés de 1 à 4 (score total de 4 à 16). Un score supérieur à 8 définit un remaniement valvulaire et sous valvulaire important et un score inférieur ou égal à 8 définit les meilleurs candidats pour la commissurotomie mitrale percutanée (CMP). Néanmoins, un score compris entre 8 et 12 ne doit pas faire exclure l'indication d'une dilatation mitrale percutanée dans certains cas particuliers (femme jeune, patient à haut risque chirurgical par exemple). Le score de Cormier, plus simple, repose sur l'évaluation de la souplesse valvulaire, le degré de remaniement sous-valvulaire et les calcifications valvulaires. Une classe 3 de Cormier correspond aux rétrécissements mitraux calcifiés, confirmés en fluoroscopie, quel que soit le degré de remaniement sous-valvulaire.

Évaluation du retentissement du rétrécissement mitral

L'échographie précise en particulier le degré de dilatation de l'oreillette gauche (diamètre antéropostérieur, surface et volume) ainsi que le niveau des pressions pulmonaires et le retentissement sur les cavités cardiaques droites (fig. 6.31, vidéos e.6.15 et e.6.16).

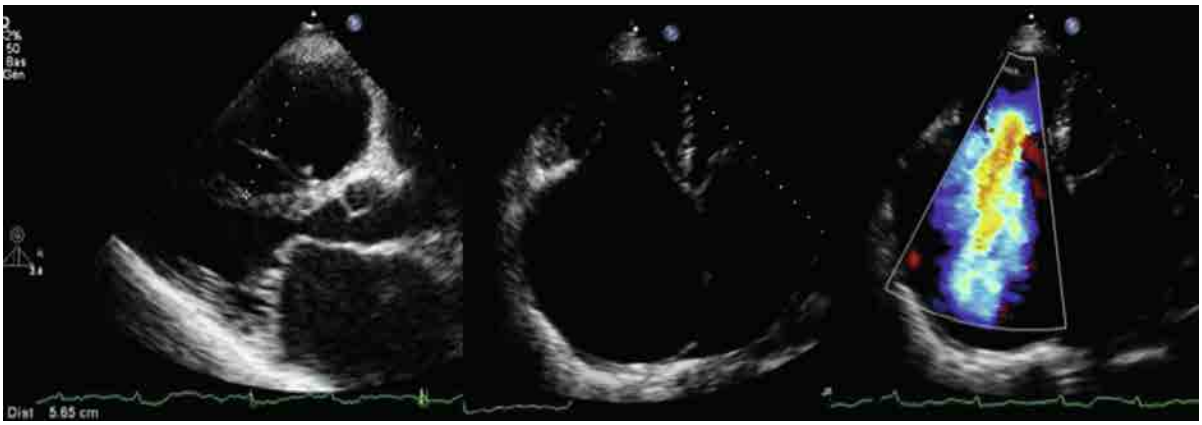
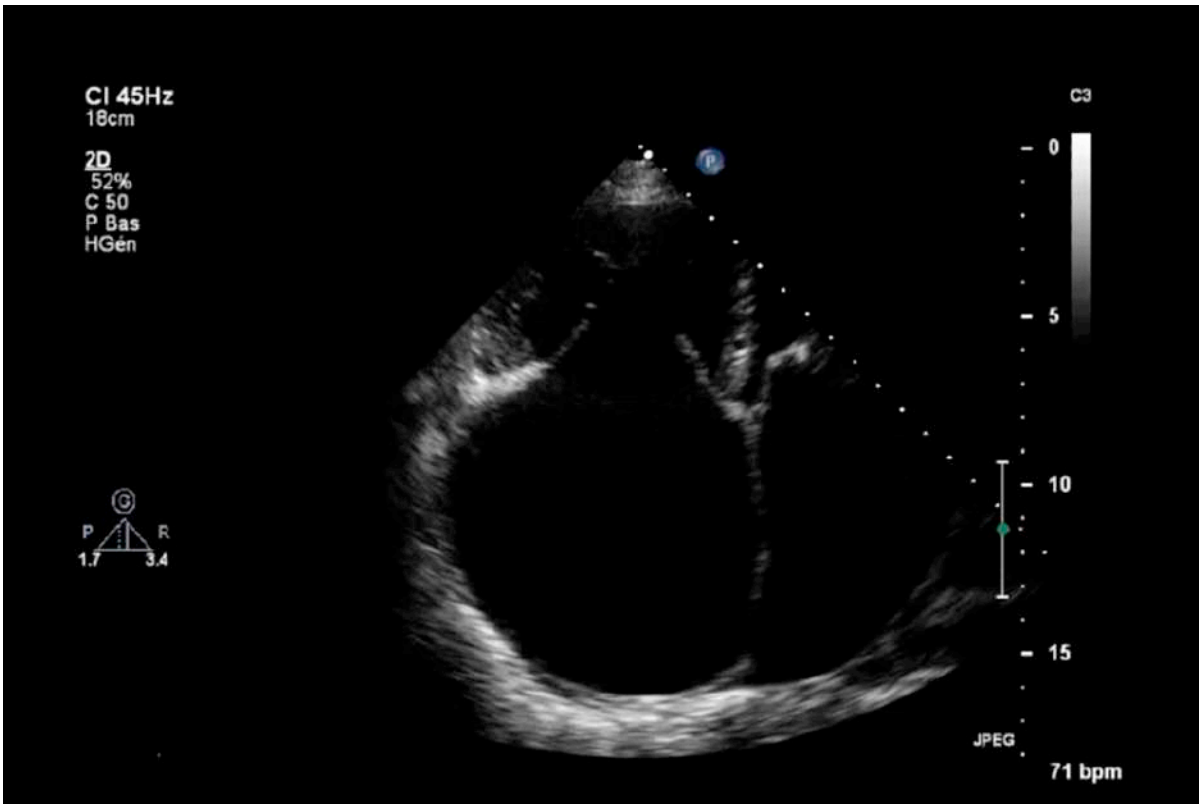
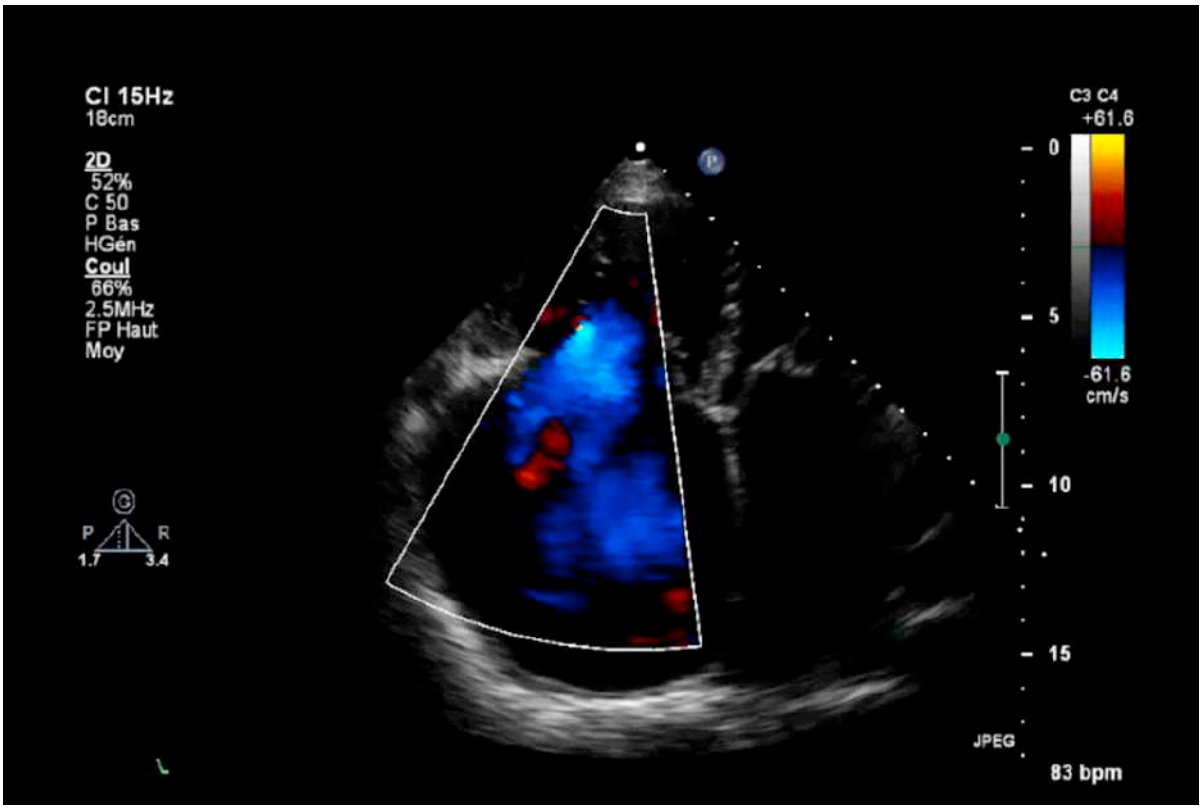


FIG. 6.31 **Échocardiographie transthoracique.**
De gauche à droite : dilatation importante des cavités cardiaques droites avec défaut de coaptation des valves tricuspides en systole et insuffisance tricuspide massive fonctionnelle chez un patient porteur d'un rétrécissement mitral serré.



Vidéo e.6.15 Importante dilatation des cavités cardiaques droites et défaut de coaptation des feuillets tricuspides en systole qui sont peu remaniés.



Vidéo e.6.16 Insuffisance tricuspide massive fonctionnelle.

Une dysfonction ventriculaire gauche infraclinique diagnostiquée par l'étude des déformations myocardiques peut être notée des patients porteurs de rétrécissement mitral (fig. 6.32). Elle est probablement liée à la conjonction de facteurs myocardiques dus aux séquelles rhumatismales et de facteurs hémodynamiques partiellement ou complètement réversibles après dilatation mitrale percutanée.

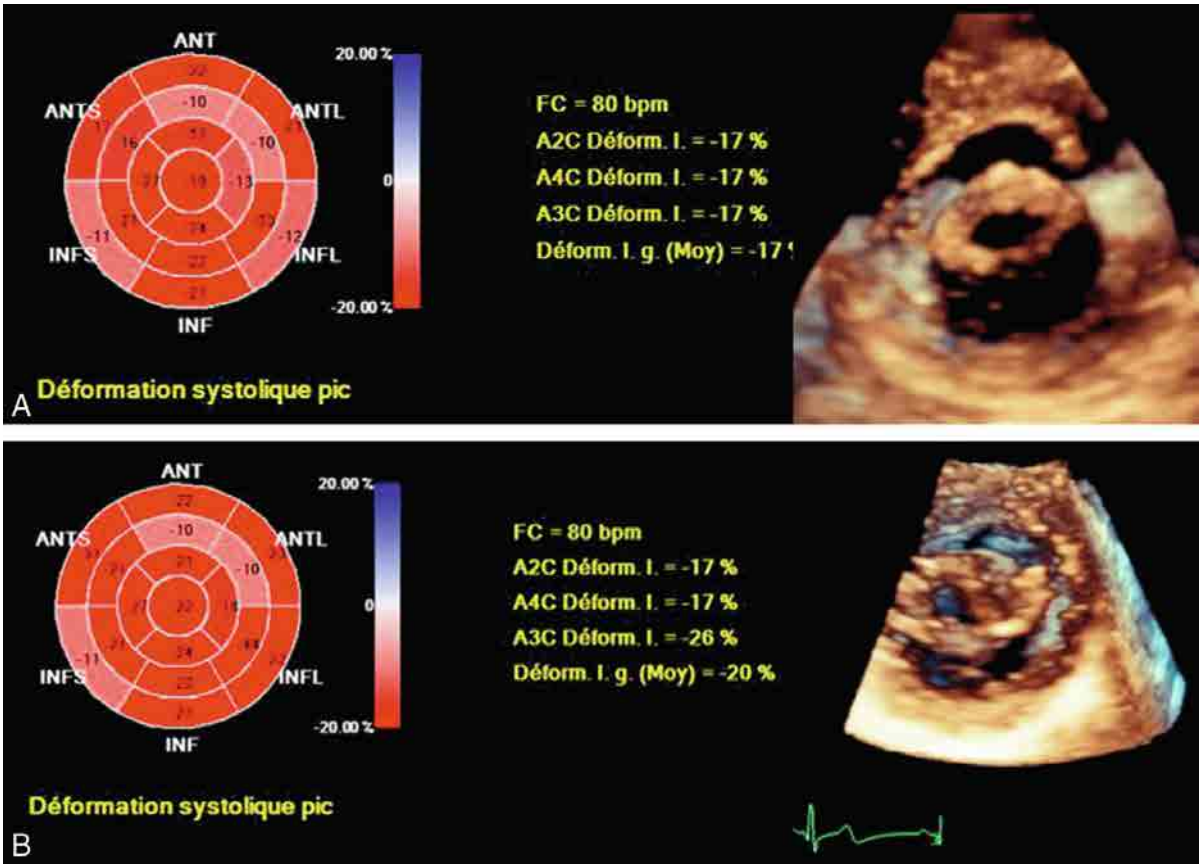


FIG. 6.32 *Strain* **global longitudinal (SGL) chez une patiente avec rétrécissement mitral serré, avant et après dilatation mitrale percutanée.**
La représentation *bull's eyes* à gauche (avec planimétrie en 3D correspondante à droite) montre une légère altération du SGL chez une patiente avec sténose mitrale serrée (A). Noter la réversibilité de cette altération – en particulier au niveau de la paroi inférolatérale – 48 heures après la dilatation mitrale percutanée (*bull's eyes* et surface mitrale en planimétrie après libération des commissures : B).

La détection d'une telle dysfonction ventriculaire gauche pourrait inciter à un suivi plus rapproché des patients asymptomatiques ou encore à une intervention précoce, en particulier lorsque la dilatation mitrale percutanée est possible. Elle pourrait par ailleurs expliquer les symptômes chez certains patients porteurs d'un rétrécissement mitral modéré.

Échocardiographie de stress (effort ou, à défaut, pharmacologique)

Elle joue un rôle important dans l'évaluation des patients porteurs d'un rétrécissement mitral en cas de discordance entre les symptômes et la sévérité de la sténose, c'est-à-dire les patients asymptomatiques porteurs d'un rétrécissement mitral serré et les patients symptomatiques avec un rétrécissement mitral jugé modéré [103, 104]. Cet examen fournit ainsi au clinicien des informations diagnostiques et pronostiques qui peuvent contribuer à des décisions thérapeutiques ultérieures par une évaluation objective de la capacité d'exercice, de l'état des symptômes et l'analyse de la progression du gradient transmitral et de la PAPs au cours de l'effort. Ainsi, un gradient transvalvulaire supérieur à 15 mmHg au pic de l'effort et/ou une élévation significative et précoce de la PAPs supérieure à 60 mmHg à l'effort sont corrélés à la survenue

de symptômes et à un risque significativement plus élevé de survenue d'événements cardiovasculaires (fig. 6.33) [105].

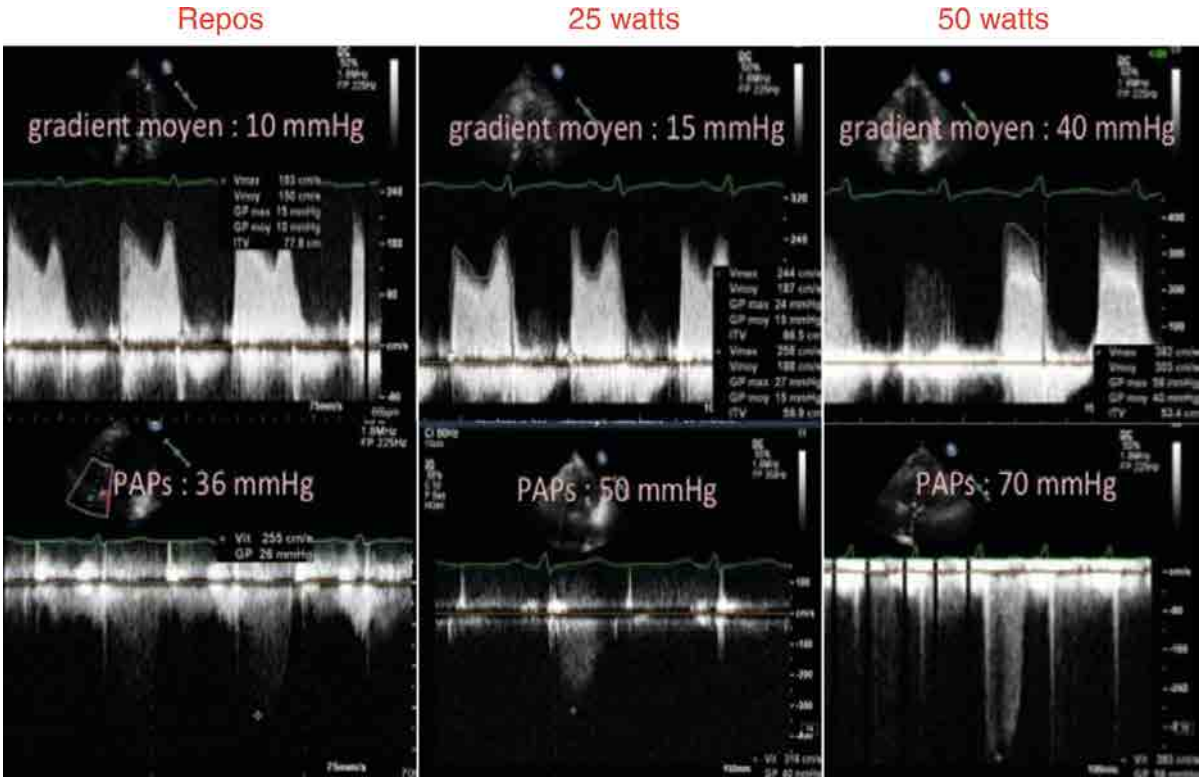


FIG. 6.33 **Échocardiographie d'effort chez une patiente porteuse d'une sténose mitrale serrée « asymptomatique » révélant une dyspnée, une faible capacité à l'effort ainsi qu'une élévation importante et précoce du gradient transmitral et de la PAPs.**

Formes cliniques

Rétrécissement mitral et grossesse

Le rétrécissement mitral est la valvulopathie la plus fréquente chez la femme enceinte. Les modifications hémodynamiques induites par la grossesse – en particulier la tachycardie et l'augmentation du débit cardiaque – entraînent une augmentation du gradient mitral et des pressions pulmonaires, et favorisent donc l'apparition de signes cliniques allant d'une dyspnée d'effort à un œdème aigu du poumon pouvant parfois révéler la maladie chez une jeune femme jusque-là asymptomatique. Le risque de décompensation est particulièrement important au 1er trimestre, au cours du travail et lors de la délivrance. La persistance des symptômes malgré un traitement médical optimal (bêtabloquants et diurétiques) justifie la réalisation d'une dilatation mitrale percutanée en cours de grossesse par des équipes entraînées en général après la 20e semaine. Lorsque le rétrécissement mitral est très serré (surface mitrale < 1 cm^2), une dilatation mitrale percutanée peut être indiquée indépendamment de la classe fonctionnelle des parturientes ou à titre prophylactique chez des jeunes patientes désireuses de grossesse, lorsque l'anatomie valvulaire est favorable.

Rétrécissement mitral du sujet âgé

Chez le sujet âgé, le rétrécissement mitral dégénératif est prédominant avec existence de calcifications de l'anneau et coulées calcaires qui s'étendent aux valves à partir des bases. Cependant, un rétrécissement mitral rhumatismal peut se rencontrer tardivement chez un patient jusque-là asymptomatique ou chez un patient avec antécédent de dilatation mitrale percutanée ou de commissurotomie mitrale cœur fermé ou ouvert avec une resténose mitrale.

Rétrécissement mitral avec hypertension artérielle pulmonaire majeure

Il s'agit souvent de patients jeunes, en rythme sinusal, avec une dyspnée d'effort. La PAPs peut devenir supra-systémique avec une élévation des résistances artériolaires pulmonaires. L'anatomie valvaire est souvent favorable à la dilatation mitrale percutanée (scores de Wilkins < 8), et une baisse des résistances artériolaires pulmonaires est observée après la levée du barrage mitral.

Rétrécissement mitral avec oreillette gauche ectasique

La surface de l'oreillette gauche peut dépasser 100 cm^2, voire 140 cm^2. Il s'agit généralement de patients en bas débit, en fibrillation atriale, avec un état général altéré et parfois une compression des organes de voisinage. À l'extrême, on peut observer une paralysie récurrentielle sur compression du nerf laryngé récurrent gauche (syndrome d'Ortner).

Rétrécissement mitral en œdème aigu pulmonaire réfractaire ou en état de choc

Dans ces cas, le rétrécissement mitral est punctiforme. La dilatation mitrale percutanée – bien que de techniquement difficile – est indiquée comme traitement de sauvetage, et permet une amélioration clinique assez rapide.

Rétrécissement mitral avec calcification de l'oreillette gauche

Dans des cas très rares, certains patients âgés avec rétrécissement mitral serré et en fibrillation atriale présentent des calcifications de l'oreillette gauche ou de l'auricule pouvant gêner l'hémostase en cas de chirurgie de remplacement valvulaire mitral.

Rétrécissement mitral et communication interatriale (CIA) (syndrome de Lutembacher)

C'est un syndrome rare, associant un rétrécissement mitral et une CIA généralement de type *ostium secondum*. Les signes du rétrécissement mitral sont souvent difficiles à percevoir à l'auscultation, les perturbations hémodynamiques du rétrécissement mitral étant atténuées par l'existence d'une CIA. La présence d'un obstacle à l'éjection atriale gauche majorant le shunt atrial, les signes cliniques, électriques et radiologiques sont alors ceux d'une CIA à gros shunt. Le diagnostic est fait aisément à l'échocardiographie. L'évolution sans traitement se fait vers l'insuffisance cardiaque droite avec un pronostic plus sévère que celui des CIA isolées. Lorsque l'anatomie mitrale est favorable, le traitement percutané par dilatation mitrale percutanée puis l'implantation d'une prothèse septale peuvent représenter une alternative au traitement chirurgical classique.

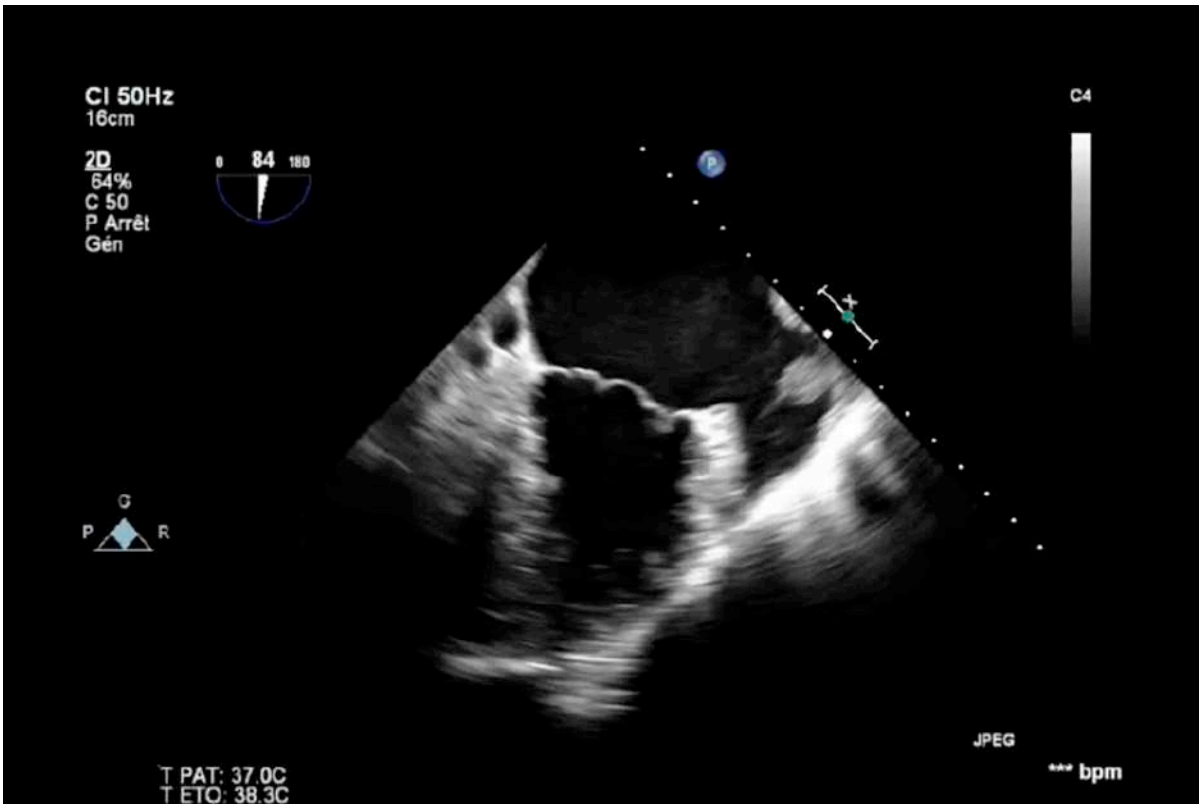
Complications

Troubles du rythme

Ils sont atriaux, et parmi eux, la fibrillation atriale est la plus fréquente. Lorsqu'on réalise un holter ECG systématique à des patients avec un rétrécissement mitral en rythme sinusal, plus de la moitié ont une arythmie paroxystique. Celle-ci peut être cliniquement asymptomatique dans 95 % des cas. Les trois principaux facteurs prédictifs de survenue d'une fibrillation atriale sont la dilatation de l'oreillette gauche, l'âge et les calcifications valvaires. En cas de fibrillation atriale, la perte de la systole atriale peut précipiter l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Par ailleurs, la stase observée dans l'oreillette gauche (bien visualisée en ETO) augmente le risque de complications thromboemboliques et représente un marqueur prédictif embolique important. Le risque thromboembolique est multiplié par 17 en cas de fibrillation atriale sur rétrécissement mitral (*versus* 5 quand le patient est en rythme sinusal).

Thrombi

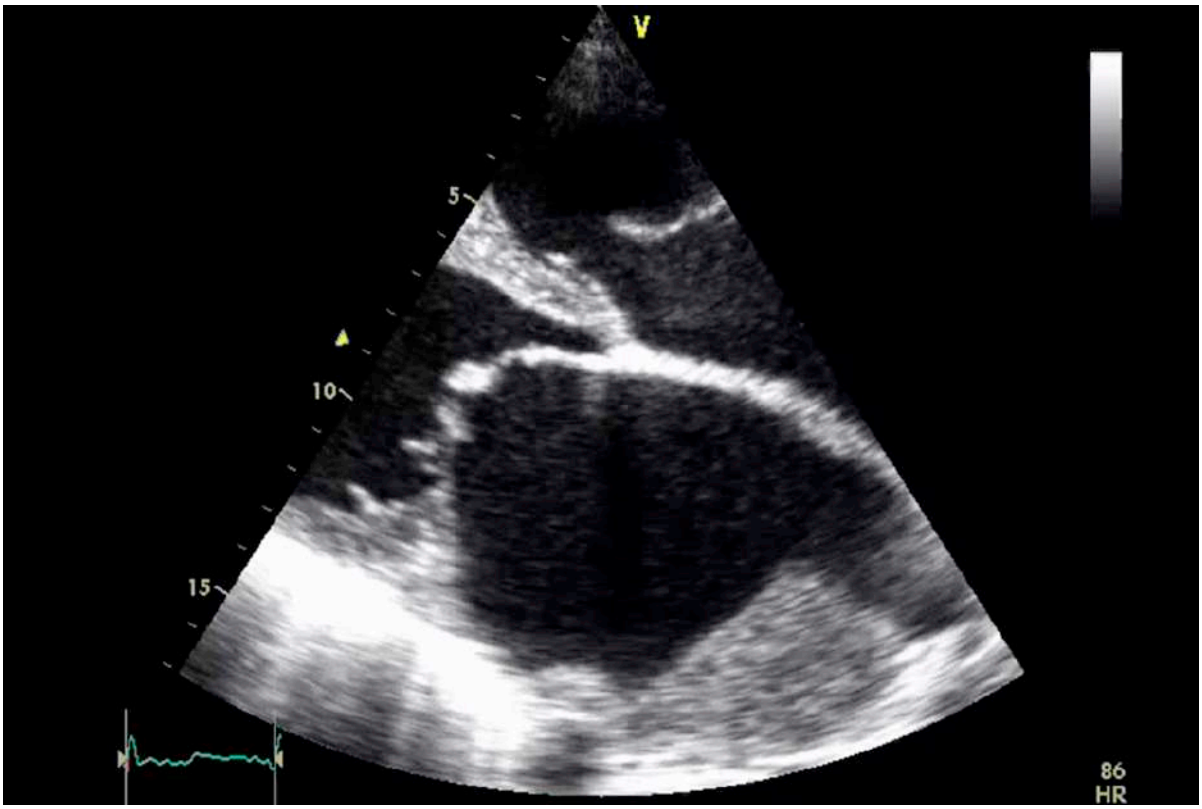
Ils sont localisés le plus souvent dans l'auricule (vidéo e.6.17) ou l'oreillette gauche et peuvent occasionner des accidents thromboemboliques systémiques (vidéos e.6.18 et e.6.19).



Vidéo e.6.17 Thrombus de l'auricule en ETO avec contraste spontané modéré dans l'auricule gauche.



Vidéo e.6.18 Thrombus mobile de l'oreillette gauche et s'enclavant dans l'orifice mitral en incidence apicale 4 cavités.



Vidéo e.6.19 Incidence PSGGA : thrombus tapissant le toit de l'oreillette gauche chez un jeune patient porteur d'un rétrécissement mitral serré avec dysfonction ventriculaire gauche.

Accidents thromboemboliques systémiques

Les embolies systémiques sont de localisation cérébrale dans 60 à 70 % des cas, en particulier dans le territoire de l'artère sylvienne gauche. Elles sont parfois artérielles périphériques des membres (23 %), aortiques (4 %), viscérales (5 %) ou emboliques rétiniennes (4 %). La mortalité est observée dans 15 à 30 % des cas.

Insuffisance cardiaque

Elle représente la première cause de mortalité en l'absence d'intervention. Elle succède à une dyspnée d'effort ou paroxystique mais peut survenir brutalement chez un patient jusque-là asymptomatique. Elle est favorisée par une infection intercurrente ou un passage en fibrillation atriale. Les formes évoluées sont caractérisées par des signes importants d'insuffisance cardiaque droite (œdème des membres inférieurs, ascite, hépatomégalie, cyanose, ictère conjonctival, dénutrition). La dysfonction ventriculaire droite est fréquente à ce stade et le pronostic est réservé, y compris après une cure chirurgicale.

Traitement

Traitement médical

Il vise la réduction des symptômes (diurétiques, bêtabloquants), la diminution du risque thromboembolique (antivitamines K – AVK), ainsi que la prévention du rhumatisme articulaire aigu (benzylpénicilline en injection intramusculaire toutes les 3 semaines ou phénoxyméthylpénicilline *per os* au quotidien).

Les diurétiques sont administrés pour diminuer la congestion pulmonaire et systémique et les bêtabloquants pour améliorer le remplissage du ventricule gauche. Chez les patients en fibrillation atriale, l'adjonction de digitaliques est parfois nécessaire pour le contrôle de la fréquence cardiaque. La restauration d'un rythme sinusal, quand elle est possible et en l'absence d'une dilatation majeure de l'oreillette gauche, est toutefois préférée.

Le traitement anticoagulant oral par AVK est systématiquement indiqué chez les patients en fibrillation atriale permanente ou paroxystique. Chez les patients en rythme sinusal, les AVK sont prescrites en cas d'antécédent embolique ou de thrombus de l'oreillette gauche (indication de classe I – C) [104] et sont discutées en présence d'un contraste spontané à l'ETO ou d'une dilatation importante de l'oreillette gauche (indication de classe IIa – C) [104]. L'usage des anticoagulants oraux directs n'est pas recommandé.

Dilatation mitrale percutanée

Technique et résultats

En l'absence de contre-indications (encadré 6.1) [104], et lorsque l'anatomie de l'appareil mitral le permet, la procédure est réalisée dans la grande majorité des cas par voie transseptale à l'aide du ballon d'Inoue. Les autres techniques comme le double ballon ou le multitrack sont rarement utilisées et le commissurotome métallique est quasiment abandonné.

Encadré 6.1

Contre-indications de la dilatation mitrale percutanée selon les recommandations ESC/EACTS [104³]

- Surface mitrale > 1,5 cm^2
- Thrombose de l'oreillette gauche
- Fuite mitrale de grade > II
- Calcifications valvulaires importantes ou bicommissurales
- Absence de fusion commissurale
- Valvulopathie aortique sévère concomitante, sténose et fuite tricuspide importante
- Coronaropathie concomitante nécessitant une revascularisation chirurgicale

Le cathétérisme transseptal est l'étape la plus délicate et nécessite une large expertise. Il est réalisé par voie transfémorale sous contrôle de la scopie ou de l'ETO 2 ou 3D quand cela est possible. Une fois dans la valve, le ballon est inflaté pendant quelques secondes en commençant par un diamètre minimal qui est augmenté progressivement millimètre par millimètre (technique de *stepwise*) en surveillant les paramètres hémodynamiques (pression atriale gauche, pression artérielle) et échocardiographiques (ouverture commissurale, surface mitrale, gradient mitral moyen, apparition ou aggravation d'une insuffisance mitrale).

Les critères d'arrêt de la procédure sont une baisse significative de la pression atriale gauche, une ouverture angiographique d'une ou des deux commissures (fig. 6.34), une surface mitrale à l'ETT supérieure à 1,5 cm^2 en planimétrie avec ouverture d'au moins une commissure, ou encore l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance mitrale préexistante.

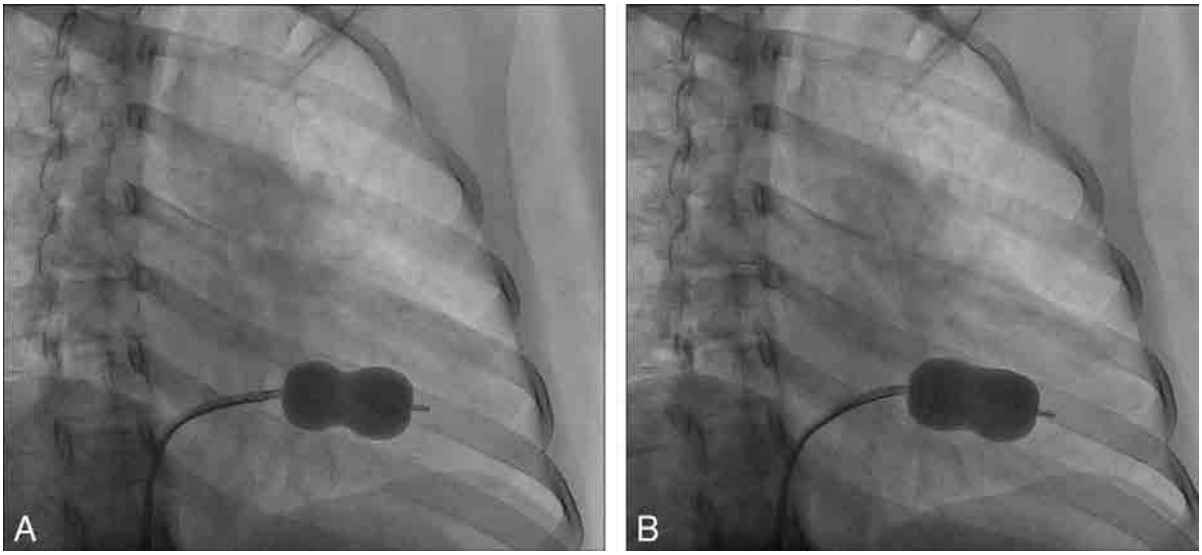


FIG. 6.34 Vues angiographiques en incidence oblique antérieure droite en cours de dilatation mitrale percutanée.
A. Première inflation du ballon d'Inoue dans la valve mitrale montrant l'empreinte des deux commissures au milieu du ballon. B. Dernière inflation montrant l'ouverture bicommissurale angiographique. Les bords du ballon sont parallèles avec quasi-disparition de l'empreinte. Courtoisie de N. El Haitem.

Le succès d'une dilatation mitrale percutanée, défini par l'obtention d'une surface mitrale supérieure à 1,5 cm^2 sans insuffisance mitrale supérieure à un grade II, est d'environ 80 % dans différentes études, tous groupes confondus. L'amélioration hémodynamique est immédiate avec une baisse de la pression atriale gauche et du gradient transvalvulaire, ainsi qu'une discrète augmentation du débit cardiaque.

La diminution des pressions et des résistances pulmonaires est plus lente et se poursuit au cours du temps. Il s'ensuit une amélioration de la capacité fonctionnelle à l'effort.

Le taux d'échec de la dilatation mitrale percutanée, quant à lui, varie de 1 à 15 % et dépend de l'expérience des équipes. Il s'agit essentiellement d'échecs du cathétérisme transseptal vus en cas de déformations thoraciques importantes, d'oreillette gauche ectasique, ou de défaillance hémodynamique chez des patients souvent intubés ou en position semi-assise. L'échec de la traversée de la valve est beaucoup plus rare. Il se voit en cas de rétrécissement mitral punctiforme, d'oreillette gauche ectasique ou lorsque la ponction transseptale est haut située.

Une insuffisance mitrale sévère par déchirure paracommissurale est la principale complication décrite, rencontrée dans 2 à 5 % des cas en fonction des séries et un remplacement valvulaire mitral est effectué généralement en semi-urgence. Il est difficile de prédire la survenue d'une insuffisance mitrale pendant la dilatation mitrale percutanée mais une anatomie valvaire défavorable, en particulier les valves hétérogènes (zones souples coexistant avec des zones rigides calcifiées) et un appareil sous-valvulaire raccourci sont aujourd'hui des facteurs favorisants reconnus. Des cas d'hémopéricarde (par effraction de l'oreillette gauche) ou de complications emboliques par embolie cruorique ont également été rapportés.

La mortalité per-procédure varie de 0 et 3 % en fonction des séries. Elle est essentiellement due à un hémopéricarde massif ou à des conditions hémodynamiques précaires lors de la réalisation de la procédure (œdème aigu pulmonaire, choc cardiogénique).

Facteurs prédictifs des résultats immédiats

La prédiction des résultats immédiats est multifactorielle, fondée sur l'anatomie valvulaire, la sévérité du rétrécissement mitral, mais aussi sur des facteurs cliniques que sont l'âge, un antécédent de commissurotomie chirurgicale, la classe fonctionnelle, la présence d'une fibrillation atriale, d'une insuffisance mitrale modérée avant dilatation mitrale percutanée, de pressions pulmonaires élevées ou encore d'une insuffisance tricuspide sévère. Des modèles prédictifs dérivés de larges séries ont été décrits et il en ressort qu'un âge avancé, une classe fonctionnelle NYHA III ou IV, une sténose mitrale très serrée et une anatomie valvaire défavorable sont les facteurs prédictifs les plus importants de mauvais résultats immédiats.

Résultats à long terme

Les résultats à long terme de la dilatation mitrale percutanée sont actuellement excellents. Néanmoins, ils dépendent étroitement de la qualité des résultats immédiats. Ainsi, lorsque ces derniers sont satisfaisants, les patients sont améliorés sur le plan fonctionnel et la chirurgie secondaire est rarement nécessaire à court terme [106]. La réapparition des symptômes est généralement tardive et le plus souvent secondaire à une resténose mitrale (incidence variable entre 2 à 40 % à 9 ans), définie comme une perte de plus de 50 % du résultat initial avec une fusion commissurale et une surface mitrale de moins de 1,5 cm^2. Une nouvelle dilatation mitrale percutanée peut être proposée si le mécanisme prédominant est une refusion commissurale [107].

Lorsque les résultats immédiats ne sont pas satisfaisants, les patients sont peu améliorés sur le plan fonctionnel et une chirurgie de remplacement valvulaire mitral est à programmer. Dans des cas particuliers où le risque opératoire est élevé, une tentative de nouvelle dilatation mitrale percutanée peut être envisagée.

Les facteurs prédictifs de resténose sont une anatomie valvaire défavorable et/ou un appareil sous-valvulaire altéré, une surface mitrale post-dilatation mitrale percutanée réduite, une absence d'ouverture commissurale ainsi qu'une évolutivité de la maladie rhumatismale.

Traitement chirurgical

Commissurotomie à cœur fermé

Il s'agit de la première technique chirurgicale de traitement du rétrécissement mitral introduite en 1948, actuellement remplacée par la dilatation mitrale percutanée. Elle consiste à dilater les commissures à travers l'auricule gauche, le plus souvent par le doigt du chirurgien et ceci, sans visualisation de la valve. Le risque per-procédure est la mobilisation d'un éventuel thrombus de l'auricule gauche ou la survenue d'une insuffisance mitrale importante, le plus souvent par rupture d'un feuillet valvulaire.

Commissurotomie à cœur ouvert

La commissurotomie à cœur ouvert se fait après sternotomie médiane sous circulation extracorporelle. L'avantage est la visualisation directe de la valve par le chirurgien qui peut contrôler l'ouverture des commissures, libérer l'appareil sous-valvulaire et parfois réaliser une annuloplastie mitrale en cas d'insuffisance mitrale associée. Néanmoins, la commissurotomie à cœur ouvert a vu ses indications se réduire avec le développement de la dilatation mitrale percutanée.

Remplacement valvulaire mitral

Il s'effectue généralement par une prothèse mécanique en raison de sa durabilité et d'une indication d'anticoagulation souvent déjà dictée par une fibrillation atriale préexistante. Le pronostic après remplacement valvulaire mitral est conditionné par les complications liées à la prothèse, à l'anticoagulation mais aussi par les conséquences anatomiques et hémodynamiques du rétrécissement mitral, surtout lorsqu'il est traité à un stade tardif (hypertension artérielle pulmonaire, dilatation de l'oreillette gauche, fibrillation atriale, dilatation voire dysfonction du ventricule droit).

Stratégie thérapeutique (fig. 6.35)

- Chez des patients symptomatiques avec un rétrécissement mitral serré (surface mitrale < 1,5 cm^2), lorsque l'anatomie valvulaire est favorable (score de Wilkins < 8) et en l'absence de contre-indications à la dilatation mitrale percutanée, celle-ci est indiquée. L'expérience grandissante des équipes de cardiologie interventionnelle a permis d'élargir les indications de la dilatation mitrale percutanée aux patients un score de Wilkins compris entre 8 et 12, en particulier des patients jeunes en rythme sinusal chez lesquels le remplacement valvulaire mitral peut être retardé (tableau 6.12). Dans les cas contraires où l'anatomie valvulaire est défavorable, une chirurgie par remplacement valvulaire mitral est indiquée [104].

Tableau 6.12

Indications de la dilatation mitrale percutanée selon les recommandations ESC/EACTS [104[4]].

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Indiquée chez les patients symptomatiques avec caractéristiques favorables	I	B
Indiquée chez les patients symptomatiques avec contre-indication ou haut risque chirurgical	I	C
À envisager comme traitement initial chez les patients avec anatomie défavorable mais sans caractéristiques cliniques défavorables*	IIa	C
Chirurgie valvulaire mitrale indiquée chez les patients symptomatiques non éligibles à la dilatation mitrale percutanée	I	C
À envisager chez les patients asymptomatiques qui n'ont pas de caractéristiques cliniques et anatomiques défavorables et : – haut risque thromboembolique (antécédent embolique, contraste spontané dense, fibrillation atriale permanente ou paroxystique) et/ou – haut risque de décompensation hémodynamique (PAPs > 50 mmHg au repos, nécessité de chirurgie extra-cardiaque « lourde », désir de grossesse)	IIa	C

* Âge avancé, antécédent de commissurotomie, classe IV de la NYHA, fibrillation atriale, hypertension artérielle pulmonaire.

- Chez les patients asymptomatiques avec un rétrécissement mitral serré, la dilatation mitrale percutanée est proposée chez les patients à risque de décompensation hémodynamique ou thromboembolique élevés (antécédent embolique, fibrillation atriale, contraste spontané dense à l'ETO dans l'oreillette gauche), lorsqu'apparaissent des symptômes de façon précoce pour de faibles charges l'effort avec une PAPs > 60 mmHg à l'effort. En l'absence de survenue de symptômes à l'effort, une surveillance clinique et échocardiographique est recommandée.
- Chez les patients asymptomatiques, la dilatation mitrale percutanée peut également être proposée en prévision d'une éventuelle grossesse, ou d'une décompensation hémodynamique en cas de nécessité urgente de chirurgie extracardiaque majeure.

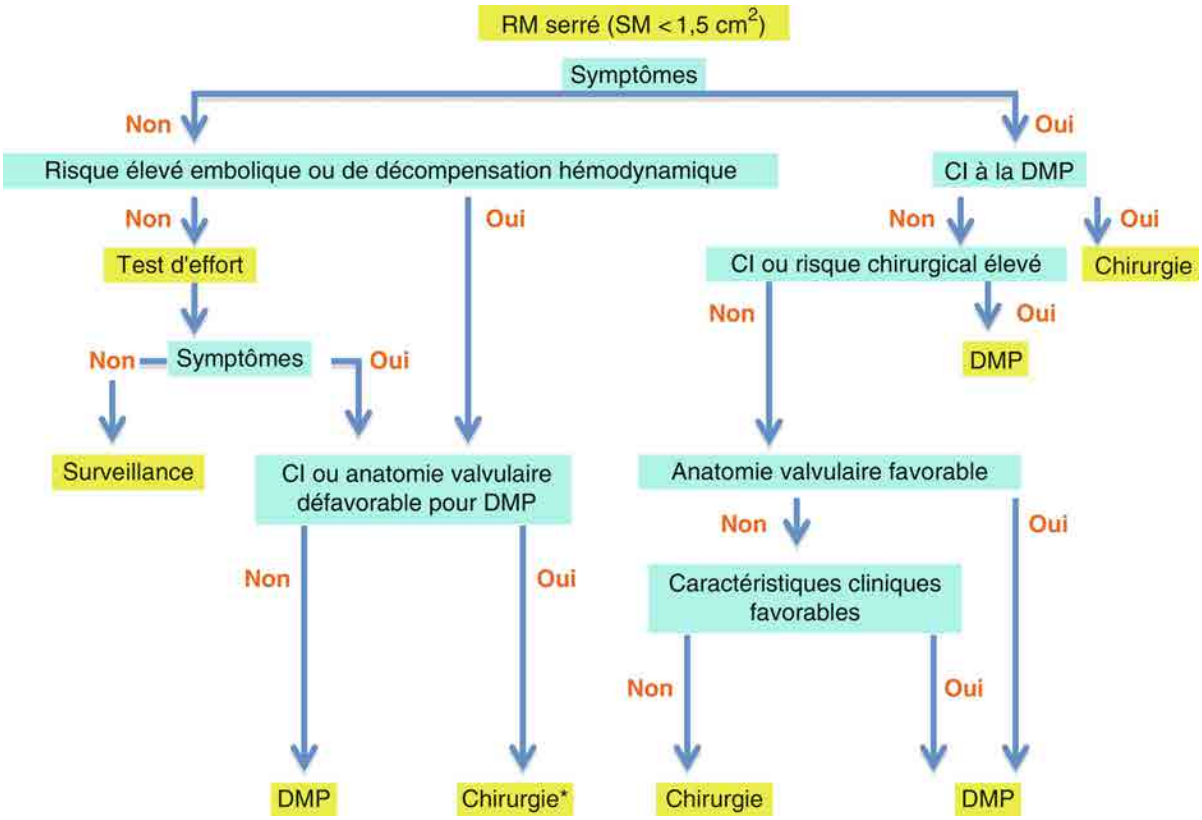


FIG. 6.35 **Prise en charge du rétrécissement mitral (RM) sévère selon les recommandations ESC/EACTS [104[5]].**
CI : contre-indication ; DMP : dilatation mitrale percutanée ; SM : surface mitrale. * Si apparition de symptômes pour un faible niveau d'effort et risque opératoire faible.

Valvulopathies tricuspides : du diagnostic au traitement

Claire Bouleti

Les valvulopathies tricuspides comprennent les rétrécissements tricuspides et les insuffisances tricuspides.

Le rétrécissement tricuspide est exceptionnel et sa cause la plus fréquente est l'atteinte rhumatismale qui a quasiment disparu dans les pays occidentaux.

L'insuffisance tricuspide est l'une des atteintes valvulaires les plus fréquentes, qui peut toucher jusqu'à 65 à 85 % de la population [108]. L'insuffisance tricuspide minime ou modérée peut être considérée comme une variante de la normale lorsque les valves sont structurellement saines. Au contraire, les fuites moyennes à sévères sont en règle pathologiques et il convient de distinguer deux types d'insuffisance tricuspide différents dans leurs étiologies et physiopathologies :

- l'insuffisance tricuspide primaire, qui est liée à une lésion de la valve en elle-même ;
- l'insuffisance tricuspide secondaire sur feuillets valvulaires sains, qui est plus fréquente et caractérisée par une dilatation annulaire avec un étirement (*tenting*) des feuillets, dus à une surcharge de pression ou de volume du ventricule droit, la première cause en étant une valvulopathie gauche (le plus souvent mitrale), une fibrillation atriale ou une hypertension artérielle pulmonaire.

L'insuffisance tricuspide sévère est associée à un pronostic péjoratif et, contrairement à la conviction initiale, l'insuffisance tricuspide secondaire ne s'améliore pas forcément lorsque l'on corrige la cause. Elle peut ainsi persister, voire s'aggraver, y compris après une chirurgie mitrale [109]. En cas de chirurgie valvulaire gauche, la correction d'une insuffisance tricuspide sévère est à présent recommandée et consiste en une plastie tricuspide, ou plus rarement en un remplacement valvulaire [110].

Après chirurgie tricuspide, il y a une possibilité de dégénérescence de bioprothèse ou d'annuloplastie, la récurrence d'une insuffisance tricuspide significative pouvant nécessiter une réintervention chez plus de 10 % des patients à 7 ans de suivi [111]. Les réinterventions chirurgicales sur la tricuspide sont grevées d'une lourde morbimortalité, en particulier en cas de comorbidités.

Anatomie et fonctions de l'appareil valvulaire tricuspide

La valve tricuspide est la valve atrioventriculaire du cœur droit.

L'appareil valvulaire tricuspide comprend (fig. 6.36) :

- des feuillets qui sont au nombre de trois : les feuillets antérieur, postérieur et septal, par ordre de taille décroissante et dans le sens horaire pour la vue chirurgicale ;
- un anneau partiellement fibreux qui a une structure tridimensionnelle ;
- des cordages insérés sur le bord libre ou la face ventriculaire des feuillets valvulaires ;
- des piliers.

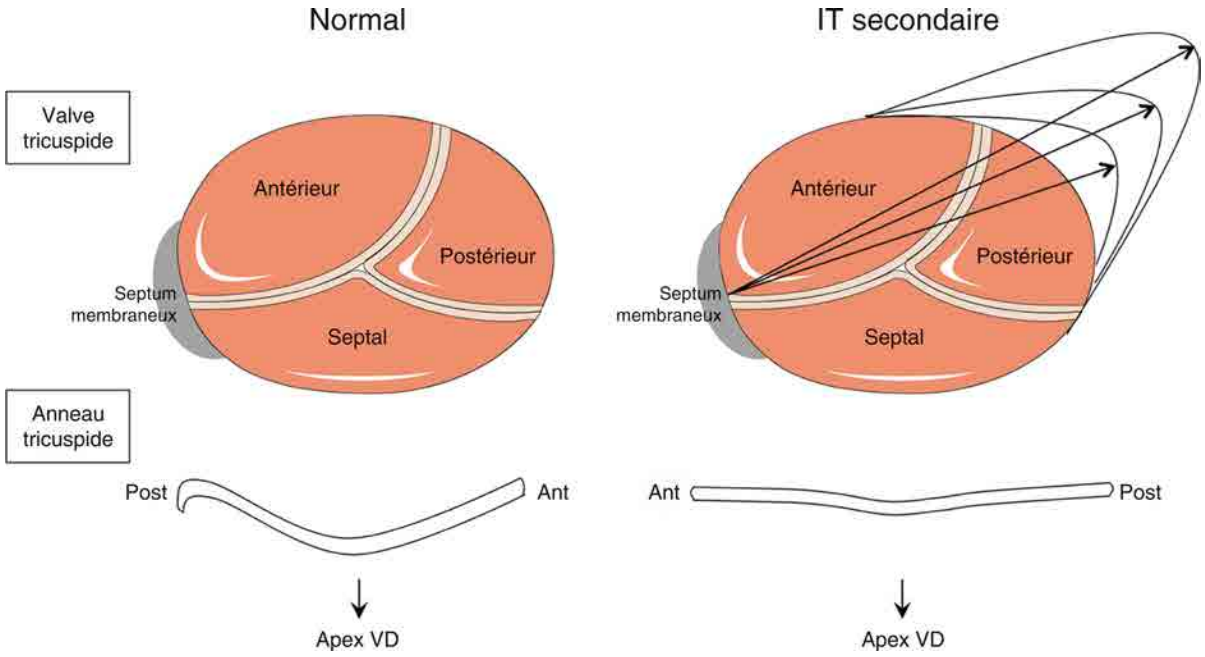


FIG. 6.36 Anatomie de la valve et de l'anneau tricuspide en situation normale et en cas d'insuffisance tricuspide (IT) secondaire avec dilatation de l'anneau.
L'anneau a en situation normale une morphologie non plane avec les points les plus haut situés correspondants aux segments antéropostérieurs et la partie basse de l'anneau au segment médiolatéral. Déformation en 3D de l'anneau tricuspide, aux dépens du segment antéropostérieur de l'anneau principalement, avec une géométrie plus plane en cas d'IT secondaire.

Chaque feuillet est relié à son pilier homonyme, bien que le feuillet septal puisse être moins individualisé et remplacé par plusieurs petits piliers provenant directement du septum interventriculaire.

La cinétique met en jeu tout l'appareil valvulaire.

En début de diastole, l'ouverture valvulaire tricuspide est active par l'effet de traction de l'appareil sous valvulaire (piliers et cordages) dû à la dilatation du ventricule droit lors de la relaxation. L'ouverture tricuspide est ensuite pérennisée de façon passive par la différence de pression entre l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit (VD), qui diminue progressivement puis augmente en fin de diastole en raison de la contraction de l'oreillette droite, entraînant alors un accroissement de l'ouverture de la valve tricuspide.

Durant la systole, l'augmentation de la pression ventriculaire droite secondaire à la contraction du myocarde ventriculaire entraîne la fermeture passive des feuillets tricuspides, puis la contraction des piliers, et la traction sur les cordages stabilise la coaptation des feuillets dans le plan de l'anneau.

L'anneau tricuspide n'est pas une structure entièrement rigide ni passive et sa forme change durant le cycle cardiaque : il est de forme circulaire en diastole et ovoïde en systole lorsqu'il se contracte. La partie postéroseptale est plus bas située, tandis que sa partie antéroseptale est plus haut située, proche de la chambre de chasse du ventricule droit et de la valve aortique.

Dans l'insuffisance tricuspide fonctionnelle, l'anneau perd en partie cette forme tridimensionnelle et devient plus « plan » et plus circulaire, se dilatant tout d'abord dans la direction de la commissure antéropostérieure (l'anneau septal, faisant partie du squelette fibreux du cœur, est relativement épargné par les déformations ; *cf.* fig. 6.36). Plus l'insuffisance tricuspide est importante et plus le caractère plan et circulaire de l'anneau est marqué.

Enfin, l'appareil valvulaire tricuspide est proche de plusieurs structures qu'il est important de bien repérer en amont, notamment lorsqu'une intervention est programmée afin de vérifier l'absence de risque de lésion (fig. 6.37) :

- sur le plan rythmologique, le faisceau de His croise le segment septal de l'anneau à environ 5 mm de la commissure antéroseptale, et le nœud atrioventriculaire est proche du feuillet septal. Le taux d'implantation de pacemaker est ainsi de 12 % environ en postopératoire de chirurgie tricuspide, supérieur en cas de remplacement valvulaire par rapport à la plastie [112] ;
- la coronaire droite passe dans le sillon atrioventriculaire droit à quelques millimètres du segment antéropostérieur de l'anneau tricuspide ;
- le sinus coronaire est proche de la commissure postéroseptale.

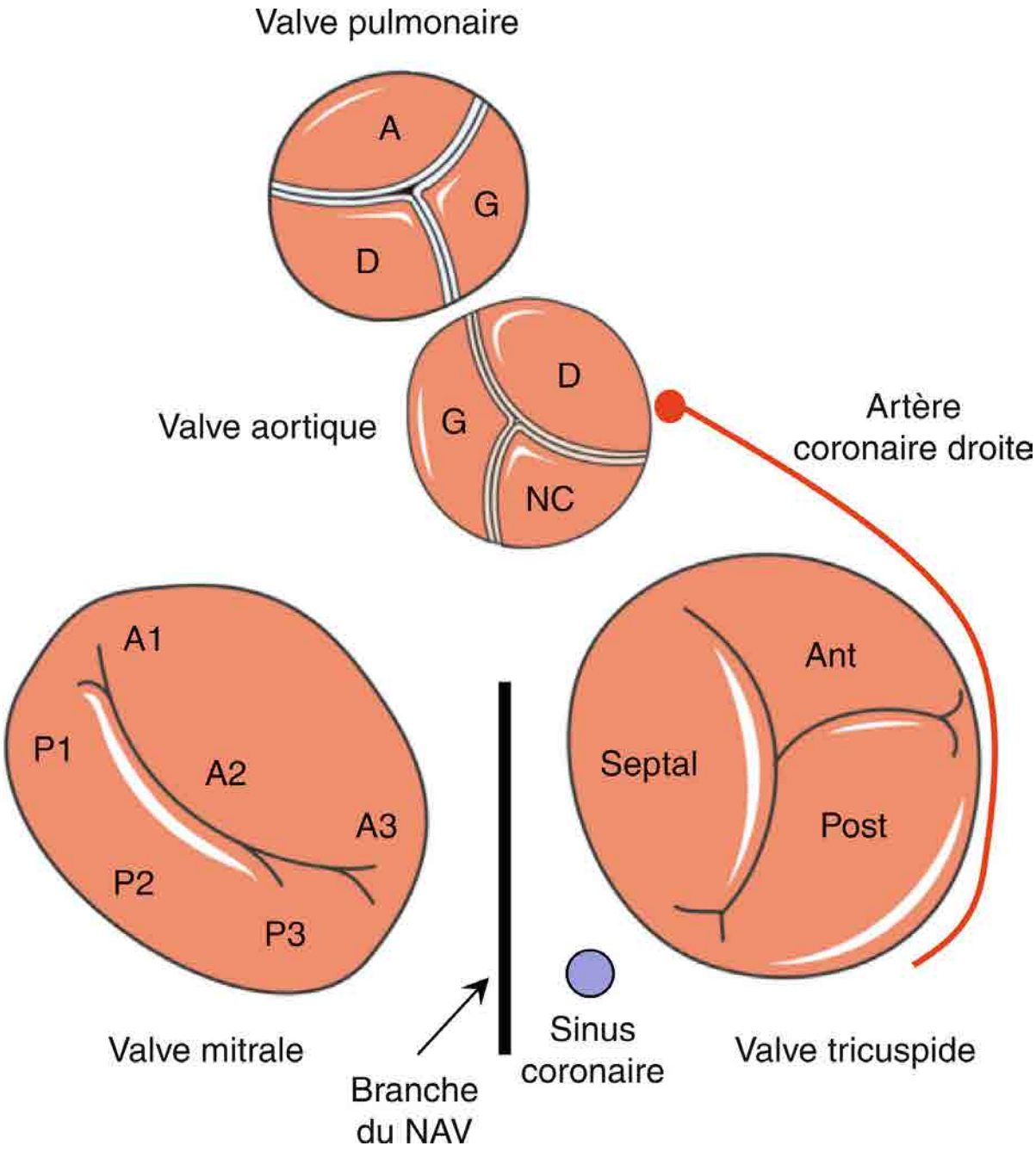


FIG. 6.37 Anatomie et rapports de la valve tricuspide avec les valves mitrales, aortique et pulmonaire, ainsi qu'avec les structures proches qu'il convient de repérer avant une intervention : artère coronaire droite, sinus coronaire et nœud atrioventriculaire (NAV).
A/Ant : antérieur ; D : droit ; G : gauche ; NC : non coronaire ; P/Post : postérieur.

Rétrécissement tricuspide

Les étiologies du rétrécissement tricuspide sont congénitales ou acquises. La cause la plus fréquente dans le monde est l'atteinte liée au rhumatisme articulaire aigu, exceptionnelle dans les pays occidentaux mais qui reste endémique dans certaines régions du monde. Dans ce cas, les feuillets valvulaires sont épaissis avec une mobilité réduite, une fusion des commissures, des cordages épais et raccourcis, à l'origine d'une sténose. La cardiopathie carcinoïde touche très fréquemment la valve tricuspide et peut entraîner un rétrécissement tricuspide avec des valves épaissies et fibreuses de mobilité réduite, même si l'atteinte prédominante consiste

en une insuffisance tricuspide ou une maladie tricuspide. Il a été rapporté des cas d'endocardites infectieuses tricuspides avec des végétations entraînant une sténose valvulaire.

Enfin, le rétrécissement tricuspide peut être lié à une cardiopathie congénitale. La forme extrême est l'atrésie tricuspide chez les enfants avec une occlusion complète de l'orifice tricuspide en raison d'une fusion des feuillets valvulaires, formant ainsi une membrane non perforée à la jonction atrioventriculaire droite. Citons également le rétrécissement tricuspide sur un équivalent de valve parachute lorsque les feuillets sont reliés à un seul groupe de muscles papillaires à l'origine d'une mauvaise séparation des feuillets et à une ouverture inadéquate en diastole.

Le signe clinique principal est un roulement diastolique endapexien dont l'intensité est augmentée à l'inspiration. L'échographie cardiaque permet le diagnostic positif et de sévérité (surface et gradient valvulaire), l'analyse valvulaire et le diagnostic étiologique (valves épaissies, rétractées, anomalie congénitale). Il n'y a pas de seuil de gradient validé pour définir un rétrécissement tricuspide mais un gradient moyen tricuspide supérieur à 5 mmHg à une fréquence cardiaque normale est généralement considéré comme un indicateur de rétrécissement tricuspide significatif [110].

Le traitement consiste en une prise en charge chirurgicale dans la majorité des cas. La plastie peut être difficile sur valves remaniées, épaissies, fibreuses. La chirurgie consiste donc généralement en un remplacement valvulaire, préférentiellement par une bioprothèse en raison du risque de thrombose avec les substituts mécaniques en position tricuspide [110]. Le choix entre plastie et remplacement valvulaire dépend de l'anatomie valvulaire et de l'expertise du chirurgien. Dans de rares cas, lorsque l'anatomie tricuspide s'y prête, une dilatation au ballon peut être envisagée, en cas de rétrécissement tricuspide isolé ou associé à un rétrécissement mitral également accessible à une commissurotomie percutanée.

Le rétrécissement tricuspide étant la valvulopathie la plus rare et n'étant quasiment plus rencontré dans les pays occidentaux, nous nous concentrons pour la suite de ce chapitre uniquement sur l'insuffisance tricuspide qui pose des difficultés de prise en charge au quotidien.

Insuffisance tricuspide

Étiologies

Comme nous l'avons vu, l'insuffisance tricuspide peut être la conséquence d'une atteinte organique de la valve tricuspide (insuffisance tricuspide primaire) ou, le plus souvent, d'une dilatation du ventricule droit et de l'anneau tricuspide dans un contexte d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et/ou de dysfonction ventriculaire droite (insuffisance tricuspide secondaire).

Insuffisance tricuspide primaire

- L'atteinte rhumatismale reste la première pourvoyeuse d'insuffisance tricuspide primaire à travers le monde même si cette étiologie est rare dans les pays occidentaux. Elle est caractérisée par une restriction des feuillets valvulaires. Une maladie tricuspide combinant une insuffisance tricuspide et un rétrécissement tricuspide de sévérité variable est fréquente et souvent associée à une atteinte valvulaire mitrale. L'anneau tricuspide est généralement dilaté.
- L'insuffisance tricuspide primaire est fréquente lors des syndromes carcinoïdes avec, au stade ultime de la maladie, une immobilité complète des feuillets en position ouverte lors de la systole et de la diastole. Les plaques fibreuses carcinoïdes sont principalement localisées sur la surface ventriculaire des valves, ce qui entraîne une adhérence des feuillets à la paroi libre du ventricule droit.
- Une autre étiologie fréquente est l'endocardite infectieuse, en général à staphylocoques, principalement en cas de toxicomanie intraveineuse ou sur sonde de pacemaker ou de défibrillateur.
- L'insuffisance tricuspide primaire peut également être congénitale, soit isolée, soit dans le cadre de cardiopathies congénitales plus complexes, en association avec des anomalies du canal atrioventriculaire, des anévrismes du septum ventriculaire ou encore dans la maladie d'Ebstein.
- Un prolapsus tricuspide sur valve myxoïde est rarement isolé mais peut être associé à des atteintes similaires de la valve mitrale dans le cadre de la maladie de Marfan par exemple, ou à des défects du septum atrial.
- Les autres causes plus rares consistent en des atteintes médicamenteuses (méthysergide et pergolide), des tumeurs cardiaques (principalement un myxome de l'oreillette droite), une

fibrose endomyocardique, une atteinte valvulaire d'un lupus érythémateux systémique, d'une maladie de Whipple, ou enfin des causes traumatiques.

Insuffisance tricuspide secondaire

Elle représente la première cause d'insuffisance tricuspide. Elle est liée à une surcharge de pression du ventricule droit secondaire à une atteinte cardiaque ou pulmonaire et reflète la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite. Les causes les plus fréquentes sont les atteintes valvulaires du cœur gauche, une HTAP primaire ou secondaire, une fibrillation atriale au long cours avec dilatation annulaire tricuspide, une ischémie ou une cardiomyopathie du ventricule droit [108].

L'insuffisance tricuspide secondaire est le plus souvent associée à une atteinte valvulaire du cœur gauche. Sur 623 039 patients opérés d'une chirurgie valvulaire entre 1993 et 2007, 11 % ont eu une chirurgie multivalvulaire, selon la base de données de la Société des chirurgiens thoraciques aux États-Unis (base STS) [113]. Parmi ces patients, 31 % ont eu une chirurgie mitrale et tricuspide, 3 % aortique et tricuspide, et 8 % une chirurgie trivalvulaire (aortique, mitrale et tricuspide).

La principale cause d'insuffisance tricuspide secondaire est ainsi une valvulopathie mitrale, fréquemment rhumatismale, mais également dégénérative ou ischémique, en raison de l'HTAP ou de la surcharge de volume ventriculaire droit qu'elle entraîne.

De plus, la surcharge du ventricule droit au long cours est associée au développement d'une dysfonction ventriculaire droite irréversible, dont le pronostic semble lié à la sévérité de l'insuffisance tricuspide.

L'impact péjoratif en termes de mortalité d'une insuffisance tricuspide persistante, y compris après une chirurgie mitrale, est à présent acquis [109] et en cas de chirurgie valvulaire gauche, la correction d'une insuffisance tricuspide est désormais recommandée de manière large et consiste en une plastie tricuspide, ou plus rarement en un remplacement valvulaire si l'anatomie est défavorable pour une plastie [110].

Physiopathologie et relations avec le ventricule droit

Les relations entre insuffisance tricuspide et ventricule droit sont complexes et diffèrent selon le mécanisme de l'insuffisance tricuspide.

L'insuffisance tricuspide primaire entraîne une surcharge de volume pure sur des cavités cardiaques droites initialement normales [112].

Au contraire, la dilatation ventriculaire droite est la cause principale d'insuffisance tricuspide secondaire en raison d'une dilatation annulaire consécutive à la dilatation ventriculaire droite et d'un *tenting* des feuillets.

La dilatation du ventricule droit est en général consécutive à une augmentation de post-charge en raison d'une HTAP, le plus souvent post-capillaire, reflet d'une augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche.

Le ventricule droit a une masse musculaire moindre que le ventricule gauche et sa fonction systolique est ainsi plus dépendante des conditions de charges. Ainsi, l'HTAP entraîne une altération rapide de la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) et une dilatation du ventricule droit.

Une surcharge de pression pure initiale devient ainsi rapidement une surcharge mixte de pression et de volume, avec une dilatation ventriculaire droite entraînant une insuffisance tricuspide secondaire progressive, avec un cercle vicieux car l'insuffisance tricuspide contribue à la majoration de la dilatation du ventricule droit, augmentant ainsi le *tenting* et donc la sévérité de l'insuffisance tricuspide.

Dans de rares cas, l'insuffisance tricuspide peut être secondaire à une dilatation du ventricule droit sans augmentation de la post-charge et est donc considérée comme une insuffisance tricuspide secondaire idiopathique.

La sévérité de l'insuffisance tricuspide secondaire et celle de l'atteinte ventriculaire droite peuvent être partiellement réversibles après correction de la cause initiale, notamment après correction des valvulopathies du cœur gauche.

L'insuffisance tricuspide secondaire a été longtemps ignorée, avec la croyance d'une amélioration spontanée lors de la correction de la valvulopathie gauche. L'expérience a cependant démontré que l'insuffisance tricuspide persistait, voire s'aggravait dans une proportion non négligeable de cas, malgré la prise en charge de la cause [109].

De plus, une dysfonction ventriculaire droite avant chirurgie d'une valvulopathie du cœur gauche est un facteur prédictif indépendant de mortalité après chirurgie, et des volumes ventriculaires droits augmentés sont associés à une survie moindre en cas d'insuffisance tricuspide isolée, sans pour autant de seuils volumiques définis en cas d'insuffisance tricuspide secondaire [108, 114].

Enfin, en raison des interactions ventricule droit – ventricule gauche, en cas de dysfonction systolique du ventricule droit, les pressions diastoliques s'élèvent et le septum peut être dévié vers le ventricule gauche

durant la diastole, ce qui entraîne une augmentation des pressions diastoliques du ventricule gauche et perpétue ainsi l'insuffisance tricuspide [108].

Présentation clinique et histoire naturelle

Signes associés

L'insuffisance tricuspide reste en général longtemps a ou paucisymptomatique et, dans le cas de forme secondaire, les symptômes sont souvent masqués par ceux liés à l'atteinte initiale (souvent une valvulopathie du cœur gauche). Une asthénie généralisée et une diminution de la capacité d'exercice peuvent être notées, de même qu'une gêne abdominale en cas de congestion hépatique.

Des signes d'insuffisance cardiaque droite sont présents en cas d'insuffisance tricuspide avancée : turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, hépatomégalie pulsatile, hépatalgie et œdèmes périphériques, au premier rang desquels les œdèmes des membres inférieurs. Aux stades terminaux, on peut retrouver de l'ascite, une insuffisance hépatique et une cachexie.

À l'auscultation, on retrouve un murmure holosystolique doux sur le bord inférieur du sternum et au niveau xiphoïdien, qui augmente typiquement d'intensité à l'inspiration.

L'électrocardiogramme retrouve souvent un bloc de branche droite et la fibrillation atriale est un reflet de l'évolution de la maladie.

La radiographie de thorax montre une cardiomégalie aux dépens de l'oreillette droite et du ventricule droit.

Histoire naturelle

Le pronostic est péjoratif quelle que soit la nature de l'insuffisance tricuspide.

En cas d'insuffisance tricuspide primaire isolée, l'évolution est en règle lente mais est associée avec une mortalité accrue par rapport à la population générale. Plus de la moitié des patients, initialement asymptomatiques, développent en effet une dyspnée ou une insuffisance cardiaque congestive à 10 ans de suivi et, en cas d'insuffisance tricuspide isolée, la dysfonction ventriculaire droite, l'importance de l'insuffisance tricuspide et l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires sont des facteurs prédictifs de mortalité [108].

Concernant l'insuffisance tricuspide secondaire, le déterminant majeur du pronostic est généralement l'atteinte initiale. Cependant, l'insuffisance tricuspide a également une valeur pronostique en elle-même qui est corrélée à sa sévérité et ce, même après ajustement avec la fonction ventriculaire gauche ou la pression artérielle pulmonaire.

L'insuffisance tricuspide secondaire peut s'améliorer après la correction de la valvulopathie gauche mais peut également persister, voire s'aggraver [109]. Cette évolution est difficile à prédire et une insuffisance tricuspide sévère tardive est associée à une diminution de la survie après chirurgie d'une valvulopathie gauche [108]. Une insuffisance tricuspide secondaire isolée est moins fréquente et le pronostic dépend dans ce cas de la sévérité de l'insuffisance tricuspide : la survie à 10 ans a été évaluée à 38 % en cas d'insuffisance tricuspide sévère contre 70 % dans le cas contraire [114].

Il n'existe, comme pour les autres valvulopathies, aucun traitement médicamenteux efficace pour guérir une insuffisance tricuspide. Les diurétiques sont souvent utiles pour la prise en charge des symptômes et, dans le cas d'insuffisances tricuspides secondaires notamment, ils peuvent faire régresser temporairement la dilatation ventriculaire droite et donc la sévérité de la fuite tricuspide mais l'évolution naturelle est à une aggravation de l'atteinte tricuspide avec des symptômes qui, à terme, ne sont plus jugulés par la majoration des diurétiques.

Imagerie de la valve tricuspide et du ventricule droit

Les buts de l'imagerie en cas d'insuffisance tricuspide sont :

- l'évaluation de la sévérité, de l'étiologie et des conséquences de l'insuffisance tricuspide (taille et fonction du ventricule droit, dimensions de l'artère pulmonaire et évaluation des pressions artérielles pulmonaires) ;
- la détection et l'évaluation de valvulopathies associées.

Analyse de la tricuspide

L'échocardiographie est la pierre angulaire de l'imagerie pour l'évaluation de la morphologie valvulaire et de la sévérité de l'insuffisance tricuspide. L'échocardiographie standard 2D ne permet la visualisation que de deux feuillets tricuspides à la fois, le plus souvent les feuillets antérieur et septal (fig. 6.38), tandis que l'échocardiographie en 3D permet la visualisation simultanée des trois feuillets tricuspides et des commissures [112].

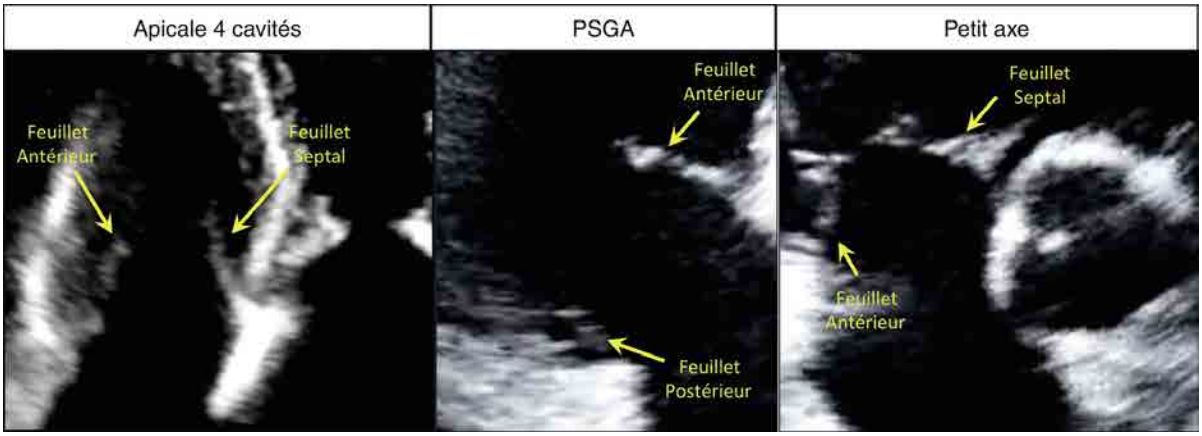


FIG. 6.38 Analyse des feuillets tricuspides en échographie cardiaque 2D.
L'incidence apicale 4 cavités permet la visualisation des feuillets antérieur et septal de la valve tricuspide. L'incidence parasternale grand axe (PSGA) permet la visualisation des feuillets postérieur et antérieur de la valve tricuspide. La vue parasternale petit axe permet la visualisation des feuillets antérieur et septal de la valve tricuspide.

L'insuffisance tricuspide minime à modérée est fréquente chez des sujets normaux et cette insuffisance tricuspide dite « physiologique » est caractérisée par des feuillets valvulaires normaux et un jet d'insuffisance tricuspide central fin au doppler couleur [115].

L'insuffisance tricuspide secondaire étant la conséquence de la dilatation annulaire et du *tenting* valvulaire, la quantification de ces paramètres est intéressante. L'échocardiographie 2D entraîne généralement une sous-estimation du diamètre annulaire tricuspide en raison de la forme elliptique de l'anneau. La mesure du diamètre de l'anneau tricuspide en voie apicale 4 cavités (visualisation du feuillet septal et latéral) est ainsi moindre que le diamètre antéropostérieur réel. Chez les adultes, le diamètre annulaire normal est de 28 ± 5 mm en vue apicale 4 cavités en diastole. Les recommandations européennes retiennent un seuil de diamètre supérieur ou égal 40 mm ou supérieur à 21 mm/m^2 en indexé sur la surface corporelle pour indiquer une chirurgie tricuspide, y compris en l'absence d'insuffisance tricuspide sévère, lorsqu'une chirurgie du cœur gauche est envisagée [110].

La sévérité de l'insuffisance tricuspide change au cours du cycle respiratoire en raison d'une augmentation de la taille du ventricule droit à l'inspiration à l'origine d'un accroissement du diamètre de l'anneau et du *tenting* valvulaire. Une augmentation du pic de vélocité de l'insuffisance tricuspide à l'inspiration supérieure ou égale à 0,6 m/s est en faveur d'une insuffisance tricuspide sévère.

Le déplacement apical des feuillets tricuspides est évalué par la mesure de l'aire de *tenting* (surface entre la partie atriale des feuillets et le plan de l'anneau au maximum de la fermeture en systole) en vue apicale 4 cavités. Une aire sous la tente supérieure à 1 cm^2 et une profondeur de coaptation inférieure à 8 mm sont associées à une insuffisance tricuspide sévère [108, 115].

La PAP est généralement évaluée de façon indirecte sur le flux d'insuffisance tricuspide mais en cas d'insuffisance tricuspide laminaire, cette mesure ne peut être effectuée et l'évaluation sur le flux d'insuffisance tricuspide peut être réalisée ou un recours au cathétérisme cardiaque droit peut être nécessaire. Le cathétérisme cardiaque permet en outre d'évaluer le caractère pré ou post-capillaire en cas d'HTAP.

Analyse du ventricule droit

L'échographie 2D est limitée pour l'évaluation de la fonction ventriculaire droite en raison de la géométrie complexe du ventricule droit.

L'échographie 3D et l'IRM permettent une meilleure évaluation de la géométrie et fonction du ventricule droit. L'échographie 3D a une bonne corrélation avec l'IRM et sous-estime moins les volumes télédiastoliques et télésystoliques que l'échographie 2D [116].

En pratique clinique, la méthode la plus simple pour rechercher une dilatation ventriculaire droite à l'échographie 2D consiste à mesurer les surfaces ventriculaires en télédiastole et télésystole et les diamètres au niveau basal, au milieu du ventricule droit ainsi que la distance entre l'apex et la base du ventricule droit en fin de diastole. Un diamètre basal supérieur à 42 mm, médian supérieur à 33 mm ou une distance entre l'apex et la base supérieure à 86 mm sont en faveur d'une dilatation du ventricule droit [108].

L'évaluation du septum interventriculaire (SIV) peut apporter des informations concernant les conditions de charge (surcharge de volume ou de pression). En cas de surcharge volumétrique isolée, le SIV s'aplatit en diastole et est repoussé vers le ventricule gauche en raison de l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule droit. En systole, la pression ventriculaire gauche reste plus importante que celle du ventricule droit et le SIV reprend sa configuration habituelle.

Le TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) mesure le déplacement de l'anneau tricuspide vers l'apex et reflète la fonction longitudinale du ventricule droit. Les recommandations européennes ont retenu différents seuils pour poser le diagnostic échographique de dysfonction ventriculaire droite : un TAPSE inférieur à 15 mm, une vitesse systolique de l'anneau inférieure à 11 cm/s et une surface ventriculaire droite télésystolique supérieure à 20 cm^2 [115]. Cependant, ces seuils ont des limites, notamment en cas l'insuffisance tricuspide sévère qui peut mener à une sous-estimation de la dysfonction ventriculaire droite.

Imagerie en coupe

L'IRM permet d'évaluer le volume régurgitant et la fraction régurgitante, ainsi que la vitesse au pic et moyenne ou les gradients transvalvulaires. Le volume régurgitant est estimé par le calcul du volume d'éjection du ventricule droit et le flux transpulmonaire. De plus, si l'insuffisance tricuspide est isolée, la différence entre les volumes d'éjection droite et gauche peut être utilisée pour estimer le volume régurgitant.

La méthode de référence pour l'évaluation des volumes ventriculaires droits et de la FEVD est l'IRM.

Il n'y a pas pour l'heure de seuils définis en termes de volume ventriculaire droit ou de FEVD pour prédire les résultats de la chirurgie chez les patients atteints d'insuffisance tricuspide en dehors des cardiopathies congénitales.

Le scanner cardiaque multibarrette permet une approche anatomique précise en raison de sa haute résolution et il est surtout utile en cas de cardiopathies congénitales complexes. Son utilisation est limitée par son caractère irradiant même si des progrès ont été réalisés sur le niveau d'irradiation.

L'imagerie du ventricule droit est détaillée dans le chapitre 2.

Interventions sur la tricuspide

Les interventions chirurgicales et percutanées sont traitées en détail dans le chapitre 18.

Toutes les recommandations portant sur la chirurgie de l'insuffisance tricuspide ont le niveau de preuve le plus bas (niveau C) pour les recommandations européennes [110]. Cela illustre l'importance de la recherche à effectuer sur cette valvulopathie qui est de plus en plus reconnue et pose des difficultés croissantes de prise en charge.

Intervention pour une insuffisance tricuspide native

Retenons principalement qu'en cas de chirurgie pour insuffisance tricuspide, celle-ci doit être réalisée suffisamment tôt pour éviter une dysfonction ventriculaire droite irréversible. En effet, les symptômes liés à l'insuffisance tricuspide répondent en règle bien au traitement diurétique, du moins durant un temps, mais le fait de repousser la chirurgie risque d'entraîner des lésions irréversibles du ventricule droit et de rendre la chirurgie futile. Ainsi, pour les insuffisances tricuspides primaires sévères, la chirurgie est indiquée en cas de symptômes mais doit également être considérée en cas de dilatation progressive du ventricule droit ou de diminution de la fonction ventriculaire droite et ce, même chez les patients asymptomatiques. Dans l'insuffisance tricuspide secondaire, la plastie tricuspide associée à une chirurgie du cœur gauche n'augmente pas le risque opératoire et permet un remodelage inverse du ventricule droit ainsi qu'une amélioration fonctionnelle, y compris en l'absence d'insuffisance tricuspide sévère dès lors que l'anneau est dilaté [110].

Il est classiquement recommandé de privilégier l'annuloplastie tricuspide par rapport au remplacement valvulaire, à réserver aux cas de dilatation très sévère de l'anneau tricuspide ou d'anatomie valvulaire défavorable.

Dans le cadre d'une insuffisance tricuspide secondaire isolée, le moment optimal de la prise en charge chirurgicale reste controversé et la chirurgie est souvent réalisée à un stade tardif (trop ?) de la maladie, entre autres car les patients restent longtemps a ou paucisymptomatiques ou présentent un risque chirurgical élevé en raison de comorbidités.

Plusieurs techniques percutanées sont en cours de développement ou d'évaluation chez l'homme dans cette indication, notamment les techniques de bicuspidisation ou la pose d'un clip tricuspide et sont détaillées dans le chapitre 18.

Intervention après une chirurgie tricuspide

Après une chirurgie tricuspide, une dégénérescence de bioprothèse ou une détérioration d'annuloplastie peuvent survenir au cours du suivi. Une réintervention tricuspide serait en effet nécessaire chez 10 à 20 % des patients dans les 10 ans postopératoires [111].

La chirurgie redux dans ces indications est associée à une mortalité élevée pouvant atteindre 35 % à 30 jours postopératoires, en particulier chez les patients avec des comorbidités [117].

Dans ce contexte, des interventions percutanées de *Valve in valve* (dans une bioprothèse dégénérée) ou de *Valve in ring* (après une détérioration d'annuloplastie) apparaissent comme une alternative à moindre risque, intéressante chez les patients récusés ou à très haut risque chirurgical. Cette technique consiste à implanter une prothèse de TAVI (donc aortique) en position tricuspide en se servant de la bioprothèse ou de l'anneau dégénéré comme zone d'ancrage. Il n'existe pas pour l'heure de prothèse tricuspide commercialisée dédiée à l'implantation percutanée mais de nombreuses recherches sont en cours.

La fibrillation atriale du patient valvulaire et sa prise en charge médicochirurgicale

Jean Porterie, Anne Rollin, Jihed Laribi, Etienne Grunenwald, Olivier Lairez, Bertrand Marcheix

Très récemment, les principales sociétés de cardiologie, d'électrophysiologie et de chirurgie cardiaque européennes et nord-américaines ont publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge de la FA, incluant notamment une hausse du niveau d'indication de l'ablation chirurgicale concomitante, en particulier en cas de valvulopathie associée [118-120]. L'introduction de la technique du « Maze » (labyrinthe) par J.L. Cox en 1987 marque une étape majeure dans la prise en charge chirurgicale de la FA mais également dans la compréhension de ses mécanismes électrophysiologiques. Régulièrement modifiée et améliorée par l'apport de systèmes d'ablation de plus en plus performants et de moins en moins invasifs, la technique de Cox-Maze s'est progressivement imposée comme le gold standard en termes d'efficacité [121, 122]. Cependant, malgré des recommandations fortes et la disponibilité d'une technique chirurgicale fiable et efficace, de nombreux patients opérés d'une cardiopathie et porteurs d'une FA ne bénéficient pas d'une ablation concomitante.

Il paraît donc essentiel de bien comprendre la physiopathologie et l'histoire naturelle de la FA ainsi que le concept de la technique de Cox-Maze, ses indications et les résultats que l'on peut en attendre. Nous traitons ici du cas spécifique de la FA associée à une valvulopathie. Une partie est également consacrée au cas plus particulier de la FA en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Épidémiologie

La FA est l'arythmie la plus fréquente (1-2 % de la population) et sa prévalence augmente avec l'âge (5 % après 65 ans, 10 % après 80 ans). Environ 30 % des patients atteints de FA ont une cardiopathie valvulaire associée. Chez ces patients, le développement d'une FA est considéré comme un marqueur évolutif et un argument supplémentaire de remplacement ou de réparation valvulaire.

La FA multiplie le risque d'AVC par 5, d'insuffisance cardiaque par 2 et de mortalité cardiovasculaire par 2. Les AVC, dont l'incidence est d'environ 8 % dans la population générale, sont la troisième cause de décès dans les pays occidentaux. Environ 20 % de ces AVC sont causés par la FA (environ 50 % des causes cardioemboliques).

Physiopathologie

En 2018, la *Heart Rhythm Society* a pour la première fois défini la FA non seulement comme une arythmie mais aussi comme une cardiomyopathie [123]. Comme dans le cas de l'insuffisance cardiaque, valvulopathie et FA interagissent et s'entretiennent par le biais de la surcharge de volume et de pression, la tachycardiomyopathie et la sécrétion de facteurs neurohormonaux.

Le mécanisme exact de la FA est multifactoriel et encore mal compris. La genèse de la FA repose sur trois éléments (triangle de Coumel) :

- un déclencheur électrique de l'arythmie (*trigger*) ;
- un substrat arythmogène (remodelage) permettant son maintien ;
- et des facteurs modulateurs (système nerveux autonome).

En 1998, Haïssaguerre et al. ont montré que la FA est initialement induite par des déclencheurs focaux, situés dans et autour des orifices des veines pulmonaires dans 90 % des cas (et dans d'autres sites tels que l'auricule gauche ou l'oreillette droite dans 10 % des cas). Ces résultats ont abouti au développement de techniques d'ablation chirurgicale ou par cathétérisme visant à isoler les veines pulmonaires [124]. Outre ces foyers focaux déclenchant la FA, d'autres mécanismes réentrants sont impliqués dans la FA : le concept théorisé par Moe dans les années 1960 et confirmé par Cox au moyen de la cartographie informatisée multipoint dans les années 1980 suggère que dans la majorité des cas, la FA ne peut se maintenir que par la présence de deux ou plusieurs grands circuits de macro-réentrée (à « rotor large »), par définition difficilement accessibles à une ablation focale (fig. 6.39). Ce concept est à la base du principe de la procédure du Cox-Maze qui consiste à créer des lésions linéaires sur la trajectoire de ces circuits pour les interrompre.

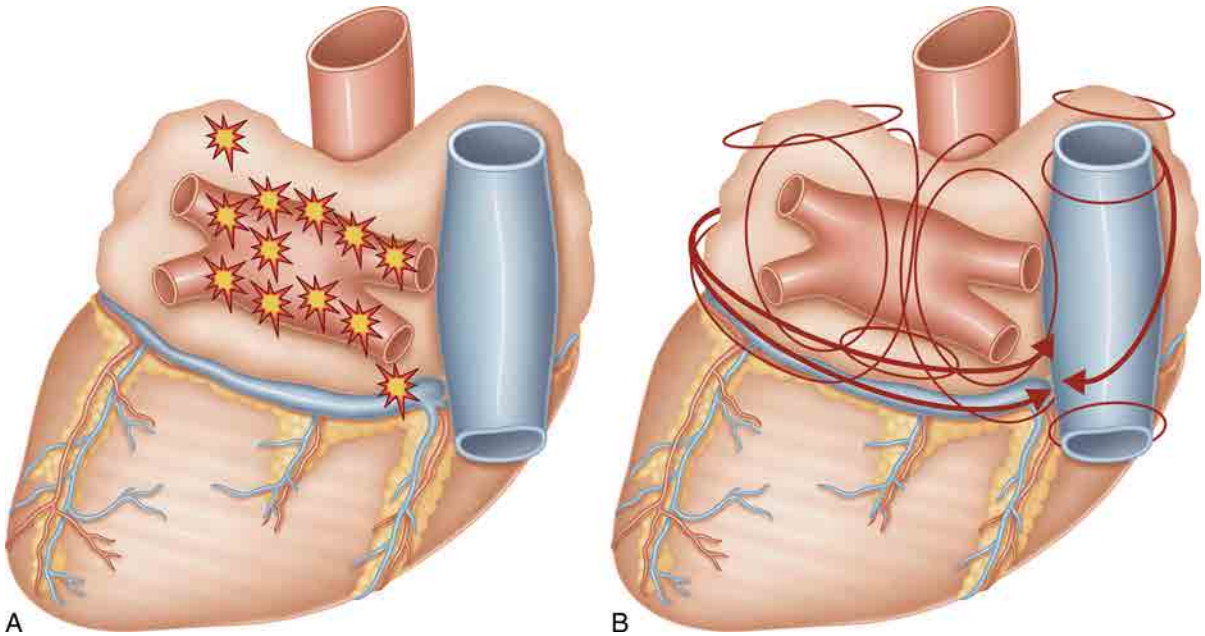


FIG. 6.39 Mécanismes électrophysiologiques de la fibrillation atriale.
A. Déclencheurs focaux : foyers automatiques, micro-réentrées et macro-réentrées « à petit rotor ».
B. Macro-réentrées « à rotor large ». Dessins : Eléonore Lamoglia.

Dans le cadre de la FA, le remodelage dû au *stretching* atrial, lui-même causé par la surcharge de pression et de volume mais aussi le vieillissement, l'hypertension (HTA) ou l'insuffisance cardiaque, évolue vers une véritable cardiomyopathie atriale, caractérisée par une altération structurelle (fibrose, altération des canaux ioniques et hétérogénéité de conduction) et une perte progressive de la fonction mécanique atriale (dysfonction contractile, dilatation, déstabilisation de la valve atrioventriculaire), ainsi que des altérations plus ou moins réversibles de la fonction ventriculaire. La dysfonction atriale favorise également un état prothrombotique (triade de Virchow) dû à la stase sanguine (perte de la contractilité atriale), à l'expression endocardique de facteurs prothrombotiques (lésions endothéliales) et à des modifications de la crase

sanguine (activation plaquettaire, inflammation). C'est au niveau de l'auricule gauche que se forment plus de 90 % des thrombi, générateurs du risque d'AVC. Pendant longtemps décrite comme une structure anatomique non fonctionnelle, l'auricule gauche a un rôle physiologique maintenant établi, notamment par la sécrétion de l'*Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) en cas de distension.

Enfin, des facteurs modulateurs peuvent également participer au développement de la cardiomyopathie atriale, tout en précédant parfois le développement d'une FA, parmi lesquels on peut notamment citer le cas des valvulopathies mitrales ou aortiques. L'élargissement, la distension et le remodelage de l'oreillette gauche sont les principaux déterminants de l'apparition de la FA en cas de maladie mitrale. La tachycardiomyopathie induite peut également favoriser le dysfonctionnement et le remodelage du ventricule gauche tout en augmentant potentiellement la fuite mitrale. Enfin, la FA favorise la dilatation annulaire mitrale et tricuspide par le remodelage et la dilatation atriaux, indépendamment de la taille et de la fonction du ventricule gauche.

Classification

On distingue trois types de FA en fonction de la durée des accès :

- la FA paroxystique (accès se terminant spontanément en moins de 7 jours, récidivants) ;
- la FA persistante (accès > 7 jours et/ou réduit par cardioversion médicamenteuse ou électrique) ;
- la FA permanente (échec ou non-indication à une cardioversion).

Cette classification a un intérêt direct dans la discussion d'ablation chez les patients porteurs de FA, car le substrat visé et le taux de succès différent grandement en fonction de l'ancienneté et de la durée des accès de FA.

Une autre classification est relative à l'association ou non d'une valvulopathie. À noter que les recommandations ESC/EACTS 2016 limitent le terme de « valvulaire » aux FA associées à un rétrécissement mitral ou une prothèse mécanique, deux situations identifiées comme à risque thromboembolique accru.

Dans la FA paroxystique (FA-P), la stratégie ablative proposée est l'isolation des veines pulmonaires, qui permet d'isoler électriquement les triggers de la FA. Dans le cas de la FA non paroxystique (FA-NP), le remodelage atrial progressif génère une extension du substrat avec l'apparition de potentiels fragmentés et microvoltés, de circuits de micro ou macro-réentrée souvent biatriaux. Chez ces patients, la stratégie d'ablation est moins bien établie et demeure débattue : l'isolation simple des veines pulmonaires est souvent insuffisante pour permettre un retour en rythme sinusal (RS) et il devient nécessaire d'ajouter des lésions linéaires et d'ablation des potentiels fragmentés et microvoltés. De plus, le remodelage et ses conséquences sont plus ou moins réversibles, notamment en fonction de l'étendue de la fibrose atriale.

Un diagnostic précoce et un traitement optimal ont donc pour objectifs non seulement de réduire la charge de FA mais aussi de limiter la progression du remodelage structurel, au niveau atrial, valvulaire et ventriculaire. Ainsi, une compréhension plus claire des mécanismes électrophysiologiques qui sous-tendent les différents types de FA a nettement fait progresser les résultats de son traitement interventionnel.

Évaluation du patient

Évaluation clinique

Une évaluation clinique complète doit rechercher les symptômes tels que dyspnée, angor ou palpitations et s'interroger sur leur imputabilité à la FA ou à la valvulopathie associée, mais aussi déterminer le profil de la FA, le risque d'AVC et de complications thromboemboliques (score de CHA_2DS_2-VASc), ou une dysfonction du ventricule gauche.

Un ECG à 12 dérivations est recommandé pour orienter le diagnostic de FA et déterminer son type, rechercher des troubles de conduction associés, des signes d'ischémie ou de cardiopathie valvulaire. Le Holter-ECG peut détecter les épisodes de FA paroxystique, relier les symptômes aux épisodes de FA et évaluer l'efficacité d'un traitement antiarythmique.

Bilan biologique

Le bilan biologique comprend le dosage des hormones thyroïdiennes ainsi qu'un ionogramme sanguin, une évaluation de la fonction rénale et une numération formule sanguine. L'objectif est d'éliminer les FA secondaires à une cause réversible (hyperthyroïdie, dyskaliémie, anémie, etc.).

Imagerie

L'échocardiographie transthoracique (ETT) doit identifier la ou les valvulopathies et en déterminer la sévérité, évaluer la taille et la fonction du ventricule gauche (systolique et diastolique), la taille des oreillettes et la fonction cardiaque droite. L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) peut être utile pour l'évaluation des valvulopathies, la recherche de thrombus intracardiaque, en particulier dans l'auricule gauche.

L'évaluation structurelle du tissu atrial et de la fibrose (échocardiographie ou IRM) pour aider à la sélection des patients en prédisant la réversibilité du remodelage après une ablation reste encore limitée du fait de la difficulté d'étudier et de caractériser la paroi atriale très fine.

Une recherche de cardiopathie ischémique peut être proposée au cas par cas en fonction des facteurs de risque. Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) peut être demandée, guidée par la symptomatologie clinique.

Suivi

Les patients ont besoin d'un suivi régulier, idéalement coordonné par un cardiologue rythmologue, qui doit s'assurer de l'adhésion du patient à sa prise en charge, de l'adaptation des traitements médicamenteux ou de la nécessité d'une cardioversion si nécessaire. Les recommandations mettent également l'accent sur le dépistage, la prévention et la prise en charge des facteurs de risque tels que l'obésité, les apnées du sommeil, l'alcool, le tabac ou les pratiques sportives intensives.

Traitement

Objectifs

La prise en charge de la FA a pour objectifs principaux l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie des patients, en agissant sur :

- la stabilité hémodynamique et la préservation de la fonction ventriculaire gauche ;
- la prévention du risque thromboembolique ;
- l'amélioration des symptômes.

Bien que la FA soit associée à une altération de la qualité de vie et à un risque d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de mortalité, des études ont montré que le contrôle de la fréquence cardiaque n'est pas inférieur à celui du rythme cardiaque. Par conséquent, l'indication de l'ablation doit être examinée attentivement. Ses principaux bénéfices restent à ce jour la réduction des symptômes et l'amélioration de la fonction cardiaque.

Afin de proposer une stratégie spécifique pour chaque patient et d'en optimiser les résultats, l'évaluation, le traitement médical et interventionnel ainsi que le suivi à long terme du patient au sein d'une *Heart Team Valve* multidisciplinaire (cardiologue, rythmologue et chirurgien cardiaque) sont fortement recommandés (ESC/EACTS 2016 : IIa, B [118] ; STS 2017 : I, C [120]).

Traitement médical

Traitement antiarythmique

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou valvulaire avec altération de la FEVG, l'amiodarone est recommandée pour la cardioversion de la FA (I, A) et en prévention des récidives de FA symptomatique (I, B).

Traitement antithrombotique

Il est recommandé d'évaluer le risque d'AVC par un score spécifique, tel le score CHA_2DS_2-VASc (*cf.* tableau 11.4). Cependant, tout traitement anticoagulant induit également un risque hémorragique (cérébral notamment) qui doit aussi être évalué (score HAS-BLED par exemple). Un traitement par antivitamines K

(INR 2-3) est recommandé en cas de FA associée à un rétrécissement mitral modéré à sévère ou à une prothèse valvulaire mécanique (I, B). Pour les autres valvulopathies, on privilégie les anticoagulants oraux directs (inhibiteur direct de la thrombine : dabigatran ; inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban ou édoxaban), en l'absence de contre-indication.

Il est fortement recommandé d'éviter les antiagrégants plaquettaires dans cette indication car ils augmentent significativement le risque de saignement sans effet prouvé sur la prévention de l'AVC (III).

Même après retour en rythme sinusal, les recommandations actuelles imposent la poursuite de l'anticoagulation curative en fonction du score de CHA_2DS_2-VASc (ESC/EACTS 2016 : I, B [118]).

Chirurgie concomitante de la fibrillation atriale

Le premier traitement chirurgical de la FA a été décrit en 1980. Plusieurs procédures ont été développées telles que l'isolation atriale gauche, la technique du corridor de Guiraudon et la procédure de transection atriale, toutes abandonnées en raison de leur incapacité à rétablir le RS et de leur morbidité.

Technique de Cox-Maze

En 1987, Cox et al. ont décrit la procédure de Cox-Maze, dont le principe est la création de lignes de bloc de conduction, transmurales, continues et placées suffisamment près les unes des autres pour empêcher le développement de grands circuits de macro-réentrée. La distance maximale entre les lignes étant habituellement d'environ 6 cm, l'efficacité du Cox-Maze vient étayer le concept dont il est issu, puisque si la FA était uniquement soutenue par des arythmies focales, la procédure serait inefficace. Ainsi, le développement de cette technique a non seulement permis de traiter la FA avec une efficacité inégalée, mais a surtout marqué un tournant décisif dans la compréhension de son électrophysiologie.

À l'origine, cette technique comprenait de nombreuses incisions atriales gauches et droites, formant un ensemble de cicatrices isolant les veines pulmonaires et l'oreillette gauche postérieure. Les deux premières versions de cette technique (CM-I et II) étaient responsables d'un dysfonctionnement atrial gauche occasionnel et d'une forte incidence d'implantation de pacemaker.

Au milieu des années quatre-vingt-dix, les progrès réalisés avec le CM-III incluaient, outre une meilleure exposition de l'oreillette gauche, la préservation de la conduction atriale et de la fonction du nœud sinusal, permettant une diminution des taux d'implantation de pacemaker (environ 3 %) et de récurrences d'arythmies atriales. Avec des taux de succès de près de 95 % à 10 ans et au prix d'une faible mortalité précoce (1,5 %), le CM-III est devenu la technique de référence pour le traitement chirurgical de la FA. Sa complexité en a cependant limité la diffusion (fig. 6.40).

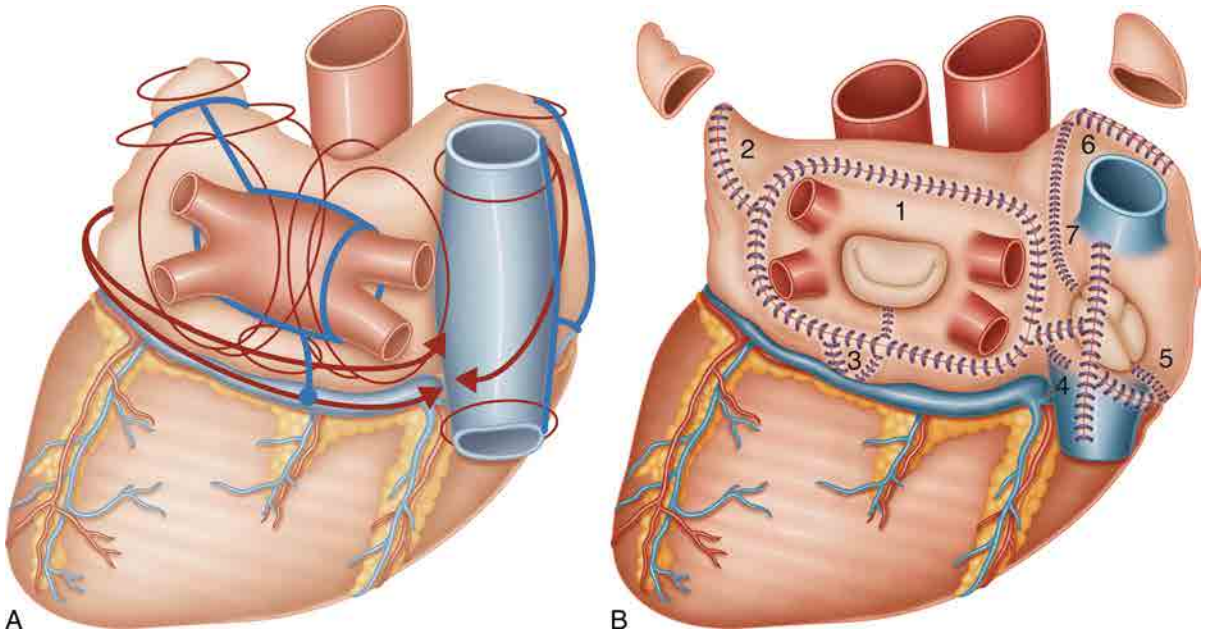


FIG. 6.40 Cox-Maze III.
A. Le principe du Cox-Maze est la création de lignes de bloc de conduction atriale (lignes bleues), transmurales et continues, visant à interrompre tous les circuits potentiels de macro-réentrée (lignes rouges). B. Dans le CM-III, ces lésions sont créées par « sections-sutures ». Lésions gauches : 1 : isolation des veines pulmonaires (*box lesion*) ; 2 : exclusion de l'auricule gauche et création d'une ligne entre la base de l'auricule et la *box lesion* ; 3 : ligne reliant la *box lesion* et l'anneau mitral postérieur (isthme gauche). Lésions droites : 4 : ligne bicave ; 5 : atriotomie droite perpendiculaire à la ligne bicave et se prolongeant vers l'anneau tricuspide à « 2 h » (isthme cavo-tricuspidien) ; 6 : exclusion de l'auricule droite ; 7 : ligne reliant la base de l'auricule et l'anneau tricuspide à « 11 h ». Dessins : Eléonore Lamoglia.

Au début des années 2000, le CM-III a évolué vers une procédure moins invasive, moins complexe et plus rapide, appelée CM-IV. En effet, plusieurs technologies ont été développées afin de remplacer les incisions chirurgicales, parmi lesquelles la cryoablation et la radiofréquence bipolaire (RF) se sont révélées les plus efficaces pour créer des lignes d'ablation transmurales et continues (fig. 6.41). De nombreuses études ont démontré que le CM-IV a une efficacité équivalente au CM-III, tout en permettant une réduction significative des temps opératoires et de la morbimortalité (fig. 6.42 et 6.43).



FIG. 6.41 **Systèmes d’ablation chirurgicale de la FA.**
A. Système Atricure™ (Atricure, Mason). De gauche à droite : générateur d’énergie et console de contrôle, clamp de radiofréquence bipolaire et stylet de cryoablation. B. Système Cardioblate™ (Medtronic, Minneapolis). De gauche à droite : générateur d’énergie et console de contrôle, clamp de radiofréquence bipolaire et stylet de radiofréquence.

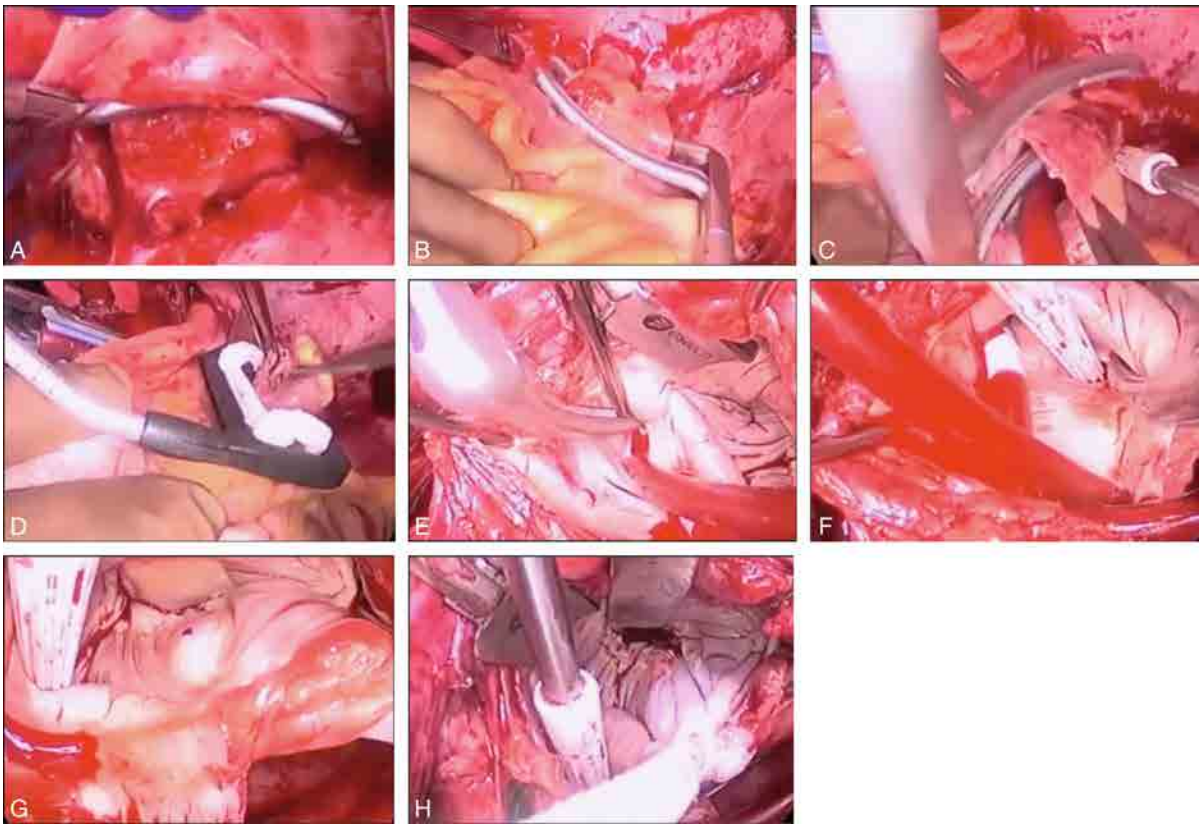


FIG. 6.42 **Cox-Maze IV : lésions gauches.**
A. Isolation des veines pulmonaires droites par radiofréquence bipolaire. B. Isolation des veines pulmonaires gauches par radiofréquence bipolaire, après luxation du cœur vers la droite. C. Après clampage aortique, excision de l'auricule gauche et création d'une lésion entre la base de l'auricule et la ligne précédente par radiofréquence bipolaire. D. Fermeture-exclusion du moignon atrial par un clip AtriClip™ (Atricure, Mason). E. Après atriotomie gauche, création de la ligne du toit de l'oreillette (*roof lesion*) entre les veines pulmonaires supérieures par radiofréquence bipolaire. F. Création de la ligne du plancher (*floor lesion*) entre les veines pulmonaires inférieures par radiofréquence bipolaire, achevant l'isolation de la face postérieure de l'oreillette gauche (*box lesion*). G. Isthme gauche : lésion allant de la *box lesion* vers l'anneau mitral postérieur. Cryoablation épicardique et apparition de l'empreinte du sinus veineux coronaire (*ice ball* : étoile). H. Isthme gauche : lésion allant de la *box lesion* vers l'anneau mitral postérieur. Cryoablation endocardique en regard de la lésion épicardique.

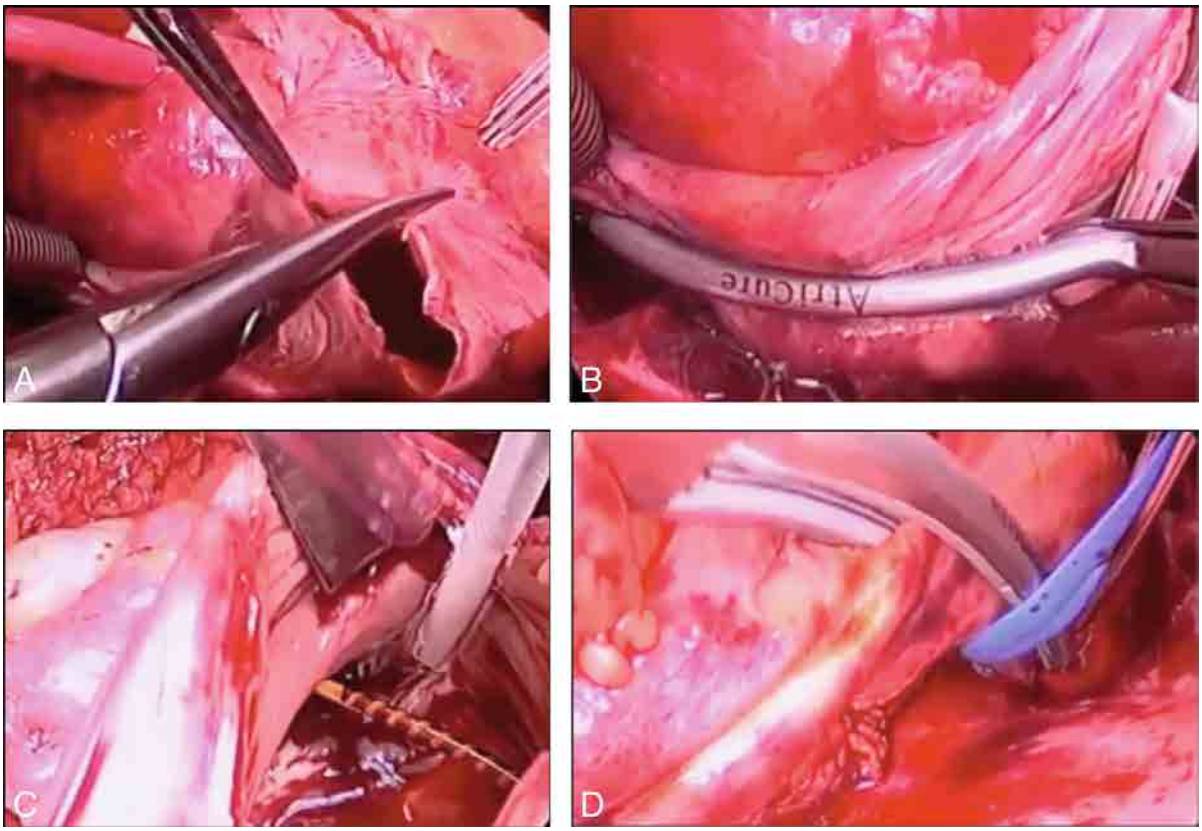


FIG. 6.43 Cox-Maze IV : lésions droites.
A. Atriotomie droite verticale. B. Isthme droit (cavo-tricuspidien) : lésion allant de l'angle supérieur de l'atriotomie à l'anneau tricuspide (position « 2 h »). Cryoablation endocardique. C, D. Création de la ligne bicave : lésion entre l'angle inférieur de l'atriotomie et l'orifice de la veine cave supérieure par radiofréquence bipolaire (C), lésion entre l'angle inférieur de l'atriotomie et l'orifice de la veine cave inférieure par radiofréquence bipolaire (D).

Indications

L'indication symptomatique du Cox-Maze concomitant chez le patient opéré d'une valvulopathie est relativement simple, notamment en cas de palpitations non contrôlées par un traitement médical optimal. Il est cependant plus difficile d'établir la part exacte de la FA ou de la cardiopathie coexistante dans la survenue d'une dyspnée ou d'un angor.

L'indication pronostique est plus complexe. La FA augmente le risque d'AVC, l'anticoagulation préventive majorant elle-même le risque hémorragique. La FA aggrave également le risque d'insuffisance cardiaque et de morbimortalité cardiovasculaire. La chirurgie de la FA permettant le retour et le maintien en rythme sinusal, il semble donc licite en théorie de conclure que la chirurgie concomitante de la FA devrait être d'indication systématique.

Cependant, le Cox-Maze concomitant augmente les temps de clampage et de circulation extracorporelle, nécessite l'ouverture des cavités cardiaques et accroît le coût global de la procédure (dispositifs d'ablation). L'indication doit donc être discutée si le pronostic à long terme est limité en raison d'autres comorbidités et si l'opération est déjà à haut risque, mais aussi en cas de FA de très longue durée ou de dilatation atriale majeure, situations dans lesquelles la probabilité de restauration du rythme sinusal est moindre et la probabilité de restaurer la fonction contractile atriale (directement corrélée au risque d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de décès) si le rythme sinusal est rétabli est également réduite.

Recommandations

Alors que la Société européenne de cardiologie (ESC) et l'Association européenne de chirurgie cardiothoracique (EACTS) recommandent en 2016 que l'ablation chirurgicale de la FA doit être envisagée en cas de chirurgie cardiaque concomitante (IIa, A), l'Association américaine de chirurgie thoracique (AATS) et la Société américaine de chirurgie thoracique (STS) considèrent en 2017 qu'elle doit être réalisée en cas

de chirurgie mitrale concomitante (I, A) mais également en cas de remplacement valvulaire aortique ou de pontages coronaires (I, B), en indiquant le bénéfice du traitement concomitant de la FA sur la survie, le risque d'AVC et la qualité de vie [118-120]. À noter que l'ESC a donné un grade de recommandation plus élevé aux patients symptomatiques (IIa *vs* IIb) alors que la recommandation de la STS est la même quels que soient les symptômes. D'autre part, selon les recommandations ESC/EACTS 2017 concernant la prise en charge des valvulopathies, une chirurgie mitrale précoce devrait être discutée en cas d'insuffisance mitrale sévère avec FEVG conservée et FA d'apparition récente, même en l'absence de symptômes, en particulier si une plastie est faisable (IIa, C).

Ces recommandations reposent notamment sur deux récentes revues de la littérature concluant que l'ablation chirurgicale concomitante de la FA permet la diminution significative de toutes les arythmies atriales, sans morbimortalité périopératoire supplémentaire [125, 126]. La seule différence statistiquement significative concernait le taux plus élevé de pacemaker en cas de Cox-Maze concomitant (6,4 *vs* 4,3 %), retrouvé dans l'une des deux méta-analyses. Il est cependant intéressant de noter que parmi les 17 essais randomisés analysés dans cette étude, un seul retrouvait une augmentation significative d'implantation de pacemaker [127].

Les recommandations suggèrent également d'effectuer des lésions biatriales (Cox-Maze complet) chez les patients atteints de FA non paroxystique, alors que l'isolation des veines pulmonaires (box complète dans l'idéal) semble efficace chez les patients atteints de FA paroxystique. Pour la STS, l'isolation seule des veines pulmonaires n'est pas recommandée (car insuffisante) en cas de dilatation atriale gauche (> 4,5 cm) ou d'insuffisance mitrale modérée (III, C). Ces recommandations sont résumées dans la figure 6.44.

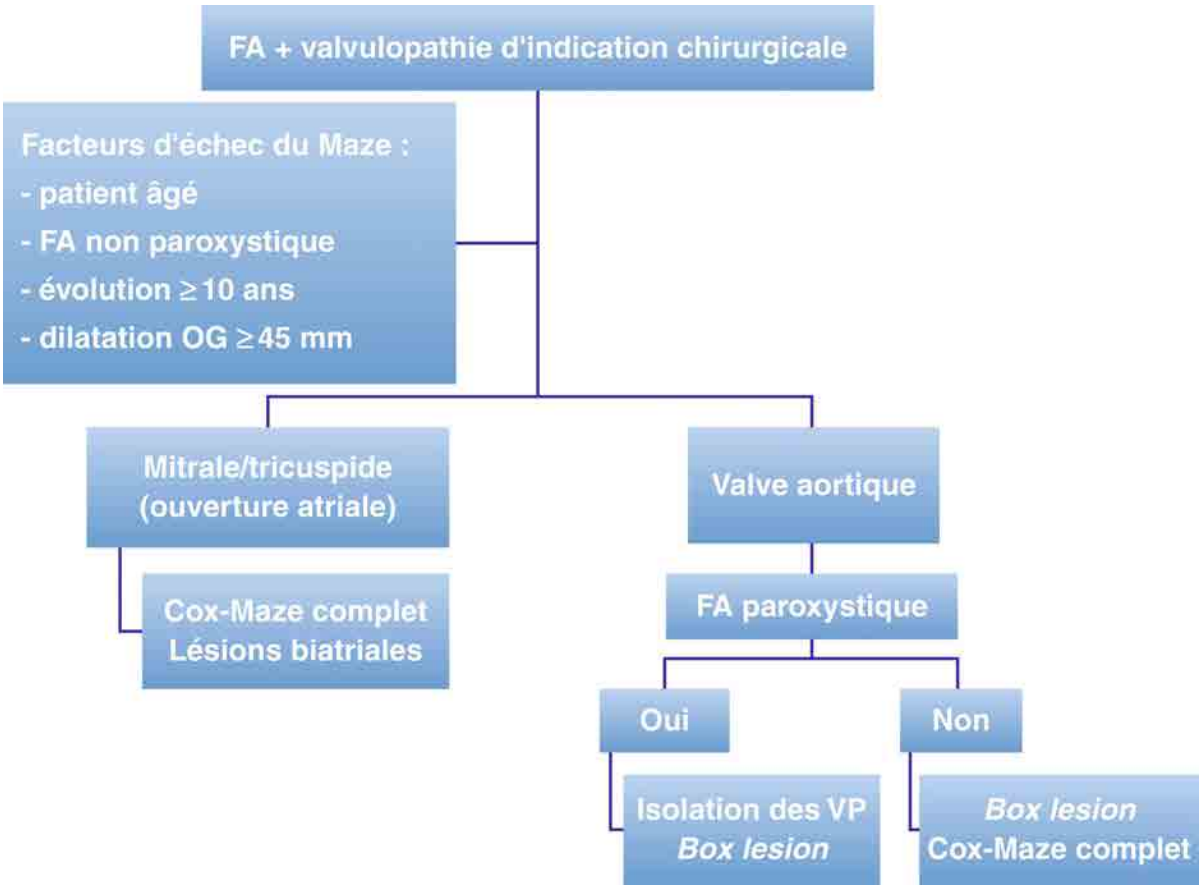


FIG. 6.44 Chirurgie valvulaire et lésions atriales du Cox-Maze concomitant : algorithme décisionnel.
La *box lesion* associe l'isolation des veines pulmonaires (VP) et les lignes du toit et du plancher, réalisant une isolation complète de la face postérieure de l'oreillette gauche. FA : fibrillation atriale ; OG : oreillette gauche.

Résultats

Le CM-IV concomitant permet d'obtenir des taux d'absence de récurrence de FA sans antiarythmique jusqu'à 88, 78 et 70 % à 1, 2 et 5 ans, respectivement. De plus, l'efficacité observée semble être la même quel que soit le type de FA. Si les études comparatives démontrant le bénéfice de la chirurgie concomitante de la FA sur la qualité de vie, le risque d'AVC et de complications thromboemboliques, la mortalité cardiovasculaire et la survie globale sont déjà nombreuses, une étude contrôlée randomisée (AMAZE) est en cours, à 2 ans de suivi. Par ailleurs, le traitement concomitant de la FA pourrait limiter la progression d'une insuffisance tricuspide et/ou d'une insuffisance mitrale fonctionnelle, en participant à corriger la dilatation annulaire. Inversement, la correction de ces valvulopathies aurait un effet bénéfique en termes de réduction de la surcharge atriale, donc sur la réversion du remodelage. En cas de dysfonction diastolique ventriculaire gauche (rétrécissement aortique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, HTA sévère, insuffisance cardiaque à FEVG préservée), l'amélioration de la fonction atriale gauche favoriserait également le remplissage diastolique du ventricule gauche.

Les facteurs prédictifs de récurrence postopératoire de la FA seraient la sévérité de la dilatation atriale gauche (notamment > 4,5 cm), un âge avancé, une FA-NP et/ou de plus de 10 ans.

Fermeture de l'auricule gauche (*cf.* fig. 6.42)

Le CM-III, qui comprenait l'excision de l'auricule gauche (ainsi que de l'extrémité de l'auricule droite), induisait une rétention hydrosodée postopératoire sévère due à la diminution des taux plasmatiques d'ANP. Plusieurs auteurs ont cependant rapporté de faibles taux d'AVC dans leurs cohortes de CM-III, résultats d'autant plus remarquables que la majorité des patients ne prenaient pas d'anticoagulants.

Cette fermeture peut être réalisée de manière endo ou épicardique par suture, excision, ligature, agrafage ou clip, avec ou sans amputation. Les taux de complications périopératoires observés sont variables mais très faibles avec les nouveaux dispositifs disponibles. En revanche, cette technique doit être parfaitement réalisée car un flux atrial résiduel dans l'auricule gauche après une fermeture incomplète augmenterait fortement le risque d'AVC. Les techniques présentant les taux d'échec les plus élevés sont la suture endocardique (jusqu'à 77 %) et les dispositifs d'agrafage sans découpe (100 %). En revanche, l'excision peut avoir des taux de succès de l'ordre de 100 %. Il est recommandé de renforcer les sutures par des attelles de feutre ou de péricarde. Un système de clip à armature en nitinol entourée d'une gaine en coton a montré de très bons résultats tant en termes d'efficacité que de sécurité (*cf.* fig. 6.42). De plus, ce dispositif isole électriquement l'auricule gauche, éliminant ainsi une source potentielle de récurrence de FA après ablation.

La majorité des études disponibles sont rétrospectives, monocentriques et non randomisées, mais tendent à démontrer une réduction des événements thromboemboliques et de la mortalité globale. À l'heure actuelle, en raison de ce niveau de preuves, les recommandations restent modérées. Selon l'ESC/EACTS (2016), cette procédure peut être envisagée en cas de chirurgie cardiaque concomitante pour la prévention des complications thromboemboliques (IIb, B), tout en maintenant une anticoagulation au long cours (I, B) [118] ; la STS (2017) considère cette indication comme souhaitable (IIa, C) [120]. Les résultats de deux grands essais contrôlés randomisés (LAOOS III et ATLAS) sont attendus dans les prochaines années.

Suivi

Au cours des 3 mois postopératoires (*blanking period*) :

- le traitement antiarythmique est généralement maintenu chez les patients ayant une FA persistante ;
- une cardioversion rapide doit être discutée en cas de récidive > 24 heures ;
- l'anticoagulation doit être maintenue.

Après 3 mois :

- le traitement antiarythmique peut être interrompu en l'absence de récidive ;
- en cas de récidive, une ablation complémentaire (par cathétérisme) peut être discutée chez un patient symptomatique ;
- l'anticoagulation est maintenue à vie chez les patients à haut risque (score CHA_2DS_2-VASc > 1).

Fibrillation atriale postopératoire

La survenue d'une FA est fréquente après une chirurgie cardiaque (15-45 %), surtout chez les patients âgés et est associée à une augmentation des durées de séjour et de la morbimortalité.

Selon les recommandations de l'ESC, la prévention et le traitement de la FA postopératoire après chirurgie cardiaque doivent reposer sur les bêtabloquants (I) plutôt que l'amiodarone (IIa) car les premiers, même s'ils peuvent ne pas être aussi efficaces, semblent être associés à des taux plus faibles de complications [118]. Si une cardioversion (pharmacologique ou électrique) est fortement recommandée chez les patients instables (I, C), le contrôle rythmique par antiarythmiques doit être envisagé chez les patients stables mais symptomatiques (IIa, C), les patients asymptomatiques devant plutôt bénéficier d'un contrôle de la fréquence cardiaque associée à une anticoagulation (IIa, B). L'introduction des antivitamines K doit tenir compte du risque hémorragique postopératoire.

Conclusion

Malgré des recommandations fortes et la disponibilité d'une technique chirurgicale fiable et efficace, on observe toujours que de nombreux patients opérés d'une cardiopathie et porteurs d'une FA ne bénéficient pas d'une ablation concomitante lors de la chirurgie. Il est donc essentiel de bien comprendre la physiopathologie et l'histoire naturelle de la FA et de la tachycardiomyopathie atriale, ainsi que le concept de la technique de Cox-Maze, mais également en maîtriser les indications. Afin de proposer une stratégie spécifique pour chaque patient et d'en optimiser les résultats, il est fondamental que l'évaluation, le traitement médical et interventionnel ainsi que le suivi à long terme du patient soient réalisés par une *Heart Team* rythmologique (et valvulaire).

Traitement médicamenteux des valvulopathies

Bernard Iung

Les traitements médicamenteux sont souvent prescrits chez les patients présentant une valvulopathie afin d'en limiter les conséquences hémodynamiques ou thromboemboliques. Plus récemment, des arguments physiopathologiques ont suggéré que certaines interventions pharmacologiques seraient susceptibles de modifier le pronostic des valvulopathies en agissant sur leur progression ou sur leur retentissement. Par ailleurs, la sécurité ou la tolérance de certains traitements peut être sujette à caution en présence d'une valvulopathie. La prophylaxie de l'endocardite infectieuse est traitée à part dans le chapitre 9.

Traitements agissant sur la progression des valvulopathies

Rétrécissement aortique calcifié

La mise en évidence d'une association entre les facteurs de risque cardiovasculaire de l'athérome et la présence d'un rétrécissement aortique calcifié (RAC) a conduit à l'hypothèse que les statines pourraient ralentir la progression du RAC, ce qui a semblé être confirmé dans un premier temps par les résultats d'études rétrospectives ou prospectives non randomisées. Toutefois, trois études randomisées comparant statines et placebo n'ont pas montré d'efficacité des statines sur la progression du RAC :

- l'étude SALTIRE a randomisé 155 patients entre 80 mg d'atorvastatine et placebo [128]. Après un suivi médian de 25 mois, il n'y avait pas de différence de progression de la vélocité maximale du jet aortique ni des calcifications valvulaires aortiques évaluées par scanner ;
- l'étude SEAS a randomisé 1 873 patients entre une association de 40 mg de simvastatine et 10 mg d'ézétimibe et placebo [129]. Après un suivi médian de 52 mois, il n'y avait pas de différence de survenue d'un critère clinique composite combinant décès de causes cardiovasculaires, remplacement valvulaire aortique, syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral ischémique. Il n'y avait pas de différence de recours au remplacement valvulaire aortique lors du suivi ni de différence de progression de la vélocité maximale du jet aortique ;

- l'étude ASTRONOMER a randomisé 269 patients entre 40 mg de rosuvastatine et placebo [130]. Après un suivi médian de 3,5 ans, il n'y avait pas de différence de progression de la vélocité maximale du jet aortique ni du gradient aortique moyen, ni de différence de diminution de la surface aortique.

Une limite commune de ces études pouvait être en rapport avec l'inclusion de patients présentant des RAC caractérisé par une vélocité maximale du jet aortique d'au moins 2,5 m/s. Il est possible que le remodelage valvulaire, en particulier les calcifications, ait été trop évolué pour que les statines puissent avoir un effet significatif. Toutefois, une intervention médicamenteuse plus précoce se heurterait à des problèmes de faisabilité car il serait alors nécessaire de dépister des patients présentant des scléroses aortiques, dont la prévalence est nettement plus élevée que celle du RAC (un quart de la population après 65 ans).

L'effet inhibiteur des biphosphonates sur les calcifications vasculaires peut suggérer un effet de ralentissement de la progression des calcifications aortiques. Toutefois, la seule étude rétrospective d'effectif important n'a pas confirmé cette hypothèse et il n'existe pas actuellement d'étude randomisée [131].

Valvulopathies rhumatismales

La prévention des valvulopathies rhumatismales repose sur la prescription de pénicilline, dont la sécurité et l'efficacité dans l'éradication du streptocoque du groupe A sont largement prouvées.

La prévention primaire repose sur le traitement des angines ou des pharyngites par la pénicilline G, l'amoxicilline ou une pénicilline retard injectable. La mise en œuvre de la prévention primaire se heurte toutefois à des difficultés pratiques dans les pays en voie de développement où le rhumatisme articulaire aigu demeure endémique. Outre sa faisabilité, la mise en place d'une prévention primaire du rhumatisme articulaire aigu à grande échelle pose le problème de son efficacité s'il n'est pas associé à l'amélioration des conditions de vie et de l'éducation [132]. Ceci peut expliquer les résultats contradictoires de l'évaluation de l'efficacité de la prévention primaire [133].

La prévention secondaire a pour but de diminuer le risque d'apparition ou de progression d'une valvulopathie rhumatismale en prévenant les réinfections par le streptocoque du groupe A. Elle repose sur un traitement au long cours par la pénicilline, favorisant une injection mensuelle de pénicilline retard plus qu'un traitement oral quotidien pour des raisons d'adhésion au traitement. Selon les recommandations américaines, la durée du traitement est de [134] :

- 5 ans ou jusqu'à l'âge de 21 ans en l'absence de valvulopathie ;
- 10 ans ou jusqu'à l'âge de 21 ans cas de valvulopathie régressive ;
- 10 ans ou jusqu'à l'âge de 40 ans cas de valvulopathie constituée, voire à vie en cas de risque élevé (endémie importante ou/et valvulopathie sévère).

La prophylaxie secondaire est efficace mais sa mise en œuvre nécessite des programmes d'organisation des réseaux de soins adaptés à la population considérée.

Traitements agissant sur les conséquences hémodynamiques des valvulopathies

Rétrécissement aortique calcifié

Une étude rétrospective portant sur 508 patients opérés d'un remplacement valvulaire aortique en raison d'un RAC serré a montré une meilleure survie à long terme (8 ans) des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2) par rapport à ceux ne recevant aucun de ces traitements [135]. Ces différences de survie étaient également observées après ajustement et par une comparaison appariée sur un score de propension. L'étude randomisée de phase II ARISTOTE va prochainement évaluer l'efficacité d'un ARA2 sur la réduction de la masse du ventricule gauche après remplacement valvulaire aortique pour RAC.

Insuffisance aortique

Des études hémodynamiques avaient mis en évidence un effet des traitements vasodilatateurs sur une diminution du volume régurgitant des valvulopathies régurgitantes chroniques et suggéré un effet positif sur le remodelage ventriculaire gauche [136].

Une étude portant sur 143 patients avec une insuffisance aortique sévère asymptomatique randomisés entre nifédipine et placebo avait montré un moindre recours au remplacement valvulaire aortique dans le groupe nifédipine après 6 ans de suivi [137]. Une limite de cette étude était la présence d'un groupe témoin recevant de la digoxine et non un placebo.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude qui a randomisé 95 patients avec insuffisance aortique sévère asymptomatique entre énalapril, nifédipine et absence de traitement, qui n'a montré aucune différence d'incidence de remplacement valvulaire aortique après 7 ans de suivi [138].

Rétrécissement mitral

L'augmentation des pressions de remplissage du cœur gauche dans le rétrécissement mitral est conditionnée par le gradient qui dépend lui-même de la sévérité de la sténose, mais aussi du débit et de la fréquence cardiaques. Le traitement bêtabloquant peut diminuer les pressions de remplissage par leur effet de prolongation de la durée de la diastole. Toutefois, les bêtabloquants sont associés à une diminution du débit cardiaque et n'améliorent pas la tolérance objective à l'effort [139, 140].

Les bêtabloquants sont indiqués afin d'obtenir une amélioration transitoire de l'hémodynamique, en particulier dans certaines circonstances particulières comme la grossesse. En revanche, ils ne doivent pas être considérés comme un traitement visant à améliorer le pronostic et ils ne doivent donc pas différer le traitement interventionnel du rétrécissement mitral lorsque celui-ci est serré et symptomatique.

Insuffisance mitrale

Il n'existe actuellement pas de preuve d'un bénéfice clinique à l'utilisation de vasodilatateurs chez les patients asymptomatiques présentant une insuffisance mitrale primaire [141]. Ceci peut notamment s'expliquer par un effet voisin des vasodilatateurs sur l'impédance antérograde et rétrograde, et donc l'absence d'impact significatif sur la fraction régurgitée [142].

La situation est bien évidemment totalement différente dans l'insuffisance mitrale secondaire, dans la mesure où la pathologie causale est une dilatation et une dysfonction systolique du ventricule gauche et où la régurgitation valvulaire n'est que secondaire aux modifications de la géométrie et de la cinétique du ventricule gauche.

Indications des traitements de l'insuffisance cardiaque en cas de valvulopathie

Bien qu'aucun traitement n'ait fait la preuve de son efficacité pour limiter les conséquences hémodynamiques des valvulopathies, la présence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, le plus souvent conséquence de la valvulopathie, pose la question de l'utilisation des différents traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque.

Des réticences ont longtemps existé concernant la prescription de vasodilatateurs en cas de RAC serré en raison d'un risque d'hypotension mal tolérée. Une étude randomisée et une grande étude rétrospective ont montré que la prescription d'IEC ou d'ARA2 n'était pas associée à un surcroît de complications en cas de RAC [142]. Il existe peu de données sur les bêtabloquants. Ils ne sont pas contre-indiqués dans le RAC mais les précautions d'emplois dans l'insuffisance cardiaque (initiation à faible dose et titration) doivent être encore plus vigilantes.

L'utilisation des bêtabloquants dans l'insuffisance aortique peut être sujette à caution en raison du risque de majoration du volume régurgitant secondaire à la prolongation de la diastole. Une étude rétrospective portant sur 756 patients avec insuffisance aortique sévère, dont 355 traités par bêtabloquants, a montré une meilleure survie à 5 ans en cas de traitement bêtabloquant [143]. La méthodologie observationnelle ne permet pas de conclure à un bénéfice des bêtabloquants dans l'insuffisance aortique, mais constitue un argument en faveur de la sécurité de leur prescription s'ils sont indiqués par ailleurs en raison d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée.

Une étude observationnelle menée sur 2 266 patients ayant une insuffisance aortique modérée ou sévère a rapporté une meilleure survie à 10 ans chez les patients traités par IEC ou ARA2 [144]. Bien que les résultats puissent être influencés par des biais de confusion, l'augmentation de survie associée aux IEC et ARA2 était très nettement croissante en fonction de la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche.

Traitements anticoagulants

L'indication d'un traitement anticoagulant est une problématique fréquente chez les patients présentant une valvulopathie car la fibrillation atriale (FA) est une complication fréquente, en particulier en présence d'une valvulopathie mitrale. En outre, l'âge des patients présentant une valvulopathie représente un autre facteur favorisant la FA. Le risque thromboembolique est plus élevé lorsque la FA survient en présence d'une valvulopathie que sur un cœur sain.

L'apparition des anticoagulants oraux directs (AOD) a posé un problème particulier chez les patients présentant une valvulopathie car les essais cliniques dans la FA excluaient les FA valvulaires, ce qui se retrouve dans les libellés de l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, il n'existe pas de définition univoque de la FA valvulaire et les critères d'exclusion différaient selon les études. Des sous-études de ces essais randomisés sont désormais disponibles, incluant des patients présentant une valvulopathie native à l'exclusion du rétrécissement mitral. Ces sous-études ont porté sur les 4 AOD actuellement validés dans la FA. Une méta-analyse comparant 13 585 patients ayant une valvulopathie avec 58 098 patients sans valvulopathie a conclu à une supériorité des AOD sur les antivitamines K pour la prévention du risque thromboembolique et à une non-infériorité concernant le risque hémorragique [145].

Il est donc désormais admis dans les recommandations européennes et américaines que les AOD peuvent être prescrits chez des patients présentant une FA associée à un RAC, une insuffisance aortique ou une insuffisance mitrale [146]. Ils sont contre-indiqués en présence d'un rétrécissement mitral, non pas en raison d'un effet délétère prouvé mais du manque de données car les patients concernés étaient exclus de tous les essais cliniques évaluant les AOD dans la FA. Il existe également peu de données concernant la FA en présence d'une bioprothèse, dans laquelle les AOD peuvent être envisagés d'après les recommandations européennes, mais pas d'après les recommandations américaines [146]. Rappelons que les AOD sont contre-indiquées en présence d'une prothèse mécanique en raison d'un effet délétère, bien que les anti-Xa n'aient jamais été évalués dans ce contexte.

Conclusion

Dans l'état actuel des connaissances, les traitements médicamenteux ne sont donc indiqués en présence d'une valvulopathie que pour en atténuer les symptômes ou afin de réduire le risque de certaines complications, en particulier le risque thromboembolique lié à la FA. En l'absence d'effet sur le pronostic de la valvulopathie, l'instauration d'un traitement médicamenteux ne doit en aucun cas conduire à différer une indication d'intervention valvulaire, même lorsque les symptômes s'améliorent sous traitement. Le seul traitement ayant un effet sur la progression des valvulopathies est la prévention secondaire du rhumatisme articulaire aigu, dont la mise en œuvre pose toutefois de nombreux problèmes pratiques dans les pays d'endémie rhumatismale.

Rapport bénéfice/risque de la chirurgie et des gestes interventionnels chez le sujet âgé

Julien Peltan

Dans les pays développés, la proportion de patients âgés de plus de 65 ans ne cesse de croître. Il est estimé que les plus de 65 ans représenteront plus de 20 % de population mondiale en 2050. Étant donné que le rétrécissement aortique dégénératif est la valvulopathie la plus fréquente, le nombre de patients à traiter va donc croître de manière très importante dans les années à venir, soulevant ainsi un certain nombre de questions de santé publique.

La prise en charge de patients âgés nécessite une approche spécifique qui doit prendre en compte les particularités de cette population, notamment le nombre important de comorbidités. Les indicateurs usuels de mortalité ne sont pas les seuls éléments à considérer et la notion de qualité de vie doit guider également la décision d'intervention ou de surveillance [147]. La complexité réside sur la difficulté d'évaluer les conséquences d'une intervention à court et à moyen terme chez ces patients. Leur quotidien se constitue fréquemment sur un équilibre précaire entre de multiples pathologies et les mesures d'adaptation qu'ils ont mises en œuvre pour y répondre. Ainsi, le stade NYHA est souvent pris en défaut à l'interrogatoire d'un patient de plus de 90 ans qui vit dans une maison sans étage et qui n'a aucune activité. L'absence de plainte

fonctionnelle rend alors le bénéfice attendu difficile à quantifier alors que le risque est, lui, plus aisément quantifiable. La rupture de cet équilibre peut alors précipiter le patient vers la perte d'autonomie et ses conséquences. L'évaluation du rapport bénéfices/risques sur cette population reste donc un sujet délicat sur différents aspects.

La plupart des scores de risques utilisés habituellement ne sont pas validés pour les patients âgés [148]. De plus, certains paramètres ne sont pas pris en compte, comme la notion de thorax hostile ou la fragilité du patient qui, pour des patients estimés comme à risque faible ou intermédiaire, peuvent entraîner des complications non négligeables.

L'essor des techniques percutanées de traitement des valvulopathies, avec comme chef de file les TAVI, permet d'envisager des prises en charge moins agressives et leur place dans l'arbre décisionnel est de plus en plus importante. En effet, la chirurgie conventionnelle reste le *gold standard* chez les patients à faible risque mais la tendance est à un élargissement des indications du TAVI vers les patients à risque intermédiaire, ceci d'autant plus que les résultats des premières grandes études randomisées dans ces populations sont encourageants.

La population porteuse d'une valvulopathie relevant d'un traitement invasif selon les recommandations doit donc être abordée de manière multimodale et pluridisciplinaire afin de proposer un traitement le plus adapté au patient : estimation du risque, estimation des bénéfices sur la qualité de vie, évaluation gériatrique et décision pluridisciplinaire (*Heart Team Valve*).

Les différents scores de risque

La prédiction de la mortalité peropératoire est indispensable pour aider à la décision d'une prise en charge chirurgicale ainsi que pour informer correctement le patient. Il existe de nombreux scores dans la littérature pouvant être globaux ou plus spécifiques à la chirurgie cardiaque. Ces scores ont pour un principal intérêt de proposer des évaluations objectives reposant sur des paramètres reconnus, comme facteurs de risque de morbimortalité. Ils posent cependant un problème de sensibilité et de spécificité pour la population des personnes âgées.

En effet, aucun score n'a été établi sur une population de patients de plus 75 ans, rendant l'interprétation de leur résultat difficile, du fait d'effectifs réduits dans cette catégorie d'âge. Les résultats ayant été extrapolés, leur interprétation reste donc à considérer avec prudence.

EuroSCORE

L'EuroSCORE est un des scores les plus utilisés en France pour cette évaluation. Il repose sur l'étude d'une population de plus de 19 000 patients opérés dans 132 centres européens durant les années quatre-vingt-dix. Moins de 30 % des patients avaient bénéficié d'une prise en charge pour une valvulopathie, la chirurgie coronaire représentant la majorité des interventions de chirurgie cardiaque à cette époque [149].

L'analyse multivariée des données a permis d'identifier des facteurs de risque de mortalité peropératoire permettant d'estimer la mortalité pour une intervention de chirurgie cardiaque. Un calcul a été ajouté pour permettre une évaluation plus précise du risque, notamment chez les patients à hauts risques (EuroSCORE logistique).

On peut calculer l'EuroSCORE sur le site www.euroscore.org et ainsi identifier :

- les patients à haut risque, présentant des EuroSCOREs > 20 % ;
- les patients à risque intermédiaire avec des EuroSCOREs compris entre 10 et 20 % ;
- les patients à faibles risques avec une mortalité prédite < 10 %.

EuroSCORE II

Développé en 2012, ce score est une évolution de l'EuroSCORE qui a été réalisée en prospectif sur une cohorte de plus de 22 000 patients opérés dans 154 centres de 43 pays européens afin de donner une évaluation plus précise de la mortalité peropératoire du fait de l'évolution des pratiques en chirurgie cardiaque, avec notamment l'augmentation de la proportion de patients bénéficiant de prise en charge chirurgicale pour valvulopathie. Il ressortait également dans de nombreuses études que l'EuroSCORE majorait nettement le risque opératoire.

Les différents éléments de l'EuroSCORE y sont repris mais il existe une pondération de certains éléments comme l'hypertension artérielle pulmonaire ou l'insuffisance rénale. Il en ressort une estimation plus fine du risque opératoire, notamment pour la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire dont le degré de sévérité conditionne très nettement la mortalité postopératoire.

La présence d'un diabète y est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic. Il existe également une estimation plus précise du niveau d'angor selon La *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Ce score donne des résultats plus en adéquation avec la réalité, en particulier du point de vue de la prise en charge des valvulopathies.

La notion de mobilité réduite, souvent présente chez les personnes âgées, est également péjorative.

STS score

Ce score a été développé en Amérique du Nord à partir d'une base de données regroupant les patients opérés de pontages coronaires. Le score a été révisé en 2008 et une analyse du risque de chirurgie valvulaire isolée ou associée à des pontages. Son calcul est accessible depuis le site http://riskcalc.sts.org.

Comme son homologue européen, il retrouve comme principaux facteurs de risque les interventions en urgence, les infarctus récents ou les réinterventions. Son utilisation est plus adaptée à la population nord-américaine.

Évaluation du risque avant procédure de cardiologie interventionnelle percutanée

Ces dernières années, de nouvelles procédures de prise en charge des valvulopathies se sont développées par des techniques moins invasives de cardiologie interventionnelle. Initialement réservées aux patients inopérables ou à très haut risque opératoire, ces techniques, en particulier le TAVI, semblent donner des résultats en termes de mortalité non inférieurs à la chirurgie conventionnelle pour des patients dont le risque est considéré comme intermédiaire.

Toutefois, l'utilisation des scores historiques (EuroSCORE et STS score) apparaît, au regard de la littérature, comme peu adaptée dans l'évaluation de la mortalité peropératoire. En effet, ces scores étudient un risque chirurgical, sous circulation extracorporelle et anesthésie générale, alors que les procédures de TAVI se réalisent, de plus en plus, sous anesthésie locale ou sédation douce permettant une réhabilitation précoce. Le développement d'un score spécifique permettrait de proposer un vrai comparatif de risque entre deux techniques différentes. De nouveaux scores ont été proposés mais ils nécessitent une validation sur de grandes séries de patients [150].

L'émergence de la prise en charge des valvulopathies mitrales et tricuspides par voie percutanée est beaucoup plus récente et en cours de développement, ce qui implique que la prise en charge des patients polyvalvulaires reste difficile à évaluer. Des cohortes de patients importantes sont nécessaires à étudier pour pouvoir créer un outil spécifique de calcul du risque opératoire.

Spécificité de la personne âgée et notion de fragilité

Lors d'une prise de décision, la mortalité prédite est un des facteurs qui guide le choix de la stratégie. Une des problématiques de la personne âgée est l'estimation de son espérance de vie réelle, que ce soit en cas d'évolution spontanée de sa pathologie ou en cas de traitement invasif de celle-ci. Les recommandations actuelles indiquent qu'une espérance de vie de plus d'un an est nécessaire à toute intervention. Cependant, du fait des comorbidités multiples, cette évaluation est parfois ardue. Une collaboration étroite avec les équipes de gériatrie permet de mieux appréhender cette donnée. De même, il existe un risque important de perte d'autonomie après une hospitalisation ou une intervention chirurgicale. Le retour rapide dans le cadre de vie du patient est un élément essentiel. L'estimation de ce risque par le gériatre peut alors avoir une influence sur le choix de la stratégie.

Dans cette population hétérogène, la notion de fragilité a été définie afin d'identifier les patients pour lesquels il existe un risque plus important que ne le laissent présager les différents scores et outils d'évaluation.

Qualité de vie

Une des limites des scores de risque réside sur le fait qu'ils estiment la mortalité à 30 jours, que les résultats à moyen terme ne sont pas validés. Les notions de qualité de vie et de perte d'autonomie sont des facteurs clés de la prise en charge des plus de 75 ans et ne sont pas prises en considération par les scores usuels. Elles doivent pourtant faire partie intégrante de la prise de décision et sont un élément important de l'évaluation du bénéfice attendu par la procédure.

Malgré une amélioration de la qualité de vie démontrée après chirurgie dans la littérature, il existe une faible proportion de patients pour lesquels on observe une dégradation de celle-ci [151]. Chez les patients à hauts risques, il est établi qu'un bénéfice sur la qualité de vie est observable après TAVI [152].

Chez la personne âgée, il existe généralement des comorbidités ayant un impact sur la survie du patient ainsi que sa qualité de vie. De plus, l'estimation difficile de la symptomatologie complique la prise de décision pour de multiples raisons : modification du mode de vie liée à l'âge, aux troubles cognitifs ou aux comorbidités. En effet, une dyspnée peut avoir des causes multiples, qu'elles soient d'origine cardiaque (cardiopathie ischémique, valvulopathie, etc.), respiratoire ou encore une obésité importante. Le bénéfice attendu sur la symptomatologie est alors difficile à quantifier et de ce fait, l'effet sur la qualité de vie incertain. Il est donc important de s'intéresser à l'impact de la prise en charge sur la qualité de vie, en particulier dans cette population à risque.

Notion de fragilité

La notion de fragilité a été développée afin d'aider à la prise de décision. C'est un concept de gériatrie qui associe différents outils d'évaluation de la qualité de vie, de l'autonomie, ainsi que des paramètres objectifs physiologiques. La synthèse des résultats de ces différents scores permet d'identifier les patients pour lesquels le rétablissement après une intervention risque d'être compliqué. Certains patients peuvent ainsi être traités pour la valvulopathie mais avoir une perte de qualité de vie très importante. Parmi les facteurs identifiés de fragilité, on retrouve notamment les troubles cognitifs, la malnutrition, l'autonomie réduite pour les gestes du quotidien, la dépression. Ces troubles, présents chez de nombreux patients âgés, rendent la prise de décision plus difficile et nécessitent une évaluation rigoureuse préopératoire afin de proposer la meilleure stratégie : traitement médical seul, cathétérisme interventionnel ou chirurgie [153, 154].

Heart Team Valve

Afin de proposer une solution adéquate dans cette population hétérogène que représentent les personnes âgées porteuses de valvulopathie, il est donc recommandé de prendre les décisions au sein d'une *Heart Team Valve* composée de plusieurs spécialités associant cardiologues interventionnels, chirurgiens cardiaques, gériatres et anesthésistes-réanimateurs [155, 156]. En effet, l'expertise de chacun permet de proposer une prise en charge individualisée au regard des différentes problématiques du patient. La plupart du temps, la stratégie reste évidente pour les patients à faible risque ou ayant une contre-indication formelle à la chirurgie. En revanche, la majorité des patients de cette tranche d'âge présente un risque intermédiaire où le choix définitif sera porté en fonction des particularités de la personne.

Les contraintes techniques peuvent prendre en défaut les scores de risques:

- parmi les facteurs de risque identifiés, les réopérations majorent les risques opératoires de manière importante. Toutefois, les scores ne prennent pas en compte le type de la première intervention. En effet, une reprise chirurgicale chez un patient présentant des pontages perméables proches du sternum entraîne une difficulté technique plus importante, avec des risques pour la cardioprotection ou de lésions de pontages, pouvant causer des infarctus peropératoires. Cette particularité doit être prise en compte chez des patients à risque moyen, voire faible, devant bénéficier du traitement d'une valvulopathie. La décision d'une prise en charge percutanée apparaît alors moins risquée ;
- les antécédents de radiothérapie sont également de plus en plus fréquents, du fait de la survie prolongée des patients traités pour des pathologies cancéreuses thoraciques comme les néoplasies mammaires ou les maladies de Hodgkin. Cette radiothérapie entraîne une fragilité tissulaire, des adhérences péricardiques et des calcifications parfois importantes augmentant le risque opératoire ;
- la faisabilité technique d'une procédure percutanée et les résultats attendus orientent également la décision. En effet, il peut y avoir des risques d'occlusion coronaire lors du déploiement d'un TAVI, ce qui nécessite une expertise concernant la faisabilité du geste. La présence d'une bicuspidie aortique peut également générer des fuites paraprothétiques parfois importantes, pouvant limiter le bénéfice d'un TAVI. De même, la nécessité d'une revascularisation coronaire concomitante peut modifier l'attitude thérapeutique. La difficulté technique d'une revascularisation percutanée, du fait de calcifications, peut orienter vers une

prise en charge conventionnelle. Ces éléments démontrent la nécessité d'une discussion entre le chirurgien cardiaque et le cardiologue interventionnel ;

- la discussion doit également prendre en compte le patient et son environnement, ainsi que ses attentes et souhaits. En effet, la présence des proches est indispensable lors de la consultation, afin de connaître le mode de vie ainsi que le degré d'autonomie. Les plaintes fonctionnelles du patient doivent être corroborées par une évaluation objective d'un gériatre, permettant de faire un état des lieux de la qualité de vie du patient et de sa fragilité. Cette expertise est nécessaire à l'orientation thérapeutique ;
- certaines comorbidités peuvent également avoir une influence sur la décision, du fait de l'impact sur la période postopératoire. Ainsi, une obésité importante entraîne des complications respiratoires, notamment du fait du syndrome restrictif associé aux troubles de la mécanique ventilatoire liés à la sternotomie. De même, l'utilisation de la circulation extracorporelle peut entraîner des dysfonctions d'organe, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou d'hépatopathie, pouvant prolonger le séjour en réanimation et augmentant ainsi la morbidité, voire la mortalité postopératoire.

Conclusion

L'évaluation du rapport bénéfices/risques chez la personne âgée présentant une valvulopathie est une problématique de santé publique du fait du vieillissement important de la population générale. Elle reste un processus complexe nécessitant de ne pas seulement se fonder sur des critères de mortalité que l'on utilise habituellement chez les patients plus jeunes. La standardisation n'est pas possible, du fait des multiples facteurs impactant la prise en charge : patient et son environnement, comorbidités, contraintes techniques, etc.

La nécessité d'une approche pluridisciplinaire est non seulement indispensable mais également recommandée. La décision d'une *Heart Team Valve* est ainsi obligatoire pour pouvoir poser une indication de TAVI et obtenir le remboursement. Cette prise en charge transversale permet d'améliorer les résultats et la qualité de la prise en charge en proposant des solutions individualisées pour chaque patient.

La notion de *Heart Team Valve* et son mode de fonctionnement idéal

Patrizio Lancellotti, Sophie Allepaerts, Marc Radermecker

En médecine, le niveau de soins peut être amélioré et rendu plus reproductible avec le recours à des équipes multidisciplinaires [157, 158]. En cardiologie, la *Heart Team Valve* ou littéralement « équipe du cœur » occupe une place prépondérante au sein des dernières recommandations européennes et américaines, notamment dans la prise en charge des maladies coronaires et valvulaires complexes et de l'insuffisance cardiaque [159-161]. Le concept de *Heart Team Valve* repose sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire holistique fondée sur l'évidence (respect des recommandations des sociétés savantes), le patient dans sa globalité (comorbidités, préférences), les risques et les bénéfices à long terme du traitement choisi et réalisé, ainsi que sur le niveau d'expertise locale. Il a pour but de déterminer la meilleure stratégie de prise en charge pour le patient, et peut-être ainsi de lui garantir un meilleur résultat (pronostic) [162-164].

Origines de la *Heart Team Valve*

Les bénéfices de concertations pluridisciplinaires dans la prise en charge de patients complexes ont surtout été exemplifiés en cancérologie [165]. En cardiologie, la notion de *Heart Team Valve* est apparue plus tardivement. Son besoin s'est fait ressentir d'abord en cardiologie interventionnelle où d'importantes disparités dans les prises en charge des patients coronariens ont été observées (pourcentage variable d'indications de revascularisation myocardique appropriées, ratios différents entre interventions coronaires percutanées *vs* pontages aortocoronaires selon les pays ou selon les centres, etc.) [166]. En pratique, l'implémentation clinique du *Heart Team Valve* provient surtout de deux essais randomisés comparant les stratégies percutanées et chirurgicales dans la maladie coronaire (score SYNTAX : synergie entre intervention coronaire percutanée avec mise d'un stent au Taxus™ et chirurgie cardiaque de

revascularisation) et chez les patients à haut risque porteurs d'une sténose aortique sévère symptomatique (PARTNER : placement de valves aortiques par voie transcathéter ou TAVI) [167, 168]. Dans ces études, l'éligibilité des patients était déterminée par une équipe pluridisciplinaire *a minima* composée d'un cardiologue interventionnel et d'un chirurgien cardiovasculaire. Ces essais n'ont, toutefois, pas testé l'efficacité de cette approche multidisciplinaire sur les résultats cliniques. Actuellement, la liste des exemples dans lesquels la collaboration entre différents sous-spécialistes dans la prise de décisions en cardiologie s'est largement agrandie : revascularisation carotidienne, greffes cardiaques, anévrismes aortiques, endocardites infectieuses, interventions valvulaires percutanées mitrales ou tricuspides, pathologies congénitales complexes, insuffisance cardiaque terminale, etc.

Modèles actuels et organisation

À l'heure actuelle, il n'y a pas de règles concernant l'organisation de la *Heart Team Valve*. Ce qui fonctionne bien dans une institution peut ne pas être l'approche optimale dans une autre. Chaque institution est libre de définir en interne les modalités d'interaction entre les différentes équipes. Le modèle de *Heart Team Valve* varie donc en fonction du problème spécifique du patient et de l'institution qui le prend en charge [169-171]. Il implique une organisation et une logistique, pour des pathologies nécessitant parfois une prise en charge rapide, voire semi-urgente.

Au minimum, la *Heart Team Valve* se compose de trois membres : un cardiologue interventionnel, un cardiologue non interventionnel (souvent un échocardiographiste), et un chirurgien cardiaque. Peuvent s'y greffer un radiologue, un anesthésiste, un gériatre, l'avis du médecin généraliste, et d'autres protagonistes (néphrologues, neurologues, infectiologues, intensivistes, etc.) selon les spécificités du patient. Tous ces acteurs sont importants dans la sélection des patients et la performance procédurale. Ils participent aux concertations pluridisciplinaires où sont discutés les dossiers des patients atteints de maladie valvulaire complexe. En effet, les cas répondant à une procédure standard de prise en charge (en accord avec les recommandations) ne doivent pas être systématiquement discutés.

Souvent une présélection est réalisée en amont au sein de la *Heart Team Valve* cardiologique du centre, c'est-à-dire entre le cardiologue interventionnel, le cardiologue référant, et le cardiologue de la clinique des valves. L'important est de veiller d'éviter le biais d'une présélection inadéquate.

- Si l'unité de chirurgie cardiaque est sur place, les cas cliniques sont généralement discutés régulièrement ou, si nécessaire, lors de réunions *ad hoc*.
- Si le centre ne dispose pas de chirurgie cardiaque sur place, des réunions avec des chirurgiens cardiaques peuvent être organisées *via* des vidéoconférences ou des images partagées (*Heart Team Valve* virtuelle).

Indépendamment de l'organisation interne, un haut niveau d'interaction et de communication est essentiel entre les différentes équipes et au sein des membres de la *Heart Team Valve*. L'avis émis par la *Heart Team Valve* est alors notifié dans le dossier médical, communiqué au médecin traitant ou référant, et discuté avec le patient et sa famille. Les propositions thérapeutiques reposent sur l'analyse critique de toutes les informations disponibles, y compris les données cliniques des patients et les données factuelles issues de la littérature scientifique moderne et des référentiels de pratique élaborés à partir des recommandations nationales et internationales. Ces concertations pluridisciplinaires sont organisées par un établissement, ou un groupe d'établissements dans le cadre des réseaux hospitaliers.

En pratique, la prise de décision partagée par la *Heart Team Valve* nécessite une bonne coordination de l'ensemble des intervenants. Souvent, il existe un coordinateur qui varie selon les institutions, mais qui joue un rôle principal dans le développement du programme de soins de ces patients. Le coordinateur devrait idéalement être membre de la clinique des valves (**modèle de la clinique des valves**) et avoir un esprit de synthèse des dossiers à présenter (fig. 6.45) [172]. Le plus souvent, il s'agit d'un cardiologue avec une expertise en imagerie valvulaire ou d'un cardiologue interventionnel à tropisme valvulaire. Exceptionnellement, il s'agit directement d'un chirurgien cardiaque. Dans ce modèle, le cardiologue de la clinique des valves peut référer directement les patients à un chirurgien cardiaque, à un cardiologue interventionnel ou à la *Heart Team Valve*. Le cardiologue interventionnel ou le chirurgien cardiaque peut décider de l'option thérapeutique ou référer le dossier du patient à la *Heart Team Valve*. Ce modèle permet une prise en charge accélérée des patients avec option thérapeutique évidente (par exemple, les jeunes patients présentant un faible risque en tant que candidats à une chirurgie), et une présélection des patients à discuter au sein de la *Heart Team Valve*. Il s'oppose au « **modèle tout venant** » où chaque patient avec

une maladie valvulaire serait référé par un cardiologue directement à la *Heart Team Valve* pour être discuté (modèle onéreux et chronophage).

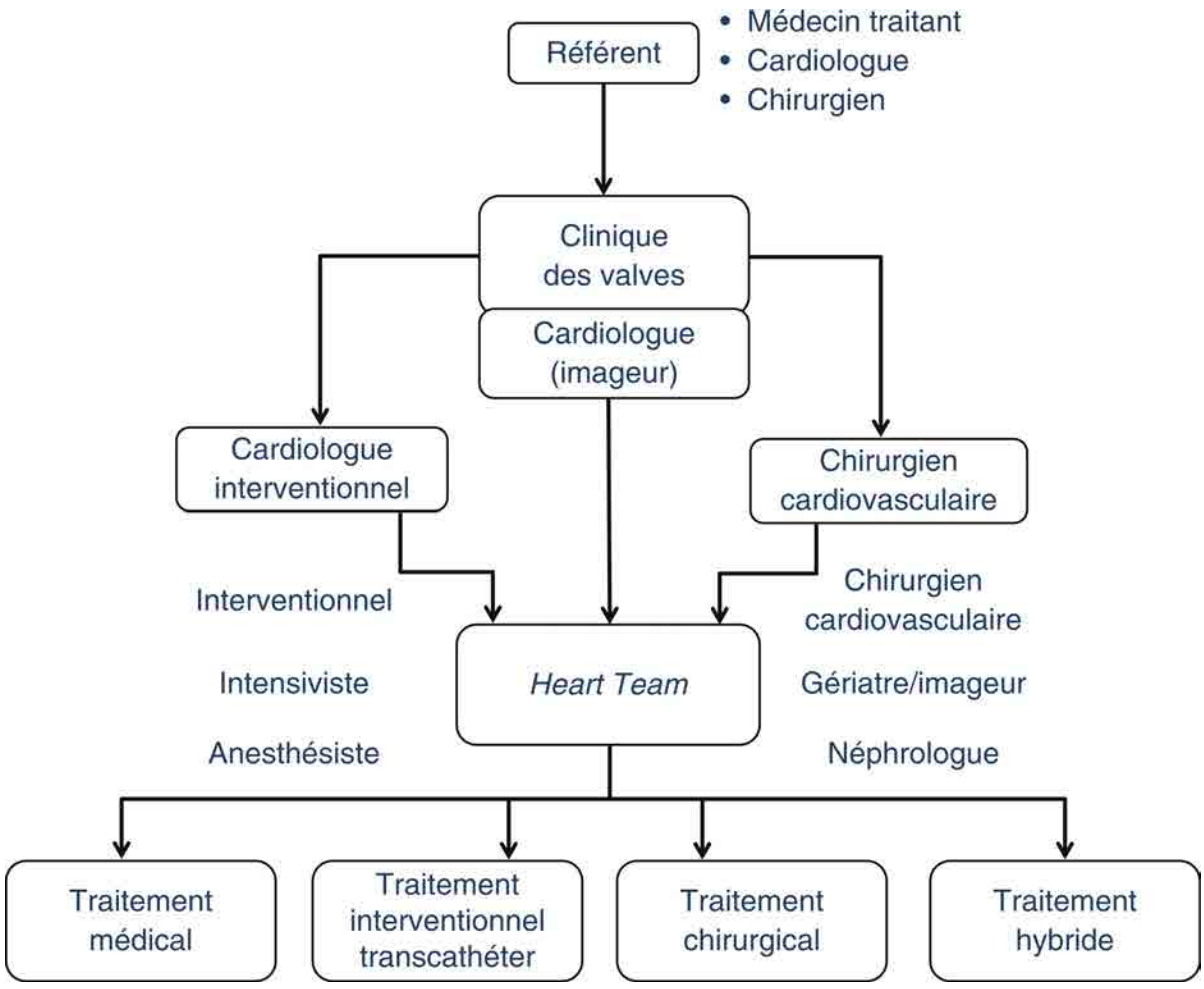


FIG. 6.45 *Heart Team Valve* **: modèle de la clinique des valves.**

Dans les centres à haut volume (**modèle de centre de référence en maladies valvulaires**) (fig. 6.46), le poste de coordonnateur peut être occupé par une infirmière expérimentée (modèle UK) ou un adjoint (assistant) au médecin responsable du programme valvulaire [169, 170]. Cette personne organise souvent les tests des patients, fournit une évaluation initiale, y compris l'historique et l'examen physique, présente le dossier des patients aux *Heart Team Valve* et coordonne les soins en ambulatoire et en milieu hospitalier. Ces activités déléguées peuvent réduire le temps de préparation requis par d'autres cliniciens et les libérer pour des tâches supplémentaires. Les réunions sont réalisées sous forme hebdomadaire, même si les dossiers urgents peuvent être discutés en dehors de celles-ci. Idéalement avant toute prise de décision, le patient devrait être examiné par le cardiologue interventionnel et le chirurgien cardiaque de la *Heart Team Valve*, le mieux serait lors de consultations conjointes (patient vu en même temps). Ce modèle est toutefois chronophage (ressources humaines limitées) et coûteux.

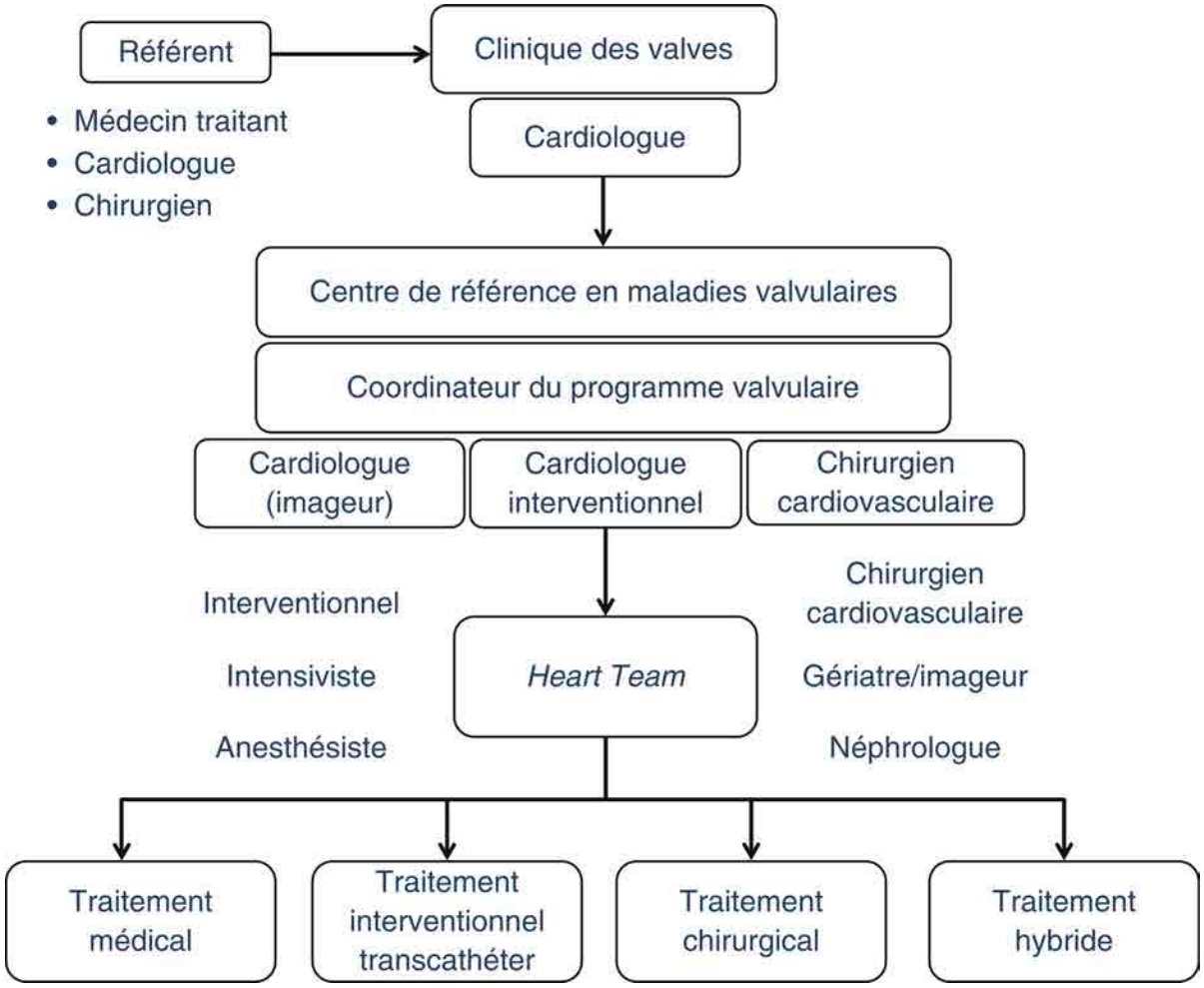


FIG. 6.46 *Heart Team Valve* **: modèle de centre de référence en maladies valvulaires.**

Recommandations des sociétés savantes

Dans le processus de prise de décision pour les patients atteints d'une maladie valvulaire cardiaque avancée nécessitant un traitement, la discussion au sein de la *Heart Team Valve* représente une étape décisive essentielle et irremplaçable. Elle est recommandée en classe IC tant par les Européens que par les Américains, et est rendue obligatoire par la majorité des organismes de réglementation et de remboursement [159, 173]. Le rôle de la *Heart Team Valve* dans les maladies valvulaires est d'analyser et de partager toutes les informations disponibles sur les patients. Ces informations englobent des données cliniques anamnestiques, des détails anatomiques (angiographie coronarienne, échocardiographie 2D-3D, imagerie cardiovasculaire computationnelle) et un score de risque procédural le plus souvent calculé à l'aide du score STS ou de l'EuroSCORE II. La collecte de l'ensemble de ces données doit permettre à l'équipe multidisciplinaire de personnaliser et d'optimiser le choix thérapeutique final. La discussion doit reposer sur les trois points clés suivants :

- le transfert de connaissances ;
- la discussion du traitement le plus efficace (percutané *vs* chirurgical *vs* hybride *vs* conservateur) ;
- l'accord final sur la recommandation de traitement.

Avantages et obstacles potentiels (tableau 6.13)

Avantages

L'expertise combinée du *Heart Team Valve* constitue la base d'une évaluation plus équilibrée du patient [171]. Ceci est particulièrement important si la disponibilité d'éléments de preuve clairs (par exemple, scores de risque) est limitée. D'autre part, l'utilisation d'options thérapeutiques coûteuses est susceptible d'être limitée chez les patients dont les avantages du traitement sont discutables [164]. Par conséquent, si un traitement invasif n'est pas indiqué, une prise en charge médicale avec traitement « cardiologique classique » sera recommandée par la *Heart Team Valve*. En revanche, l'examen de dossiers complexes au sein du groupe d'expert est susceptible, le cas échéant, d'éviter la sous-utilisation des ressources disponibles. En outre, une approche ouverte et multidisciplinaire minimise les désaccords entre les cliniciens [174]. En effet, dans une discussion de groupe, il est gratifiant et sûr de se faire reconnaître pour une opinion partagée avec ses pairs et les approches multidisciplinaires sont associées à une amélioration du bien-être des médecins.

Tableau 6.13

Avantages et faiblesses de la *Heart Team Valve*.

Forces	Faiblesses
– Combinaison de la connaissance des disciplines multiples – Ajustement des scores de risque – Sélection optimale de la voie d'accès – Choix de la meilleure des « bonnes options » – Choix de l'opérateur/de l'hôpital – Satisfaction du patient – Responsabilité partagée – Minimisation de l'auto-référencement	– Chronophage – Difficile à organiser – Retard dans les prises de décisions – Nombre d'experts requis – Contribution de chaque expert dans la prise de décision – Absence de remboursement
Opportunités	**Menaces**
– Inscription des patients dans des études randomisées et protocoles de recherche – Intégration de nouvelles modalités – Soins centrés sur le patient – Possibilité d'économiser de l'argent – Protocole : quel patient discuter – Programme d'éducation et de formation continue	– Centralisation excessive et monopolisation de la compétence décisionnelle – Culture du gestionnaire de l'hôpital (favorisant la rentabilité par rapport à l'efficacité clinique) – Procédure exécutée par un opérateur (pas de discussion interdisciplinaire – Salaire de l'opérateur en fonction du nombre d'actes

Grâce à l'implémentation de la *Heart Team Valve*, le bilan diagnostique préopératoire devient plus standardisé, car une évaluation préopératoire complète et protocolisée est indispensable pour réussir une réunion multidisciplinaire. Enfin, une discussion ouverte sur les options thérapeutiques chez les patients complexes crée un environnement permettant aux cliniciens de discuter et d'élargir leurs connaissances. De plus, les cas complexes nécessitent parfois des solutions créatives qui ne sont pas toujours soutenues par des protocoles et des directives. La *Heart Team Valve* offre une plate-forme pour des « solutions créatives » et une opportunité de partager la responsabilité de ces traitements. En effet, les médecins peuvent être tenus responsables de prises de décisions inappropriées et, en fin de compte, avoir des conséquences médico-légales. En général, les médecins de la *Heart Team Valve* partagent le fardeau légal, et cette approche pourrait potentiellement minimiser l'exposition aux fautes professionnelles médicales, car il y a une responsabilité partagée de recommander le traitement le plus optimal au patient. Néanmoins, tous les membres de l'équipe peuvent être tenus responsables des décisions relevant de leur expertise. Ces discussions multidisciplinaires peuvent aussi apporter une contribution importante à la formation des étudiants en médecine et des assistants cliniques dans l'un des domaines de la médecine les plus difficiles et en évolution rapide. La *Heart Team Valve* joue également un rôle important dans la création d'un programme de recherche clinique plus robuste avec un suivi amélioré de la qualité des soins. Des études suggèrent que le recours à des équipes multidisciplinaires peut augmenter le recrutement dans les essais cliniques [175]. Les informations concernant les thérapies existantes et nouvelles sont plus complètes et les patients peuvent interpréter les

avantages et les inconvénients de ces traitements pour décider s'ils souhaitent être inclus dans un essai randomisé.

Obstacles potentiels

Les obstacles à l'implémentation de *Heart Team Valve* comprennent, sans s'y limiter : la culture hospitalière et clinique locale, l'emplacement physique des cliniciens, les horaires, les espaces de bureau, le personnel de soutien (infirmières/médecins assistants), le financement, et le leadership hospitalier. S'y ajoutent la nécessité d'engager différents médecins d'un large éventail de spécialités dans un processus décisionnel complexe, d'assurer un processus rationalisé pour l'intégration et la synthèse des contributions provenant de plusieurs points de vue dans une équipe d'une manière systématique, d'inclure la participation active des patients et des familles dans le processus de prise de décision par la *Heart Team Valve* tout en maintenant l'efficacité, et d'assurer une communication précise des discussions tenues par la *Heart Team Valve* aux patients et à leurs familles.

Prochaines étapes

Sur le terrain, la mise en œuvre à grande échelle d'une telle approche multidisciplinaire n'est pas si simple. Osnabrugger et al. ont montré qu'en Europe et aux États-Unis, environ 290 000 patients sont candidats à une procédure de remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (TAVI), avec 27 000 nouveaux cas chaque année. Fait intéressant, environ 40 % d'entre eux, considérés comme candidats à une chirurgie, étaient à trop haut risque d'intervention chirurgicale [176]. Une évaluation récente de 250 centres TAVI a montré que la *Heart Team Valve* était consultée dans 97 % des centres et qu'un chirurgien cardiaque et un cardiologue étaient souvent présents (95,6 et 96,8 %, respectivement). Cependant, l'implication d'autres spécialistes n'était pas courante. D'autre part, bien qu'au moins un score de risque chirurgical pour l'évaluation clinique des patients était utilisé dans presque tous les centres, la fragilité n'était testée que dans 44 % des cas, avec plus de 20 normes différentes utilisées [177].

Dans l'avenir, la discussion en *Heart Team Valve* des patients valvulaires devrait devenir une pratique courante pour assurer une prise en charge optimale de ces patients. L'amélioration de la qualité à moindre coût, ainsi que l'amélioration de la santé des populations, seront donc décisives dans cette adoption.

L'impact de la fragilité préprocédurale sur les résultats postopératoires a suscité un intérêt dans la recherche sur les traitements moins invasifs [178]. La fragilité est un état de réserve physiologique réduite qui entraîne une vulnérabilité lorsqu'un facteur de stress est appliqué. Comme le nombre de patients à haut risque augmente avec l'âge, le nombre de patients fragiles augmente également progressivement. Comme observé dans le travail de Cerrato et al., de nombreux scores de risque existent. Des efforts sont cependant faits pour trouver des scores pronostiques permettant de mieux évaluer la fragilité, en particulier chez les patients atteints de maladie valvulaire [177]. En attendant, faute de critères clairs, il doit être recommandé d'organiser au moins une consultation de gériatrie chez les patients de plus de 75 ans.

Un autre aspect à prendre en compte est : « quand et comment » impliquer le patient dans les décisions de traitement [179]. Cela pourrait être fait lorsque le patient est référé au cardiologue ou bien après la réunion de la *Heart Team Valve*. Il est clair que la préférence et la décision du patient seront en fin de compte cruciales pour décider quelle approche thérapeutique alternative doit être entreprise. Par conséquent, l'accent mis sur l'intégration des patients et de leurs familles dans le cadre de la *Heart Team Valve*, grâce à une prise de décision partagée, nécessitera de développer des compétences supplémentaires.

Enfin, il faudra continuer à mettre l'accent sur la nécessité d'un remboursement par l'assurance maladie des réunions de *Heart Team Valve*, ce qui est déjà le cas au Pays-Bas. Dans de nombreux pays, les procédures structurelles ne sont remboursées que si elles sont discutées en *Heart Team Valve*. Lorsque le remboursement existe, il faudra assurer un remboursement équitable des services fournis par les divers membres de l'équipe. En effet, en cas de remboursement insuffisant ou absent, la discussion en *Heart Team Valve* risque de devenir un processus de pure forme avec un faible engagement des médecins mécontents [180].

Conclusion

Avec un nombre croissant d'options thérapeutiques disponibles dans la prise en charge des maladies valvulaires, la prise de décision multidisciplinaire devient de plus en plus importante : non seulement en raison de la complexité des options de traitement chez les patients âgés présentant des comorbidités significatives, mais aussi du fait que les scores de risque prédictifs ont une précision limitée. Le rôle de la *Heart Team Valve* est crucial car il permet d'évaluer les comorbidités et la fragilité, d'analyser le rapport

risque/bénéfice des procédures et les autres facteurs qui ne sont pas nécessairement pris en compte dans les procédures ou protocoles standards. Il doit permettre d'offrir une approche équilibrée et complémentaire des soins aux patients grâce à une prise de décision conjointe et partagée entre les différentes parties prenantes des soins médicaux.

Résultats à long terme de la chirurgie valvulaire

Raymond Roudaut, Marina Dijos, Lionel Leroux, Stéphane Lafitte, Louis Labrousse

La chirurgie de remplacement valvulaire a considérablement progressé au cours des 50 dernières années, en particulier avec le développement successif des prothèses valvulaires mécaniques, biologiques et, plus récemment, des techniques interventionnelles comme le TAVI et le Mitraclip™. Nous excluons dans ce chapitre les résultats des réparations valvulaires mitrales, tricuspides et aortiques abordés dans d'autres chapitres de l'ouvrage.

La survie à long terme est dans l'ensemble favorable mais elle dépend de nombreux facteurs liés au patient (âge, état général, fonction ventriculaire gauche, etc.) et au type d'intervention (chirurgie classique *vs* interventionnelle). Jusqu'à présent, le traitement percutané est réservé à des situations où la chirurgie est contre-indiquée ou considérée à haut risque (STS score ou EuroSCORE).

Tout matériel étranger intracardiaque expose à des complications dont la prévalence s'accroît avec l'augmentation de la durée de vie de patients. Aussi, les patients doivent bénéficier d'un suivi régulier annuel associé à une éducation thérapeutique concernant l'hygiène de vie, les traitements antithrombotiques et la prévention de l'endocardite.

Nous envisageons successivement la survie à long terme, les complications des différents procédés et des différentes procédures ainsi que le choix du substitut prothétique.

Survie à long terme

Chirurgie classique

Les résultats de suivi à long terme sont présentés habituellement sous forme de courbes actuarielles et de taux linéaires obtenus en divisant le nombre d'événements par la durée de suivi en années-patients.

Les résultats à long terme de la chirurgie classique chez les sujets de plus de 70 ans opérés de valvulopathie retrouvent un taux de survie de l'ordre de 70 % à 5 ans, 50 % à 10 ans et 10 % à 15 ans quel que soit le type de substitut valvulaire utilisé [181].

Chez les patients plus jeunes, âgés de 50 à 69 ans lors de la chirurgie, le taux de survie à 15 ans est de 60 % environ, que le remplacement valvulaire soit réalisé en position aortique ou mitrale et que le substitut valvulaire soit mécanique ou biologique [182, 183].

Dans cette tranche d'âge, pour les patients opérés de valve aortique, le risque d'AVC sur 15 ans est d'environ 5-10 % quel que soit le type de valve utilisé. Les porteurs de valves biologiques ont un risque supérieur de réopération (8-15 *vs* 4-9 %) mais un risque moindre d'accident hémorragique grave (5-8 *vs* 10-16 %) [182].

A contrario, en position mitrale, le risque d'AVC est supérieur à 15 ans chez les porteurs de valve mécanique (10-18 *vs* 5-10 %), de même que le risque d'accident hémorragique (11-19 *vs* 6-12 %) [183]. Cependant, le taux de réintervention à 15 ans est significativement inférieur (3-7 *vs* 10-15 %) [183].

On considère ainsi habituellement que dans le cas de la chirurgie aortique pour rétrécissement aortique, la levée de l'obstacle permet au patient d'avoir une espérance de vie proche de celle qu'il aurait eue s'il n'avait pas été atteint de valvulopathie.

L'atteinte polyvalvulaire conduit à une chirurgie combinée, par exemple remplacement valvulaire aortique associé à un remplacement valvulaire mitral. Les résultats à long terme de ces patients sont moins documentés dans la littérature. On peut cependant retenir l'étude de Remadi dont la mortalité opératoire était de 7,08 % [184]. Dans cette série, 48,7 ± 3,6 % des patients étaient en vie après 22 ans de suivi et 73,1 ± 3 % étaient indemnes de mortalité liée à la valve.

TAVI

Les résultats à long terme des TAVI concernent encore des populations très sélectionnées de patients âgés, à comorbidités et à haut risque, ou contre-indiqués à la chirurgie classique. La survie à long terme est donc peu extrapolable aux populations plus jeunes et à risque opératoire faible. La question cruciale concerne plutôt la durabilité du substitut biologique, en sachant que seul l'avenir détient réellement la réponse ! En effet, le fait de compresser la valve avant de la positionner a fait craindre à certains de forts taux de dégénérescence rapide car responsable de microlésions du péricarde utilisé pour la fabrication de la valve. Ces microlésions sont classiquement considérées comme étant à l'origine des dégénérescences des bioprothèses chirurgicales. L'évaluation de la tenue dans le temps de la bioprothèse implantée par voie transcathéter est cependant rendue difficile par les caractéristiques de la population implantée : patients âgés, polypathologiques et donc ayant une espérance de vie limitée. Pour nous y aider, les définitions de la « défaillance structurelle » et de la « dégénérescence bioprothétique » ont récemment été clarifiées [185]. Toutefois, force est de constater qu'il n'y a pas actuellement dans ces populations âgées de signal négatif sur les suivis actuels allant de 5 à 8 ans pour les deux valves historiques (Medtronic Corevalve™ et Edwards Sapien™), avec des taux de dégénérescence à 5 ans inférieurs à 2 %. Malgré tout, l'extension des indications du TAVI aux patients à risque intermédiaire et peut-être dans quelques années aux patients à risque faible oblige à faire preuve de prudence et de responsabilité dans l'information aux patients. À elle seule, cette notion justifie le maintien des efforts de la communauté cardiologique dans la tenue des grands registres, dont France TAVI et sa prolongation France 2 sont le plus bel exemple.

Mitraclip™

Pour ce qui est du Mitraclip™, les données sont plus récentes et les résultats à moyen terme à interpréter avec précaution, tant la maladie initiale, le contexte, le type de fuite et le résultat immédiat influencent les suites de la procédure. Notamment, bien sûr, le devenir d'un patient traité pour une insuffisance mitrale secondaire dépendra plus de la cardiomyopathie sous-jacente que de la fuite résiduelle, alors que les comparaisons avec la chirurgie sont plus aisées concernant la fuite organique. Par ailleurs, depuis le début de l'aventure, le matériel (apparition du Mitraclip NT™) et les stratégies d'implantation (augmentation du nombre de clips par procédure) ont rapidement évolué et on peut espérer que les résultats à long terme des patients actuellement traités seront meilleurs que ceux des séries historiques. Enfin, en l'absence de dégénérescence à proprement parler, la définition de la défaillance du dispositif repose sur la récurrence de la fuite et/ou la nécessité de la réalisation d'une intervention chirurgicale. Un des enseignements de la publication des résultats à 5 ans d'Everest II, portant sur 154 patients clippés *versus* 56 patients opérés, est que 80 % de ces réinterventions ont lieu dans les 6 premiers mois après la procédure [186]. Par la suite, le taux est identique dans le groupe clip et dans le groupe chirurgie. À 5 ans, 28 % des patients ont dû bénéficier d'une reprise. Mais ce taux est à nuancer car le risque de réintervention pour insuffisance mitrale récurrente symptomatique dépend fortement de l'anatomie de la valve et donc de la sélection des patients, ainsi que de la qualité du résultat initial.

Complications des différents procédés

Les complications à long terme de la chirurgie de remplacement valvulaire sont de plusieurs ordres et dépendent du type de substitut utilisé : prothèse valvulaire mécanique ou biologique, TAVI, Mitraclip™.

- Les prothèses mécaniques ont une durabilité habituellement plus longue que l'espérance de vie des patients mais présentent un risque majoré de complications thromboemboliques mais aussi hémorragiques dans la mesure où le patient est sous traitement anticoagulant par antivitamines K au long cours.
- Les prothèses biologiques implantées par voie chirurgicale ne nécessitent qu'un traitement antiagrégant au long cours mais se compliquent à long terme de dégénérescence sur un mode plutôt sténosant (substitut péricardique) ou plutôt fuyant (substitut porcin).
- Les complications à long terme des TAVI sont encore peu connues. Cependant, en comparaison des valves chirurgicales, il faut noter la nécessité de suivre l'évolutivité et le retentissement des fuites paraprothétiques. La dégénérescence des TAVI au long cours est encore peu connue en raison des populations traitées. Il a cependant été mis en évidence des augmentations au cours des premières années du gradient transvalvulaire par thrombose des feuillets. Cette complication semble assez spécifique au TAVI en comparaison des substituts

chirurgicaux classiques et pose la question encore non résolue du meilleur régime antiagrégant/anticoagulant en post-procédure.

Enfin, les complications à type d'endocardite, de désinsertion de prothèse implantée par voie chirurgicale, de pannus fibreux obstructif sous-valvulaire et de dysfonction ventriculaire gauche postopératoire peuvent se rencontrer après toute chirurgie valvulaire. La péricardite constrictive secondaire est très rare.

Inadéquation patient-prothèse *mismatch*

Une disproportion patient-prothèse existe à partir du moment où une prothèse de trop petit calibre a été implantée au patient. Il en résulte une obstruction à l'écoulement transprothétique avec une augmentation de la post-charge [187].

Ce phénomène est essentiellement décrit en position aortique. L'inadéquation patient – prothèse est dite sévère lorsque la surface fonctionnelle (EOA) est inférieure ou égale à 0,65 cm^2/m^2 pour la valve aortique, et modérée si elle est comprise entre 0,65 et 0,85 cm^2/m^2. La fréquence globale de cette complication est variable (20-70 %) bien que le *mismatch* sévère soit relativement rare (2-11 %).

Le retentissement du *mismatch* aortique est maintenant bien connu et associé à une augmentation de la mortalité opératoire (*odds ratio* de 2 [1-3] en cas de *mismatch* modéré et de 11 [4-30] en cas de *mismatch* sévère) [187]. À long terme, un surcroît significatif de la mortalité est également retrouvé en cas de *mismatch* modéré et surtout de *mismatch* sévère [187]. Cela est lié à un remodelage ventriculaire altéré en cas de *mismatch* avéré (moindre diminution de la masse ventriculaire, altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche) auquel est associée une moindre amélioration fonctionnelle.

La prise en compte de ce paramètre est d'autant plus importante que les patients sont jeunes avec une longue espérance de vie et aussi chez ceux à fraction d'éjection altérée. En conséquence, le choix du type de prothèse, la technique de mise en place ainsi que la possibilité technique d'élargir l'anneau aortique deviennent des paramètres importants de la qualité de la prise en charge chirurgicale.

Nous y reviendrons, mais ce paramètre prend un caractère accru avec la possibilité d'implanter un TAVI *Valve in valve* en cas de dégénérescence de la bioprothèse. En effet, on constate souvent après ces procédures une moindre amélioration de l'EOA, ainsi que des gradients maximal et moyen supérieurs à ceux obtenus après TAVI ou chirurgie classique.

Accidents thromboemboliques

Selon les données de la littérature, la fréquence des thromboses obstructives de prothèse valvulaire mécanique varie de 0,3 à 1,3 % année-patient, quant aux accidents thromboemboliques tout compris, ils sont de l'ordre de 0,7 à 6 % année-patient environ. La position de la valve (risque en position aortique < mitrale < tricuspide), la fonction cardiaque et les troubles du rythme supraventriculaires font varier ce risque et conduisent à proposer en fonction des situations cliniques un objectif d'INR varié de 2,5 (position aortique sans altération de la FEVG et sans AC/FA) à 3,5-4 (position mitrale + mauvaise FEVG + AC/FA). Une amélioration récente dans le suivi de l'INR est la possibilité aujourd'hui remboursée en France de faire réaliser par les patients un autocontrôle à domicile (Coaguchek™).

Il ne faut cependant pas croire que ces complications thromboemboliques épargnent les valves biologiques. Ainsi, dans l'étude de Peterseim, qui compare en termes de thrombogénicité les prothèses mécaniques et biologiques, si l'on adopte l'âge de 65 ans comme la limite pour l'implantation d'une bioprothèse plutôt que d'une prothèse mécanique, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux stratégies (valve mécanique sous anticoagulant et valve biologique sans anticoagulant) en considérant le taux d'évènements thromboemboliques : 0,7 % année-patient pour la bioprothèse de Carpentier Edwards et 1 % pour la prothèse mécanique SJM [188]. De même, dans la cohorte de plus de 1 000 patients rapportée par Chiang chez des patients de moins de 70 ans, le taux d'AVC est similaire dans le groupe valve mécanique *versus* valve biologique avec un taux à 15 ans de 6 % [182].

Le diagnostic de thrombose de prothèse obstructive repose avant tout sur l'échocardiographie qui détecte un gradient anormal au niveau de la prothèse. En cas de prothèse mécanique, le radiocinéma de valves peut être utile en montrant le blocage d'une ailette. L'ETO est souvent très utile, en particulier au niveau mitral.

Dégénérescences des bioprothèses implantées par voie chirurgicale

Le risque de dégénérescence des prothèses valvulaires augmente avec le temps. On considère qu'il apparaît après la 6e année. Il s'agit d'une altération structurelle de la valve qui est fonction du type de prothèse (substitut péricardique bovin ou valvulaire porcin, mode de suture du péricarde sur le stent, forme du stent

et traitement anti-dégénérescence variable suivant les industriels), de sa localisation (dégénérescence plus rapide en position mitrale), ainsi que du patient (calcification plus précoce chez le sujet jeune, la femme enceinte et l'hémodialysé).

Cette dégénérescence conduit à une sténose (épaississement et calcification des feuillets valvulaires) avec apparition d'un gradient et de la symptomatologie correspondante lorsque le substitut est en péricarde bovin. Avec les substituts porcins (valve porcine), le mode de dégénérescence est plutôt lié à une déchirure du tissu valvulaire qui est souvent brutale avec signe d'insuffisance aortique ou mitrale aiguë en fonction de la localisation, et fuite généralement massive à l'échographie. Les recommandations retiennent un taux moyen de réopération à 15 ans de 22 % pour les patients de 50 ans ou plus, de 30 % à 15 ans pour les patients entre 40 et 50 ans, et de 50 % pour les patients de moins de 30 ans [189].

La prise en charge des dégénérescences reposait exclusivement sur la réopération chirurgicale jusqu'à l'avènement des valves percutanées qui permettent la mise en place de TAVI *Valve in valve*. Les résultats de l'utilisation des valves percutanées en position aortique mais aussi mitrale dans cette indication sont encore en évaluation mais les résultats semblent dès à présent au moins équivalents à ceux de la chirurgie en termes de morbimortalité initiale (< 5 %), cela d'autant plus que la dégénérescence survient chez des patients plus âgés que lors de la première chirurgie [190, 191].

Endocardite bactérienne

L'endocardite peut compliquer toute prothèse, qu'elle soit implantée par voie chirurgicale ou percutanée. L'incidence est de 0,1 à 2 % par an. L'endocardite sur prothèse est souvent très grave d'autant plus qu'elle est précoce et à germe hospitalier.

Le diagnostic d'endocardite est suspecté devant de la fièvre et confirmé par la mise en évidence de germes sur plusieurs hémocultures et la caractérisation d'une dysfonction et/ou de végétation à l'échocardiographie, en particulier transœsophagienne. Le traitement médical par double antibiothérapie adaptée doit être proposé sans retard et d'une durée de 6 semaines. La tendance actuelle est de privilégier une chirurgie assez rapide en cas de végétation supérieure à 10 mm et de délabrement tissulaire afin d'intervenir avant l'apparition d'emboles cérébraux et de dysfonction cardiaque.

Choix du substitut valvulaire

Le choix entre valve mécanique et valve biologique a récemment été reconsidéré par les recommandations de l'AHA/ACC [192]. C'est un point très important dans l'évaluation des résultats à long terme puisque l'on a à comparer le risque des accidents thromboemboliques (en particulier des AVC) et hémorragiques graves liés aux antivitamines K, obligatoires pour les valves mécaniques, aux risques de la réopération des bioprothèses.

Le premier point (recommandation de niveau I, C) est que le choix du substitut doit être adapté au patient (âge, comorbidité, observance du traitement par antivitamines K, etc.) mais également discuté avec lui en tenant compte de ses préférences personnelles.

Le changement principal de ces recommandations par rapport à celle de 2014 est que le choix d'une bioprothèse est, après analyse des taux de complication précédemment cités, raisonnable chez les patients de moins de 50 ans non contre-indiqués aux anticoagulants (niveau IIa). À noter que pour la position aortique, ces recommandations n'envisagent pas l'intervention de Ross chez l'adulte de moins de 40 ans sans contre-indications aux anticoagulants. Pourtant, dans les équipes entraînées, l'utilisation de l'autogreffe pulmonaire permet d'obtenir à 20 ans un taux de survie similaire à celui de la population générale, associé à un taux d'AVC-hémorragie grave inférieur à 1 % et à un taux de réintervention de seulement 10 % [192].

Conclusion

Les résultats à long terme des remplacements valvulaires classiques chirurgicaux restent excellents en termes de morbimortalité. La place de plus en plus importante prise par les bioprothèses aux dépens des substituts mécaniques est légitime par le taux en amélioration des dégénérescences prothétiques mais aussi et surtout par la capacité désormais maîtrisée à réaliser un valve-in-valve percutané dans d'excellentes conditions techniques au prix d'une morbimortalité équivalente, voire plus faible que la reprise chirurgicale classique. Les prochaines années permettront de valider complètement ce changement d'attitude et définiront aussi plus précisément la place des remplacements valvulaires percutanée dans la prise en charge des patients.

Références

[1] Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases : a population-based study. Lancet. 2006;368:1005–1011.

[2] D'Arcy J., Coffey S., Loudon M., et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people : the OxVALVE Population Cohort Study. Eur Heart J. 2016;37:3515–3522.

[3] Iung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231–1243.

[4] Andell P., Li X., Martinsson A., et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. Heart. 2017;103:1696–1703.

[5] Coffey S., Cox B., Williams M.J. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis : a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2852–2861.

[6] Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997;29:630–634.

[7] Eveborn G.W., Schirmer H., Heggelund G., Lunde P., Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. Heart. 2013;99:396–400.

[8] Berry C., Lloyd S.M., Wang Y., Macdonald A., Ford I. The changing course of aortic valve disease in Scotland : temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis. Eur Heart J. 2013;34:1538–1547.

[9] Yan A.T., Koh M., Chan K.K., et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis : The CANHEART Aortic Stenosis Study. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1523–1532.

[10] Iung B., Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. Can J Cardiol. 2014;30:962–970.

[11] Iung B., Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis : a natural history. Heart. 2012;98(Suppl 4):13 iv7.

[12] Osnabrugge R.L., Mylotte D., Head S.J., et al. Aortic stenosis in the elderly : disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement : a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1002–1012.

[13] Singh J.P., Evans J.C., Levy D., et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999;83:897–902.

[14] Reid C.L., Anton-Culver H., Yunis C., Gardin J.M. Prevalence and clinical correlates of isolated mitral, isolated aortic regurgitation, and both in adults aged 21 to 35 years (from the CARDIA study). Am J Cardiol. 2007;99:830–834.

[15] Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1999;341:1–7.

[16] Kanjanauthai S., Nasir K., Katz R., et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors : the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2010;213:558–562.

[17] Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M., et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. N Engl Med. 2017;377:713–722.

[18] Rothenbühler M., O'Sullivan C.J., Stortecky S., et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions : a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. Lancet Glob Health. 2014;2:e717–e726.

[19] Scheel A., Ssinabulyab I., Alikub T., et al. Community study to uncover the full spectrum of rheumatic heart disease in Uganda. Heart. 2019;105(1):60–66.

[20] Demirbag R., Sade L.E., Aydin M., Bozkurt A., Acarturk E. The Turkish registry of heart valve disease. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;41:1–10.

[21] Sliwa K., Carrington M., Mayosi B.M., Zigiriadis E., Mvungi R., Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults : insights from the heart of Soweto study. Eur Heart J. 2010;31:719–727.
[22] Carabello B.A. Clinical practice. Aortic stenosis. N Engl J Med. 2002;346:677–682.
[23] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[24] Mohty D., Magne J., Deltreuil M., et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction : a cardiac catheterization study. Circulation. 2013;128:S235–S242.
[25] Tribouilloy C., Rusinaru D., Marechaux S., et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction : characteristics, outcome, and implications for surgery. J Am Coll Cardiol. 2015;65:55–66.
[26] Eleid M.F., Sorajja P., Michelena H.I., Malouf J.F., Scott C.G., Pellikka P.A. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction : clinical characteristics and predictors of survival. Circulation. 2013;128:1781–1789.
[27] Clavel M.A., Pibarot P., Messika-Zeitoun D., et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis : results of an international registry study. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1202–1213.
[28] Fougeres E., Tribouilloy C., Monchi M., et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. Eur Heart J. 2012;33:2426–2433.
[29] Monin J.L., Quere J.P., Monchi M., et al. Low-gradient aortic stenosis : operative risk stratification and predictors for long-term outcome : a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation. 2003;108:319–324.
[30] Shah A.S., Chin C.W., Vassiliou V., et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. Circulation. 2014;130:1607–1616.
[31] Clavel M.A., Malouf J., Michelena H.I., et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis : impact on long-term survival. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2016–2025.
[32] Jacobs J.P., Shahian D.M., D'Agostino R.S., et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2017 Annual Report. Ann Thorac Surg. 2017;104:1774–1781.
[33] Grover F.L., Vemulapalli S., Carroll J.D., et al. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1215–1230.
[34] Siontis G.C., Praz F., Pilgrim T., et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis : a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016;37:3503–3512.
[35] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:e57–185.
[36] Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:3147–3197.
[37] Bekeredjian R., Grayburn P.A. Valvular heart disease : aortic regurgitation. Circulation. 2005;112:125–134.
[38] Malaquin D., Michel P.L., Tribouilloy C. Insuffisance aortique. In: Cormier N., Lansac E., Obadia J.F., Tribouilloy C., eds. Cardiopathies valvulaires de l'adulte. Paris: Lavoisier; 2014:221–246.
[39] Tribouilloy C., Malaquin D. Insuffisance aortique. In: Cohen A., Gueret P., eds. Manuel d'échocardiographie clinique. Paris: Lavoisier; 2012:206–223.

[40] Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation : an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:611–644.
[41] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[42] Iung B., Gohlke-Bärwolf C., Tornos M., et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur Heart J. 2002;23:1253–1266.
[43] Enriquez-Sarano M., Tajik A.J. Clinical practice. Aortic regurgitation. N Engl J Med. 2004;351:1539–1546.
[44] Dujardin K.S., Enriquez-Sarano M., Schaff H.V., et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. Circulation. 1999;99:1851–1857.
[45] Bonow R.O., Lakatos E., Maron B.J., Epstein S.E. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation. 1991;84:1625–1635.
[46] Gott V.L., Greene P.S., Alejo D.E., et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1999;340:1307–1313.
[47] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guideline for the management of valvular Heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2771.
[48] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70:252–289.
[49] O'Gara P.T., Grayburn P.A., Badhwar V., et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2421–2446.
[50] Le Tourneau T., Le Scouarnec S., Cueff C., et al. Newinsights into mitral valve dystrophy : a Filamin-A genotype – phenotype and outcome study. Eur Heart J. 2018;39:1269–1277.
[51] Lancelotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., et al. Scientific document committee of the European association of cardiovascular imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation : an executive summary from the European Association of cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:611–644.
[52] Grigioni F., Clavel M.A., Vanoverschelde J.L., et al. The MIDA mortality risk score : development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. Eur Heart J. 2018;39:1281–1291.
[53] Lessana A., Romano M., Lutfalla G., et al. Treatment of ruptured or elongated anterior mitral valve chordae by partial transposition of the posterior leaflet : experience with 29 patients. Ann Thorac Surg. 1988;45:404–408.
[54] Alfieri O., Maisano F., De Bonis M., et al. The double-orifice technique in mitral valve surgery : a simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:674–681.
[55] Feldman T., Foster E., Glower D.D., et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364:1395 40.
[56] Sorajja P., Vemulapalli S., Feldman T., et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2315–2327.
[57] Levine R.A., Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution : from paradoxes to unifying concepts. Circulation. 2005;112:745–758.
[58] Chaput M., Handschumacker M.D., Tournoux F., et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodelling Occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. Circulation. 2008;118:45–852.

[59] Dal-Bianco J.P., Aikara E., Bischoff J., et al. Active adaptation of the tethered mitral valve Insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. Circulation. 2009;120:334–342.
[60] Schwammenthal E., Popescu A.C., Popescu B.A., et al. Mechanism of mitral regurgitation in inferior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002;90:306–309.
[61] He S., Fontaine A.A., Schwammenthal E., Yoganathan A.P., Levine R.A. An integrated mechanism for functional mitral regurgitation : leaflet restriction versus coapting force : in vitro studies. Circulation. 1997;96:1826–1834.
[62] Yiu S.F., Enriquez-Sarano M., Tribouilloy C., Seward J.B., Tajik A.J. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. A quantitative clinical study. Circulation. 2000;102:1400–1406.
[63] Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E., et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41:765–770.
[64] Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D., Dohi K., Elif Sade L., Gorscan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. Insights from mechanical activation strain mapping. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1619–1625.
[65] Hung J., Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E., Levine R.A. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 1999;33:538–545.
[66] Lancellotti P., Lebrun F., Piérard L.A. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1921–1928.
[67] Rosario L.B., Stevenson L.W., Solomon S.D., Lee R.T., Reimold S.C. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment : importance of reduction in the regurgitant orifice size. J Am Coll Cardiol. 1998;32:1819–1824.
[68] Piérard L.A., Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2004;351:1627–1634.
[69] Lancellotti P., Stainier P.Y., Lebois F., Piérard L.A. Effects of dynamic changes in left ventricular synchronicity on dynamic mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2005;96:1304–1307.
[70] Bursi F., Barbier A., Grigioni F., et al. Prognostic implications of functionl mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure : a long-term outcome study. Eur J Heart Fail. 2010;12:382–388.
[71] Lebrun F., Lancellotti P., Piérard L.A. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1685–1692.
[72] Desjardins V.A., Enriquez-Sarano M., Tajik A.J., Bailey K.R., Seward J.B. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med. 1996;100:149–156.
[73] Enriquez-Sarano M., Bailey K.R., Seward J.B., et al. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. Circulation. 1993;87:841–848.
[74] Enriquez-Sarano M., Seward J., Bailey K., Tajik A. Effective regurgitant orifice area : a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. J Am Coll Cardiol. 1994;23:443–451.
[75] Lancellotti P., Troisfontaines P., Toussaint A.C., Piérard L.A. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation. 2003;108:1713–1717.

[76] Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J., Bailey K.R., Tajik A.J. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation. 2001;103:1759–1764.
[77] Kaandorp T.A.M., Lamb H.J., van der Wall E.E., de Roos A., Bax J.J. Cardiovascular MR to assess myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. Heart. 2005;91:1359–1365.
[78] Lancellotti P., Gérard P., Piérard L. Long term outcome of patients with heart failure and dynamic mitral regurgitation. Eur Heart J. 2005;26:1528–1532.
[79] Lancellotti P., Kulbertus H.E., Piérard L.A. Predictors of rapid QRS widening in patients with coronary arery disease and left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 2004;93:1410–1412.
[80] Bartko P.E., Dal-Bianco J.P., Guerrero J.L., et al. for the Leducq. Transatlantic Mitral Network Effect of losartan on mitral valve changes after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1232–1244.
[81] Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction : implications of the RALES and EPHESUS studies. Mol Cell Endocrinol. 2004;217:53–58.
[82] Mc Murray J.J.V., Packer M., Desai A.S., for the PARADIGM HF investigators and committees. Angiotensin-neprilysin inhibition vs enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
[83] Pierard L.A., Magne J. New pharmacological target to treat ischemic mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1245–1246.
[84] Lancellotti P., Mélon P., Sakalihasan N., et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. Am J Cardiol. 2004;94:1462–1465.
[85] Brandt R.R., Reiner C., Arnold R., Sperzel J., Pitschner H.F., Hamm C.W. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2006;27:187–192.
[86] Acker M.A., Parides M.K., Perrault L.P., et al. Mitral valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2014;370:23–32.
[87] Goldstein D., Moskowitz A.J., Gellijns A.C., et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2016;374:344–353.
[88] Wu A.H., Aaronson K.D., Bolling S.F., Pagani F.D., Welch K., Koelling T.M. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2005;45:381–387.
[89] Smith P.K., Puskas J.D., Ascheim D.D., et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2015;371:2178–2188.
[90] Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, et al. 2017 ESC/EACTS Guidlines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal (2017) 38 (36): 2739-2791, doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
[91] Bax J.J., Braun J., Somer S.T., et al. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. Circulation. 2004;110:103–108.
[92] Feldman T., Foster E., Glower D.D., et al. for the EVEREST II investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. Engl J Med. 2011;364:1395–1406.
[93] Felman T., Kar S., Elmariah, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation. 5-year results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2844–2854.
[94] De Rosa R., Silverio A., Baldi C., et al. Transcatheter repair of functional mitral regurgitation in heart failure patients. A meta-analysis of 23 studies on MitraClip implantation. Circ J. 2018;82:2800–2810.

[95] Giannini C., D'Ascenzo F., Fiorelli F., et al. A meta-analysis of MitraClip combined with medical therapy vs. medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patient. ESC Heart Failure. 2018;5(6):1150–1158.
[96] Obadia J.F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., et al. for the MITRA-FR investigators. Percutaneous repair or medical therapy for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 2018;379(24):2297–2306.
[97] Stone G.W., Lindenfeld J.A., Abraham W.T., et al. for the COAPT investigators. Transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307–2318.
[98] Iung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003;24:1231–1243.
[99] Andell P., Li X., Martinsson A., et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study Heart. 2017;103:1696–1703.
[100] Demirbag R., Elif Sade L., Aydın M., et al. The Turkish registry of HVD. Arch Turk Soc Cardiol. 2013;41:1–15.
[101] Zeriouhi F. La sténose mitrale rhumatismale isolée. Thèse n° 22/2011. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fès.
[102] Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis : EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:1–23.
[103] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:e521–e643.
[104] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal 2017; 38 (36): 2739-2791.
[105] Brochet E., Détaint D., Fondard O., et al. Early hemodynamic changes versus peak values : what is more useful to predict occurrence of dyspnea during stress echocardiography in patients with asymptomatic mitral stenosis ?. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:392–398.
[106] Bouleti C., Iung B., Laouénan C., et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years : development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. Circulation. 2012;125:2119–2127.
[107] Bouleti C., Iung B., Himbert D., et al. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years ; the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. Eur Heart J. 2013;34:1923–1930.
[108] Antunes M.J., Rodriguez-Palomares J., Prendergast B., et al. Management of tricuspid valve regurgitation : Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52:1022–1030.
[109] Goldstone A.B., Howard J.L., Cohen J.E., et al. Natural history of coexistent tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral valve disease : implications for future guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:2802–2809.
[110] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[111] Guenther T., Noebauer C., Mazzitelli D., Busch R., Tassani-Prell P., Lange R. Tricuspid valve surgery : a thirty-year assessment of early and late outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:402–409 discussion 9.
[112] Arsalan M., Walther T., Smith 2nd R.L., Grayburn P.A. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. Eur Heart J. 2017;38:634–638.

[113] Lee R., Li S., Rankin J.S., et al. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. Ann Thorac Surg. 2011;91:677–684 discussion 84.
[114] Topilsky Y., Nkomo V.T., Vatury O., et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:1185–1194.
[115] Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation : an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:611–644.
[116] Gopal A.S., Chukwu E.O., Iwuchukwu C.J., et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography : comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20:445–455.
[117] Bernal J.M., Morales D., Revuelta C., Llorca J., Gutierrez-Morlote J., Revuelta J.M. Reoperations after tricuspid valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:498–503.
[118] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962.
[119] Ad N., Damiano R.J., Badhwar V., et al. Expert consensus guidelines : Examining surgical ablation for atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1330–1354.
[120] Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J., Gillinov A.M., Bakaeen F.G., Edgerton J.R., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. Ann Thorac Surg. 2017;103:329–341.
[121] Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., Jaquiss R.D.B., Lappas D.G. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;110:473–484.
[122] Gaynor S.L., Diodato M.D., Prasad S.M., et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128:535–542.
[123] Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.-H., Saad E.B., Aguinaga L., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14:e275–e444.
[124] Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. N Engl J Med. 1998;339:659–666.
[125] Phan K., Xie A., La Meir M., Black D., Yan T.D. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery : a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2014;100:722–730.
[126] Huffman M.D., Karmali K.N., Berendsen M.A., Andrei A.C., Kruse J., McCarthy P.M., et al. Concomitant atrial fibrillation surgry for people undergoing cardiac surgery. Cochrane database Syst Rev. 2016;8: CD011814.
[127] Gillinov A.M., Gelijns A.C., Parides M.K., DeRose J.J., Moskowitz A.J., Voisine P., et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral-Valve Surgery. N Engl J Med. 2015;372:1399–1409.
[128] Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J., et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med. 2005;352:2389–2397.
[129] Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359:1343–1356.
[130] Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G., Ni A., Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis : results of the aortic stenosis progression observation : measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation. 2010;121:306–314.
[131] Aksoy O., Cam A., Goel S.S., et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis ?. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1452–1459.

[132] Essop M.R., Peters F. Contemporary issues in rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Circulation. 2014;130:2181–2188.
[133] Marijon E., Mirabel M., Celermajer D.S., Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet. 2012;379:953–964.
[134] Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis : a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research : endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009;119:1541–1551.
[135] Magne J., Guinot B., Le Guyader A., et al. Relation between renin-angiotensin system blockers and survival following isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. Am J Cardiol. 2018;121:455–460.
[136] Levine H.J., Gaasch W.H. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. J Am Coll Cardiol. 1996;28:1083–1091.
[137] Scognamiglio R., Rahimtoola S.H., Fasoli G., Nistri S., Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. N Engl J Med. 1994;331:689–694.
[138] Evangelista A., Tornos P., Sambola A., Permanyer-Miralda G., Soler Soler J. Long term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. N Engl J Med. 2005;353:1324–1329.
[139] Patel J.J., Dyer R.B., Mitha A.S. Beta adrenergic blockade does not improve effort tolerance in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. Eur Heart J. 1995;16:1264–1268.
[140] Laufer-Perl M., Gura Y., Shimiaie J., et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with rheumatic mitral stenosis. Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:622–633.
[141] Gaasch W.H., Shah S.P., Labib S.B., Meyer T.E. Impedance to retrograde and forward flow in chronic mitral regurgitation and the physiology of a double outlet ventricle. Heart. 2017;103:581–585.
[142] Borer J.S., Sharma A. Drug Therapy for Heart Valve Diseases. Circulation. 2015;132:1038–1045.
[143] Sampat U., Varadarajan P., Turk R., Kamath A., Khandhar S., Pai R.G. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. J Am Coll Cardiol. 2009;54:452–457.
[144] Elder D.H., Wei L., Szwejkowski B.R., et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation : a large population cohort study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:2084–2091.
[145] Renda G., Ricci F., Giugliano R., De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1363–1371.
[146] Erwin 3rd J.P., Iung B. Current recommendations for anticoagulant therapy in patients with valvular heart disease and atrial fibrillation : the ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines in Harmony… but not Lockstep !. Heart. 2018;104:968–970.
[147] Poullis M., Pullan M., Chalmers J., Mediratta N. The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20:172–177.
[148] Siregar S., Groenwold R.H.H., de Heer F., Bots M.L., van der Graaf Y., van Herwerden L.A. Performance of the original EuroSCORE. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:746–754.

[149] Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg. 1999;16:9–13.
[150] Beohar N., Whisenant B., Kirtane A.J., et al. The relative performance characteristics of the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score and the Society of Thoracic Surgeons score in the Placement of Aortic Transcatheter Valves trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:2830 2837.e1.
[151] Jansen Klomp W.W., Nierich A.P., Peelen L.M., et al. Survival and quality of life after surgical aortic valve replacement in octogenarians. J Cardiothorac Surg. 2016;11:38.
[152] Reynolds M.R., Magnuson E.A., Wang K., et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2012;60:548–558.
[153] Shan L., Saxena A., McMahon R., Wilson A., Newcomb A. A systematic review on the quality of life benefits after aortic valve replacement in the elderly. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:1173–1189.
[154] Bertholon-Marques L.A., Loeb F. Dépistage de la fragilité des patients âgés éligibles au TAVI. Arch Mal Cœur Vaiss Prat. 2017;254:18–21.
[155] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e1159 95.
[156] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[157] Van Hagen P., Spaander M.C.W., Van Der Gaast A., et al. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making : a prospective cohort study. Int J Clin Oncol. 2013;18:214–219.
[158] Kesson E.M., Allardice G.M., George W.D., Burns H.J.G., Morrison D.S. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival : retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. BMJ. 2012;344(e2718):1–9.
[159] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heat J. 2017;38:2739–2791.
[160] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[161] Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541–2619.
[162] Holmes Jr. D.R., Rich J.B., Zoghbi W.A., Mack M.J. The heart team of cardiovascular care. J Am Coll Cardiol. 2013;61:903–907.
[163] Yadava O.P. 'Heart Team' Concept – A reality or a 'Platonic Illusion'. Indian Heart J. 2017;69:681–683.
[164] Coylewright M., Mack M.J., Holmes Jr. D.R., O'Gara P.T. A call for an evidence-based approach to the Heart Team for patients with severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1472–1480.
[165] Taylor C., Munro A.J., Glynne-Jones R., et al. Multidisciplinary team working in cancer : what is the evidence ?. BMJ. 2010;340:c951.
[166] Hannan E.L., Cozzens K., Samadashvili Z., Walford G., Jacobs A.K., Holmes Jr. D.R., Stamato N.J., Sharma S., Venditti F.J., Fergus I., King 3rd. S.B. Appropriateness of

coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1870–1876.
[167] Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. for the SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961–972.
[168] Leon M.B., Smith C.R., Mack M., et al. for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363:1597–1607.
[169] Lancellotti P., Rosenhek R., Pibarot P. Heart valve clinic : rationale and organization. Can J Cardiol. 2014;30:1104–1107.
[170] Chambers J.B., Prendergast B., Iung B., et al. Standards defining a Heart Valve Centre : ESC working group on valvular heart disease and European Association for Cardiothoracic Surgery view-point. Eur Heart J. 2017;38:2177–2183.
[171] Antonides C.F.J., Mack M.J., Kappetein A.P. Approaches to the Role of The Heart Team in Therapeutic Decision Making for Heart Valve Disease. Structural Heart. 2017;6:249–255.
[172] Lancellotti P., Rosenhek R., Pibarot P., Iung B., Otto C.M., Tornos P., et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper–heart valve clinics : organization, structure, and experiences. Eur Heart J. 2013;34:1597–1606.
[173] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e1159 e95.
[174] Taylor C., Munro A.J., Glynne-Jones R., et al. Multidisciplinary team working in cancer : what is the evidence ?. BMJ. 2010;340:c951.
[175] Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M., et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med. 2012;366:1467–1476.
[176] Osnabrugge R.L., Speir A.M., Head S.J., Fonner C.E., Fonner E., Kappetein A.P., Rich J.B. Performance of EuroSCORE II in a large US database : implications for transcatheter aortic valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46:400–408.
[177] Cerrato E., Nombela-Franco L., Nazif T.M., et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation : the WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey. Int J Cardiol. 2017;228:640–647.
[178] Van Mieghem N.M., Dumonteil N., Chieffo A., et al. Current decision making and short-term outcome in patients with degenerative aortic stenosis : the Pooled-RotterdAm-Milano-Toulouse In Collaboration Aortic Stenosis survey. EuroIntervention. 2016;11:e1305–e1313.
[179] Montori V.M., Brito J., Murad M.H. The optimal practice of evidence-based medicine : incorporating patient preferences in practice guidelines. JAMA. 2013;310:2503–2504.
[180] Nallamothu B.K., Cohen D.J. No “I” in Heart Team : incentivizing multidisciplinary care in cardiovascular medicine. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:410–413.
[181] Ninet J., Tronc F., Robin J., Curtil A., Aleksic I., Champsaur G. Mechanical versus biological isolated aortic valvular replacement after the age of 70 : equivalent long-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13:84–89.
[182] Chiang Y.P., Chikwe J., Moskowitz A.J., Itagaki S., Adams D.H., Egorova N.N. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. JAMA. 2014;312:1323–1329.
[183] Chikwe J., Chiang Y.P., Egorova N.N., Itagaki S., Adams D.H. Survival and outcomes following bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years. JAMA. 2015;313:1435–1442.

[184] Remadi J.P., Baron O., Tribouilloy C., et al. Bivalvular mechanical mitral-aortic valve replacement in 254 patients : long-term results–a 22-year follow-up. Ann Thorac Surg. 2003;76:487–492.
[185] Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves : a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017;38:3382–3390.
[186] Feldman T., Kar S., Elmariah S., et al. EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation : 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2844–2854.
[187] Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthesis-patient mismatch : definition, clinical impact, and prevention. Heart. 2006;92:1022–1029.
[188] Peterseim D.S., Cen Y.Y., Cheruvu S., et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:890–897.
[189] El-Hamamsy I., Bouhout I. The Ross procedure : time for a hard look at current practices and a reexamination of the guidelines. Ann Transl Med. 2017;5:142.
[190] Gallo M., Dvir D., Demertzis S., Pedrazzini G., Berdajs D., Ferrari E. Transcatheter valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic and mitral valves. Expert Rev Med Devices. 2016;13:749–758.
[191] Joshi Y., Achouh P., Menasché P., et al. Multiple reoperations on the aortic valve : outcomes and implications for future potential valve-in-valve strategy. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:1251–1257.
[192] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e1159–e1195.

---

[1] Avec la permission d'Oxford University Press.

[2] Traduit et réimprimé avec l'autorisation de l' Oxford University Press/ au nom de la Société Européenne de Cardiologie. Tous droits réservés en ce qui concerne European Heart Journal, © European Society of Cardiology 2019.

[3] Traduit et réimprimé avec l'autorisation de l'Oxford University Press au nom de la Société européenne de cardiologie. Clause de non-responsabilité relative à la traduction : « OUP et l'ESC ne sont en aucun cas responsables de l'exactitude de la traduction. Elsevier est seul responsable de la traduction dans cette publication/impression. »

[4] Traduit et réimprimé avec l'autorisation de l'Oxford University Press au nom de la Société européenne de cardiologie. Clause de non-responsabilité relative à la traduction : « OUP et l'ESC ne sont en aucun cas responsables de l'exactitude de la traduction. Elsevier est seul responsable de la traduction dans cette publication/impression. »

[5] Traduit et réimprimé avec l'autorisation de l'Oxford University Press au nom de la Société européenne de cardiologie. Clause de non-responsabilité relative à la traduction : « OUP et l'ESC ne sont en aucun cas responsables de l'exactitude de la traduction. Elsevier est seul responsable de la traduction dans cette publication/impression. »

CHAPITRE 7

Insuffisance cardiaque

Coordination : Yves Juillière

PLAN DU CHAPITRE

Définitions, classifications et épidémiologie
- Définitions
- Classifications
- En fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
- En fonction de l'évolution clinique
- En fonction de la sévérité
- Autres termes descriptifs de l'insuffisance cardiaque
- Classification de l'insuffisance cardiaque aiguë
- Évolution ultérieure des classifications
- Épidémiologie mondiale
- L'insuffisance cardiaque dans les pays développés
- L'insuffisance cardiaque dans les pays en voie de développement

Concepts physiopathologiques
- Concepts hémodynamiques et structuraux
- Concepts biologiques et moléculaires
- Les différents niveaux du remodelage
- Les conceptions successives du remodelage
- Facteurs déclenchants et voies de signalisation du remodelage
- Conséquences structurales et fonctionnelles du remodelage délétère
- Spécificités du remodelage de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
- Synthèse
- Concepts neurohormonaux
- Système nerveux sympathique
- Système rénine – angiotensine – aldostérone
- Systèmes arginine – vasopressine et endothéline
- Système des peptides natriurétiques
- Autres systèmes hormonaux endothéliaux aux effets « vasodilatateurs »

Capacité d'exercice et circulation périphérique
- Masse musculaire et atrophie
- Type de fibres musculaires et densité capillaire
- Capacités oxydatives et mitochondries
- Inflammation

Étiologies

- Causes, facteurs déclenchants, insuffisance cardiaque à débit élevé
  - Causes
  - Facteurs déclenchants
  - Insuffisance cardiaque à débit élevé
  - Particularités des cardiomyopathies
  - Cardiomyopathies dilatées
  - Cardiomyopathies hypertrophiques
  - Bilan génétique
  - Gènes impliqués
  - Transmission et chronologie de l'expression cardiaque
  - Le test génétique en pratique
  - Intégration du test génétique dans les critères diagnostiques
  - Intégration du test génétique dans le bilan étiologique et implications thérapeutiques
  - Intégration du test génétique dans la surveillance familiale
  - Prescription et centres experts
- Aspects cliniques
  - Insuffisance cardiaque gauche et droite
  - Insuffisance cardiaque gauche
  - Insuffisance cardiaque droite
  - Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
  - Épidémiologie
  - Définition et diagnostic
  - Étiologies
  - Physiopathologie
  - Prise en charge thérapeutique
  - Insuffisance cardiaque aiguë
  - Différents cas d'insuffisance cardiaque aiguë
  - Recommandations : plusieurs phases
  - Prise en charge du patient
- Explorations complémentaires
  - Biologie
  - Biologie et diagnostic
  - Biologie et pronostic
  - Échocardiographie
  - Fraction d'éjection ventriculaire gauche
  - Diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
  - Pressions de remplissage et fonction diastolique
  - Déformations myocardiques
  - Remodelage
  - Autres examens d'imagerie
  - Imagerie par résonance magnétique cardiaque
  - Médecine nucléaire
  - Scanner cardiaque
  - Perspectives : imagerie multimodale
  - Épreuves d'effort
  - Méthodologie
  - Paramètres mesurés
  - Indications
  - Bilan hémodynamique

- Cathétérisme cardiaque gauche
- Cathétérisme cardiaque droit
- Exploration du ventricule droit
- Éléments anatomiques et physiopathologiques
- Évaluation de la fonction ventriculaire droite
- Importance de la fonction ventriculaire droite au cours de l'insuffisance cardiaque chronique

Mortalité, facteurs pronostiques et scores de risque
- Quelle est la mortalité actuelle ?
- Le pronostic de l'insuffisance cardiaque s'est-il amélioré ?
- De quoi décèdent les patients insuffisants cardiaques ?
- Quels sont les facteurs pronostiques ?
- Quels scores de risque utiliser ?

Traitement
- Principes et buts
- Mesures hygiénodiététiques
- Traitements pharmacologiques
- Bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone
- Bêtabloquants et inhibiteurs des canaux I*f*
- Diurétiques
- Autres vasodilatateurs
- Médicaments inotropes positifs
- Traitements associés : anticoagulants et antiarythmiques
- Indications thérapeutiques et recommandations internationales
- Prévention de l'insuffisance cardiaque
- Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique
- Réadaptation cardiaque
- Mécanismes d'action du réentraînement musculaire
- Effets de la réadaptation cardiaque
- Indications et contre-indications
- Modalités du réentraînement
- Réentraînement et approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque chronique
- Traitement électrique
- Resynchronisation
- Défibrillateur implantable
- Traitement chirurgical
- Techniques chirurgicales
- Assistances ventriculaires
- Transplantation cardiaque
- Greffe cellulaire

Syndrome d'apnées du sommeil
- Diagnostic
- Prise en charge et traitement

Comorbidités
- Insuffisance rénale
- Anémie et carence martiale
- Diabète

Particularités du sujet âgé
Particularités cliniques
Particularités étiologiques
Particularités thérapeutiques
Prise en charge multidisciplinaire
Modalités
Éducation et conseils aux patients

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, fréquente et coûteuse, évolution ultime, parfois rapidement, de la plupart des maladies cardiaques. Elle prend une place actuellement de plus en plus importante du fait du vieillissement de la population et d'une meilleure prise en charge des maladies cardiaques conduisant les patients à vivre plus longtemps avec un cœur altéré. Ce chapitre est une mise à jour précise de toutes les données acquises de la science sur une maladie rendue plus complexe au fur et à mesure du développement de nos connaissances sur sa physiopathologie. Il est l'œuvre de nombreux spécialistes du domaine, chacun dans leur partie plus spécifique. Le cheminement proposé, depuis les connaissances épidémiologiques et physiopathologiques les plus récentes jusqu'aux avancées extraordinaires dans le domaine thérapeutique associant de nouvelles molécules très efficaces à des techniques électriques ou chirurgicales de pointe en passant par des méthodes diagnostiques modernes et multiples, permettra au lecteur de comprendre la complexité mais aussi l'extraordinaire intérêt d'une pathologie au cœur même de la cardiologie moderne et dont la fréquence en fait une véritable « épidémie » inquiétante à l'aube du XXI^{e} siècle.

Définitions, classifications et épidémiologie

Les définitions et classifications de l'insuffisance cardiaque (IC) évoluent en fonction des progrès de la médecine et de la biologie. C'est pourquoi les sociétés savantes proposent régulièrement des mises à jour sur le diagnostic et le traitement de l'IC. Ce texte s'inspire des dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie publiées en 2016 [1], qui ont été endossées par notre société nationale et font référence dans notre pays.

Définitions

Michel Desnos

L'IC est un syndrome clinique complexe, caractérisé par des signes fonctionnels (dyspnée, fatigue), qui peuvent s'accompagner de signes physiques (crépitants pulmonaires, œdèmes périphériques), dus à des anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles, aboutissant à une baisse du débit cardiaque et/ou des pressions cardiaques élevées (au repos ou à l'effort). Toutes les maladies cardiovasculaires peuvent conduire à l'IC mais les causes les plus fréquentes en France sont les cardiopathies ischémiques, l'hypertension artérielle et les cardiomyopathies.

La reconnaissance d'une cause cardiaque sous-jacente est indispensable pour le diagnostic d'IC, qui est habituellement lié à une anomalie de la fonction ventriculaire systolique et/ou diastolique. Cette définition de l'IC implique la présence de signes cliniques. Avant que les symptômes n'apparaissent, les patients peuvent présenter des anomalies cardiaques (dysfonction systolique et/ou diastolique ventriculaire gauche [VG]), asymptomatiques, précurseurs du syndrome d'IC de mauvais pronostic et justifiant un traitement.

Classifications

Michel Desnos

En fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

La terminologie la plus employée pour décrire l'IC repose sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Pendant très longtemps, l'IC a été considérée comme synonyme de diminution de la contraction du VG, c'est-à-dire avec FEVG réduite (en général ≤ 40 %). Ce type d'IC à FEVG réduite (IC-FER) était appelé aussi IC systolique. Dans les années 1980 a été décrite une IC à FEVG préservée (IC-FEP) (initialement dénommée IC diastolique), chez des patients ayant en général un cœur non dilaté, souvent une hypertrophie VG et/ou une augmentation de taille de l'oreillette gauche et une fonction systolique normale (FEVG au repos ≥ 50 %). Il faut noter que la majorité des IC-FER ont aussi une dysfonction diastolique et que de discrètes anomalies de la fonction systolique peuvent être présentes chez les malades avec IC-FEP.

Cette distinction de deux types d'IC, reposant sur une distribution bimodale de la FEVG, laissait une « zone grise » chez les patients ayant une FEVG entre 40 et 50 %. Les recommandations de l'*American College of Cardiology – American Heart Association* (ACC/AHA) [2, 3] décrivent l'IC à FEVG limite (de 41 à 49 %) et, en 2016, les recommandations européennes introduisent l'IC à FEVG modérément réduite (c'est-à-dire entre 40 et 49 %), intermédiaire entre les IC-FER et IC-FEP [1, 4, 5]. Ces patients correspondent probablement à des étiologies et des réponses thérapeutiques différentes.

En fonction de l'évolution clinique

Des qualificatifs peuvent décrire l'IC en fonction du stade de la maladie et caractériser les patients à différentes époques.

Quand un patient ayant une IC-FER, devient asymptomatique après traitement, il est souvent décrit comme ayant une dysfonction VG systolique asymptomatique.

- L'IC est considérée comme *stable* si l'état du malade reste inchangé pendant au moins un mois.
- L'IC est dite *décompensée* quand un patient ayant une IC chronique stable s'aggrave brutalement ou progressivement, pouvant conduire à une hospitalisation et de mauvais pronostic.
- L'IC *de novo* est celle qui apparaît brusquement, par exemple lors d'un infarctus myocardique aigu.
- L'IC est appelée *congestive* devant un tableau clinique avec une surcharge volémique.

L'IC peut être caractérisée par une récupération partielle ou totale de la dysfonction systolique VG, en particulier dans certaines étiologies et dans les cardiomyopathies dilatées (CMD) idiopathiques, spontanément ou sous l'effet du traitement.

En fonction de la sévérité

La classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA) est utilisée depuis 1928 et permet de décrire la sévérité des signes fonctionnels et l'intolérance à l'exercice :

- classe I : aucune limitation fonctionnelle ;
- classe II : limitation fonctionnelle modérée ;
- classe III : limitation marquée de l'activité physique ;
- classe IV : symptômes fonctionnels présents au repos.

Cette classification reste très employée en clinique même si l'on en connaît ses limites, en particulier l'absence de corrélation avec les mesures de la FEVG.

Le terme d'IC avancée ou réfractaire est parfois utilisé pour caractériser des patients avec symptômes sévères, décompensations itératives et dysfonction cardiaque sévère [6].

La classification de l'ACC/AHA, décrit 4 stades d'IC fondés sur des anomalies structurelles et des symptômes :

- stade A : patient à haut risque d'IC mais sans anomalie structurelle de maladie cardiaque ou de symptôme d'IC ;
- stade B : maladie structurelle cardiaque mais sans signe ou symptôme d'IC ;
- stade C : patient avec maladie cardiaque ayant des antécédents ou des symptômes actuels ;

- stade D : IC réfractaire nécessitant une approche spécialisée.

Les deux premiers stades ne sont pas *stricto sensu* de l'IC mais servent à identifier de façon précoce les patients à risque de développer une IC.

Autres termes descriptifs de l'insuffisance cardiaque

Les IC gauche et droite décrivent des syndromes présentant de façon prédominante une congestion des veines systémiques ou pulmonaires, mais n'indiquent pas nécessairement quel est le ventricule le plus atteint. L'association d'une IC droite et gauche est appelée IC globale.

Les IC de haut et de bas débit, d'amont et d'aval, sont des termes usités occasionnellement dont l'intérêt est descriptif sans information étiologique.

Classification de l'insuffisance cardiaque aiguë

L'IC aiguë est définie par la survenue rapide ou l'aggravation de symptômes et signes d'IC. Il s'agit d'une urgence médicale, justifiant une prise en charge rapide, le plus souvent en hospitalisation. Elle peut se présenter sous deux tableaux : soit *de novo*, révélant l'IC, soit le plus souvent comme une décompensation aiguë d'une défaillance chronique, généralement déclenchée par un ou plusieurs facteurs précipitants. De nombreuses classifications de l'IC aiguë ont été proposées. Les plus utilisées reposent sur le tableau clinique d'entrée : par exemple sur le niveau de pression artérielle, séparant l'IC aiguë hypertensive la plus fréquente (pression artérielle systolique > 140 mmHg), de l'IC aiguë hypotensive (pression artérielle systolique < 90 mmHg), de mauvais pronostic.

L'IC aiguë peut être classée suivant sa cause et/ou ses facteurs d'aggravation : syndrome coronarien aigu, hypertension artérielle, arythmie rapide, embolie pulmonaire aiguë, etc.

Une classification clinique fondée sur la congestion et l'hypoperfusion sépare 4 tableaux, d'approche thérapeutique et de pronostic initiaux différents (*cf.* Insuffisance cardiaque aiguë) :

- classe I : chaud et sec, c'est-à-dire bien perfusé et non congestif ;
- classe II : chaud et humide ;
- classe III froid et sec ;
- classe IV froid et humide.

La défaillance cardiaque aiguë compliquant un infarctus myocardique peut être décrite selon la classification de Killip :

- classe I : pas de signe d'IC ;
- classe II : IC ;
- classe III : œdème pulmonaire aigu ;
- classe IV : choc cardiogénique (pression artérielle systolique < 90 mmHg avec vasoconstriction périphérique).

Évolution ultérieure des classifications

Toutes ces classifications actuelles de l'IC vont encore évoluer avec les nouveaux outils disponibles (biomarqueurs, big data, omics, etc.). L'IC est un syndrome très hétérogène qui devrait être mieux disséqué pour une meilleure prise en charge et un certain nombre de propositions ont déjà été faites, en particulier dans l'IC-FEP. Ces classifications [7, 8] utilisent l'analyse par *clustering* (classement numérique permettant des regroupements d'anomalies de données similaires) et ont permis de séparer, en fonction de données cliniques et/ou paracliniques, plusieurs sous-groupes ayant des phénotypes cliniques distincts avec un pronostic différent et justifiant une prise en charge adaptée.

Épidémiologie mondiale

Jean-Baptiste Anzouan-Kackou

L'IC est un problème majeur de santé publique avec une prévalence en augmentation, estimée à 26 millions de personnes dans le monde [9, 10]. Le taux de mortalité est élevé : 17 à 45 % des patients hospitalisés à travers le monde décéderont dans l'année [10].

Quoique l'Afrique, l'Asie, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud concentrent la majorité de la population mondiale, la plupart des informations proviennent d'études nord-américaines et européennes.

Les facteurs de risque sont identiques à travers le monde mais quelques différences existent [11], à l'instar des cardiopathies ischémiques responsables de plus de 50 % des IC en Europe et en Amérique du Nord, et moins de 10 % en Afrique subsaharienne.

Les données disponibles suggérant donc des différences géographiques, il convient d'envisager cette épidémie sous différents angles selon la région du monde.

L'insuffisance cardiaque dans les pays développés

Prévalence et incidence

L'IC y touche 1 à 2 % de la population [10] et affecte surtout les personnes âgées (âge moyen : 70-80 ans) avec une prédominance masculine. La prévalence passe de 1 % entre 55 et 64 ans à plus de 10 % chez les patients âgés de plus de 85 ans [12]. L'IC affecte plus de 5,8 millions de personnes aux États-Unis (2 à 3 % de la population).

Dans la *Framingham Heart Study*, l'incidence est de 5,64 et 3,27/1 000 personnes-années respectivement chez les hommes et les femmes. Elle atteint 10/1 000 personnes-années chez les plus de 65 ans [10]. En France [13], l'incidence était de 0,14 % (0,5 % chez les plus de 55 ans et 3,1 % chez les plus de 90 ans) en 2009.

Mortalité

Malgré les avancées thérapeutiques, la mortalité reste importante. En France [13], la mortalité intra-hospitalière est de 6,4 % et atteint 4,4 % 30 jours après la sortie de l'hôpital. Globalement, elle est estimée en Europe à 11 % à 1 an et 41 % à 5 ans [10]. Plusieurs études permettent cependant de documenter la baisse de cette mortalité.

Coût de la prise en charge

Les pays développés consacrent 1 à 2 % de leurs dépenses de santé pour la prise en charge de l'IC [10]. En 2010, l'estimation du coût de l'IC était de 39,2 milliards de dollars (soins de santé, coût des médicaments, perte de productivité). Le coût de l'hospitalisation constitue la plus grande part de la dépense.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

La prévalence globale de l'IC-FEP est estimée entre 1,1 et 5,5 % [10]. Sa fréquence a augmenté dans le temps, passant de 38 % dans la période 1986-1990 à 54 % entre 1996 et 2001. Dans les pays développés, la prévalence de l'IC-FEP semble dépasser aujourd'hui celle de l'IC-FER.

L'insuffisance cardiaque dans les pays en voie de développement

Les pays en voie de développement devront faire face à une explosion de la prévalence de l'IC du fait de la transition épidémiologique. Il existe entre les pays en voie de développement une grande diversité entre les profils de risque, les étiologies et le pronostic de l'IC [14].

Amérique latine

Cette région est caractérisée par une augmentation de l'obésité, du diabète, de l'hypertension artérielle et par le vieillissement de la population, avec pour corollaire une incidence accrue des maladies coronariennes [15]. Les patients en IC sont plus jeunes (60 ans) que dans les pays développés. À Cuba, la prévalence est estimée à 1 % (IC 95 % : 0,13-2,74 %) [15]. Une étude brésilienne rapporte une incidence de 199 cas/100 000 personnes-années [15]. La mortalité intra-hospitalière est de 11,7 % et la mortalité à 1 an de 24,6 %. Les causes principales sont les cardiopathies ischémiques, les CMD, les valvulopathies, l'hypertension

artérielle et les cardiomyopathies liées à la maladie de Chagas. Celle-ci est responsable de 3 à 48 % des causes d'IC avec de grandes variations à l'intérieur d'un même pays.

Asie et région Pacifique

Cette région est la plus peuplée du monde. Depuis les années 2000, les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de décès dans plusieurs pays d'Asie (Chine, Inde, Singapour). Trois à 7 % des patients dans cette région sont hospitalisés pour IC [16]. On estime la prévalence de l'IC en Chine à 4,2 millions de personnes. Les patients, à prédominance masculine, sont plus jeunes que ceux des pays développés. L'IC-FER représente 37 à 59 % des cas. Dans INTER-CHF [14], les cardiopathies ischémiques constituent la première cause d'IC (48 %), suivies des cardiopathies hypertensives (14 %) et des CMD.

Afrique

Il n'existe pas encore d'étude de prévalence de l'IC. Seules les séries hospitalières fournissent des informations. Les patients sont jeunes (53 ans dans INTER-CHF), plus fréquemment en classe IV de la NYHA, avec une prédominance masculine discrète. L'étude multicentrique THESUS (*The Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure*) révèle que les patients en IC aiguë sont jeunes (52 ans) avec une prédominance féminine [17]. Les causes principales sont l'hypertension artérielle (45,4 %), les CMD (18,8 %), les valvulopathies rhumatismales (14,3 %). Les cardiomyopathies du péripartum et les cardiopathies ischémiques représentent chacune 7,7 % des cas. Les cardiopathies liées au VIH (2,6 %) et les fibroses endomyocardiques (1,3 %) sont plus rares.

Concepts physiopathologiques

D'emblée, il faut préciser que la distinction entre IC-FER et IC-FEP représente une séparation artificielle en deux groupes d'un continuum de patients à des fins cliniques. Transposées en concepts physiopathologiques, les deux formes, à leurs extrêmes, correspondent schématiquement respectivement aux dysfonctions systolique et diastolique, en sachant que même à ces extrêmes, chaque dysfonction comporte une part, certes minime, de l'autre, et que l'association des deux se renforce au fur et à mesure que l'on s'en éloigne.

Il faut distinguer deux niveaux de description de la physiopathologie de l'IC : celui de l'organe, c'est-à-dire pour simplifier, du VG, avec une physiopathologie fondée sur les dysfonctions de sa vidange ou de son remplissage et, à partir des cardiomyopathies familiales, celui des protéines constitutives des myocytes dont la structure et/ou la fonction peuvent être perturbées par des mutations dans les gènes qui les codent, indiquant par-là même que l'IC peut trouver son origine non plus à l'extérieur, mais à l'intérieur même du myocyte. Ces deux origines et les deux présentations phénotypiques schématiquement opposées permettent la classification simple représentée dans la figure 7.1, elle-même point de départ pour décrire les évolutions conceptuelles et les aspects biologiques, cellulaires et moléculaires de la physiopathologie de l'IC à travers les notions d'adaptation et de remodelage qui dominent cette physiopathologie depuis un demi-siècle.

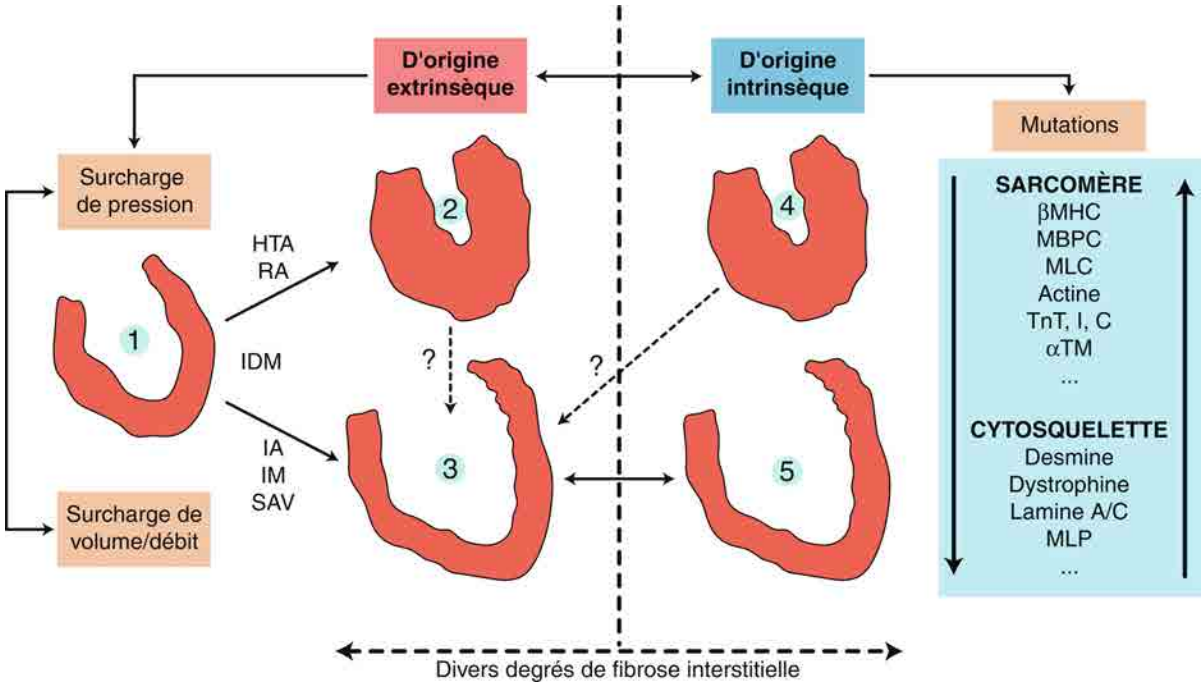


FIG. 7.1 Classification schématique des divers types de remodelage anatomique du ventricule gauche.
Ces divers types sont classés en fonction de l'origine extrinsèque ou intrinsèque et de la nature concentrique ou excentrique du remodelage. Dans tous les cas (②, ③, ④ et ⑤), la masse du VG est augmentée (HVG) par rapport au VG normal ①. L'IDM n'est pas directement classable dans ce schéma compte tenu des modifications de l'architecture du VG qu'il entraîne. Quand il est de petite taille, le remodelage se situe entre 1 et 2. Plus il est étendu, plus il se rapproche du type 3.
HTA : hypertension artérielle ; IA : insuffisance aortique ; IDM : infarctus du myocarde ; IM : insuffisance mitrale ; RA : rétrécissement aortique ; SAV : shunt artérioveineux ; VG : ventricule gauche. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Concepts hémodynamiques et structuraux

Jean-Jacques Mercadier

D'un point de vue hémodynamique, l'IC résulte d'un défaut d'éjection ou de remplissage du VG qui résultent eux-mêmes de modifications structurales et fonctionnelles du VG regroupées sous le terme générique de remodelage. Dans la vision classique qui prévaut dans les années 1960, ce remodelage se limite à l'hypertrophie du myocarde, augmentation de la masse du VG, mécanisme d'adaptation à des conditions inhabituelles de fonctionnement et à la répartition anatomique de cette hypertrophie : en haut de la figure 7.1, le remodelage concentrique avec son problème de remplissage lié à l'augmentation de la rigidité du VG ; en bas, le remodelage excentrique qui, au terme du processus physiopathologique, posera problème d'éjection. On ne connaît à l'époque que les causes extrinsèques indiquées dans la colonne de gauche, où les myocytes « subissent » des modifications de leurs conditions de fonctionnement qualifiées de surcharges chroniques de travail hémodynamique, auxquelles ils réagissent en s'hypertrophiant. On oppose les surcharges de pression – que l'on devrait plutôt appeler augmentations chroniques de la postcharge du VG – responsables d'une hypertrophie concentrique, aux surcharges de volume ou de débit, secondaires à une augmentation de la précharge du VG, responsables de sa dilatation. L'augmentation de la postcharge est le plus souvent le fait d'une hypertension artérielle ou d'un rétrécissement aortique (fig. 7.1, ②) mais la rigidification des grosses artères observée au cours du vieillissement et majorée par certaines pathologies (athérosclérose, diabète, insuffisance rénale, etc.) y participe également. L'augmentation chronique de précharge est le plus souvent le fait d'une valvulopathie fuyante mais il peut s'agir aussi d'un shunt artérioveineux à haut débit (fig. 7.1, ③). L'insuffisance mitrale est le modèle le plus pur de ce type de surcharge car le VG éjecte non seulement dans l'aorte, mais aussi à basse pression dans l'oreillette gauche, ce

qui n'est pas le cas de l'insuffisance aortique où le VG doit éjecter un volume d'éjection systolique augmenté dans le système à haute pression, ce qui en fait une surcharge mixte.

En fait, la véritable charge mécanique des myocytes, aussi bien en systole qu'en diastole, n'est pas la pression mais la contrainte pariétale (*wall stress*) définie en première approximation par la loi de Laplace appliquée à un modèle sphérique : $\sigma = k \times P \times r/e$ où *P* est la pression, *r* le rayon, et *e* l'épaisseur du VG. Pendant la systole, c'est la charge supportée et en même temps la force développée par chaque myocyte. Pendant la diastole, c'est la force d'étirement que les myocytes subissent jusqu'au point télédiastolique. L'hypertrophie du VG trouve son explication dans la loi de Laplace, l'augmentation de l'épaisseur du VG permettant de compenser l'augmentation des contraintes secondaires à celle de la pression et/ou du rayon. On verra plus loin que l'augmentation de ces deux contraintes impacte différemment le VG, l'une conduisant à un remodelage plus sévère que l'autre [18].

Les causes intrinsèques illustrées dans la colonne de droite de la figure 7.1 sont représentées par les mutations des gènes codant pour des protéines du myocyte cardiaque découvertes progressivement à partir de la fin des années 1980. Certaines sont associées à un phénotype hypertrophique (CMH) (fig. 7.1, ④), d'autres à un phénotype dilaté (CMD) (fig. 7.1, ⑤). Ces mutations modifient la structure et la fonction, voire la quantité de la protéine exprimée. Malgré la connaissance précise de la mutation, le *primum movens* et les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'hypertrophie ou de la dilatation du VG y sont plus difficiles à appréhender que pour les causes extrinsèques : on pensait initialement que dans les CMH, les mutations des gènes codant pour les protéines du sarcomère entraînaient une diminution de la force contractile qui devait nécessairement être compensée par une hypertrophie musculaire ; dans les CMD associées aux mutations des gènes des protéines du cytosquelette, le myocarde perdait de sa rigidité, conduisant le VG à se dilater puis à s'hypertrophier secondairement selon la loi de Laplace. Les travaux de génétique chez l'homme et de transgenèse chez la souris ont montré par la suite que les mutations des gènes des deux catégories de protéines pouvaient entraîner aussi bien des CMH que des CMD, indiquant que le phénotype final est dépendant de la physiopathologie spécifique de chaque mutation et non du rôle de la protéine dans la cellule [19].

Concepts biologiques et moléculaires

Jean-Jacques Mercadier

Les différents niveaux du remodelage

La figure 7.1 n'illustre que les deux niveaux supérieurs d'organisation structurale et fonctionnelle du VG : celui de la pompe génératrice de la pression et celui du myocarde, moteur de la pompe. Il existe deux autres niveaux de remodelage : celui des myocytes et celui des protéines qui les constituent. Le remodelage des myocytes consiste en divers degrés et modalités d'hypertrophie, et diverses altérations de leur microarchitecture. Dans le schéma présenté figure 7.2, le myocyte est à la fois le « capteur » et l'acteur de son remodelage qui commence par la reprogrammation de l'expression des gènes sous l'influence de facteurs mécaniques (augmentation des contraintes) et neurohumoraux regroupés sous le terme de « stress biomécanique » (fig. 7.2, ①②). Cette reprogrammation comporte un aspect quantitatif responsable de l'hypertrophie, et un aspect qualitatif : la modification du patron d'expression des gènes qui aboutit à un phénotype protéique différent de celui exprimé normalement. Ce nouveau phénotype, parce qu'il tend à reproduire le phénotype fœtal, a été qualifié de « programme génique fœtal » ou, de façon plus vague, de « programme génique hypertrophique », dont les représentants les plus emblématiques sont les peptides natriurétiques, ANP et BNP, qui ne sont normalement plus produits par le ventricule adulte. L'intensité du remodelage dépend largement du stress biomécanique responsable. Chez la souris, à degré d'hypertrophie myocardique équivalent, la sténose de l'aorte transverse, modèle archétypique de l'augmentation chronique de postcharge, entraîne des modifications moléculaires, cellulaires et tissulaires bien plus sévères que celles observées dans la fistule aortocave, modèle pratiquement pur de surcharge de débit [18].

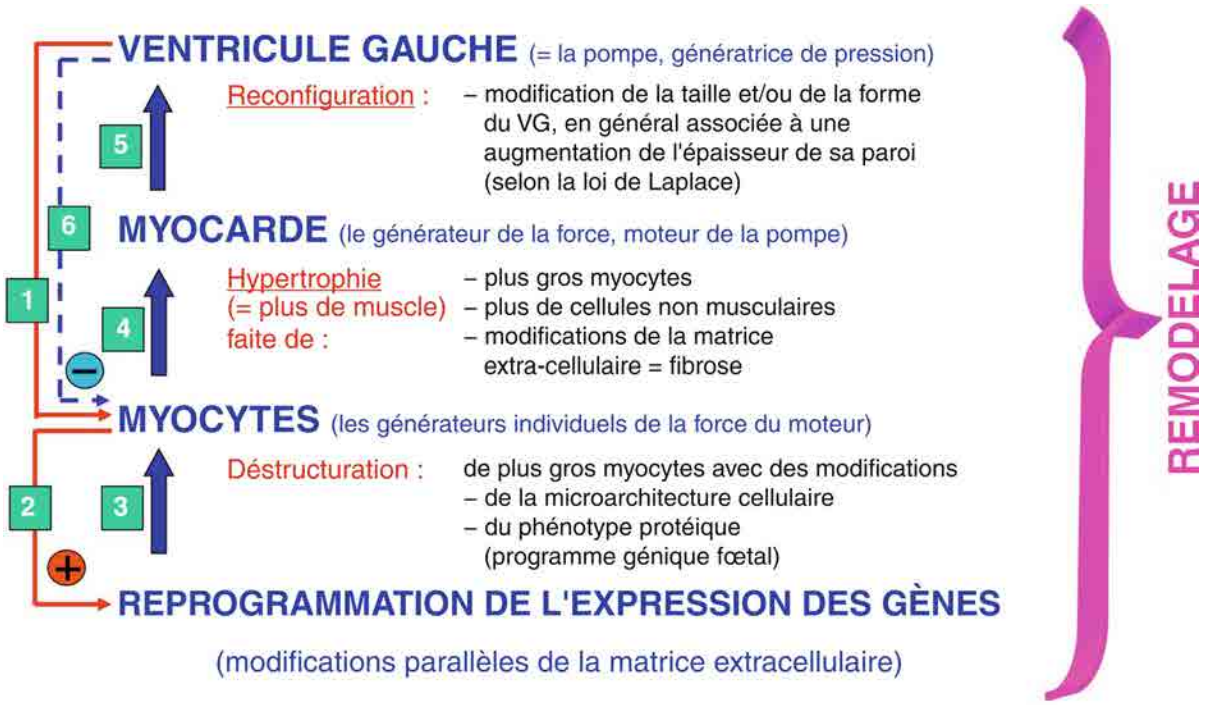


FIG. 7.2 Les différents niveaux et étapes du remodelage cardiaque consécutif aux surcharges chronique de travail hémodynamique.
Les modifications de la contrainte pariétale du ventricule gauche (VG) en systole et/ou en diastole entraînent un étirement des myocytes ① qui induit lui-même une reprogrammation de leur génome ②. Ceci aboutit à l'hypertrophie des myocytes et à une modification de leur architecture et de leur phénotype protéique ③. Cette hypertrophie, associée à une hyperplasie des cellules non musculaires et à un remodelage de la matrice extracellulaire, est responsable d'une hypertrophie myocardique ④ qui permet une normalisation plus ou moins complète des contraintes pariétales ⑤ laquelle, à son tour, interrompt le stimulus mécanique des myocytes ⑥.

Les conceptions successives du remodelage

L'évolution conceptuelle du remodelage du VG, des années 1960 aux années 2000, concerne avant tout l'IC systolique. À partir du début des années 2000 s'est ajoutée celle du remodelage de l'IC diastolique. Dans la conception du remodelage qui prévalait dans les années 1960-1970, l'hypertrophie myocardique est déclenchée par l'augmentation des contraintes systoliques et/ou diastolique du VG qu'elle permet de normaliser à travers l'augmentation de l'épaisseur de la paroi *e*, revêtant ainsi un caractère adaptatif. Ceci a été vérifié chez l'homme au moins pour ce qui concerne le rétrécissement et l'insuffisance aortiques [20]. Dans cette conception, l'IC chronique survient quand le processus adaptatif constitué par l'hypertrophie du VG est épuisé, le myocarde ne parvenant plus à s'hypertrophier suffisamment face à l'augmentation continue des contraintes. Dès lors, la charge devenant trop élevée par rapport aux capacités contractiles du myocarde, la dysfonction systolique s'installe, ce qui entraîne l'activation des systèmes neurohormonaux à travers la baisse de la pression artérielle et ses conséquences au niveau du baroréflexe (stimulation sympathique) et de l'appareil juxtaglomérulaire (activation du SRAA : système rénine – angiotensine – aldostérone).

Le concept d'épuisement des mécanismes d'adaptation face à la progression inexorable des contraintes s'est vu renforcé au cours des années 1970-1980 par le fait que bon nombre des aspects de la réexpression du phénotype fœtal étaient également interprétés, de façon tout à fait justifiée, comme des mécanismes adaptatifs : modification du patron d'expression des isoformes de la myosine et de la créatine-kinase permettant d'optimiser le rendement de la contraction, réexpression des peptides natriurétiques permettant d'améliorer les conditions de charge, etc., l'ensemble faisant apparaître l'hypertrophie du VG comme globalement bénéfique.

La révolution conceptuelle est venue tout d'abord des données épidémiologiques qui ont révélé que, si l'hypertrophie pouvait être considérée comme un mécanisme adaptatif qu'elle est effectivement pour la pompe VG, elle n'en était pas moins grevée d'un sombre pronostic [21]. Cette évolution conceptuelle a

coïncidé sur le plan biologique avec l'explosion des techniques de biologie moléculaire et cellulaire qui, couplée aux techniques de transgenèse puis d'invalidation de gènes chez la souris, a permis d'identifier de multiples voies de signalisation permettant d'établir les liens mécanistiques entre les signaux mécaniques et neurohormonaux d'amont et leurs conséquences d'aval. Le fait que ces signaux et voies de signalisation et le remodelage qui y est associé aboutissent à la dysfonction du VG a fait qualifier ce remodelage de délétère (*maladaptive remodelling*) par opposition au remodelage non délétère, également appelé physiologique (*adaptive remodelling*), observé chez le sportif ou la femme enceinte.

La figure 7.3 illustre l'évolution au cours du temps du remodelage du VG et des modifications hémodynamiques et neurohormonales associées dans des situations où les premières sont d'installation brutale, comme dans le cas de l'infarctus chez l'homme ou chez l'animal, ou de la sténose de l'aorte transverse chez la souris. Dans cet exemple, tous les acteurs du remodelage délétère sont à l'œuvre dès le début de la phase aiguë sous la double influence de signaux mécaniques (étirement diastolique + augmentation de la contrainte systolique) et neurohormonaux résultant de la dysfonction initiale du VG. Le remodelage constitue ainsi un continuum physiopathologique, sorte de fil rouge qui conduit de la cause à la conséquence du processus pathologique. Dans ce schéma, la phase terminale d'IC systolique ne s'explique plus par un épuisement des mécanismes d'adaptation faisant suite à une phase d'hypertrophie compensée, mais par un processus moléculaire et cellulaire qui exerce ses effets délétères dès le début du phénomène pathologique, qui persiste pendant la phase compensée, et qui se trouve renforcé, en fin de course, par la défaillance du VG et la réactivation du stress biomécanique résultant (trait rouge pointillé fig. 7.3). Cette conception de la physiopathologie de l'IC systolique constitue le fondement scientifique du blocage des systèmes neurohormonaux dès la phase aiguë de l'infarctus.

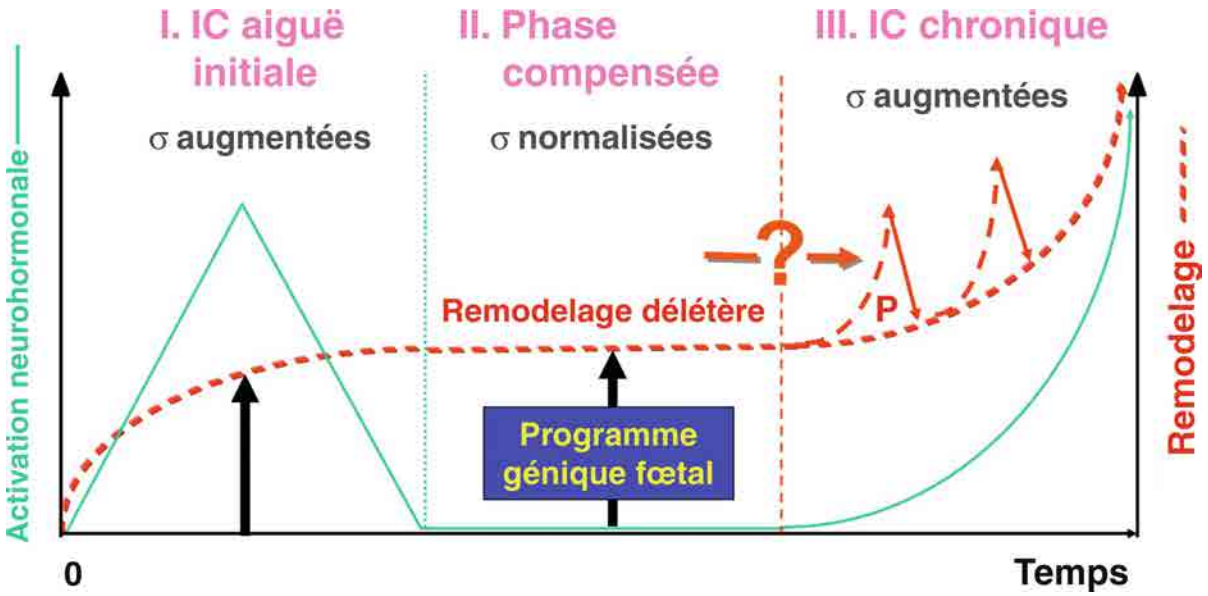


FIG. 7.3 Progression d'une surcharge hémodynamique de son origine à l'insuffisance cardiaque chronique.
Ce schéma est le mieux adapté à l'infarctus du myocarde ou à des modèles expérimentaux animaux dans lesquels le début de la surcharge est brutal. Pendant la phase initiale, l'augmentation des contraintes est responsable d'une dysfonction de la pompe qui étire les myocytes et qui est responsable de l'activation des systèmes neurohormonaux dont le but est de maintenir la pression artérielle moyenne aussi près que possible de la normale. Ces deux facteurs déclenchent de façon immédiate la reprogrammation du génome des myocytes et les autres aspects du remodelage dont le ventricule gauche. La normalisation des contraintes normalise, en principe, la fonction ventriculaire gauche et l'activation neurohormonale disparaît, ce qui devrait stabiliser le remodelage qui, pourtant, progresse. Ceci est dû probablement à une normalisation incomplète des contraintes, à une activation neurohormonale tissulaire mais surtout au fait que le remodelage délétère, qui est à l'œuvre depuis le début du processus pathologique, est responsable d'une altération progressive de la fonction ventriculaire gauche. Ceci conduit progressivement à la troisième phase d'IC chronique où la réaugmentation des contraintes altère encore davantage la fonction systolique du ventricule gauche, ce qui réactive les systèmes neurohormonaux systémiques, véritable cercle vicieux qui exacerbe le « stress biomécanique » auquel sont soumis les myocytes, notamment lors des poussées (P). Le point d'interrogation (?) symbolise la conception ancienne du remodelage où l'on pensait que la transition vers l'IC chronique était liée à l'épuisement des mécanismes adaptatifs responsables de la phase compensée.

Facteurs déclenchants et voies de signalisation du remodelage

Les facteurs responsables du remodelage cardiaque sont ainsi de deux ordres : mécaniques et neurohormonaux. Les catécholamines, l'angiotensine 2, l'endothéline, l'aldostérone, ainsi que divers facteurs de croissance et cytokines pro-inflammatoires sont autant de signaux, mis en jeu selon les cas, qui activent d'innombrables voies de signalisation intracellulaire lesquelles permettent à ces facteurs d'exercer leur influence, notamment sur les régions promotrices des gènes par l'intermédiaire de facteurs de transcription. Ces effets sont responsables du processus hypertrophique lui-même, ainsi que des modifications du phénotype protéique caractéristiques du remodelage délétère.

On peut distinguer schématiquement 3 grandes voies de signalisation du remodelage délétère :

- la première mise en évidence est celle activée par les récepteurs couplés aux protéines $G_{\alpha q/\alpha 11}$: récepteurs α_1-adrénergiques, AT1 de l'angiotensine 2, de l'endothéline, etc. qui activent la phospholipase C et les cascades des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) qui peuvent être activées également par l'étirement, les récepteurs de type tyrosine-kinase et les espèces réactives de l'oxygène. Les voies de signalisation impliquant les MAPK constituent un réseau complexe de cascades intracellulaires interagissant les unes avec les autres et responsables, en

aval, d'effets contrastés, favorisant le plus souvent le remodelage délétère et l'apoptose des cardiomyocytes, mais parfois aussi les prévenant ;

- la deuxième est la voie de la calcineurine (Cn) et de son facteur de transcription NFAT. La Cn est une phosphatase activée par le couple Ca^{2+} – calmoduline (CaM) qui, en déphosphorylant NFAT, entraîne sa migration dans le noyau où il joue son rôle de facteur de transcription. Cette voie est fortement activée dans les modèles de remodelage délétère (sténose de l'aorte transverse et infarctus) mais pas dans ceux de remodelage physiologique (course, natation) chez la souris [22] ;
- la troisième voie est celle de la CaM-kinase de type II (CaMKII) qui est activée par les augmentations de la concentration en Ca^{2+} libre ($[Ca^{2+}]_i$) dans le cytosol, observées notamment lors de la stimulation des récepteurs β_1-adrénergiques, ou dans le noyau lors de la stimulation des récepteurs couplés aux protéines $G_{\alpha q/\alpha 11}$. La forme nucléaire active la transcription des gènes du remodelage délétère. La forme cytosolique phosphoryle de nombreuses protéines cibles avec un rôle tantôt physiologique (p. ex. accélération de la relaxation), tantôt délétère, notamment par phosphorylation du récepteur de la ryanodine (RyR2). De façon très importante, si l'interaction Ca^{2+} – CaM se prolonge ou se reproduit souvent, comme lors de la stimulation chronique des récepteurs β_1-adrénergiques, l'enzyme s'active même pour des $[Ca^{2+}]_i$ faibles, ce qui en fait un marqueur et un acteur particulièrement délétère de l'élévation du tonus sympathique [23]. En 1998, une nouvelle protéine activée par l'augmentation de la concentration d'AMPc consécutive à la stimulation des récepteurs β_1-adrénergiques, appelée Epac (*Exchange protein directly activated by cAMP*), a été découverte. L'activation d'Epac semble surtout s'exercer lors des stimulations prolongées, en activant le remodelage délétère, notamment par l'intermédiaire de l'activation de la CaMKII [24]. Il est ainsi très probable que l'effet bénéfique des bêtabloquants dans l'IC s'explique, au moins en partie, par le blocage des effets délétères d'Epac et de la CaMKII.

Concernant les facteurs mécaniques, une étape clé semblait avoir été franchie en 2002 avec l'identification du capteur d'étirement diastolique (*stretch sensor*) reposant sur la *Muscle Lim Protein* (MLP), protéine liant la titine à la ligne Z du sarcomère, dont l'ablation chez la souris était responsable d'une CMD (comme certaines mutations du gène codant pour MLP chez l'homme), avec des myocytes incapables de répondre à l'étirement, notamment par la production de BNP [25]. Le rôle de MLP en tant que *stretch sensor* a été controversé par la suite mais il semble que l'ensemble des protéines qui ancrent le filament épais dans la ligne Z, dont la MLP, y participe.

Récemment, un travail utilisant des modèles de souris transgéniques de mutations des gènes codant pour les protéines du sarcomère induisant des CMH ou des CMD est venu proposer l'existence d'un « capteur de charge systolique » fondé sur l'intégrale de la tension développée par le cardiomyocyte au cours d'une contraction. Dans les deux types de cardiomyopathies, l'activation de la voie de la calcineurine est responsable de l'hypertrophie. L'activation de la cascade MEK-ERK des MAPK, observée dans les seules CMH, est responsable de l'organisation concentrique de l'hypertrophie. Par contraste, les CMD se dilatent par défaut d'activation de la voie MEK-ERK. Cette approche pourrait permettre en outre de prédire, à partir de l'étude de myocytes dérivés de cellules-souches pluripotentes induites (iPSC), le phénotype final résultant de chaque mutation des gènes codant les protéines du sarcomère [19].

Parallèlement à l'identification des voies de signalisation du remodelage délétère, ont été identifiés des voies et mécanismes impliqués dans le remodelage bénéfique observé chez le sportif ou la femme enceinte, et même des voies et mécanismes protégeant contre le remodelage délétère. La conception actuelle du remodelage cardiaque s'appuie ainsi sur l'existence d'un équilibre subtil entre l'activation, d'une part de voies responsables d'effets délétères aboutissant à une diminution du nombre des myocytes, une hypertrophie et une déstructuration des myocytes restants, la réexpression du programme génique fœtal et une fibrose interstitielle et, d'autre part, de voies bénéfiques notamment antiapoptotiques, responsables d'une hypertrophie physiologique. La question qui se pose alors est de savoir ce qui fait pencher la balance en faveur du remodelage délétère. Il semble que ce soit la nature des signaux : augmentation de contrainte systolique plutôt que diastolique [18], stimulation des récepteurs β_1-adrénergiques – plutôt que β_2 qui auraient un rôle cardioprotecteur – et AT1 de l'angiotensine 2, etc., mais également la durée et la répétition des signaux comme on l'a vu pour l'activation de la CaMKII. Enfin, l'intensité du signal et du degré d'activation de la cascade en aval semble être un facteur majeur. Par exemple, l'intensité de l'activation de la voie calcineurine-NFAT est beaucoup plus importante pour les grands infarctus associés à une IC que pour les petits infarctus sans IC [22].

Conséquences structurales et fonctionnelles du remodelage délétère

Les conséquences du remodelage délétère de l'IC systolique s'observent aux 3 niveaux d'organisation structurale et fonctionnelle du cœur.

Au niveau du myocyte

Le plus emblématique est la production des peptides natriurétiques, ANP et BNP, par des cardiomyocytes ventriculaires qui normalement ne les produisent plus après la naissance. Le plus important sur le plan fonctionnel concerne les protéines responsables du cycle cellulaire du Ca^{2+}. Dans la plupart des modèles animaux d'IC, ainsi que dans des cardiomyocytes humains isolés de cœurs explantés, le courant calcique de type L (CCTL) est maintenu en densité, mais la libération de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique déclenché par ce courant (couplage excitation – contraction ou CEC) est diminuée [26]. Cette diminution peut s'expliquer par une baisse de la charge calcique du réticulum sarcoplasmique, elle-même secondaire à une réduction de la fonction ou de l'expression de sa Ca^{2+}-ATPase (SERCA2a) [27]. De plus, les modifications post-traductionnelles du RyR_2 (phosphorylation par la CaMKII, oxydation, nitrosylation, etc.), en induisant la fuite du Ca^{2+} pendant la diastole, pourraient empêcher une accumulation du Ca^{2+} dans le réticulum, suffisante pour assurer une bonne contraction. À des stades moins avancés où il n'existe pas de diminution de la charge calcique du réticulum, l'altération du CEC peut être expliquée par la simple altération de la colocalisation des RyR_2 en face des CCTL au niveau des tubules-t, liée notamment à une diminution du système tubulaire transverse. Le remodelage du cycle cellulaire du Ca^{2+} dans l'IC est également associé à un risque accru d'arythmies. En effet, les fuites diastoliques de Ca^{2+} hors du réticulum activent l'échangeur Na^{+}-Ca^{2+} (NCX), ce qui génère un courant entrant dépolarisant – d'autant plus important que NCX est surexprimé dans l'IC – responsable de post-dépolarisations retardées, elles-mêmes responsables d'arythmies dites déclenchées.

Un autre aspect important du remodelage du myocyte concerne la production et l'utilisation de l'énergie qui aggrave la dysfonction du recyclage cellulaire du Ca^{2+}. Les phases précoces du remodelage comportent une transition de la consommation préférentielle des acides gras vers celle du glucose avec une redistribution des isoformes de la créatine-kinase, l'ensemble s'intégrant dans le programme génique fœtal. Malheureusement, la progression vers l'IC ne s'accompagne pas d'une expression suffisante des enzymes glycolytiques et d'autres altérations s'y associent : altération de la production mitochondriale d'ATP, diminution du rapport PCr/ATP, augmentation de la concentration en ADP, défaut d'apport énergétique au réticulum et en particulier à SERCA. Il se crée ainsi un cercle vicieux entre le déficit énergétique et l'altération du cycle cellulaire du Ca^{2+} doué d'un potentiel délétère majeur, en particulier lors de l'effort [28].

Au niveau du myocarde

Très schématiquement, le myocarde remodelé est constitué de myocytes plus gros, soit par épaississement dans le cas des surcharges barométriques, soit par allongement dans le cas de surcharges volumétriques [18], soit des deux à la fois. Pendant la phase d'hypertrophie compensée, leur degré de prolifération, qui est très faible, n'est pas supérieur à celui des cœurs normaux alors qu'une prolifération plus importante surviendrait lors de l'IC. Néanmoins, cette prolifération ne parvient pas à compenser la perte des myocytes par apoptose ou par nécrose. Lors du processus hypertrophique, une angiogenèse insuffisante est susceptible de créer des conditions d'hypoxie pour les myocytes les plus éloignés des capillaires. Il existe également une prolifération des cellules non musculaires et un remodelage de la matrice extracellulaire caractérisé par une fibrose interstitielle et périvasculaire favorisée par un déséquilibre entre les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMP) et leurs inhibiteurs (TIMP) [29]. La fibrose participe à une augmentation de la rigidité du myocarde qui contribue à l'augmentation de rigidité du VG.

Au niveau du ventricule

Les conséquences du remodelage pour la fonction VG diffèrent largement selon le type de remodelage. L'hypertrophie VG concentrique associée aux surcharges barométriques ou aux CMH (fig. 7.4, *cf.* fig. 7.1 et 7.2) est responsable d'une augmentation de la rigidité du VG (appréciée par la relation pression/volume), liée à l'épaississement de la paroi du VG, le plus souvent associée à une augmentation de la rigidité myocardique (appréciée par la relation contrainte/élongation). Ceci aboutit à une déviation en haut et à gauche de la relation pression/volume du VG (fig. 7.4) qui, en l'absence de dysfonction systolique

significative, ce qui peut être longtemps le cas dans ce type de remodelage, caractérise l'IC diastolique observée dans le cas type d'IC-FEP.

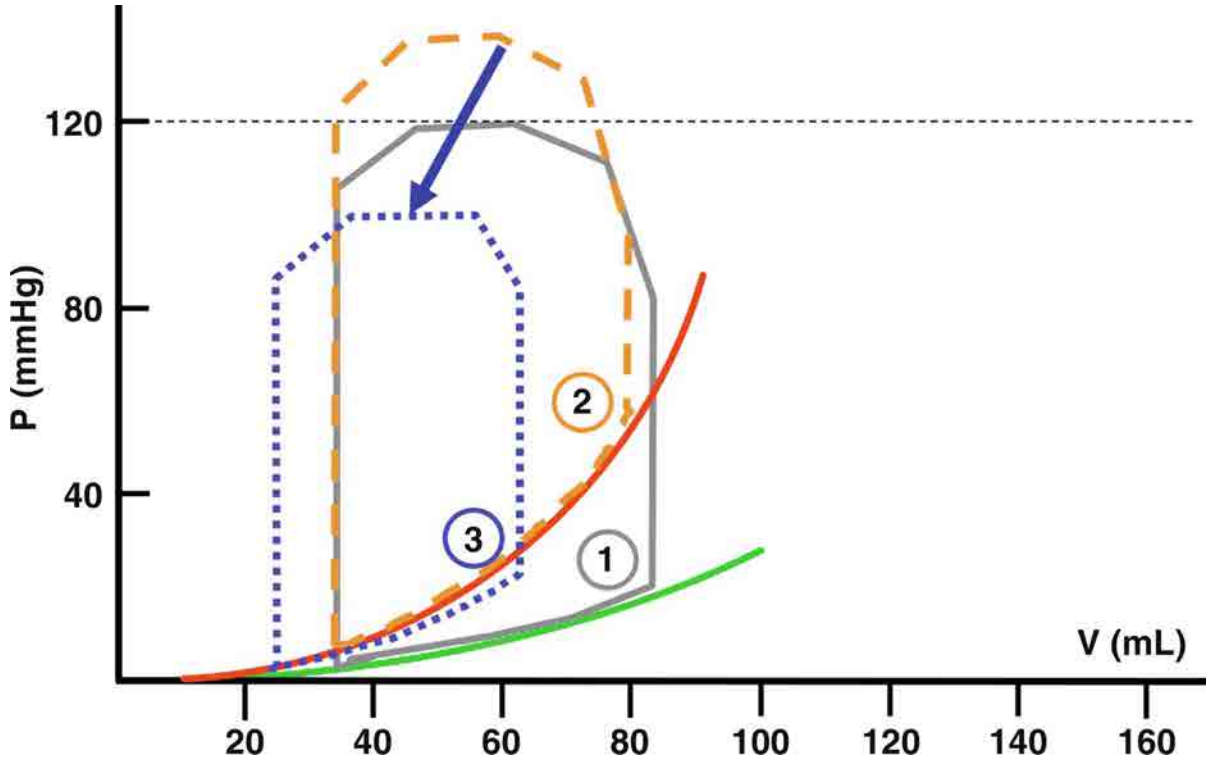


FIG. 7.4 Représentation schématique des boucles pression-volume dans l'insuffisance cardiaque diastolique.
La boucle ① représente le sujet normal. La boucle ② est celle d'un patient présentant une poussée d'IC diastolique majeure sur un ventricule gauche très rigide favorisée, par exemple, par une surcharge hydrosodée et une poussée d'hypertension artérielle. La boucle ③ est celle du même patient après déplétion hydrosodée et/ou traitement vasodilatateur.

Les conséquences fonctionnelles du remodelage expansif dépendent beaucoup de la pathologie causale. Les valvulopathies fuyantes qui entraînent une surcharge de débit que l'on peut rapprocher du remodelage du sportif entraînent une dilatation VG, associé à un remodelage myocardique et myocytaire initialement modéré [18]. C'est pourquoi elles sont longtemps bien tolérées, en tout cas tant que le VG n'est pas très dilaté. À l'opposé, les CMD, qu'elles aient une cause génétique identifiée ou non, subissent une sorte de « double peine » car, du fait de la dilatation du VG, s'ajoute au processus physiopathologique propre à l'anomalie moléculaire causale, une augmentation des contraintes diastoliques mais aussi systoliques qui accélèrent le remodelage cellulaire et moléculaire du myocarde et la survenue d'une dysfonction systolique majeure. Finalement, le VG dilaté, sphéricisé, à paroi insuffisamment épaissie par rapport à l'augmentation de son rayon, est potentiellement le point de convergence de toutes les cardiopathies soumises alors à un stress biomécanique majeur, encore majoré lors des poussées (fig. 7.5).

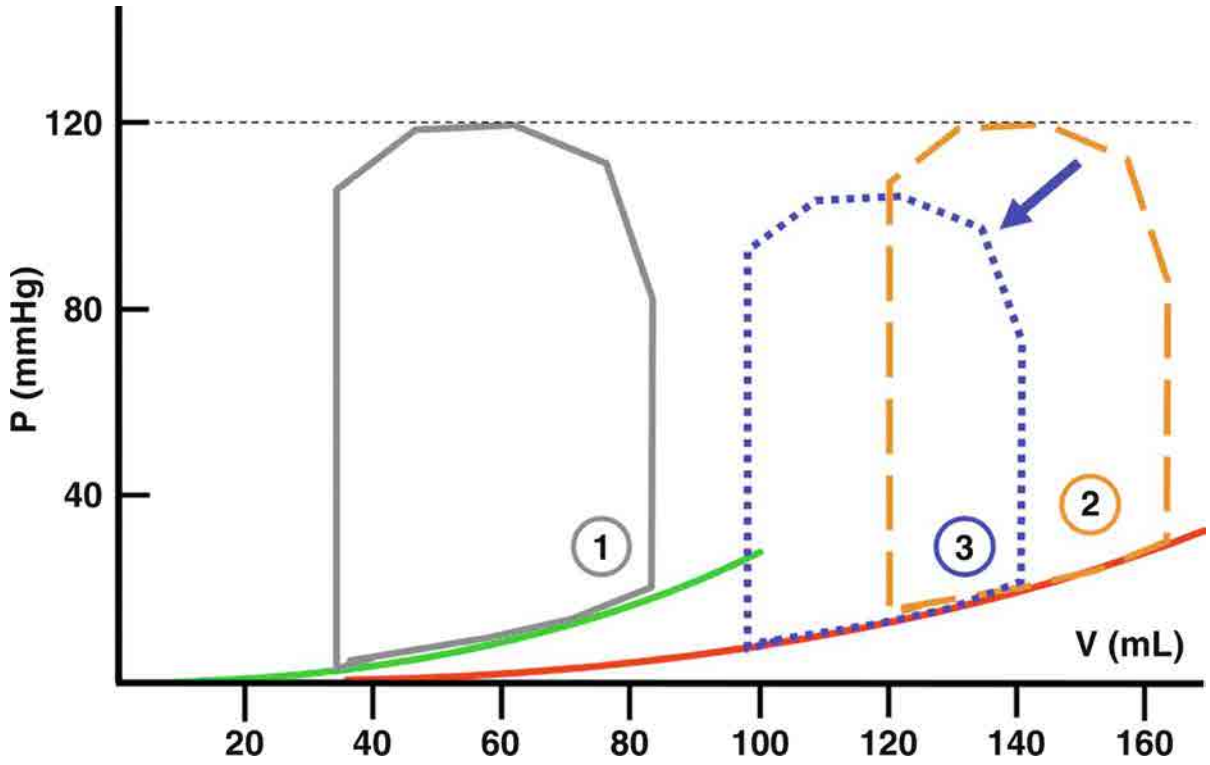


FIG. 7.5 Représentation schématique des boucles pression-volume dans l'insuffisance cardiaque systolique.
La boucle ① représente le sujet normal. La boucle ② est celle d'un patient présentant une poussée d'insuffisance cardiaque systolique sur un ventricule gauche très dilaté, favorisée par exemple par une surcharge hydrosodée. La boucle ③ est celle du même patient après déplétion hydrosodée et/ou traitement vasodilatateur.

Spécificités du remodelage de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

On connaît la diversité étiologique de l'IC-FEP qui se retrouve dans sa physiopathologie aux 3 niveaux d'organisation du VG. Il existe sans aucun doute une continuité physiopathologique entre IC-FER et IC-FEP, mais avec néanmoins des spécificités de cette dernière. On se limitera ici à la catégorie des patients hypertendus ayant présenté un épisode d'IC [30]. Le remodelage du VG de ces patients est caractérisé par une hypertrophie concentrique responsable d'une augmentation de sa rigidité qui déplace en haut et à gauche sa courbe de remplissage (fig. 7.5). Cette augmentation de rigidité du VG, du seul fait de l'augmentation de son épaisseur, est majorée par les modifications de la matrice extra-cellulaire avec une accumulation du collagène de type I et une modification du rapport des MMP/TIMP [29]. Au niveau des cardiomyocytes, il existe une modification du patron d'expression des isoformes de la titine au profit de l'isoforme rigide (N2B) et une diminution de sa phosphorylation du fait de la diminution des taux de GMPc qui concerne également les autres protéines du sarcomère, augmentant ainsi leur sensibilité au Ca^{2+}. Ceci altère la relaxation et donc la fonction diastolique, altération majorée lors de l'effort en raison d'un déficit en ATP. La restauration de taux normaux de GMPc intracellulaire est ainsi, au moins sur le plan théorique, un objectif thérapeutique important de cette forme d'IC. Il existe de nombreuses autres altérations (déficit chronotrope, déficit de vasodilatation et d'extraction périphérique de l'O_2 à l'exercice, etc.) [31].

Synthèse

C'est une évidence d'observation que, sauf dans le cas particulier de dégâts myocardiques majeurs comme l'infarctus étendu, la myocardite ou les valvulopathies aiguës, l'IC est le stade ultime d'un processus physiopathologique de longues durées. Néanmoins, les controverses persistent concernant notamment la signification de l'hypertrophie VG et la nécessité de l'inhiber [32, 33]. Elles résultent d'une mauvaise

interprétation de sa signification. Ce n'est pas l'hypertrophie VG en tant que telle, qui n'est qu'un marqueur intermédiaire, que les thérapeutiques doivent cibler, mais les initiateurs et les acteurs du remodelage délétère dans une démarche de prévention. C'est d'ailleurs ce que font les traitements prescrits à nos patients pour minimiser le stress biomécanique subi par les myocytes quelle que soit la phase du processus pathologique (aiguë, compensée, poussées, etc.). Reposant sur les mêmes principes, les recherches thérapeutiques actuelles visent à bloquer des acteurs clés du remodelage délétère (p. ex. CaMKII, Epac, etc.) ou à favoriser le remodelage bénéfique (blocage de la dégradation du GMPc par inhibition de phosphodiestérases, etc.) [34]. Dans le même esprit, la pratique régulière d'une activité physique d'un niveau significatif semble être en mesure de favoriser les voies du remodelage bénéfique.

Concepts neurohormonaux

Damien Logeart

L'activation neurohormonale est un des mécanismes clés de la physiopathologie de l'IC et elle sous-tend l'essentiel du traitement médicamenteux actuel [35]. Ceci est particulièrement vrai dans l'IC-FER. Dans l'IC-FEP, les données sont plus disparates sur l'activation neurohormonale mais celle-ci y joue aussi un rôle important. C'est la réduction du débit et/ou de pression générée par le cœur qui provoque une activation du système sympathique *via* une baisse de stimulation des barorécepteurs situés dans la crosse aortique et les carotides, puis une activation du système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA). L'activation coordonnée de ces systèmes majeurs aide initialement au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire par l'augmentation de la contractilité cardiaque, la vasoconstriction et la rétention hydrosodée [36]. Le problème est que cette activation est délétère à moyen et long terme en contribuant notamment à la progression du remodelage ventriculaire et à la rétention hydrosodée [37]. Les concentrations sanguines des différents acteurs de ces systèmes hormonaux augmentent dans l'IC chronique et ont une forte valeur pronostique.

Le concept neurohormonal dans l'IC chronique a été formalisé par Packer en 1992 [38]. Deux types d'arguments démontrent que cette activation neurohormonale est bien plus qu'un simple marqueur biologique de la sévérité des patients : d'une part, l'imprégnation expérimentale du tissu cardiovasculaire par ces hormones (aux concentrations observées dans l'IC) a des effets délétères et d'autre part, l'inhibition pharmacologique de ces systèmes chez l'homme est bénéfique. Le terme « neurohormone » est lié au fait que plusieurs de ces peptides sont produits par des systèmes neuroendocrines et agissent à distance. On sait maintenant que ces peptides sont également synthétisés au sein du myocarde et agissent de façon paracrine ou autocrine.

Système nerveux sympathique

Il est le premier à être activé en cas de baisse de débit et/ou de pression artérielle *via* une atténuation du baroréflexe [39, 40]. Au cours de l'IC chronique, il existe une désensibilisation progressive des barorécepteurs. L'augmentation du tonus sympathique est aussi liée à la hausse de sensibilité des chémorécepteurs à l'hypoxie et l'hypercapnie. Cette activation du système sympathique accroît le relargage neuronal de noradrénaline dans les synapses postganglionnaires du tissu cardiovasculaire mais également au niveau de rein et du cerveau. L'adrénaline est libérée par la glande surrénale et est donc uniquement circulante. Les récepteurs de la noradrénaline sont les récepteurs bêta (bêta1 pour 75-80 % et bêta2 pour 20-25 %) au niveau cardiaque et alpha-1 au niveau vasculaire. Ils sont couplés aux protéines G et à l'adénylate-cyclase, augmentant ainsi la phosphorylation/activation intracellulaire des mouvements calciques et de l'appareil contractile. La résultante initiale de leur activation est une augmentation de la contractilité, de la fréquence cardiaque, une vasoconstriction artérielle avec redistribution sanguine au détriment du rein, des muscles squelettiques et du tube digestif, une augmentation du tonus veineux, une stimulation de la sécrétion de rénine et une accentuation de la rétention hydrosodée.

À terme, cette activation chronique des voies de signalisation adrénergiques induit des modifications moléculaires, cellulaires et tissulaires profondes. La densité des récepteurs bêta1 diminue au profit des récepteurs bêta2 et l'activation des kinases des récepteurs bêta (bêtaARK) les découple de la protéine G. Par ailleurs, cette stimulation sympathique induit une réexpression d'un phénotype cardiomyocytaire fœtal, une hypertrophie des cardiomyocytes, des phénomènes de nécrose et d'apoptose, une activation des myofibroblastes et de la synthèse de collagène, des arythmies, etc. Ces effets délétères ont un rôle majeur dans le cercle vicieux de la physiopathologie de l'IC, ce qui explique le bénéfice clinique de leur atténuation pharmacologique par les bêtabloquants.

Système rénine – angiotensine – aldostérone

L'activation de ce système débute par l'augmentation de la synthèse rénale de rénine dans la macula densa, médiée par la baisse de perfusion rénale et la stimulation sympathique. Ceci résulte dans une augmentation de la synthèse d'angiotensine 2 et de l'activation de ses récepteurs. Au niveau rénal, l'angiotensine 2 induit immédiatement une vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule, préservant ainsi un certain niveau de fraction de filtration. Le principal récepteur à l'angiotensine 2 au niveau cardiovasculaire et rénal est le récepteur de type 1 (AT1R). L'expression de ce récepteur augmente en cas de pathologie cardiaque. Son activation induit une augmentation de contractilité et une vasoconstriction *via* un couplage avec une protéine Gq et la voie inositol triphosphate (IP3). Au niveau rénal, elle induit une réabsorption de sodium au niveau du tubule proximal et un relargage d'aldostérone au niveau juxtaglomérulaire. Comme pour les catécholamines, l'activation du récepteur AT1R a des effets hypertrophiants et fibrosants *via* l'activation de la voie des kinases MAP (MAPK) et du TGF-β.

L'angiotensine 2 se clive aussi en peptides de petite taille comme l'angiotensine 1-7, l'angiotensine 3 et 4 sous l'effet de l'enzyme de conversion de type 2, des aminopeptidases et endopeptidases neutres [41]. L'importance physiopathologique de ces petits peptides dans l'IC n'est pas complètement connue mais par exemple, l'angiotensine 1-7 a des effets contraires à ceux de l'angiotensine 2 et pourrait ainsi constituer une cible pharmacologique.

L'aldostérone active l'échangeur sodium/potassium au niveau du tubule distal et induit une réabsorption de sodium (et une perte de potassium). Au niveau du tissu cardiovasculaire, l'aldostérone se fixe sur son récepteur membranaire, permettant son internalisation et son transport au niveau nucléaire où ils agissent comme activateur de la transcription. Cette interaction génique résulte alors dans l'activation des fibroblastes en myofibroblastes avec synthèse accrue de collagène *via* le TGF-β. Le tissu cardiovasculaire contient aussi de l'aldostérone-synthase qui produit localement de l'aldostérone agissant de façon auto/paracrine. Cette production s'accroît de façon considérable dans le contexte du post-infarctus et de l'IC.

Ces effets délétères à terme liés à l'activation du SRAA expliquent le bénéfice de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2 de type 1 (ARA2) et des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM). Malgré le blocage de l'angiotensine 2 (de la synthèse par un IEC ou des récepteurs par un ARA2), le taux sanguin d'aldostérone réaugmente parfois (« échappement de l'aldostérone »), d'où l'importance de son blocage spécifique.

Systèmes arginine – vasopressine et endothéline

Les taux sanguins de vasopressine augmentent de façon importante dans l'IC sévère avec une corrélation avec l'hyponatrémie observée chez ces patients [42]. Ce relargage cérébral inapproprié de vasopressine (ou relargage non osmotique, c'est-à-dire non lié à l'augmentation de l'osmolarité) provoque une réabsorption accrue d'eau *via* les récepteurs à la vasopressine de type V2 au niveau du tubule collecteur du rein, mais également une vasoconstriction accrue *via* les récepteurs V1. La vasopressine stimule aussi la production d'endothéline.

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur artériel physiologique. Sa source principale de sécrétion est l'endothélium à partir duquel elle agit en parallèle du NO sur la régulation paracrine du tonus vasomoteur des cellules musculaires lisses, *via* les récepteurs de type A. Elle induit aussi une hypertrophie et une fibrose du tissu vasculaire. Elle agit au niveau rénal et cérébral *via* des récepteurs de type B. L'activation de sa synthèse au cours de l'IC est un puissant marqueur pronostique. Néanmoins, et contrairement à d'autres systèmes hormonaux, l'inhibition pharmacologique de ses récepteurs n'a pas montré à ce jour de bénéfice clinique dans l'IC, suggérant une compréhension encore parcellaire de ses différents rôles.

Système des peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques forment une famille de plusieurs peptides ayant une grande homologie de structure. Les peptides natriurétiques de type A (ANP) et de type B (BNP) sont produits par le cœur et libérés dans la circulation lors de l'étirement des myocytes, donc typiquement en cas d'IC où les taux sanguins de ces peptides augmentent. Le peptide de type C est produit de façon plus ubiquitaire, par les vaisseaux notamment, dans lesquels il a une action paracrine. L'urodilatine, de structure très proche de l'ANP, est produite par les cellules épithéliales rénales. Les effets les plus connus sont ceux de l'ANP et du BNP et sont vasodilatateurs et natriurétiques, donc bénéfiques au cours de l'IC. Ces effets sont médiés par le récepteur membranaire NPRA ou NPR1 (*Natriuretic Peptide Receptor*) qui possède une activité guanylate-cyclase. Au niveau des vaisseaux, l'effet vasodilatateur est dû à l'augmentation du GMPc et, au niveau

rénal, la réabsorption de sodium est inhibée au niveau de l'échangeur tubulaire Na^+/H^+ et du cotransporteur Na^+/Cl^-. Les peptides natriurétiques ont également des effets trophiques bénéfiques (antihypertrophiant et antifibrosant) et métaboliques (lipolyse), en partie par le biais d'un effet inhibiteur du GMPc sur le SRAA intramyocardique. Malgré des taux élevés de peptides natriurétiques circulants, les effets de ces derniers sont insuffisants pour juguler la rétention hydrosodée, la vasoconstriction ou le remodelage observés dans l'IC [43]. Le métabolisme de ces peptides passe par leur internalisation *via* un récepteur de clairance (NPRC) au niveau endothélial et par une dégradation par une endopeptidase neutre. L'inhibition de cette dernière a récemment démontré un bénéfice clinique additionnel au blocage pharmacologique des SRAA et sympathique [44].

Autres systèmes hormonaux endothéliaux aux effets « vasodilatateurs »

La bradykinine est un petit peptide sécrété par les vaisseaux et l'épithélium respiratoire, ayant un effet paracrine vasodilatateur puissant *via* des récepteurs endothéliaux spécifiques B2 [42]. Difficilement dosable, sa régulation dans l'IC est mal documentée. Il est dégradé par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'aminopeptidase P et une endopeptidase neutre, pouvant ainsi expliquer une partie de l'effet vasodilatateur des IEC. Il augmente aussi la perméabilité vasculaire à l'origine d'angio-œdème en cas d'élévation massive de ses taux.

L'adrénomédulline est un peptide principalement synthétisé par l'endothélium, de façon proportionnelle à la sévérité de l'IC, qui a également des effets vasodilatateurs et natriurétiques et des effets trophiques tissulaires bénéfiques.

La stimulation neurohormonale implique ainsi de multiples voies aux effets antagonistes, interagissant et s'autorégulant, dont l'équilibre se rompt progressivement au cours de l'IC, induisant un remodelage délétère du tissu cardiovasculaire et une rétention hydrosodée (fig. 7.6). Ces divers systèmes hormonaux sont autant de cibles pharmacologiques établies ou potentielles.

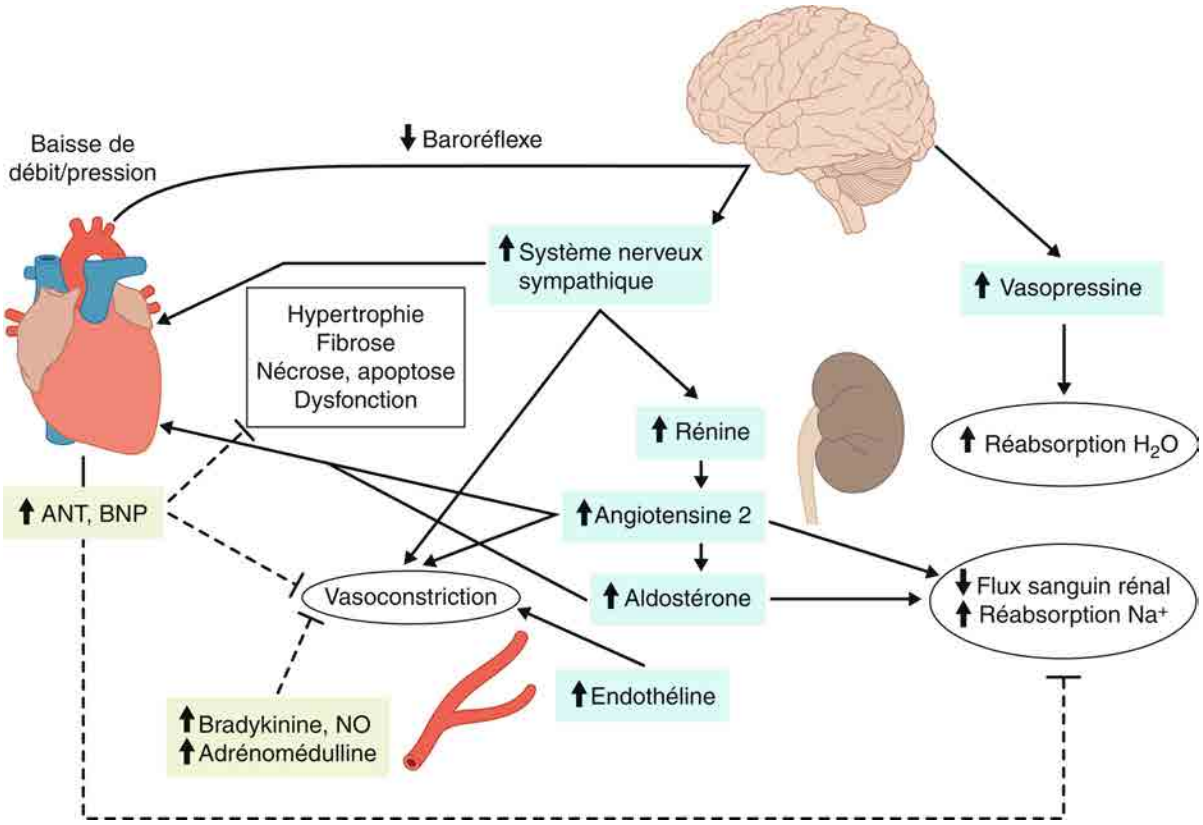


FIG. 7.6 Schématisation de l'activation neurohormonale dans l'insuffisance cardiaque.
ANP : *Atrial Natriuretic Peptide* ; BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; NO : monoxyde d'azote. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Capacité d'exercice et circulation périphérique

Gérald Roul, Jean-Jacques von Hunolstein

L'IC chronique est un syndrome dont l'une des composantes cardinales est la fatigue. Cette fatigue contribue peu ou prou à la réduction de la capacité d'exercice et à l'altération de la qualité de vie des patients. La dysfonction cardiaque a longtemps été considérée comme l'explication principale, sinon exclusive, de la réduction de la capacité d'exercice. L'incapacité du cœur à satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme favoriserait ainsi l'accumulation de produits issus du métabolisme anaérobie au niveau musculaire expliquant la fatigue. La dyspnée serait quant à elle secondaire à l'augmentation des pressions de remplissage [45]. Cette hypothèse a cependant été contestée depuis de nombreuses années, notamment par la faiblesse de la relation entre hémodynamique centrale et capacité d'effort [45, 46]. Si la dysfonction cardiaque demeure un déterminant indiscutable de la réduction de la capacité d'exercice, elle ne peut la résumer. En effet, la capacité d'exercice n'est pas restaurée immédiatement par la normalisation du débit cardiaque après transplantation cardiaque et le réentraînement à l'effort améliore la capacité d'exercice des patients souffrant d'IC sans modification concomitante du débit cardiaque à l'effort [47].

L'activité physique sollicite la fonction première du système cardiovasculaire : l'apport en oxygène et l'élimination du dioxyde de carbone au niveau des tissus de l'organisme. Ainsi, la détermination de la réponse physiologique par la mesure directe de la ventilation et des échanges gazeux lors d'un effort graduel constitue un reflet fiable de la fonction cardiovasculaire [46, 48] et une référence prise en compte par les agences de régulation pour les essais dédiés à l'IC. Le cœur, les poumons, le sang, la vascularisation et le tissu musculaire dialoguent de façon complexe pour permettre l'interaction avec l'environnement, interaction qui est compromise en cas d'IC (fig. 7.7). On conçoit donc que de nombreux mécanismes sont impliqués dans la réduction de la capacité d'exercice chez l'IC et ce, quelle que soit la FEVG [49].

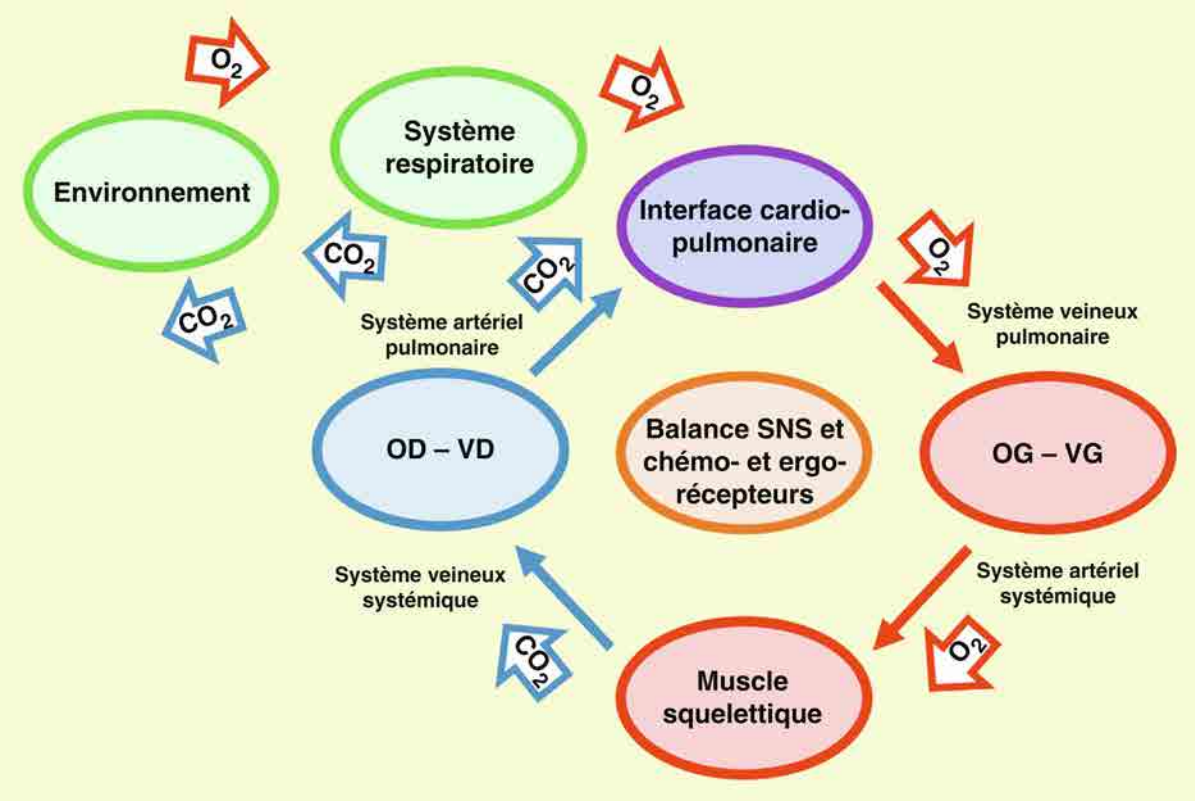


FIG. 7.7 Modèle intégré des différents acteurs impliqués dans les échanges gazeux de l'air atmosphérique aux muscles squelettiques.
CO_2 : dioxyde de carbone ; O_2 : oxygène ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; SNS : système nerveux sympathique ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. D'après [48].

Les facteurs périphériques, tels le muscle squelettique et l'interface vaisseau – muscle squelettique, contribuent clairement à la réduction de la capacité d'exercice.

Masse musculaire et atrophie

De nombreux patients souffrant d'IC chronique ont une réduction de leur masse musculaire. Cette atrophie musculaire reflète bien leur déficit fonctionnel caractérisé par une moindre production de force en valeur absolue. Chez les mammifères, la masse musculaire dépend de l'équilibre entre synthèse et dégradation protéique. L'altération de cet équilibre s'associe à un gain ou à une perte de masse musculaire. Le maintien de la masse musculaire requiert donc un contrôle précis des diverses voies de signalisation moléculaires. L'atrophie musculaire contribue directement à la réduction de l'activité physique et de la qualité de vie chez l'IC [50].

Outre l'atrophie musculaire, des changements secondaires intéressent les protéines contractiles et contribuent à dégrader la contraction musculaire (fig. 7.8). L'atrophie musculaire est dépendante essentiellement du système ubiquitine – protéasome, de l'autophagie et de la voie de signalisation dépendant de la myostatine. Dans le système ubiquitine – protéasome, 3 groupes d'enzymes (E1, E2, E3) contrôlent la dégradation protéique. E3 (*ubiquitine ligases*) semble constituer une étape limitante. Parmi les différentes ligases connues, MuRF1 (*Muscle Ring Finger 1*) et atrogine 1 (*Muscle Atrophy F-box* ou MAFbx) sont les plus exprimées dans les modèles expérimentaux et donc considérées comme des marqueurs importants d'atrophie musculaire [51].

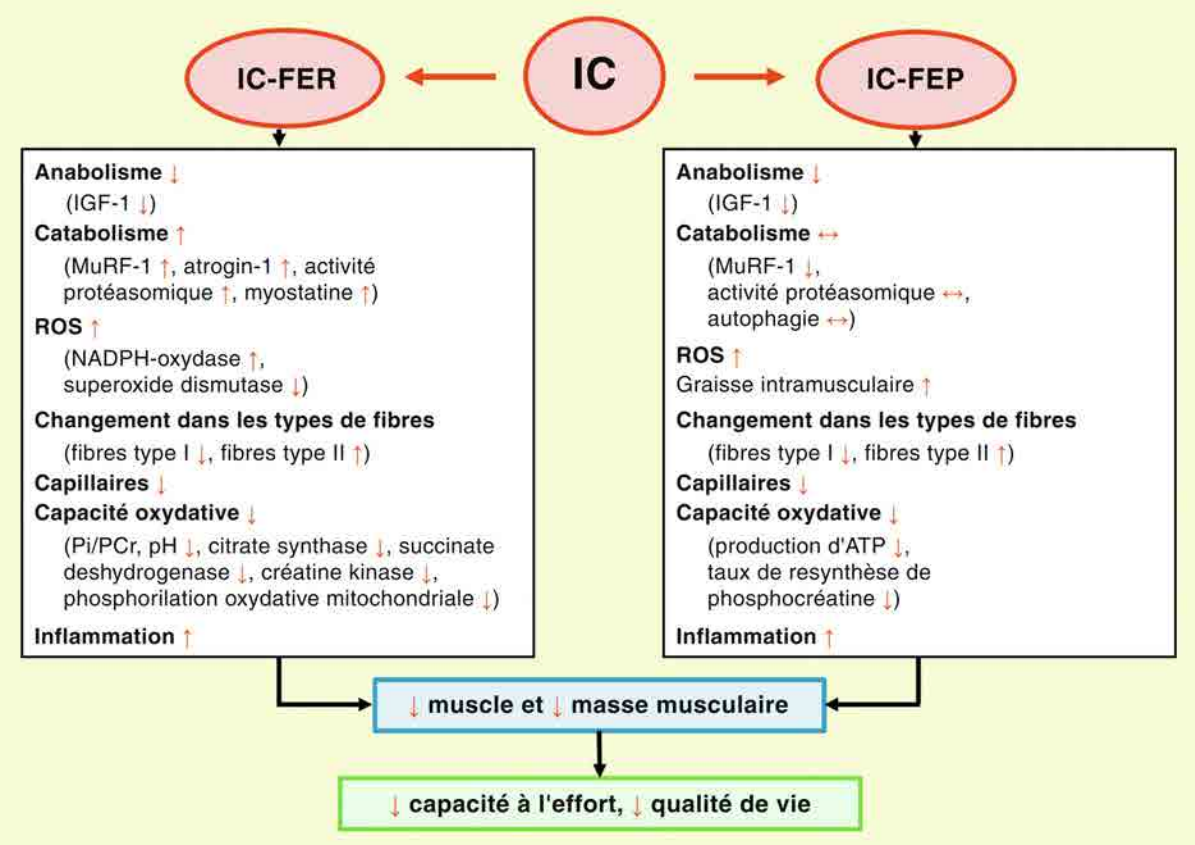


FIG. 7.8 Résumé des modifications moléculaires survenant au niveau du muscle squelettique dans l'IC-FER et l'IC-FEP.
Toutes ces modifications moléculaires aboutissent à réduire la masse musculaire et in fine à réduire la capacité d'effort et la qualité de vie.
ATP : adénosine triphosphate ; IC : insuffisance cardiaque ; IC-FEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; IC-FER : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor 1* ; MuRF-1 : *Muscle Ring Finger protein* ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène ; PCr : phosphocréatine ; Pi : phosphate inorganique ; ROS : formes réactives de l'oxygène pour *Reactive Oxygen Species*. D'après [51].

La myostatine, membre de la famille de TGF-β, contrôle la masse musculaire en modulant sa croissance et sa différentiation. L'expression de myostatine serait un autre marqueur d'atrophie [52]. À côté de l'activation de facteurs cataboliques, une moindre expression de facteurs anaboliques contribue à la perte musculaire. IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) est l'un des plus puissants facteurs anaboliques dans le muscle squelettique. Il régule positivement la masse musculaire et est associé à une hypertrophie musculaire et à l'augmentation de la force de contraction [53].

L'atrophie musculaire est bien établie dans l'IC-FER. Dans l'étude SICA-HF, la prévalence de l'atrophie musculaire était d'environ 20 % comparativement à des sujets contrôles. Ces patients avaient une forme plus sévère d'IC [54]. Le pronostic péjoratif de l'atrophie musculaire progressive conduisant à la cachexie dans l'IC est établi [50]. Les analyses de tissus obtenus chez des patients ou dans des modèles animaux ont permis d'identifier divers systèmes moléculaires importants, qui promeuvent l'atrophie musculaire dans l'IC-FER : l'inflammation, le déséquilibre entre anabolisme et catabolisme, le stress oxydant [50, 55]. Concernant le système ubiquitine – protéasome, la plupart des données sont en faveur de son implication mais les données disponibles ne sont pas univoques [51]. L'expression locale d'IGF-1 est corrélée à la surface de section musculaire, chez des sujets sains et des patients souffrant d'IC-FER. Une moindre expression musculaire d'IGF-1 semble aussi favorisée par l'inflammation [56]. Une surexpression de la myostatine a également été observée dans l'IC-FER. Cette surexpression pourrait être induite par TNF-α *via* une MAPK impliquant le facteur nucléaire κ B.

Dans l'IC-FEP, si la masse musculaire totale ne diffère pas de celle de sujets contrôles appariés, le pourcentage de masse maigre est significativement réduit. Ceci suppose l'incorporation de tissu gras ou une rétention de fluide afin de compenser la perte de masse musculaire. L'augmentation de graisse est

apparemment bien documentée [51]. En revanche, les modifications moléculaires en cause sont beaucoup moins étudiées, notamment chez l'humain. L'atrophie musculaire existe dans les 2 formes d'IC mais est plus sévère dans l'IC-FER. Dans l'IC-FEP, la masse musculaire totale est apparemment normale mais l'infiltration graisseuse est plus prononcée.

Type de fibres musculaires et densité capillaire

Le muscle squelettique est composé de 2 types de fibres : les fibres de type I à réponse lente ou muscle rouge, avec un réseau capillaire dense, riches en mitochondries et résistantes à la fatigue, et les fibres de type II (avec leurs 3 sous-types IIa, IIX et IIb). Ces sous-types varient en termes de vitesse contractile et de force générée, et se fatiguent plus vite que les fibres de type I. Ainsi, la modification de composition de fibres musculaires aura un impact considérable sur la contraction et la fatigabilité. Les données disponibles suggèrent que l'IC, quel qu'en soit le type, s'associe à une réduction des fibres de type I et à une réduction du ratio entre densité capillaire et nombre de fibres, modifications qui contribuent probablement à l'intolérance à l'effort. Ces modifications n'intéressent pas les muscles respiratoires. Une des explications avancées est le rôle de l'entraînement physique régulier lié à l'augmentation du travail et de la fréquence respiratoire dans l'IC [51].

Capacités oxydatives et mitochondries

Les mitochondries jouent un rôle clé dans la production énergétique chez les eucaryotes. Toute détérioration, fonctionnelle ou quantitative à ce niveau, impacte la performance musculaire. Cette dégradation est documentée dans l'IC-FER. Peu d'informations sont disponibles en cas d'IC-FEP. Dans l'ensemble, l'IC, quel qu'en soit le phénotype, s'associe à une déplétion rapide en ATP, à une baisse de la synthèse de phosphocréatine et de la capacité d'oxydation des mitochondries. Ces perturbations du métabolisme énergétique pourraient contribuer à l'intolérance à l'effort et à la fatigue avec une ampleur mal établie [51].

Inflammation

L'IC est fréquemment associée à une inflammation. Cet état inflammatoire pourrait contribuer à endommager le système cardiovasculaire et à son dysfonctionnement mais également le muscle squelettique. Elle existe dans les différentes formes d'IC. Le rôle pronostique de l'inflammation a été suggéré. L'origine de ces cytokines pro-inflammatoires est discutée : production et sécrétion par les cellules mononucléées circulantes endommagées ou œdème de la paroi intestinale responsable d'une initiation de l'inflammation par les endotoxines [51, 57].

Étiologies

Causes, facteurs déclenchants, insuffisance cardiaque à débit élevé

François Delahaye

L'IC est l'aboutissant de presque toutes les maladies cardiaques. Il est fondamental d'identifier la cause de l'IC car il peut y avoir un traitement étiologique (correction d'une hypertension artérielle, réparation d'une cardiopathie congénitale, chirurgie valvulaire, revascularisation coronarienne, etc.).

Lors d'une poussée d'IC, il est très important de rechercher un facteur déclenchant, que l'on trouve dans deux tiers des cas lorsque la recherche est soigneuse. Cette recherche est importante pour deux raisons :

- parfois, la poussée d'IC ne peut être bien jugulée que s'il y a un traitement spécifique du facteur déclenchant (par exemple, hyperthyroïdie) ;
- plusieurs facteurs déclenchants sont évitables (par exemple, non-observance du traitement médicamenteux ou des mesures hygiénodiététiques).

Causes

Causes de l'insuffisance ventriculaire gauche

Parmi les causes les plus fréquentes, on peut citer :

- l'hypertension artérielle ;
- l'athérosclérose coronarienne :
  - insuffisance VG (IVG) passagère de la crise d'angine de poitrine (généralement infraclinique),
  - IVG de l'infarctus du myocarde,
  - IVG des cardiopathies ischémiques évoluées : l'IVG témoigne souvent d'une atteinte coronarienne pluritronculaire,
  - IVG apparemment primitive : il est très rare qu'une insuffisance coronarienne se manifeste d'emblée par une IVG, sans aucune manifestation douloureuse révélatrice de la coronaropathie : cette authentique « cardiomyopathie ischémique » évolue comme une cardiomyopathie dilatée (CMD) primitive ;
- les atteintes valvulaires :
  - le rétrécissement mitral, bien évidemment, protège le VG : il n'y a pas d'IVG *stricto sensu* dans le rétrécissement mitral mais le retentissement du barrage mitral sur la circulation pulmonaire se traduit par des manifestations identiques à celles de l'IVG,
  - l'insuffisance mitrale n'entraîne d'IVG que lorsque le débit de la régurgitation est important ou lorsque la fuite est d'installation ou d'aggravation brutale, cas notamment des ruptures de cordages, des perforations valvulaires de l'endocardite infectieuse, des insuffisances mitrales dystrophiques,
  - l'IVG du rétrécissement aortique est d'apparition tardive, accompagnée souvent de crises d'angine de poitrine ou de syncopes d'effort,
  - l'insuffisance aortique entraîne une IVG aiguë lorsque la régurgitation est importante et de création brutale (endocardite infectieuse, dissection aortique) ; dans l'insuffisance aortique chronique, la dysfonction du VG est longtemps asymptomatique ;
- les CMD primitives : cause importante d'IVG ;
- la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) obstructive ;
- les cardiomyopathies toxiques (alcool, anthracyclines) ou carentielles (avitaminose B1 ou béribéri) ;
- les myocardites :
  - myocardites virales ;
  - maladie de Chagas,
  - fréquente en Amérique du Sud ;
  - myocardites du rhumatisme articulaire aigu, encore fréquent dans les pays en voie de développement ; ce sont le plus souvent des pancardites ou des endomyocardites, d'évolution grave ;
- les cardiopathies de surcharge, par infiltration pariétale, de l'hémochromatose et de l'amylose ;
- certaines cardiopathies congénitales vieillies non corrigées ;
- la cardiopathie du post-partum (rarissime en l'absence de déficits nutritionnels, à ne pas confondre avec la révélation, à l'occasion de la grossesse, d'une atteinte myocardique préexistante).

Causes de l'insuffisance ventriculaire droite

Il s'agit surtout de l'IVG, par le jeu de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) passive, menant à la défaillance du ventricule droit (VD).

Les autres causes sont :

- le rétrécissement mitral, à un stade très évolué, et par le même mécanisme ;
- les affections pulmonaires chroniques génératrices d'HTAP :

– bronchopneumopathies chroniques obstructives (bronchite chronique, asthme, bronchoemphysème),
– insuffisances respiratoires restrictives (cyphoscoliose, traumatisme thoracique, syndrome de Pickwick, etc.),
– fibroses pulmonaires diffuses,
– oblitérations thromboemboliques artérielles pulmonaires,
– hypertension artérielle pulmonaire primitive ;

- les embolies pulmonaires massives ;
- certaines cardiopathies congénitales ;
- les valvulopathies du cœur droit (insuffisance tricuspidienne traumatique, cardiopathie carcinoïde, endocardite infectieuse du cœur droit).

Facteurs déclenchants

L'IC peut être précipitée ou déclenchée par de nombreux facteurs, dont les principaux figurent dans l'encadré 7.1.

Encadré 7.1

Facteurs déclenchants potentiels d'une poussée d'insuffisance cardiaque

- Non-respect des restrictions alimentaires (sel, liquides) ou du traitement médicamenteux
- Efforts physiques, stress émotionnel prolongé, changements climatiques importants
- Tachyarythmie (fibrillation atriale, bradyarythmie, tachycardie ventriculaire, etc.)
- Trouble de conduction avec bradycardie importante
- Ischémie myocardique (infarctus du myocarde, angor instable, ischémie silencieuse)
- Poussée hypertensive
- Infection (pneumonie, endocardite infectieuse, sepsis, etc.)
- Consommation d'alcool et de drogues
- Médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes, substances à effet inotrope négatif, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, antiarythmiques, anesthésiques, chimiothérapies cardiotoxiques, etc.)
- Exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive
- Embolie pulmonaire
- Développement ou aggravation d'une insuffisance rénale
- Intervention chirurgicale et complications périopératoires
- Hyperactivité sympathique, cardiomyopathie due au stress
- Perturbations métaboliques/hormonales (dysfonction thyroïdienne, acidocétose diabétique, dysfonction surrénalienne, troubles liés à la grossesse et à l'accouchement, etc.)
- Accident vasculaire cérébral
- Cause mécanique aiguë : rupture myocardique compliquant un syndrome coronarien aigu (rupture de la paroi libre du cœur, communication interventriculaire, insuffisance mitrale aiguë), traumatisme thoracique ou intervention cardiaque, incompétence valvulaire native ou prothétique aiguë suite à une endocardite infectieuse, une dissection aortique ou une thrombose
- État entraînant un hyperdébit (*cf.* encadré 7.2)

Insuffisance cardiaque à débit élevé

Ces états (encadré 7.2) sont rarement responsables, par eux-mêmes, d'une IC, mais leur développement chez un patient IC entraîne souvent une aggravation de cette IC.

Encadré 7.2

Causes d'insuffisance cardiaque à débit élevé

- Grossesse
- Anémie
- Fistules artérioveineuses acquises (traumatiques, iatrogènes, infectieuses, chirurgicales [hémodialyse], athéroscléreuses, malignes)
- Fistules artérioveineuses congénitales (hémangiome, maladie de Rendu-Osler, hémangioendothéliome hépatique)
- Thyrotoxicose
- Béribéri
- Maladie osseuse de Paget
- Fibrodysplasie
- Myélome multiple
- Polycythémie essentielle
- Syndrome carcinoïde
- Acromégalie

Particularités des cardiomyopathies

Albert Hagège

Les CMD et CMH se manifestent le plus fréquemment par des symptômes d'IC et présentent certaines spécificités dont les principales sont la possibilité de réversibilité des anomalies structurelles responsables des symptômes d'IC et la nécessité d'une enquête familiale.

Cardiomyopathies dilatées

Les CMD, définies par la présence d'une dilatation avec dysfonction contractile du VG, ont une origine génétique dans 20-35 % des cas. Mais les causes acquises sont fréquentes, incluant les myocardites, le post-partum, l'exposition à l'alcool, à des drogues (cocaïne, amphétamines, etc.) ou des toxiques (antinéoplasiques, etc.), et des anomalies auto-immunes, métaboliques ou endocriniennes [58]. Les formes familiales nécessitent une enquête clinique, échographique et génétique chez les apparentés du 1er degré ; 10 % des apparentés avec anomalies échographiques mineures développeront une CMD dans les 5 ans qui suivent [58]. Si le traitement est celui de l'IC-FER, il y a des traitements spécifiques à de nombreuses étiologies (sevrage alcoolique, traitement de la maladie causale, etc.).

Cardiomyopathies hypertrophiques

Une mutation sarcomérique est identifiée dans environ 50 % des CMH, mais l'enquête familiale est la règle à partir de 10 ans (clinique, imagerie, génétique éventuellement). L'IC de la CMH, qui se manifeste essentiellement par de la dyspnée d'effort, présente plusieurs particularités : jeunes adultes dans la moitié des cas, FEVG préservée le plus souvent, signes congestifs fréquemment absents, hospitalisations rares pour poussées d'IC nécessitant la mise sous diurétique, mortalité liée à l'IC faible. La majorité (90 %) des patients symptomatiques ont une obstruction de repos et/ou d'effort et sont susceptibles de bénéficier de traitements spécifiques de l'obstruction.

Insuffisance cardiaque et fraction d'éjection ventriculaire gauche

L'IC-FEP est liée à l'obstruction sous-aortique (et à son importance) due au mouvement systolique antérieur de la valve mitrale et à la dysfonction diastolique liée à l'hypertrophie VG. L'obstruction entraîne élévation des pressions de remplissage ventriculaire, fuite mitrale et HTAP ; 1/3 des patients ne sont obstructifs ni au repos, ni à l'effort, 1/3 des patients ne présentent qu'une obstruction d'effort et 1/3 une obstruction de repos et d'effort.

L'IC est rarement due à une altération de la fonction pompe, définie pour les CMH par une FEVG inférieure ou égale à 50 %. Les formes les plus évoluées associent fibrillation atriale, dilatation atriale gauche, amincissement pariétal, régression ou disparition de l'obstruction, et altération progressive de la FEVG ; la mortalité est élevée (34 % à 3 ans), notamment par mort subite (10 % par an) [59]. L'étendue du rehaussement tardif en IRM gadolinium prédit l'évolution vers ces formes et est corrélée à l'altération de la FEVG [60].

Symptômes et obstruction

À 10 ans, près de 40 % des patients avec CMH obstructive progressent vers l'IC sévère [61, 62] ; cette évolution est moins fréquente en cas d'obstruction d'effort uniquement, et plus rare dans les formes non obstructives, avec des incidences annuelles de 7,4, 3,2 et 1.6 % respectivement [63]. L'évolution vers les stades NYHA III/IV est aussi plus fréquente avec l'importance de l'obstruction et la présence d'un anévrisme apical VG ou d'une fibrillation atriale (FA), surtout chez l'adulte avant 50 ans [64].

Pronostic et traitements

Si la mortalité annuelle par IC avancée dans la CMH est de 1 % dans les études historiques, les traitements modernes, dont la transplantation cardiaque, l'ont abaissé à 0,23 %, un taux similaire à celui de la mort subite [65].

En effet, l'IC est potentiellement réversible avec les traitements de l'obstruction, médicaux (bêtabloquants, vérapamil, disopyramide) ou invasifs (alcoolisation, myomectomie septale). Ainsi, après myomectomie, au prix d'une mortalité opératoire inférieure à 1 % dans les centres expérimentés, l'abolition du gradient est la règle avec plus de 90 % de patients en classe NYHA I-II [66].

En l'absence d'obstruction, la transplantation cardiaque doit être considérée chez les patients NHYA III-IV ; cela a été le cas (transplantation faite ou en attente) chez 46 (2,2 %) patients non obstructifs (20 à FEVG normale, certains avec VO_2 non effondrée) parmi 2 100 patients d'une cohorte récente [67].

Bilan génétique

Philippe Charron

L'évolution des connaissances des bases génétiques de l'IC représente l'un des progrès les plus marquants de ces 15 dernières années dans la compréhension des étiologies de l'IC. Au-delà des facteurs génétiques de susceptibilité mis en évidence dans les formes multifactorielles *via* des études cas-témoins « génome entier » (GWAS pour *Genome-Wide Association Study*), ce sont les connaissances des formes mendéliennes de cardiomyopathies, et au premier chef la CMD, associées au développement du séquençage haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*), qui ont radicalement modifié les pratiques et les recommandations de prise en charge familiale et génétique.

Ce chapitre traite de la CMD (*cf.* chapitre 8 pour les autres cardiomyopathies).

Gènes impliqués

La maladie est génétiquement hétérogène et des mutations responsables de CMD ont été décrites dans plus de 50 gènes différents [68]. Ces gènes peuvent coder pour des protéines structurales (dystrophine, delta-sarcoglycanes, etc.), des protéines sarcomériques (titine, chaîne lourde de la myosine, etc.), des protéines des filaments intermédiaires (desmine, filamine C), de la membrane nucléaire (lamines A/C), des protéines de la bande Z (CARP, MYPN), de la régulation calcique (phospholamban) ou plus récemment une protéine impliquée dans l'apoptose et l'autophagie (BAG3). Les mutations tronquantes du gène *TTN* (titine) constituent la cause principale de CMD, impliquées dans 20 à 25 % des CMD [69].

Transmission et chronologie de l'expression cardiaque

Le caractère familial de la CMD a été longtemps méconnu et par conséquent négligé. Les formes familiales (au sens clinique) représentent en fait 20 à 35 % des cas de CMD [70] et justifient pleinement la réalisation d'une enquête familiale cardiologique d'une part et la discussion d'un test génétique moléculaire d'autre part. Les formes autosomiques dominantes prédominent nettement (> 60 %), mais des formes autosomiques récessives, récessives liées à l'X, mitochondriales, sont également observées. La maladie évolue schématiquement en trois phases dans les formes communes à transmission dominante :

- la première phase est totalement silencieuse. L'enfant qui a hérité de la mutation présente un bilan cardiologique strictement normal. Cette phase s'étend sur un nombre d'années variable, allant souvent jusqu'à l'adolescence, et parfois bien au-delà (jusqu'à 50-60 ans) ;
- la deuxième phase est celle du début de l'expression cardiaque (apparition d'une CMD en échographie) chez un individu qui reste encore asymptomatique. La période peut s'étendre sur plusieurs années et elle est également très variable selon les sujets ;
- la troisième phase est celle de l'apparition des symptômes et/ou des complications.

Le test génétique en pratique

Les nouvelles techniques de séquençage à haut débit (NGS) permettent désormais de séquencer simultanément un grand nombre de gènes, habituellement sous forme d'un panel de gènes impliqués dans la pathologie du patient. Un panel « cardiomyopathies » est analysé par les laboratoires diagnostiques (de 5 à > 80 gènes selon les panels, les niveaux 1 ou 2) du fait d'un chevauchement entre gènes impliqués dans les différents types de cardiomyopathies. Il en résulte une analyse moléculaire beaucoup plus exhaustive, permettant d'analyser plus de gènes et donc d'identifier plus de mutations, de même que certains types particuliers de mutations comme les variations du nombre de copies (*Copy Number Variant* ou CNV). Ces technologies ont permis d'accroître le rendement diagnostique dans la CMD, passant de 20 % environ, à l'ère du séquençage traditionnel (Sanger), à environ 50 % avec les panels de gènes en séquençage à haut débit [68, 69].

Intégration du test génétique dans les critères diagnostiques

Le test génétique peut avoir un intérêt diagnostique dans quelques cas particuliers et relève d'un avis d'experts. La première situation est celle d'une forme familiale de façon à clarifier le statut d'un apparenté qui a un bilan cardiologique anormal mais des critères insuffisants pour porter le diagnostic de CMD. Un score diagnostique des apparentés, incluant le statut génétique, a été ainsi proposé récemment [69]. La seconde situation est celle d'une forme apparemment sporadique mais avec atypies cliniques ou éléments de suspicion en faveur d'une origine génétique. Cela peut être aussi le cas d'une cardiomyopathie du péripartum qui ne régresse pas, dont on sait qu'un certain nombre relève en fait d'une CMD génétique.

Intégration du test génétique dans le bilan étiologique et implications thérapeutiques

Approfondir le bilan étiologique d'une CMD est d'une importance majeure en raison d'une part de la multiplicité des causes sous-jacentes de la CMD, génétiques et non génétiques, et d'autre part des implications thérapeutiques, directes ou indirectes. Un exemple emblématique est celui des patients ayant une mutation du gène *LMNA* codant les lamines A/C. Ces patients ont un pronostic plus péjoratif, en lien essentiellement avec une mort subite plus fréquente, à la fois par troubles conductifs et par hyperexcitabilité ventriculaire [71]. Ceci conduit à considérer précocement l'implantation d'un défibrillateur (bien avant le stade de FEVG < 35 %) et d'un stimulateur cardiaque chez les patients avec mutation de ce gène, comme préconisée par plusieurs sociétés internationales [69, 72, 73]. De ce fait, le test génétique à visée étiologique est conseillé chez le patient avec CMD, essentiellement dans deux situations : les formes familiales de CMD d'une part et les formes sporadiques d'autre part quand elles sont associées à des signes particuliers faisant suspecter une cause génétique (par exemple bloc atrioventriculaire, élévation chronique des CPK) [69].

Intégration du test génétique dans la surveillance familiale

Du fait de la fréquente origine génétique de la CMD, un bilan cardiologique systématique (échocardiographie et ECG) est préconisé chez les apparentés du 1er degré d'un patient avec CMD, au moins à partir de l'âge de 10 ans [69, 73], indépendamment des données génétiques moléculaires dans la famille. Dans les formes familiales avérées de CMD, et du fait de l'expression cardiaque retardée de la CMD, le bilan cardiologique doit être renouvelé régulièrement tous les 2 à 5 ans jusqu'à l'âge de 60 ans [69, 73]. Lorsque la mutation pathogène a été identifiée chez le propositus (patient « cas-index »), alors le test génétique prédictif est proposé chez les apparentés du 1er degré de façon à ajuster la surveillance cardiologique (stopper la surveillance en cas d'absence de la mutation chez l'apparenté ou la poursuivre en cas de présence de la mutation) [69, 73].

Prescription et centres experts

La prescription du test génétique se fait habituellement par un centre expert et ceci est encadré par des textes législatifs (*cf.* chapitre 8 pour les autres cardiomyopathies).

Aspects cliniques

Insuffisance cardiaque gauche et droite

Marie-France Seronde

Insuffisance cardiaque gauche

Signes fonctionnels

Dyspnée

C'est le maître symptôme de l'IC gauche. Elle est en rapport direct avec l'élévation de la pression capillaire pulmonaire. Elle peut revêtir différentes formes :

- **la dyspnée d'effort** est la symptomatologie la plus précoce. L'importance de cette dyspnée est en pratique gradée selon la classification de la NYHA :
  - stade 1 : il n'y a pas de limitation de l'activité physique,
  - stade 2 : la dyspnée apparaît pour les efforts les plus importants de la vie quotidienne. La limitation de l'activité physique demeure très modeste,
  - stade 3 : l'activité physique est réduite de façon importante. La gêne survient même pour des efforts minimes de la vie courante. Il n'y a pas de symptôme au repos,
  - stade 4 : la dyspnée existe même au repos et s'aggrave au moindre effort ;
- **la dyspnée de décubitus** se traduit souvent un stade plus évolué. Le sommeil en décubitus strict est impossible. Il est nécessaire pour le patient d'utiliser plusieurs oreillers, voire de se mettre en position assise. On parle d'orthopnée ;
- **la dyspnée paroxystique** correspond à un accès dyspnéique aigu nocturne le plus souvent ;
- **l'œdème aigu pulmonaire** se traduit par une dyspnée nocturne le plus souvent associée à une orthopnée, un grésillement laryngé, une toux ramenant une expectoration mousseuse, saumonée ;
- **le pseudo-asthme cardiaque** est une forme trompeuse. Il s'agit d'une dyspnée expiratoire avec sibilances, la toux ramène des expectorations blanchâtres. Il est en rapport avec un œdème bronchique prépondérant et répond au traitement diurétique.

Autres manifestations à rechercher

- **Une toux sèche**, quinteuse, pouvant survenir le plus souvent à l'effort ou au primodécubitus. Elle est trompeuse et peut faire souvent parler à tort de grippe ou bronchite.
- **L'hémoptysie** ou plus fréquemment le crachat hémoptoïque.

Interrogatoire

Il faudra rechercher des antécédents d'infarctus du myocarde, d'anomalie auscultatoire ancienne ou récente, d'hypertension artérielle. Le mode de vie est à préciser, en particulier la notion d'intoxication éthylique et la présence de facteurs de risques cardiovasculaires (tabac, sédentarité, etc.).

Un facteur déclenchant des symptômes est également souvent identifié par l'interrogatoire : troubles du rythme cardiaque, grossesse, syndrome infectieux, erreur ou interruption de traitement, automédication (prise d'anti-inflammatoire), poussée hypertensive, écart de régime pauvre en sel, anémie.

Examen clinique

Examen cardiaque

- **La simple inspection** peut révéler des signes intéressants. Le rythme respiratoire peut être modifié au repos ou après un effort de déshabillage. L'inspection peut également révéler des signes d'IC droite associée : des œdèmes des membres inférieurs, une turgescence des jugulaires. La cyanose est rare.
- **La palpation** peut noter une déviation en bas et au gauche du choc de pointe, une diminution des vibrations vocales de façon uni ou bilatérale en rapport avec un épanchement pleural. Un frémissement au niveau de l'aire cardiaque peut être ressenti en cas de cardiopathie valvulaire.
- **L'auscultation cardiaque** retrouve une tachycardie quasi constante, régulière ou non. Cette tachycardie peut être un facteur déclenchant de la décompensation cardiaque lorsque le trouble du rythme atrial est rapide (FA rapide, flutter atrial).
  - Parfois, il s'agit d'une bradycardie intense en rapport avec un trouble de conduction favorisant la décompensation cardiaque. Le bruit de galop gauche est à l'apex. Il est habituellement présystolique et survient donc avant le premier bruit. Il disparaît en cas de FA. Il peut être protodiastolique survenant après le deuxième bruit (et correspondant à B3). Il est mieux perçu en décubitus latéral gauche ou juste après un effort et est de timbre sourd.
  - Enfin, l'auscultation peut révéler un souffle organique traduisant une valvulopathie sténosante, fuyante ou mixte, une CMH obstructive ou un défaut septal.

Auscultation pulmonaire

On constate des râles crépitants plus ou moins étendus au niveau des deux champs pulmonaires. Dans les formes les moins sévères, ils siègent au niveau des bases. Ils persistent après la toux. Parfois, le murmure vésiculaire est aboli en rapport avec un épanchement pleural (la ponction ramène un liquide séreux transsudatif).

Pression artérielle

Elle peut être normale, élevée ou basse. Si la pression artérielle est basse, inférieure à 90 mmHg, il faut rechercher des signes périphériques de choc (marbrures, froideur des extrémités, oligurie). Cependant, la pression artérielle peut être basse en raison des effets hypotenseurs des traitements.

Insuffisance cardiaque droite

Signes fonctionnels

L'insuffisance VD est dans la plupart des cas secondaire à une cardiopathie gauche, une insuffisance respiratoire chronique ou une autre pathologie chronique évolutive préexistante et connue, comme une hypertension artérielle pulmonaire.

- **L'interrogatoire** s'attache à rechercher des signes d'insuffisance respiratoire chronique, des antécédents de cardiopathie congénitale, d'insuffisance VG, de valvulopathie ou de maladie embolique.
- **L'hépatalgie d'effort** est inconstante, souvent tardive. La stase hépatique augmente lors de l'effort entraînant une distension de la capsule de Glisson, d'où les phénomènes algiques.

Cette douleur peut irradier vers le dos ou vers l'omoplate droite. À un stade terminal, elle devient permanente et s'accompagne de troubles digestifs.

- **La dyspnée** est en rapport avec l'étiologie de l'IC droite. Il s'agit soit d'une poussée d'insuffisance VG, soit d'une aggravation de la bronchopneumopathie causale. Il peut s'agir d'une complication en particulier thromboembolique.

Signes physiques

- **La cyanose** est pratiquement constante dans l'IC droite mais elle est souvent tardive. Elle est au contraire au premier plan dans certains types de cardiopathies, en particulier les cardiopathies congénitales, et dans les bronchopneumopathies chroniques sévères. Elle prédomine au niveau des extrémités (oreilles, ongles, nez, lèvres) et traduit la désaturation en oxygène de l'hémoglobine.
- **L'hépatomégalie** est caractérisée, à la palpation, par un foie tendu, lisse et qui déborde du rebord costal. La pression du foie est sensible et douloureuse.
- **Le reflux hépatojugulaire** est retrouvé, chez un patient en position demi-assise, par une pression prolongée de l'aire hépatique, progressive et prudente car douloureuse, qui entraîne une turgescence veineuse jugulaire ample et progressive disparaissant après relâchement de la compression hépatique. Cette expansion des jugulaires est due au fait que la compression hépatique mobilise une partie du sang contenu dans le foie, ce qui augmente les pressions de remplissage du VD transmises au système cave supérieur.
- **Le foie est expansif en systole** dans certaines circonstances, ce qui traduit la présence d'une insuffisance tricuspidienne. Dans les cas très rares, lorsque l'insuffisance tricuspidienne est très volumineuse, l'expansion du foie est visible à jour frisant.
- **Une turgescence jugulaire** peut exister. La turgescence veineuse ne s'efface pas à l'inspiration. Elle est renforcée par la compression hépatique (*cf. supra*). Elle s'accompagne d'une expansion systolique en cas d'insuffisance tricuspidienne à ne pas confondre avec un battement artériel. L'expansion des veines jugulaires est retardée par rapport au pouls, elle est ample et majestueuse, contrastant avec le battement précoce et bref des artères cervicales à destinée encéphalique.
- **Les œdèmes des membres inférieurs** sont plus tardifs, ils sont habituellement mous, indolores, prenant le godet. Ils sont déclives et bilatéraux.
- **Une ascite** peut être présente dans les formes très évoluées. Dans ces cas, il existe toujours un œdème des membres inférieurs diffus, s'étendant au scrotum chez l'homme, aux grandes lèvres chez la femme. Les œdèmes marquent également les lombes. C'est également dans ces cas qu'un subictère conjonctival peut apparaître, témoignant d'une cholestase hépatique.
- **L'examen cardiaque** contraste par sa pauvreté par rapport à l'intensité des signes périphériques veineux et hépatiques. Le plus souvent, la seule anomalie constatée est une tachycardie avec galop droit et palpation du VD dans le creux épigastrique (signe de Harzer). Il peut exister, mais est difficile à percevoir, un éclat de deuxième bruit au foyer pulmonaire traduisant l'HTAP. Les signes d'auscultation de la cardiopathie causale sont parfois bruyants, valvulopathie mitrale fuyante, cardiopathie congénitale ou, au contraire, très discrets, difficilement perçus en décubitus latéral gauche comme le roulement diastolique d'un rétrécissement mitral.
- **L'insuffisance tricuspidienne** est quelquefois la seule anomalie d'auscultation. Il s'agit d'un souffle de régurgitation xiphoïdien difficile à percevoir, majoré par l'inspiration profonde (signe de Rivero Carvalho).
- **Le souffle d'insuffisance pulmonaire**, souffle diastolique latérosternal gauche parfois de forte intensité, est exceptionnel. Il s'observe dans les très grandes HTAP.
- **À un stade avancé** de l'IC, on observe une fonte musculaire marquée et un tableau de cachexie cardiaque secondaire au bas débit périphérique et au déconditionnement. Une dyspnée de Cheynes-Stockes avec apnée du sommeil centrale est parfois mise en évidence, traduisant la désensibilisation des centres respiratoires au CO_2.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Pascal de Groote

L'IC-FEP est fréquente avec une physiopathologie complexe qui touche une population hétérogène aux multiples comorbidités. La prise en charge thérapeutique est difficile sans que l'on ait pu démontrer l'intérêt d'un traitement de fond.

Épidémiologie

La prévalence de IC-FEP est comprise entre 40 et 60 % des patients IC. Le vieillissement de la population, l'amélioration de la prise en charge des cardiopathies ont favorisé l'augmentation de sa prévalence. La mortalité cardiovasculaire est plus faible que dans l'IC-FER et représente environ 60 % des cas. Dans les 40 % restants, la mortalité est d'origine pulmonaire, rénale, infectieuse ou néoplasique. Les décompensations cardiaques itératives sont fréquentes, responsables de multiples hospitalisations.

Définition et diagnostic

Il n'existe pas de paramètres objectifs pour porter le diagnostic d'IC-FEP. Il nécessite des symptômes évocateurs d'IC et une FEVG normale ou peu réduite. Dans les dernières recommandations européennes, une classe intermédiaire avec une FEVG entre 40 et 50 % a été définie (tableau 7.1).

Tableau 7.1

Les différents types d'insuffisance cardiaque selon la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

	ESC	AHA/ACC
IC à FEVG réduite (%)	< 40	≤ 40
IC à FEVG intermédiaire* ou limite (États-Unis) (%)	40-49	41-49
IC à FEVG préservée* (%)	≥ 50	≥ 50 + dysfonction diastolique

AHA/ACC : *American Heart Association/American College of Cardiology* ; ESC : *European Society of Cardiology* ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC : insuffisance cardiaque.

* Nécessite une élévation des peptides natriurétiques et/ou une dysfonction diastolique.

Pour parler d'IC-FEP, il faut une combinaison d'anomalies [1, 2] : une élévation des taux plasmatiques de peptides natriurétiques et la présence d'au moins une anomalie échocardiographique (tableau 7.2).

Tableau 7.2

Valeurs seuils des peptides natriurétiques et des paramètres échographiques.

	Peptides natriurétiques de type B (pg/mL)		
	IC stable	**IC décompensée**	
BNP	> 35	> 100	
NT-proBNP	> 125	> 300	
Échocardiographie			
Dilatation OG	Volume atrial indexé > 34 mL/m^2		
Hypertrophie VG	Masse VG : Homme : ≥ 115 g/m^2 Femme : ≥ 95 g/m^2		
	Fonction diastolique		
	Trouble de la relaxation	**Remplissage pseudo-normal**	**Flux restrictif**
E/A	< 1	1-2	> 2
TDM (ms)	> 220	140-220	< 140
TRIV (ms)	> 100	60-100	> 60
e' septal (cm/s)	< 8	< 8	< 8
e' latéral (cm/s)	< 10	< 10	< 10
E/e'	≥ 13	≥ 13	≥ 13

BNP : peptide natriurétique de type B ; IC : insuffisance cardiaque ; OG : oreillette gauche ; TDM : temps de décélération mitrale ; TRIV : temps de relaxation isovolumétrique ; VG : ventricule gauche.

Étiologies

Les différentes étiologies de l'IC-FEP sont résumées dans l'encadré 7.3. Le plus souvent, il s'agit de femmes âgées, en surcharge pondérale, avec de multiples comorbidités (encadré 7.4). La cardiomyopathie diastolique du sujet jeune est exceptionnelle.

Encadré 7.3

Étiologies des insuffisances cardiaques sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

1. Valvulopathies
2. Cardiomyopathie hypertrophique

Obstructive ou non, génétique, sporadique ou familiale

3. Cardiomyopathie restrictive
   - Amylose
   - Hémochromatose
   - Maladie de Fabry
   - Fibrose endomyocardique
   - Syndrome hyperéosinophilique
   - Sarcoïdose

4. Péricardite constrictive
5. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
   – Hypertension artérielle
   – Ischémie coronarienne
   – Trouble du rythme supraventriculaire

Encadré 7.4

Comorbidités de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- Âge
- Insuffisance rénale
- Syndrome métabolique – Diabète de type 2
- Obésité
- Pathologie pulmonaire – Syndrome d'apnée du sommeil
- Anémie
- Inactivité physique

Il faut mettre à part les cardiomyopathies hypertrophiques, les cardiomyopathies restrictives ou infiltratives et certaines valvulopathies qui peuvent s'exprimer par de l'IC clinique avec une FEVG normale.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'IC-FEP est très complexe [74]. Elle associe des anomalies cardiaques, vasculaires et des organes périphériques. Le remodelage hypertrophique, l'augmentation de la rigidité myocardique, l'incompétence chronotrope et les troubles de la fonction diastolique perturbent le remplissage du VG avec à l'effort une élévation rapide des pressions de remplissage. Il existe également des anomalies de la réserve systolique du VG, une dilatation et des anomalies de la fonction de l'oreillette gauche, puis une dilatation des cavités cardiaques droites avec souvent une hypertension pulmonaire. La rigidité vasculaire est augmentée avec une réflexion plus rapide de l'onde de pouls qui augmente la postcharge du VG et diminue le remplissage coronarien. Enfin, toutes les comorbidités ont un impact négatif cardiovasculaire qui contribue au développement et à l'aggravation de l'IC-FEP.

Prise en charge thérapeutique

L'IC-FEP évolue par poussées avec des décompensations cardiaques qui peuvent être brutales (œdème aigu pulmonaire) ou progressives, avec au premier plan des signes de rétention hydrosodée. En dehors des poussées, ces patients ont une dyspnée d'effort gênant les activités de la vie quotidienne.

Traitement des poussées aiguës

Le traitement est identique aux autres types de décompensation cardiaque avec une oxygénation si nécessaire, des diurétiques pour contrôler la congestion et des vasodilatateurs pour contrôler la pression artérielle. Le risque est l'aggravation de la fonction rénale liée à une déplétion hydrosodée trop rapide chez un patient ayant une fragilité rénale.

Il est bien entendu indispensable de rechercher la cause de la décompensation cardiaque pour la traiter (hypertension artérielle, ischémie coronarienne, non-respect du régime).

Traitement étiologique

Il faudra essayer de maintenir une pression artérielle inférieure à 140 mmHg pour la systolique avec un rythme sinusal proche de 70/min. Il faut discuter la recherche d'une ischémie coronarienne et envisager éventuellement une revascularisation. La prise en charge des valvulopathies significatives doit être discutée.

Traitement de fond

Il n'y a aucun traitement de fond efficace. Toutes les grandes études thérapeutiques n'ont pas démontré l'intérêt de prescrire certaines classes thérapeutiques pour diminuer la morbimortalité des patients (tableau 7.3).

Tableau 7.3

Paramètres principaux des grandes études de morbimortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Études	Année	N	Molécule	FEVG (%)	Particularités des critères d'inclusion	Objectif principal	*Hazard ratio*	p
DIG	1991-1993	988	Digoxine	> 45	Sinusal	Mortalité par IC et hosp IC	0,82 [0,63-1,67]	0,136
CHARM preserved	1999-2000	3 023	Candésartan	≥ 40	Hosp CV	Mortalité CV et hosp IC	0,89 [0,77-1,03]	0,118
SENIORS	2000-2002	2 135	Nébivolol	–	≥ 70 ans + hosp IC < 12 mois ou FEVG basse ≤ 35 %	Mortalité totale et hosp CV	0,86 [0,74-0,99]	0,039
PEP-CHF	2000-2003	850	Périndopril	≥ 40	≥ 70 ans + hosp IC < 6 mois + dysfonction diastolique	Mortalité totale et hosp IC	0,919 [0,700–1,208]	0,545
I-PRESERVE	2002-2005	4 128	Irbésartan	≥ 45	≥ 60 ans + hosp IC < 6 mois ou NYHA III-IV avec signes d'IC-FEP	Mortalité totale et hosp CV	0,95 [0,86-1,05]	0,35
TOPCAT	2006-2012	3 445	Spironolactone	≥ 45	≥ 50 ans + hosp IC < 12 mois ou BNP élevé	Mortalité CV, arrêts cardiaques et hosp IC	0,89 [0,77-1,04]	0,14

CV : cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; hosp : hospitalisation ; IC : insuffisance cardiaque ; IC-FEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Des études mécanistiques ont testé sans succès d'autres classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil), les inhibiteurs des canaux I*f* (ivabradine) et les dérivés nitrés.

Finalement, le traitement de fond repose sur le contrôle de la rétention hydrosodée par le régime pauvre en sel et les doses adaptées de diurétiques. Cette dose adaptée est difficile à trouver. De plus, dans l'IC-FEP, la tolérance à l'inflation et à la déplétion hydrosodée est beaucoup moins bonne, pouvant expliquer la survenue brutale des décompensations cardiaques ou alors des malaises hypotensifs.

Prise en charge globale

La prise en charge globale du patient est essentielle et dominée par l'éducation thérapeutique avec le bon suivi des règles hygiénodiététiques, dont le régime pauvre en sel, et la surveillance des symptômes et des signes cliniques (poids). Il faut également prendre en charge les différentes comorbidités.

La réadaptation cardiaque est sans doute une thérapeutique efficace qui devrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients.

Traitement en évaluation et/ou du futur

Des classes thérapeutiques sont en évaluation, comme les inhibiteurs mixtes des récepteurs à l'angiotensine 2 et de la néprilysine et les antagonistes du cotransporteur sodium – glucose de type 2 rénal.

Des dispositifs médicaux sont également testés : création d'un petit shunt interatrial qui permet de réduire les pressions de remplissage du VG, et implantation d'un capteur de pression pulmonaire qui a démontré une diminution des décompensations cardiaques.

Il sera fondamental, dans le futur, de mieux définir les différentes formes d'IC-FEP afin de mieux comprendre sa physiopathologie pour pouvoir mieux la traiter.

Insuffisance cardiaque aiguë

Guillaume Jondeau, Olivier Milleron

L'IC aiguë est l'apparition rapide de symptômes et de signes d'IC [1]. Elle met rapidement la vie du patient en danger, et impose donc un traitement rapide, très généralement au cours d'une hospitalisation. L'IC aiguë est une maladie grave et fréquente. Elle est responsable de la majorité des hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans, et est grevée d'une mortalité hospitalière de 8,2 % selon le registre OFICA (Observatoire national de l'insuffisance cardiaque aiguë) mis en place en France par la Société française de cardiologie [75]. La mortalité à 1 mois est de 11 %, de 29 % à 1 an et de 40 % à 2 ans [76].

Différents cas d'insuffisance cardiaque aiguë

Selon l'ancienneté de l'IC

La maladie peut être :

- déjà connue : le bilan sera surtout celui des facteurs déclenchants et le pronostic est plus sévère ;
- être une IC *de novo* : le bilan étiologique devra également être réalisé, mais son pronostic est généralement bon.

Selon la pression artérielle

Elle est importante pour le pronostic et le traitement :

- si la pression artérielle systolique est > 140 mmHg, on parle de poussée hypertensive ;
- si elle est entre 90 et 140 mmHg, on parle de pression artérielle réservée ;
- et si elle est < 90 mmHg, on parle d'hypotension et le pronostic est sombre. L'hypotension est une des composantes du choc cardiogénique qui s'accompagne de signes d'hypoperfusion.

Selon la perfusion et le degré de surcharge

Initialement définis à partir de données hémodynamiques, on propose aujourd'hui une classification fondée sur la clinique (fig. 7.9) :

- chaud/sec : aucun traitement requis ;
- chaud/congestif : diurétiques, vasodilatateurs ;
- froid/sec : remplissage ;
- froid/congestif : diurétiques et possiblement vasodilatateurs, mais c'est dans ce groupe que se discute le traitement inotrope positif.

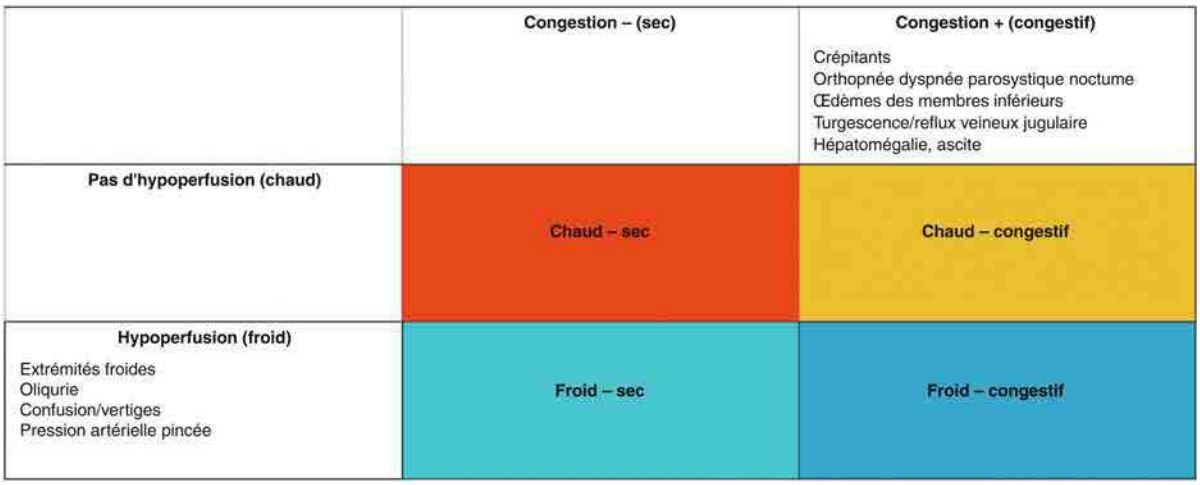


FIG. 7.9 Profil clinique des patients avec insuffisance cardiaque aiguë fondé sur la présence/absence de congestion et/ou d'hypoperfusion.

Recommandations : plusieurs phases

Phase urgente

Le premier contact médical doit déterminer s'il y a un choc cardiogénique ou une insuffisance respiratoire qui justifient une prise en charge propre immédiate.

Phase initiale

On recherche des facteurs déclenchants justifiant une prise en charge autonome immédiate : syndrome coronarien, poussée hypertensive, arythmie, complication mécanique, embolie pulmonaire.

Évaluation du patient

Elle consiste à :

- éliminer un diagnostic alternatif (infection pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, anémie sévère) ;
- rechercher les arguments pour une décompensation cardiaque aiguë :
  - signes cliniques : surcharge volémique pulmonaire ou périphérique, bas débit cardiaque avec signes périphériques d'hypoperfusion.

Ces signes étant peu sensibles et peu spécifiques, on propose de compléter par :

- une radiographie pulmonaire : congestion pulmonaire, épanchement pleural, cardiomégalie, pas de pneumopathie,
- un ECG : il n'est pas normal dans l'IC et peut permettre de reconnaître un facteur déclenchant,

– des dosages biologiques : BNP ou NT-proBNP qui sont très rarement normaux dans l'IC aiguë, mais qui peuvent s'élever dans d'autres conditions. On considère :
  - le diagnostic d'IC comme peu probable si BNP < 100 pg/mL ou NT-proBNP < 300 pg/mL,
  - un argument en faveur de l'IC si le taux de BNP est > 500 pg/mL, et de NT-proBNP > 450 pg/mL si l'âge est < 50 ans, > 900 pg/mL entre 50 et 75 ans, > 1 800 pg/mL si l'âge est > 75 ans. Il existe de nombreuses causes non cardiaques d'élévation du BNP ;

■ faire un bilan plus complet :
– dosage de troponine qui peut s'élever de façon modérée dans l'IC aiguë en l'absence de syndrome coronarien, urémie, créatininémie, natrémie, kaliémie, glycémie, transaminases, TSH,
– selon les cas :
  - échographie cardiaque : en cas d'instabilité hémodynamique ou de suspicion de complication mécanique (rupture de cordage, communication interventriculaire post-infarctus, dissection aortique, endocardite délabrante) ou pour préciser le type d'IC (systolique ou diastolique) dans les IC *de novo*. Elle est à compléter par une échographie pulmonaire à la recherche de signes de surcharge,
  - procalcitonine (en cas de suspicion de pneumonie notamment), gaz du sang (rarement, si PCO_2 ou pH sont nécessaires, pouvant être obtenus par un gaz veineux), D-dimères en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (ont de la valeur surtout s'ils sont négatifs) ;

■ déterminer où hospitaliser le patient :
– les signes de gravité qui justifient une prise en charge en réanimation sont l'instabilité hémodynamique ou la persistance de la dyspnée, des signes d'hypoperfusion, une hypoxie persistante, des signes de lutte, une discussion d'intubation, une fréquence respiratoire > 25/min, une fréquence cardiaque < 40 ou > 130/min,
– des prises en charge particulières sont à prévoir en cas de syndrome coronarien aigu, dissection, endocardite, etc.

Prise en charge du patient

Surveillance

La pression artérielle, la saturation, la diurèse, la dyspnée, la température sont surveillées.

Prise en charge respiratoire

Elle comporte :

■ oxygénothérapie pour remonter la saturation au-dessus de 90 % (attention aux insuffisants respiratoires) ;
■ ventilation non invasive en cas de détresse respiratoire : hypoxie et fréquence respiratoire > 25/min, sous surveillance de la pression artérielle pour éviter l'hypotension par désamorçage ;
■ intubation en dernier recours.

Prise en charge volémique

Certains patients ont une grosse surcharge : IC-FER évoluée, souvent, alors que d'autres n'en présentent que très peu (IC aiguë avec pression artérielle élevée souvent). Un protocole de traitement diurétique peut être dérivé de l'étude CARRESS [77].

Diurétiques de l'anse

Ils sont administrés en fonction de la dose déjà reçue, avec au minimum 20-40 mg intraveineux en l'absence de traitement antérieur et au moins la dose *per os* en intraveineux en cas de traitement chronique.

En cas de résistance aux diurétiques

C'est-à-dire en l'absence d'obtention de la réponse diurétique escomptée, on peut :

- augmenter la dose du diurétique de l'anse ;
- associer un thiazidique aux diurétiques chez les patients sous diurétiques de l'anse au long cours : dans ce cas, l'adaptation du tube contourné proximal et distal permet la réabsorption du sodium qui n'est plus réabsorbé par l'anse de Henle (c'est l'effet du diurétique de l'anse), bloquer la réabsorption du sodium par le tube contourné proximal et distal restaure l'efficacité du diurétique de l'anse. Il faut 24-48 heures pour en voir l'effet, et le risque est l'hypokaliémie et l'hypovolémie ;
- associer un diurétique antagoniste de l'aldostérone : il faut un certain temps pour que le traitement soit efficace et le risque est l'hyperkaliémie. Le médicament risque de s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Vasodilatateurs

Les plus utilisés sont les vasodilatateurs veineux (nitroglycérine, isosorbide dinitrate) qui ont également un effet vasodilatateur artériel modéré. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypotension artérielle (systolique < 90 mmHg). Ils sont particulièrement utiles chez les patients présentant une IC aiguë avec peu de surcharge, et souvent une pression artérielle élevée. Chez ces patients, du fait de l'apparition rapide de l'œdème aigu pulmonaire, il n'y a pas d'hypervolémie totale, mais une redistribution du volume sanguin dans les poumons. Il faut donc permettre une redistribution du volume sanguin en dehors des poumons et non diminuer la volémie totale car, après l'épisode aigu, on observera chez eux les conséquences d'une hypovolémie, à savoir une insuffisance rénale fonctionnelle. Les patients présentant une IC aiguë sur poussée hypertensive sont particulièrement sujets à ce risque du fait de la rigidité artérielle, de la néphroangiosclérose, de l'insuffisance rénale modérée qui est la conséquence d'une pression artérielle élevée pendant longtemps, du vieillissement de l'arbre artériel, du diabète éventuel.

Les vasodilatateurs artériels type inhibiteurs calciques servent uniquement pour traiter la poussée hypertensive.

Les IEC sont un traitement de l'IC-FER et peuvent être instaurés assez tôt, mais ils ne sont pas un traitement de la décompensation cardiaque.

Ultrafiltration – dialyse

En cas d'hypervolémie résistante aux diurétiques, on peut avoir recours à l'ultrafiltration/dialyse. Il faut avant s'assurer :

- que l'hypervolémie est réelle ;
- que l'oligurie et la surcharge ne sont pas la conséquence d'un bas débit nécessitant au moins la discussion d'un traitement inotrope positif ;
- qu'il n'y a pas d'autre cause à l'oligurie (obstacle notamment).

Les autres indications sont les altérations métaboliques graves (hyperkaliémie, acidose, etc.).

Effets sur la fonction rénale

La déplétion volémique peut avoir deux effets sur la fonction rénale des patients IC :

- une diminution du débit cardiaque par baisse des pressions de remplissage du VG, diminution qui peut se traduire par une aggravation de l'insuffisance rénale et qu'il faut savoir tolérer pour obtenir une euvolémie (augmentation de la créatininémie < 50 %) ;
- une augmentation de la perfusion rénale par diminution de la pression veineuse chez les patients qui ont une pression veineuse très élevée (signes droits majeurs). Chez ces patients, du fait de la pression veineuse élevée souvent associée à une pression artérielle basse, la différence de pression entre l'artère et la veine rénales est faible et le débit rénal donc

également bas. La diminution de la pression veineuse peut permettre une amélioration du débit rénal et des paramètres biologiques de fonction rénale avec reprise d'une diurèse.

L'effet du traitement diurétique chez un patient est la résultante de ces deux effets.

Prise en charge hémodynamique

- En cas de poussée hypertensive, il faut favoriser le traitement vasodilatateur.
- En cas d'hypotension artérielle ou/et d'hypoperfusion périphérique, il faut d'abord s'assurer que le patient n'est pas hypovolémique (association d'un sepsis et d'une décompensation cardiaque, traitement initial diurétique trop efficace, vasodilatateur trop actif), et se pose alors le problème de l'utilisation des inotropes positifs. Ces médicaments ont montré qu'ils augmentaient la mortalité dans l'IC chronique et on soupçonne qu'il en est de même dans l'IC aiguë. Leur utilisation est donc à éviter autant que possible, et aux plus faibles doses. On utilise la dobutamine essentiellement, en ne dépassant pas 5 µg/kg/min.
- En cas de choc, il peut être nécessaire d'intuber le patient pour limiter le débit cardiaque, de poser une assistance circulatoire.

Prise en charge générale

Un traitement anticoagulant préventif est nécessaire, curatif en cas de trouble du rythme ou d'indication autre.

Le traitement de fond est à poursuivre :

- le traitement bêtabloquant ne doit pas être arrêté ou diminué sauf si un traitement inotrope se discute (l'efficacité de la dobutamine sera alors limitée et il faut préférer un inhibiteur des phosphodiestérases de type 3) ;
- le traitement par IEC peut être arrêté transitoirement notamment parce qu'il peut limiter la réponse rénale aux diurétiques (en dilatant l'artériole efférente rénale).

La prise en charge de l'IC aiguë est aujourd'hui définie par le degré de surcharge qui va conditionner l'importance du traitement diurétique, la pression artérielle qui va déterminer la marge thérapeutique, et l'hypoxie qui doit rapidement s'améliorer. Le traitement de la cause de décompensation est fondamental, surtout chez l'IC qui récidive. À ce jour, aucun traitement n'a démontré de bénéfice en termes de survie, ce qui indique que des progrès restent à faire, peut-être notamment en reconnaissant plus finement des sous-groupes de patients dont la prise en charge devrait être individualisée.

Explorations complémentaires

Biologie

Patrick Jourdain

Biologie et diagnostic

En dehors d'une situation aiguë

Le vieillissement de la population va automatiquement augmenter la prévalence de l'IC et il faut donc pouvoir identifier précocement les patients à risque. Récemment, les peptides natriurétiques ont démontré leur aptitude à guider le clinicien dans sa prise en charge.

Cette famille de marqueurs [78] contient principalement le peptide natriurétique de type B (BNP), issu de la scission dans le sang du proBNP sécrété spécifiquement par les myocytes. C'est la molécule biologiquement active (natriurétique, vasodilatatrice). L'autre forme issue de la scission est le NT-proBNP, forme inactive, sécrétée et éliminée par voie urinaire. La sécrétion de BNP est liée à un étirement myocardique. Il existe des circonstances qui peuvent fausser les résultats du dosage. L'obésité avec indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m^2 doit conduire à doubler le résultat du dosage des peptides

natriurétiques indiqué et un œdème aigu pulmonaire brutal peut être associé à un taux initialement normal de peptides. *A contrario*, toutes les pathologies augmentant la pression télédiastolique VG vont élever le taux de peptides comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, la FA rapide, l'embolie pulmonaire avec retentissement sur le VD, les cardiopathies ischémiques aiguës, le choc septique. Dans ces pathologies, l'élévation du BNP est un signe de retentissement cardiologique de la pathologie [79].

L'existence de facteurs de risque cardiovasculaire chez une personne de plus de 40 ans associée à un taux de BNP supérieur à 50 pg/mL (ou un taux de NT-proBNP > 125 pg/mL), en dehors de circonstances pouvant expliquer cette élévation, nécessite une optimisation de la prise en charge. Cependant, cette indication n'est actuellement pas recommandée par la Haute autorité de santé, même si elle est aujourd'hui intégrée aux recommandations de la Société européenne de cardiologie [1].

Face à une situation aiguë

Le dosage des peptides natriurétiques est recommandé par la Société européenne de cardiologie pour poser le diagnostic d'IC aiguë [1] :

- pour le BNP, quel que soit l'âge :
  - un taux < 100 pg/mL élimine le diagnostic d'IC,
  - un taux > 500 pg/mL le rend probable ;
- pour le NT-proBNP :
  - quel que soit l'âge, un taux < 300 pg/mL rend le diagnostic d'IC très peu probable,
  - pour le seuil positif, il faut tenir compte de l'âge :
    - pour un patient < 50 ans, un taux > 450 pg/mL rend le diagnostic d'IC probable,
    - pour un patient entre 50 et 75 ans, ce taux passe à 900 pg/mL,
    - et pour un patient > 75 ans, il passe à 1 800 pg/mL.

Le taux de peptides natriurétiques à la sortie de l'hospitalisation est un marqueur majeur du pronostic dans les premiers mois après le retour à domicile du patient [80, 81].

Biologie et pronostic

Fonction rénale

L'appréciation de la fonction rénale est difficile chez le patient IC. L'analyse de la fonction rénale repose sur l'élimination de la créatinine. Cette créatinine doit être analysée en fonction de l'âge, du sexe et de la masse musculaire (Cockroft). Chez le patient IC, il faut prendre en compte le degré de cachexie et d'atrophie musculaire [82]. Plusieurs méthodes ont été mises en avant pour mesurer le plus exactement possible cette dysfonction rénale comme la méthode MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Natrémie

L'hyponatrémie est un élément de mauvais pronostic. Elle peut être liée à une déplétion en sel (pertes en eau et sel compensées par de l'eau pure dans le cadre d'un régime sans sel trop strict ou d'une activation hormonale trop puissante) ou à une dilution (syndrome œdémato-ascitique sévère). La natrémie est un élément pronostique puissant.

Kaliémie

Dans l'IC, les deux mécanismes principaux d'apparition d'une hyperkaliémie sont une iatrogénie ou une déshydratation induite par les diurétiques entraînant une insuffisance rénale fonctionnelle secondaire. C'est un élément de mauvais pronostic.

Fonction hépatique

C'est un élément pronostique important en cas d'IC sévère. L'existence d'une cytolyse ou d'une augmentation de la bilirubine témoigne d'un retentissement hépatique et d'une éventuelle évolution vers le syndrome de défaillance multi-organes.

Pré-albumine

Le dosage de ce marqueur a un intérêt chez le patient âgé mais surtout chez le patient cachectique.

Numération formule sanguine – plaquettes et bilan ferrique

Les études ont démontré l'intérêt de dépister une anémie [83], même modérée chez les patients IC, ce d'autant plus qu'il existe aujourd'hui une thérapeutique adaptée par apport de fer.

Bilan des facteurs de risque cardiovasculaire

La plupart des patients IC sont polypathologiques et parfois, il existe une tendance à se focaliser sur la pathologie principale et à délaisser les bilans habituellement recommandés. En cas d'atteinte vasculaire, un bilan semestriel est essentiel, un bilan annuel dans les autres cas.

Troponine

La troponine est une protéine relarguée dans la circulation sanguine lors de la destruction de myocytes. Actuellement, la diffusion de dosages ultrasensibles de la troponine (et non pas de la troponine ultrasensible) permet d'utiliser cette protéine dans un rôle pronostique. Le risque d'évènements est d'autant plus grand que le taux de troponine est élevé et cet impact est indépendant du débit de filtration glomérulaire ou du taux de peptides natriurétiques. Ce n'est pas actuellement une indication remboursée par l'assurance maladie.

Peptides natriurétiques

Ils représentent un élément pronostique majeur dans le suivi de l'IC. Mais un taux faible de peptides ne doit jamais limiter la majoration des thérapeutiques recommandées.

La question de savoir si le dosage régulier des peptides natriurétiques permettait de réduire les évènements [84, 85] a été tranchée par les recommandations nord-américaines qui ont pragmatiquement énoncé que si leur impact n'était pas clairement établi, leur dosage permettait au médecin de mieux optimiser son traitement [2].

Depuis, toutes les méta-analyses ont démontré un effet positif sur les réhospitalisations pour IC chez les patients âgés de moins de 75 ans, la question des seniors restant plus complexe, au moins en partie du fait de la difficulté d'optimiser les traitements dans cette population. En cas de prescription d'inhibiteurs de la néprilysine, enzyme dégradant les peptides natriurétiques, la demi-vie du BNP est modifiée et donc son dosage devient inexploitable. *A contrario*, le NT-proBNP évolue parallèlement à l'évolution de l'IC. Son dosage est alors à privilégier.

Échocardiographie

Erwan Donal

Les recommandations européennes insistent sur la place centrale de l'examen échocardiographique dans la prise en charge diagnostique, pronostique et aussi thérapeutique des patients ayant des signes et des symptômes évocateurs d'une IC [1].

Plusieurs travaux ont démontré qu'un patient IC, suivi en échocardiographie, a un meilleur pronostic [86]. Pour autant, l'échocardiographie ne doit pas être répétée systématiquement [87]. Il est fondamental de toujours garder l'indication d'une échocardiographie sur la base d'une évaluation clinique préalable. L'échoscopie, c'est-à-dire un examen rapide qualitatif et ne justifiant pas de compte rendu spécifique, peut être intégrée à l'évaluation clinique mais elle ne se substitue pas, quand cela est nécessaire, à une réelle échocardiographie justifiant un compte rendu et une conclusion clinique appropriée.

L'étude du VD est fondamentale et est traitée plus loin dans une partie spécifique.

Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Il est fondamental que cette mesure soit faite pour tout patient. Représentant une variation du volume VG entre la systole et la diastole, il s'agit d'une mesure imparfaite et charge-dépendante de la fonction systolique du VG.

Les recommandations sont formelles [88]. Il ne faut pas utiliser simplement l'approche qualitative. Il faut au minimum utiliser le Simpson biplan en échocardiographie 2D ou, mieux, les images 3D. Aujourd'hui, les mesures automatiques ou semi-automatiques sont requises en 3D mais peuvent être utilisées en 2D pour permettre d'améliorer la reproductibilité et la robustesse de la mesure de la FEVG (en revanche, en 2D ceci occasionne une sous-estimation des volumes). La mesure doit être précise. Il faut tenir compte de la pression artérielle et les valeurs seuils à connaître sont :

- < 40 % pour l'IC-FER ;
- [40-49] % pour l'IC à FEVG modérément réduite ;
- ≥ 50 % pour l'IC-FEP ;
- ≤ 35 % pour l'indication de stimulation multisite ou de défibrillateur implantable.

On retiendra que plus la FEVG est basse plus le pronostic est altéré.

Diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Outre les signes et les symptômes, outre la FEVG, il sera demandé dans le compte rendu d'échocardiographie de rapporter :

- la masse VG (seuil : 115 g/m^2 chez l'homme et 95 g/m^2 chez la femme ; épaisseur pariétale normale ≤ 11 mm) ;
- le volume indexé de l'oreillette gauche (équation surface – longueur en apical 4 et 2 cavités – valeur normale ≤ 34 mL/m^2) ;
- la valeur de e' < 9 cm/s (en moyennant e' septal et latéral) ;
- le rapport E/e' ≥ 13.

En cas de doute, il faut avoir recours à d'autres outils : le *diastolic stress test* est un test d'effort sous-maximal permettant de tester la réponse cardiaque à l'exercice [89]. On recherche, pour un effort de 45 à 60 W, pour une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 120/min : l'absence d'augmentation du débit de plus de 20 %, l'augmentation rapide de la vitesse de la fuite tricuspidienne, de E/e', etc.

Il pourrait être discuté aussi la valeur d'un *strain* longitudinal global du VG inférieur ou égal à |-16 | % alors que la FEVG est supérieure ou égale à 50 % [90]. L'étude du *strain* atrial a aussi été proposée [91].

Pressions de remplissage et fonction diastolique

Cinq paramètres sont à rapporter systématiquement [92, 93] :

- e' septal (anormal si < 7 cm/s) ;
- e' latéral (10 cm/s) ;
- E/e' (> 14) ;
- volume indexé de l'oreillette gauche (> 34 mL/m^2) ;
- vitesse maximale de la régurgitation tricuspide (> 2,8 m/s).

La mesure de ces 5 paramètres n'est pas nécessairement suffisante et il reste possible d'analyser le flux veineux pulmonaire, le diamètre de la veine cave inférieur et, bien entendu, la variation des paramètres lors d'une épreuve de Valsalva ou de stress (*diastolic stress test*).

L'algorithme proposé en 2016 est assez compliqué et grandement fondé sur un consensus d'experts internationaux. Il a depuis été validé et permet d'insister sur l'impérieuse nécessité de combiner plusieurs paramètres. Il est cependant critiquable et il peut être complété, par exemple, par l'évaluation de la congestion par une simple échographie pulmonaire avec décompte des lignes B (ou comètes) [94].

Ces outils doppler ou 2D permettent de décrire le niveau de dysfonction diastolique (fig. 7.10) qui a un impact pronostique mais aussi de guider une décision thérapeutique. La congestion peut être suivie, optimisée [95].

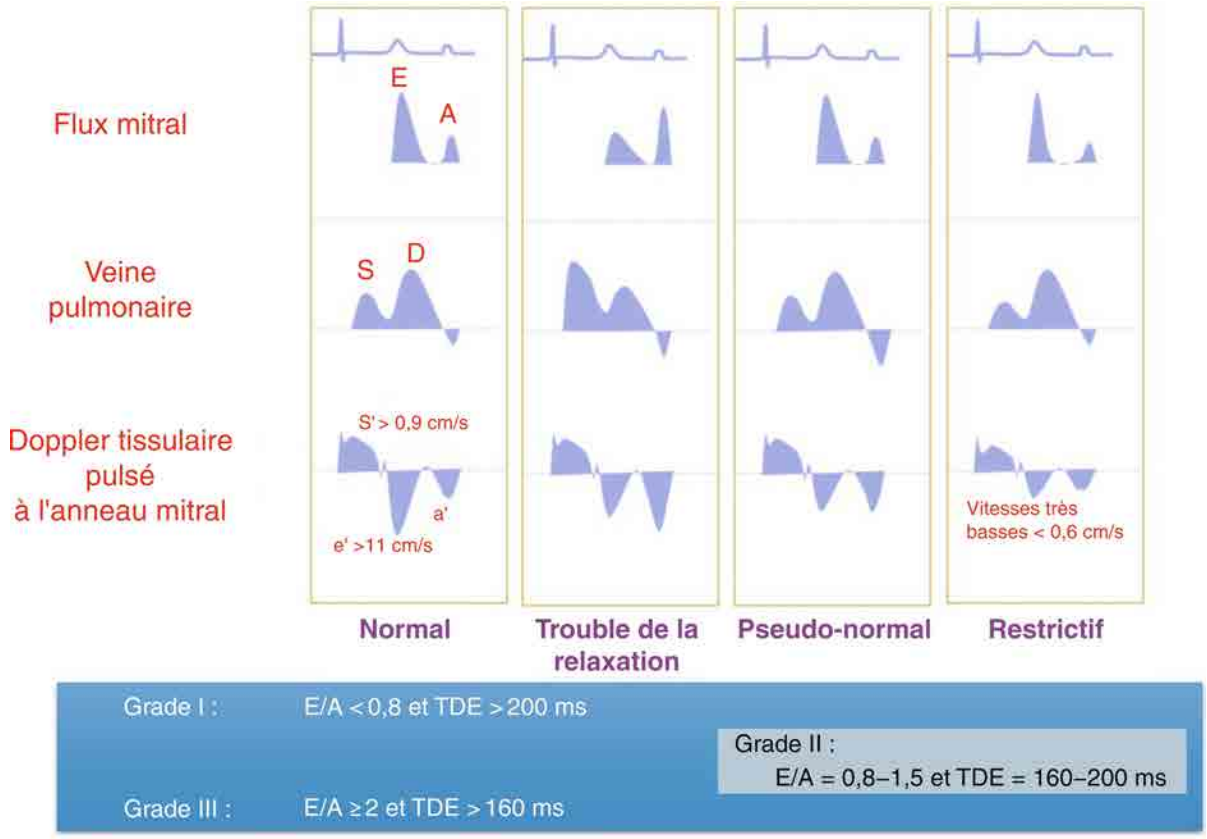


FIG. 7.10 **Paramètres de la fonction diastolique.**
TDE : temps de décroissance de l'onde E.

Déformations myocardiques

En 2016, les recommandations européennes citent l'étude de la fonction longitudinale comme utile en particulier pour un diagnostic précoce de cardiopathies [1]. En effet, l'étude de la fonction longitudinale (facilement accessible via l'étude, en *speckle tracking*, des déformations globales du VG) peut être plus altérée que ne l'est la FEVG et ceci est particulièrement vrai dans l'IC-FEP (très souvent ≤ |-16 | % ; valeur normale -[20-21]%) [96, 97]. Le *strain* longitudinal global (GLS) est donc un outil à utiliser en complément de la FEVG.

À défaut, il peut être considéré l'onde s' à l'anneau mitral en doppler tissulaire pulsé (normale > 9 cm/s).

Il a été démontré une valeur pronostique indépendante de la mesure du *strain* longitudinal global quel que soit le type d'IC. Il s'agit d'une méthode robuste, reproductible et aussi très rapide à acquérir. La courbe d'apprentissage est courte mais la comparabilité des résultats selon le logiciel utilisé reste imparfaite.

L'étude de la fonction longitudinale non plus globale mais segmentaire est possible. Elle est moins robuste que le *strain* longitudinal global. Elle peut permettre de compléter l'analyse visuelle de la cinétique segmentaire et a été proposée pour une meilleure définition de l'asynchronisme mécanique. Ceci ne fait cependant pas l'objet de recommandation. C'est un outil que le clinicien, formé, a appris à utiliser pour améliorer la description de la mécanique VG [98].

Remodelage

Le compte rendu d'échocardiographie doit, au fil des années de suivi d'un patient IC, faire état de l'évolution de la taille des cavités cardiaques.

Le diamètre télédiastolique du VG (mesuré perpendiculaire au septum, en coupe parasternale, et juste au-dessus de l'entonnoir mitral) doit être rapporté (normal [femmes = 45 mm, homme = 50 mm]). Le volume télésystolique du VG mesuré en Simpson biplan, avec une décroissance supérieure ou égale à 15 % à 6 mois, a été utilisé comme un critère de jugement pour nombre d'études, en particulier dans le domaine de l'IC. Ce critère de jugement est corrélé au risque de décès ou d'hospitalisation pour IC [99, 100]. Aujourd'hui, le suivi

des volumes ventriculaires peut être optimisé par l'usage répété des logiciels semi-automatiques à même de traiter les acquisitions 3D trans thoracique (plus reproductible).

L'index de sphéricité peut être considéré : un rapport diamètres diastoliques longitudinal/radial s'éloignant de 0,5 pour tendre vers 1 étant péjoratif (fig. 7.11).

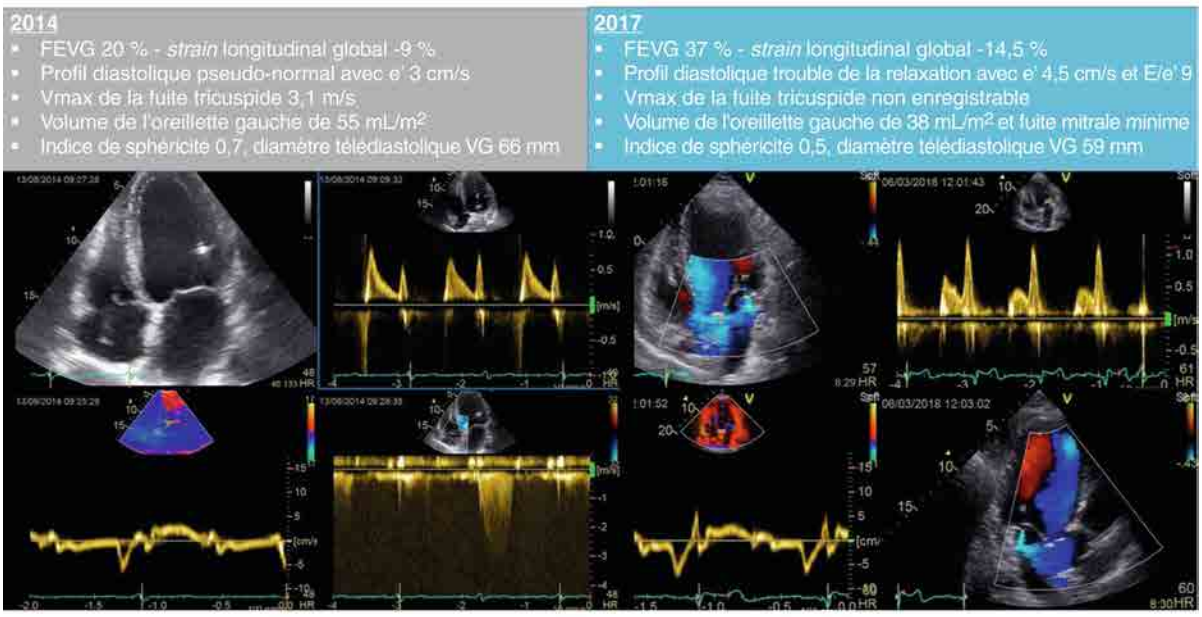


FIG. 7.11 **Suivi du remodelage anatomique et fonctionnel d'un patient insuffisant cardiaque sous traitement médical, pas à pas, optimisé.**

Le suivi des dimensions atriales (volume indexé) et VD est fondamental.

Les valvulopathies doivent être étudiées avec une grande attention : la fuite aortique qui va dilater le VG et, surtout, la fuite mitrale dite secondaire. En effet, dans l'IC, il y a un remodelage du VG et de l'oreillette qui va, *via* les piliers, *via* l'anneau mitral, être responsable d'une régurgitation mitrale. Celle-ci a un rôle pronostique fondamental [101]. Il n'est pas encore démontré que son traitement améliore le pronostic ; en revanche, cette fuite est volodépendante et une fuite importante est un argument supplémentaire pour optimiser tant et plus la qualité du traitement pharmacologique pour améliorer l'hémodynamique.

Quand la défaillance VG est trop sévère, quand le VG est trop dilaté, alors la fuite mitrale n'a plus d'importance et il faut précisément analyser le cœur droit, la présence d'une valvulopathie aortique, la présence d'un foramen ovale perméable pour savoir si le patient est potentiellement candidat à une assistance VG.

Autres examens d'imagerie

Olivier Huttin

Les limites de l'échocardiographie ont vu l'émergence de nouvelles stratégies d'imagerie cardiovasculaire chez les patients IC. Elles font désormais partie du quotidien de l'évaluation fonctionnelle et du diagnostic étiologique de la cardiopathie sous-jacente (tableau 7.4) [102].

Tableau 7.4

Valeur diagnostique et intérêt pronostique des différentes techniques d'imagerie dans la prise en charge d'insuffisance cardiaque.

	Écho	IRM	SPECT	TEP	TDM
Analyse fonctionnelle					
Fonction systolique VG	+++	++++	++	+	+
Fonction diastolique VG	+++	++			
Fonction systolique VD	+++	++++	++		++
Asynchronisme	+++	+	+		
Valvulopathies					
Sténose	++++	+			++
Fuite	++++	++			+
Cardiomyopathies					
Cardiomyopathie ischémique					
Hibernation	++	+++	++++	++++	
Nécrose	++	++++	++	+++	
Anatomie					++++
Ischémie	+++ (stress)	+++ (stress)	++++	++++	+
Cardiomyopathie dilatée					
Myocardite	+	+++			
Sarcoïdose	+	+++		++	
DAVD	++	+++	++		
Cardiomyopathie hypertrophique					
CMH sarcomérique	++++	++++			
Amylose	+++	++++	++	+	
Fabry	+	++			
Cardiomyopathie restrictive	+++	++			++
Péricardite constrictive	+	++			++
Fibrose endomyocardique	+	+++			+

Le choix doit être pondéré en fonction de la disponibilité, des contre-indications et de l'expertise de chaque centre pour répondre au mieux à la question posée.

CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; DAVD : dysplasie arythmogène du ventricule droit ; Écho : échocardiographie transthoracique ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; SPECT : tomoscintigraphie de perfusion myocardique ; TDM : tomodensitométrie cardiaque ; TEP : tomographie par émission de positon ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Imagerie par résonance magnétique cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est l'examen de 1re ligne chez les patients nécessitant une confirmation du niveau de fonction et/ou une caractérisation tissulaire pour affiner l'étiologie de la cardiopathie. Comparativement à l'échocardiographie, l'IRM est indépendante de la fenêtre acoustique et

la résolution spatiale (délimitation nette de l'endocarde) en fait l'examen de référence avec une excellente reproductibilité pour la quantification de la FEVG et des volumes [103]. En plus de préciser le niveau de fonction VG, une évaluation précise de la fonction VD globale (dont la fraction d'éjection du VD – FEVD) et segmentaire apporte une valeur diagnostique et pronostique additionnelle indéniable.

L'autre valeur ajoutée de l'IRM est la possibilité, après injection de gadolinium, d'identifier, localiser et quantifier la fibrose myocardique et l'augmentation du volume extracellulaire [104]. Les séquences de rehaussement tardif permettent de confirmer l'étiologie et le mécanisme de la dysfonction cardiaque. En cas de CMD non ischémique, les images de rétention sont le plus souvent dites « aspécifiques », distribuées en intramyocardique au niveau du septum, apportant une valeur pronostique. Des images de rétention sous-épicardique peuvent évoquer des séquelles de myocardite, et des séquences en pondération T2 éliminent alors une inflammation persistante ou chronique [105]. En cas de séquelle ischémique avec ou sans atteinte des artères épicardiques, la distribution du rehaussement est sous-endocardique ou transmurale. On a ainsi des informations précieuses sur les territoires nécrosés et sur la viabilité résiduelle en cas de revascularisation envisagée [106]. Les autres présentations possibles sont spécifiques à chaque cardiopathie (sarcoïdose, hémochromatose, maladie de Fabry, etc.), avec des séquences dédiées, par exemple, le T2* permettant de dépister une surcharge myocardique en fer. Dans l'IC-FEP, l'IRM est devenue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic d'amylose cardiaque avec un épaississement diffus des parois, une difficulté à obtenir les séquences d'annulation myocardique et une prise de contraste diffuse sous-endocardique (fig. 7.12).

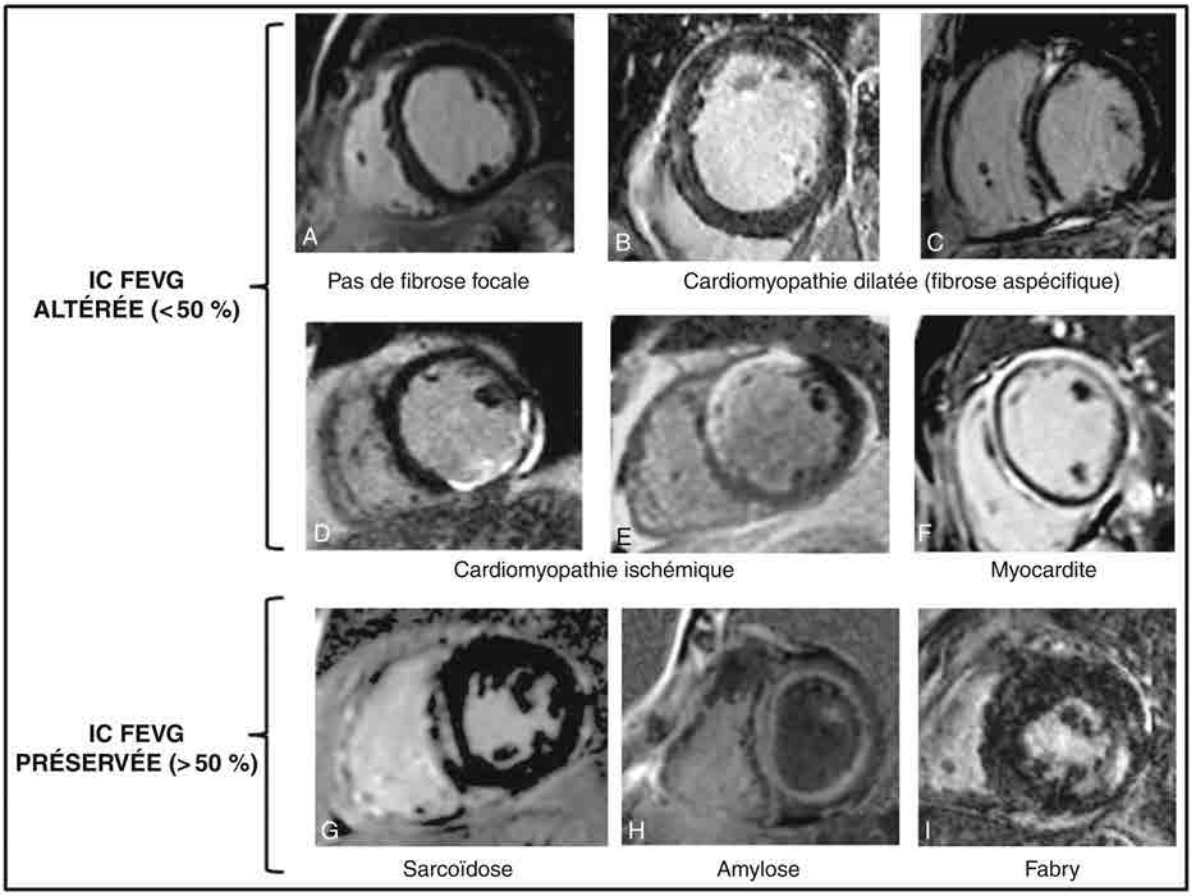


FIG. 7.12 **Différents exemples d'IRM cardiaque.**
Petit axe VG, séquences de rétention tardive après injection de gadolinium, réalisées dans le cadre du bilan de cardiomyopathie et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (< 50 %) et préservée (> 50 %) (A, B, C).
Différentes distributions des foyers de fibrose : cardiomyopathie dilatée non ischémique sans fibrose focale (A) ou aspect de fibrose aspécifique à distribution linéaire ou punctiforme préférentiellement septale (B, C), cardiomyopathie ischémique avec séquelle de nécrose (D, E) et rétention transmurale dans le territoire de la coronaire droite (D) et de l'interventriculaire antérieure (E), séquelle de myocardite avec rehaussement sous-épicardique diffus circonférentiel (F), sarcoïdose cardiaque avec foyer de rétention tardive localisé au niveau septal et antérolatéral (G), amylose cardiaque avec rehaussement diffus sous-endocardique (H), maladie de Fabry avec rehaussement inférolatéral (I).

Médecine nucléaire

En raison de la forte prévalence de la maladie coronarienne dans l'IC, l'extension et la sévérité d'une ischémie induite, indépendamment de la technique d'imagerie utilisée, sont déterminantes pour identifier les patients à haut risque et ceux pouvant bénéficier d'une revascularisation. La tomoscintigraphie de perfusion myocardique (SPECT) permet d'analyser la répartition de la fixation cardiaque d'un radiotraceur de la perfusion myocardique (thallium 201 ou technétium 99m). Ces techniques isotopiques de perfusion montrent une excellente sensibilité (de 84 à 98 %), dans la détection de l'ischémie avec une moindre spécificité (de 70 à 90 %) comparativement aux techniques qui n'évaluent que la réserve contractile (échocardiographie et IRM de stress). Si elle est réalisée avec une synchronisation des acquisitions sur l'électrocardiogramme (Gated-SPECT), cela améliore la précision pour les informations sur les volumes et permet une analyse conjointe de la contractilité segmentaire. Au repos, la scintigraphie permet l'évaluation de la viabilité myocardique qui peut aussi être appréciée par la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluorodéoxyglucose (FDG) (fig. 7.13). Au-delà de l'évaluation de la viabilité myocardique et des fonctions ventriculaires, les méthodes isotopiques permettent de dépister une insuffisance coronarienne en cas de décompensation cardiaque ou de la réévaluer après une revascularisation (pontage aortocoronarien,

angioplastie coronarienne, etc.) donnant une évaluation pronostique et du risque de survenue d'évènements cardiovasculaire [107].

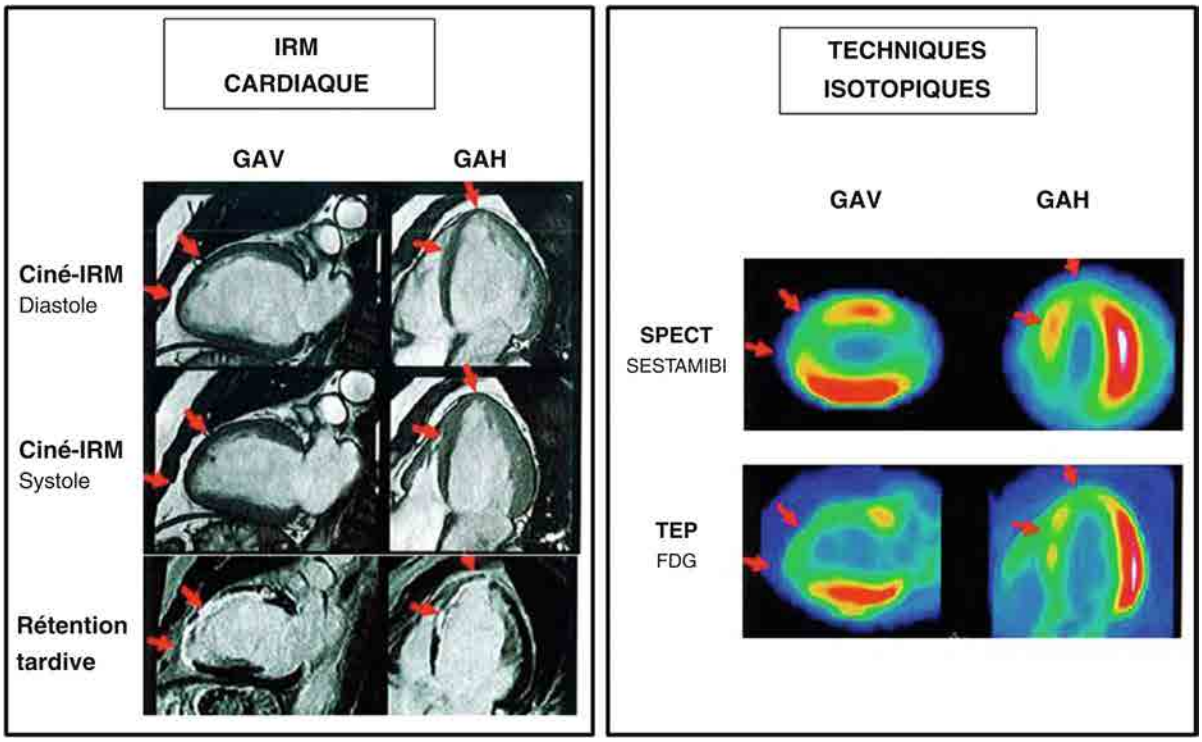


FIG. 7.13 Évaluation de la fonction et de la viabilité avant revascularisation dans le cadre d'une insuffisance cardiaque réfractaire avec cardiomyopathie ischémique.
Séquelle d'infarctus du myocarde transmural sans viabilité résiduelle dans le territoire de l'artère interventriculaire antérieure, fraction d'éjection ventriculaire gauche à 25 %. *À gauche :* IRM cardiaque avec image de ciné-IRM et après injection de gadolinium (rétention tardive). *À droite :* techniques isotopiques avec tomoscintigraphie de perfusion myocardique (SPECT, sestamibi) et tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18}F-fluorodéoxyglucose (FDG).
GAH : grand axe horizontal ; GAV : grand axe vertical.

Parmi les autres traceurs disponibles, le ^{99m}Tc pyrophosphate, utilisant le mécanisme du calcium pyrophosphate, peut montrer une fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse et identifier les atteintes cardiaques d'amylose (sous-type sénile à transthyrétine) en cas d'IC-FEP.

Scanner cardiaque

Le scanner cardiaque permet d'exclure une origine coronarienne d'une IC nouvelle mais aussi évaluer sa progression à tous les stades de la maladie (contrôle de pontages ou suivi des greffés). Il apporte des informations non invasives des artères coronaires en utilisant des protocoles spécifiques avec *gating ECG* prospectif. L'évaluation vise à reconnaître les patients ayant une sténose coronarienne significative (> 50 %) avec une haute valeur prédictive négative (entre 98 et 100 %). Il peut permettre dans le même temps la quantification des fonctions ventriculaires gauche et droite. Chez le patient IC, il est proposé en cas de probabilité prétest intermédiaire de maladie coronarienne si l'ECG est ininterprétable, si le patient n'est pas capable d'effectuer un test d'effort, ou si les tests fonctionnels effectués sont non conclusifs. Il faut en connaître les limites, liées à l'absence d'évaluation fonctionnelle de la réserve coronarienne, les limitations de résolution et celles liées aux calcifications coronariennes. À noter que le score calcique peut avoir son importance notamment dans le cadre de la dysfonction VG et de valvulopathie aortique avec IC réfractaire.

Perspectives : imagerie multimodale

L'imagerie multimodale permet la combinaison de paramètres anatomiques, morphologiques et fonctionnels à partir de techniques non invasives. Le succès de leur utilisation repose à la fois sur l'intégration d'une stratégie multimodale dans les soins courants mais également d'une connaissance et expertise de chaque technique dont il appartient à tout cardiologue de connaître les avantages et limites. Ces techniques peuvent être réalisées séparément ou en un seul examen utilisant des techniques dites hybrides, ainsi des SPECT/scanner, TEP/scanner ou encore TEP/IRM intégrant des informations métaboliques de perfusion, structurelles et fonctionnelles. L'imagerie morphofonctionnelle TEP/scanner coronarienne permet, par superposition des deux modalités d'imagerie, d'évaluer directement la sévérité fonctionnelle d'une sténose coronarienne et sa localisation avec le couplage de l'imagerie morphologique et fonctionnelle par TEP/SPECT. Dans la sarcoïdose, l'utilisation combinée de l'IRM cardiaque (fibrose séquellaire en T1) et de la TEP couplée à une tomodensitométrie (détection de l'activité inflammatoire) a permis d'améliorer son diagnostic précoce, l'évaluation de l'étendue de la maladie et le suivi de la réponse au traitement [108].

Épreuves d'effort

Alain Cohen-Solal, Florence Beauvais

Le test d'effort cardiorespiratoire est recommandé dans l'évaluation des patients IC [109, 110]. Le couplage de l'épreuve d'effort à la mesure des gaz expirés apporte des informations d'ordre diagnostique, pronostique, d'évaluation thérapeutique et physiopathologique [111].

Méthodologie

L'épreuve d'effort est réalisée selon un protocole triangulaire avec une augmentation progressive de charge en respectant les contre-indications et les critères d'arrêt. On utilise des tests avec faibles incriminations de charge, 10 W/min environ, afin d'obtenir une durée d'effort entre 8 et 12 min. On considère qu'un test est valide si le quotient respiratoire est supérieur à 1,1 en fin d'effort ou si le score de Borg est supérieur à 18/20 ou si la fréquence cardiaque maximale théorique est atteinte ou dépassée (sauf en cas de FA) (un plateau de VO_2max étant exceptionnellement atteint).

Paramètres mesurés

Charge maximale ou consommation maximale d'oxygène au pic de l'effort

La consommation d'oxygène (VO_2) est le produit, selon l'équation de Fick, du débit cardiaque par la différence artérioveineuse en oxygène ($DAVO_2$). Le pic de VO_2 s'exprime en mL/min, en mL/min/kg ou en pourcentage des valeurs théoriques [112]. La charge maximale (en W) est un critère moins fiable car la relation entre VO_2 et la charge n'est pas aussi fiable dans l'IC que chez un sujet sain. En effet, la pente delta VO_2/delta W, normalement de 10 à 12 mL/min/W, est d'autant plus abaissée que l'IC est sévère. Il est donc impossible d'estimer une VO_2 à partir du nombre maximal de watts atteints en présence d'une IC.

Dans l'IC, le pic de VO_2 est souvent inférieur à 20 mL/min/kg et il existe une classification relativement peu usitée [113] qui distingue les patients en 4 stades selon le pic de VO_2 :

- > 20 mL/min/kg : classe A ;
- 16-20 mL/min/kg : classe B ;
- 10-16 mL/min/kg : classe C ;
- < 10 mL/min/kg : classe D.

Seuils ventilatoires

Il existe deux seuils ventilatoires :

- un premier seuil où la ventilation augmente de façon disproportionnée à la VO_2 et qui résulte du tamponnement des ions H^+ de l'acide lactique par les bicarbonates plasmatiques. Il doit

être franchi pour que le test soit valide. Il survient généralement à 40-60 % de la VO_2max mais est souvent plus bas chez les patients IC : un seuil ventilatoire précoce est le témoin d'un déconditionnement ou d'un bas débit systémique ;
- le deuxième seuil ventilatoire (ou RCP, « point de compensation respiratoire » des Américains) survient en général près du maximum de l'effort et n'est parfois pas atteint dans l'IC en cas de test sous-maximal.

Pente VE/VCO_2

Également dénommée efficience respiratoire, elle est déterminée, si l'on déroule l'équation, par la valeur de $PaCO_2$ et du rapport espace mort/volume courant (Vd/Vt), et mesurée entre le début du test et le deuxième seuil ventilatoire (N = 20 à 30) ou désormais plus souvent jusqu'à la fin du test (N = 25 à 35) [114]. Une pente VE/VCO_2 élevée a été liée à une augmentation des pressions pulmonaires et des résistances vasculaires pulmonaires et à une dysfonction VD. Elle est également fréquemment notée chez des sujets déconditionnés ou cachectiques chez lesquels un métaboréflexe nerveux apparaît au cours de l'effort, entraînant une stimulation nerveuse de la ventilation, en sus de la stimulation d'origine humorale des chémorécepteurs aortiques et sinocarotidiens. Une pente VE/VCO_2 augmentée au-delà de 50 est associée à un mauvais pronostic et peut avoir une valeur prédictive de l'existence ou non d'une HTAP. Un des intérêts de ce critère est qu'il peut être mesuré même en cas d'épreuve sous-maximale.

Pouls d'oxygène

C'est le rapport de la VO_2 par la fréquence cardiaque (ou produit du volume d'éjection systolique par la $DAVO_2$). Le pouls d'O_2 de l'IC est en général abaissé avec une variation entre le repos et l'effort faible. On note souvent un plafonnement précoce, voire une baisse du pouls d'O_2 suggérant, comme la $DAVO_2$ augmente toujours, une baisse du volume d'éjection systolique à l'effort. Il n'apporte pas d'information pronostique majeure.

Pression artérielle et puissance circulatoire

Une faible augmentation de pression artérielle est toujours significative d'insuffisance circulatoire et de mauvais pronostic. La puissance cardiaque maximale (produit de la pression artérielle moyenne par le débit cardiaque maximal) est un des plus puissants critères pronostiques de la maladie [115]. Un nouveau critère pronostique puissant est la puissance circulatoire maximale, produit du pic de la VO_2 par la pression artérielle systolique maximale (ou, d'une autre façon, le produit de la puissance cardiaque maximale par la $DAVO_2$ maximale) (N entre 3 000 et 10 000) [116]. Dans l'IC, des valeurs inférieures à 1 000 sont une indication de transplantation cardiaque.

Oscillations respiratoires

Dans l'IC sévère, on observe des grandes oscillations de VE, VO_2 et VCO_2 au repos qui tendent à disparaître à l'effort. Ces anomalies réalisent une véritable dyspnée de Cheynes-Stockes au repos. Elles sont en général liées à une baisse de la vitesse circulatoire et témoignent toujours d'une grande insuffisance circulatoire. Elles ont une valeur pronostique extrêmement sévère.

Autres paramètres

D'autres paramètres peuvent être mesurés moins fréquemment. Parmi ceux-ci, le $t_{½}VO_2$ [117] est le temps que met la VO_2 pour diminuer de 50 % par rapport à sa valeur maximale en phase de récupération (N = 80 ± 20 secondes). Dans l'IC, des valeurs supérieures à 2 ou 3 min ne sont pas rares et ont aussi une valeur pronostique.

Indications

L'épreuve d'effort est indiquée dans les situations suivantes :

- IC quelle que soit la FEVG ;
- cardiomyopathies ;

- greffes cardiaques : diagnostic d'une incompétence chronotrope ou d'une HTAP par dysfonction diastolique liée au rejet ;
- cardiopathies congénitales : discordance entre symptomatologie minime et test d'effort pathologique ;
- hypertension artérielle pulmonaire précapillaire.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire permet de quantifier objectivement la tolérance à l'effort maximale. Elle permet aussi le suivi des thérapeutiques. Elle a une place pronostique importante (fig. 7.14). Un pic de VO_2 inférieur à 10-12 mL/min sous bêtabloquants (ou < 30 % des valeurs théoriques) ou à 13-14 mL/min/kg (ou < 40 %) sans bêtabloquants est généralement une indication de transplantation cardiaque.

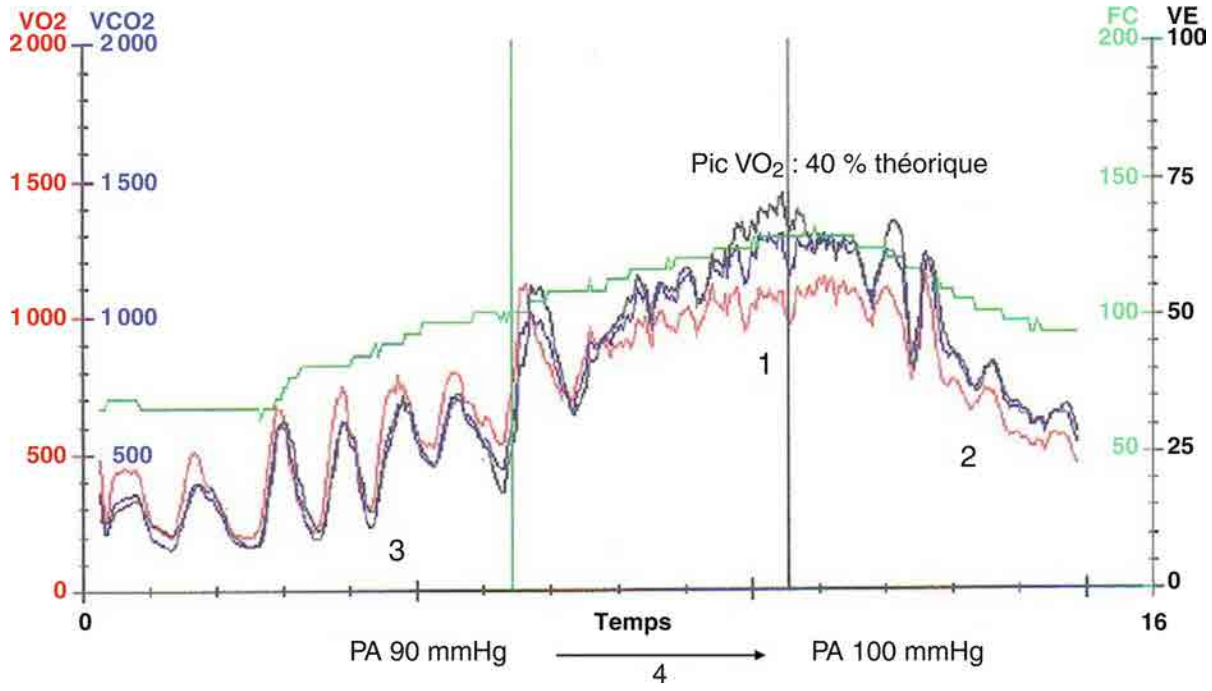


FIG. 7.14 Exemple de paramètres pronostiques tiré d'une épreuve d'effort cardiorespiratoire. Réalisée sur cycloergomètre (10 W/min) chez un insuffisant cardiaque sévère (homme de 85 kg). Le pic de VO_2 est bas : 1 050 mL/min, 12,3 mL/min/kg, à 35 % de la VO_2max théorique, avec une décroissance très lente de la VO_2 ($t_{½}VO_2$ = 140 secondes), des oscillations respiratoires de repos une pression artérielle systolique qui ne passe que de 90 à 100 mmHg à l'effort.

Bilan hémodynamique

Fabien Huet, François Roubille

La décision de réaliser un cathétérisme cardiaque repose sur l'appréciation du rapport bénéfice/risque pour le patient. Même si ces examens se sont très largement développés, le risque en effet n'est pas nul, puisqu'une complication majeure ne survient que dans 0,5 % des examens. Par ailleurs, le patient doit pouvoir rester allongé pendant 20 à 30 minutes, temps nécessaire à la mesure des différents paramètres dans de bonnes conditions, ce qui nécessite un équilibre préalable de la dyspnée du patient. La voie radiale pour le cathétérisme gauche, la voie veineuse périphérique par exemple jugulaire sous repérage échoguidé permettent de diminuer les risques liés aux voies d'abord.

Cathétérisme cardiaque gauche

Chez le patient avec IC-FER, le cathétérisme cardiaque gauche fournit des informations précieuses sur la nature des coronaires (permettant donc de différencier CMD ischémique et non ischémique), permet de

quantifier par ventriculographie la fonction VG (FEVG et cinétique segmentaire mais d'autres examens non invasifs lui sont supérieurs), et de mesurer les pressions intracardiaques (notamment la pression télédiastolique du VG). Parfois, la réalisation simultanée des cathétérismes droit-gauche est, elle, indispensable, comme en cas de doute sur une pathologie péricarditique chronique constrictive.

Cathétérisme cardiaque droit

Quels paramètres mesurer ?

Le cathétérisme cardiaque droit mesure les pressions intracardiaques et pulmonaires (dont la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, reflet de la pression de l'oreillette gauche), et évalue les débits par technique de thermodilution ou la méthode de Fick et, finalement, calcule les résistances, marqueurs de réversibilité d'une HTAP potentielle. Du sang veineux central peut être prélevé pour quantifier la saturation veineuse en O_2 (SvO_2 centrale, marqueur de la profondeur de la dysfonction cardiaque en cas de taux < 50 %). Par ailleurs, en cas de cardiopathie à FEVG préservée, le cathétérisme permet de différencier restriction myocardique et constriction péricardique.

Pour quels patients ? Recommandations

Les indications du cathétérisme cardiaque droit, validées par la Société européenne de cardiologie [1], sont résumées dans le tableau 7.5. Elles varient partiellement des recommandations américaines [2], qui retiennent en outre l'indication supplémentaire d'un cathétérisme cardiaque droit en cas d'altération de la fonction rénale, d'hypotension persistante, ou de besoin en amines vasopressives malgré les thérapeutiques initiales entreprises. En revanche, le recours systématique à l'évaluation hémodynamique n'est pas recommandé en cas d'IC aiguë décompensée congestive répondant favorablement aux traitements initiaux entrepris (classe III, niveau de preuve B).

Tableau 7.5

Recommandations de la Société européenne de cardiologie concernant l'indication d'un cathétérisme droit chez les patients insuffisants cardiaques.

Indication	Classe de recommandation – niveau de preuve
Patients insuffisants cardiaques sévères pour lesquels une transplantation ou une assistance ventriculaire est envisagée	I-C
Cardiopathie structurelle associée à une hypertension artérielle pulmonaire afin de déterminer la réversibilité potentielle de l'atteinte avant sa correction	IIa-C
Patients insuffisants cardiaques sévères pour lesquels une évaluation clinique ou échographique est difficile et restant sévèrement symptomatiques malgré les traitements initiaux empiriques entrepris, afin de les ajuster	IIb-C

D'après [1].

Évaluation des pressions et des résistances : préambule nécessaire à la faisabilité d'une transplantation cardiaque

L'élévation chronique des pressions de remplissage (de l'oreillette gauche) s'associe à une élévation des pressions capillaires pulmonaires (Pcap) (on parle d'HTAP post-capillaire). L'HTAP post-capillaire « pure » est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg avec élévation de la Pcap supérieure à 15 mmHg et un gradient de pression diastolique (pression artérielle pulmonaire diastolique – Pcap moyenne) inférieur à 7 mmHg [118]. En cas d'élévation « inappropriée » du gradient de pression diastolique, on parle de composante d'HTAP précapillaire (tableau 7.6). Celle-ci est due à

une vasoconstriction artériolaire et capillaire pulmonaire, ainsi qu'à un remodelage pariétal. Initialement réversible, cette composante précapillaire devient fixée, ce qui traduit une élévation des résistances artérielles vasculaires pulmonaires. Ces résistances artérielles pulmonaires sont le rapport du gradient transpulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne – Pcap) sur le débit cardiaque et sont exprimées en unités Wood (UW = dynes.s.cm^{-5}). La figure 7.15 montre les courbes de deux patients en attente de greffe cardiaque dont les profils sont très différents.

Tableau 7.6

Les catégories d'hypertension artérielle pulmonaire.

Définition	Caractéristiques
Hypertension artérielle pulmonaire (toute)	PAPm ≥ 25 mmHg
HTAP post-capillaire « Pure » ou « isolée » Associée à une HTAP précapillaire	PAPm ≥ 25 mmHg **et** Pcap ≥ 15 mmHg GPD < 7 mmHg (et/ou RAP ≤ 3 UW) GPD ≥ 7 mmHg (et/ou RAP > 3 UW)
HTAP précapillaire pure	PAPm ≥ 25 mmHg **et** Pcap < 15 mmHg

GPD : gradient de pression diastolique ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; Pcap : pression artérielle capillaire ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; RAP : résistance artérielle pulmonaire.

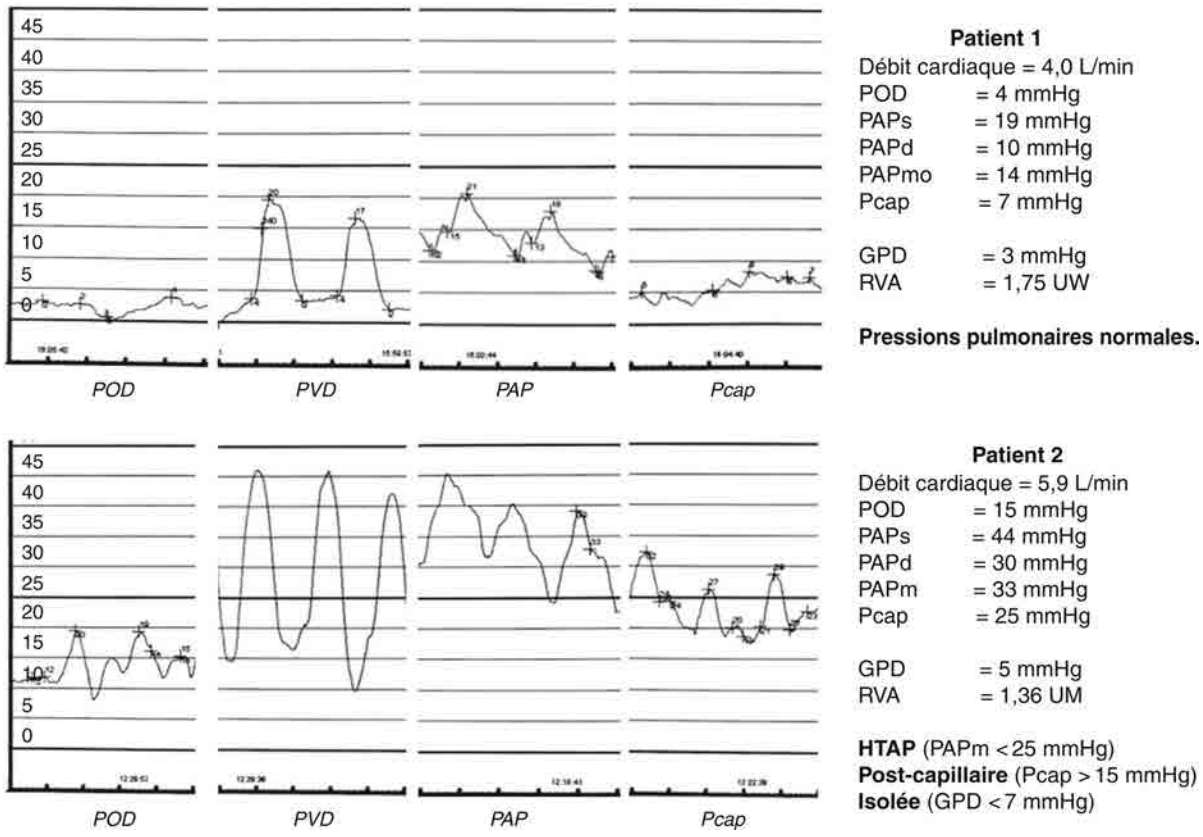


FIG. 7.15 Courbes de cathétérisme cardiaque droit de deux patients en attente de greffe.
Le patient 1 présente un cathétérisme droit normal. Le patient 2 présente une hypertension artérielle pulmonaire à résistances vasculaires pulmonaires basses et post-capillaire pure.
GPD : gradient de pression diastolique ; PAP : pressions artérielles pulmonaire (s) systolique, (d) diastolique, (mo) moyenne ; Pcap : pression capillaire ; POD : pression de l'oreillette droite ; PVD : pression du ventricule droit ; RVA : résistances vasculaires artérielles pulmonaires ; UW : unité Wood.

L'évaluation des résistances pulmonaires peut être complétée par un test de réversibilité pharmacologique afin d'évaluer la réversibilité de l'HTAP précapillaire. Ainsi, des résistances artérielles pulmonaires supérieures à 6 UW ou 3 UW après test de réversibilité sont des facteurs de risque de dysfonction VD post-transplantation cardiaque. Idéalement, le cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé après optimisation thérapeutique comprenant une déplétion volumique afin de réduire la composante post-capillaire d'HTAP et, au besoin, lors d'une cure d'inotropes (pour que le débit soit suffisant afin de ne pas surestimer les résistances artérielles pulmonaires en cas de débit cardiaque très altéré).

Exploration du ventricule droit

Nicolas Lamblin

L'IC est le plus souvent liée à une dysfonction du VG. Les cardiopathies congénitales et les hypertensions artérielles pulmonaires précapillaires et les autres dysfonctions isolées du VD ne sont pas traitées ici. Mais la circulation sanguine étant un circuit fermé en série, la circulation pulmonaire et la fonction VD sont des éléments importants des symptômes et du pronostic des patients atteints d'IC.

Éléments anatomiques et physiopathologiques

Le VD a une forme de pyramide tronquée à son sommet et une base enroulée en croissant autour du VG [119]. L'organisation des fibres myocardiques et l'épaisseur des parois plus mince que celle du VG entraînent une sensibilité aux conditions de charge (pré et postcharge) du VD plus importante que pour le VG. Il existe différentes composantes à la fonction VD normale :

1. le volume télédiastolique VD étant plus grand que celui du VG, le volume éjecté est équivalent pour une fraction de raccourcissement moindre ;
2. le raccourcissement longitudinal du corps du VD contribue plus que les contractions circonférentielle et radiale ;
3. il existe deux cavités disposées en série avec un rôle de l'infundibulum qui contribue pour environ 15 % au volume éjecté total ;
4. enfin, l'interdépendance VD/VG contribue à la fonction VD *via* l'épaississement du septum et la traction de la paroi libre VD par les parois VG [119].

La fonction du VD étant sensible aux conditions de charge, son évaluation doit s'intégrer au contexte clinique : patient décompensé ou non, IC chronique ou prégreffe ou assistance cardiaque monoventriculaire gauche. Il faut aussi intégrer l'existence d'une fuite tricuspidienne de haut grade (ou non) et la postcharge VD. La postcharge VD est la résultante des propriétés de la circulation pulmonaire (compliance et résistance), appelée couplage ventriculoartériel. En pratique, la postcharge est approchée par la pression artérielle pulmonaire. Pour illustrer ces liens, on peut citer l'intervention « de Fontan », dans laquelle, le shunt du VD (absence de fonction VD) est toléré par les patients tant qu'ils ont une circulation pulmonaire et un VG normaux, par opposition aux patients IC sévères avec HTAP post-capillaire chez lesquels la dysfonction VD entraîne une aggravation du pronostic [120].

Un dernier élément concerne la cause de la défaillance VD. De façon caricaturale, on peut distinguer :

- une défaillance VD intrinsèque, comme dans les CMD primitives, même si l'atteinte VD peut survenir plusieurs mois ou années après la défaillance VG ;
- une défaillance VD secondaire à l'augmentation de la postcharge, par trouble de la compliance VG, classique dans les IC post-infarctus avec séquelle de nécrose.

Ces deux situations sont à évoquer lors d'une assistance cardiaque mécanique monoventriculaire gauche. Dans le premier cas, les patients risquent de s'aggraver par la turbine qui demande au VD une augmentation de travail qu'il ne peut fournir. Dans le second cas, les patients doivent s'améliorer par normalisation de la postcharge VD si la dysfonction VD n'est pas trop avancée.

Évaluation de la fonction ventriculaire droite

Paramètres échocardiographiques

L'évaluation échographique de la fonction du VD est difficile. Plusieurs indices ont été décrits successivement [119, 121, 122]. Pour des raisons pratiques, sont surtout utilisés : la fraction de raccourcissement des surfaces, le *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE) et le pic de vitesse systolique s' de l'anneau tricuspide latéral en doppler tissulaire. Une « fraction d'éjection » en 2 dimensions par la méthode des volumes de type Simpson est non utilisable compte tenu du modèle mathématique sous-jacent incohérent avec la forme du VD.

La fraction de raccourcissement normale est supérieure à 40 %. Cette mesure est souvent limitée par l'échogénicité insuffisante et par les trabéculations VD, surtout apicales, qui rendent la réalisation des contours de la paroi plus difficile que pour le VG. Sans agent de contraste, cette méthode est assez peu reproductible.

Le TAPSE a une valeur normale supérieure à 18 mm. Un premier travail dans l'IC avait montré une valeur seuil de mauvais pronostic si le TAPSE était inférieur ou égal à 14 mm. D'autres travaux ont par la suite retrouvé cette association avec des valeurs seuils allant de 13,5 à 18,5 mm [121, 122]. Cette mesure est dépendante des conditions de charge mais en plus, de la taille du VD (plus grand est le VD, plus grand sera le TAPSE si le VD est normal), et de l'existence (ou non) d'une fuite tricuspide de haut grade qui majore le TAPSE. Cette mesure de TAPSE a une mauvaise valeur après chirurgie cardiaque.

La mesure de la vitesse de l'onde s' par Doppler tissulaire est de réalisation facile et est assez reproductible. Elle est corrélée avec le TAPSE mais pas équivalente [122]. La première étude a montré un pronostic péjoratif pour s' inférieur à 10,8 cm/s. Les autres études ont retrouvé cette association au pronostic pour des valeurs de s' inférieure à 9,5 cm/s ou inférieure ou égale à 9,7 cm/s [121, 122]. Il a été suggéré que l'onde s' en Doppler tissulaire avait une valeur pronostique supérieure au TAPSE [122], mais ce résultat n'est pas confirmé.

Plus récemment, la mesure de la déformation (*strain* et *strain rate*) des parois antérieure et postérolatérale du VD par la méthode du *2D speckle-tracking* a été mise en évidence avec de bonnes faisabilité et reproductibilité [123]. Elle est bien associée à la mesure de FEVD par isotopes (*cf.* ci-dessous).

La mesure de FEVD en échocardiographie 3D temps réel semble plus adaptée à la forme complexe du VD. Cependant, cet examen reste gêné (en transthoracique) par l'échogénicité de certains patients et la réalisation des contours des parois. Peu d'études ont à ce jour évalué sa performance pronostique chez des patients IC.

Autres méthodes : invasive, isotopique et par résonance magnétique

Le cathétérisme cardiaque droit à l'aide d'une sonde de Swan-Ganz a été l'un des premiers outils évaluant l'hémodynamique et donc la fonction VD. Il reste un examen réservé à certaines situations (globalement prégreffe ou assistance cardiaque). La fonction VD est évaluée indirectement par la pression atriale droite, le rapport pression artérielle pulmonaire systolique/pression atriale droite, le débit cardiaque. Du débit cardiaque, il est possible de calculer une FEVD, le volume d'éjection systolique moyen (débit cardiaque/fréquence cardiaque) et l'indice de travail systolique du VD ([Pression artérielle pulmonaire moyenne – Pression atriale droite] × Débit cardiaque). Dans le cadre d'études physiologiques, des sondes haute fidélité sont capables d'établir des courbes pression/volume VD.

La mesure isotopique de FEVD a longtemps été la méthode de référence, fondée sur la différence de quantité de traceur isotopique en télédiastole et en télésystole. Cette mesure isotopique reste plus discriminante que le TAPSE et l'onde s' en Doppler tissulaire, avec une valeur inférieure ou égale à 37 % associée à un mauvais pronostic [122]. Les limites sont essentiellement la disponibilité de cet examen et l'irradiation engendrée par le traceur isotopique.

L'IRM cardiaque a l'avantage d'une technique d'imagerie non irradiante et a montré une meilleure reproductibilité que l'échographie. L'IRM est actuellement considérée comme la méthode de référence pour mesurer la FEVD [124]. En IRM, la FEVD normale est supérieure à 45 %.

Importance de la fonction ventriculaire droite au cours de l'insuffisance cardiaque chronique

Quelle que soit la méthode d'évaluation utilisée, de nombreux travaux ont montré l'importance de la fonction VD tout au long de la vie des patients IC. Une dysfonction VD est souvent un marqueur de sévérité de l'IC avec élévation de la pression diastolique du VG, transmise à l'oreillette gauche et à la circulation pulmonaire, au repos ou au moins à l'effort. Cette relation est aggravée par la présence d'une

insuffisance mitrale secondaire, d'une pathologie de l'oreillette gauche. Au mieux, la fonction VD est un marqueur qui intègre de nombreux composants de l'IC (systole, diastole, valve mitrale). Au pire, une défaillance du VD vient s'ajouter à la défaillance VG. On comprend ainsi que dès les années 1990, il a été montré que la dysfonction VD est plus corrélée à la capacité d'effort évaluée par le pic de VO_2 que la FEVG elle-même [125, 126]. Ces premières études fondées sur la FEVD isotopique avaient montré aussi un risque de décès ou transplantation en urgence plus élevé chez les patients avec FEVD altérée [122, 125, 126]. Plusieurs études suggèrent récemment une association de la valeur du *2D-strain* ou de la FEVD en IRM à la capacité d'effort et au pronostic [123, 124]. Le développement des assistances cardiaques mécaniques monoventriculaires gauches nécessite d'évaluer en préopératoire la fonction VD. L'existence d'une dysfonction VD franche augmente le risque de défaillance VD postopératoire associée à un risque de décès. Il n'existe pas à ce jour de critère unique, simple et formel contre-indiquant l'implantation d'un système d'assistance monoventriculaire gauche et chaque équipe développe ses critères et scores en fonction de ses habitudes.

Mortalité, facteurs pronostiques et scores de risque

Richard Isnard

L'IC reste encore associée à une mortalité élevée malgré les progrès importants réalisés dans sa prise en charge, et la mortalité est un des principaux marqueurs de l'évaluation des traitements. Il y a souvent une différence d'appréciation entre la gravité ressentie de cette pathologie, que ce soit par les médecins ou les patients, et les chiffres bruts tirés des études épidémiologiques ou des registres qui rapportent des taux de mortalité beaucoup plus élevés que dans les essais thérapeutiques, où les patients sont très sélectionnés car plus jeunes et avec moins de comorbidités. L'évaluation du pronostic des patients est donc un élément important de la prise en charge.

Quelle est la mortalité actuelle ?

En 2008 en France, l'IC était considérée comme à l'origine initiale du décès chez 21 700 patients, dont 96 % âgés de plus de 65 ans. Malgré le vieillissement de la population, la mortalité par IC a diminué de 20 % depuis 1990, ce qui, compte tenu de la démographie, représente une baisse de 39 % des taux standardisés par l'âge depuis cette date et de 20 % depuis 2000 [127]. Il est néanmoins probable que ces données issues des certificats de décès sous-estiment le rôle réel de l'IC dans la mortalité par le codage fréquent de la pathologie à l'origine de l'IC. L'étude réalisée dans le département de la Somme au début des années 2000, sur des cas de patients hospitalisés pour la première fois pour IC (cas incidents), rapporte une survie à 5 ans d'environ 45 %, ce qui signifie que plus d'un patient sur deux est décédé 5 ans après un diagnostic d'IC [128].

D'autres données proviennent de la Caisse nationale d'assurance maladie sur l'impact d'une première hospitalisation sur la survie : ainsi, on observait en 2009 une mortalité hospitalière de 6,4 % à laquelle il faut ajouter 4,4 % de décès supplémentaires à 1 mois chez les patients sortis vivants de l'hôpital, soit une mortalité de près de 11 % un mois après une première hospitalisation [13]. La survie à 1 et 2 ans après une première hospitalisation pour IC est respectivement de 71 et 60 %, des chiffres plus péjoratifs que les données de la Somme [129]. Si l'on considère maintenant les patients hospitalisés avec un diagnostic principal ou secondaire lié à l'IC, qu'il s'agisse d'un cas incident ou d'un patient ayant déjà une IC, la mortalité hospitalière en 2008 était de 7,5 % [130].

Dans le registre français OFICA, la mortalité hospitalière est en moyenne de 8 %, mais elle varie en fonction des présentations cliniques avec une mortalité qui peut atteindre 14 % en cas d'IC droite isolée et 17 % en cas de choc cardiogénique [75].

Enfin, la mortalité liée à l'IC tend globalement à diminuer en Europe, mais uniquement lorsqu'on ajuste le taux de mortalité à l'âge. En réalité, avec le vieillissement de la population, les taux de mortalité par IC restent assez stables, ce qui signifie que les patients qui décèdent d'IC sont de plus en plus âgés [131].

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque s'est-il amélioré ?

La baisse de la mortalité par IC laisse penser que le pronostic des patients s'est amélioré au cours du temps, mais pourrait également être liée au fait que les patients développent la maladie de plus en plus tard. En faveur d'une amélioration du pronostic, entre 2002 et 2008 en France alors même que l'âge des patients a augmenté, la mortalité hospitalière a diminué de 15 %, passant de 8,9 à 7,5 % [130]. On dispose aussi de données américaines tirées de l'étude Framingham qui montrent par décade une tendance à l'amélioration de la survie des patients des années 1950 aux années 2000 [132]. Une amélioration de la survie est également observée dans les études épidémiologiques de la Mayo Clinic mais cela ne touche que les patients ayant une IC-FER [133].

De quoi décèdent les patients insuffisants cardiaques ?

Les données concernant les causes de décès doivent être cherchées dans les grandes études thérapeutiques où les comités d'adjudication des événements les analysent aussi bien que possible. On sépare souvent les causes cardiovasculaires et les causes non cardiovasculaires. Les causes non cardiovasculaires représentent environ 15 % des décès chez les patients ayant une IC-FER contre environ 30 % chez les patients ayant une IC-FEP [134]. Dans les causes cardiovasculaires, on sépare souvent schématiquement les IC terminales des morts subites, qui sont supposées être majoritairement d'origine rythmique. La proportion de décès par mort subite est inversement liée à la sévérité fonctionnelle : ainsi, en valeur relative, il y a plus de décès par mort subite chez les patients en stade II que chez ceux en stade IV de la NYHA. Les morts subites ne sont cependant pas toutes d'origine rythmique.

Quels sont les facteurs pronostiques ?

L'évaluation pronostique dans l'IC est importante en premier lieu pour décider d'inscrire ou non un patient sur un programme de transplantation cardiaque ou d'assistance circulatoire. Même chez les patients ne relevant pas de ces stratégies, l'évaluation du pronostic permet de sélectionner ceux qui vont nécessiter un suivi plus intensif. De très nombreux facteurs ont été associés au pronostic de l'IC. Enfin, il faut aussi tenir compte de la population de patients dans laquelle ils ont été évalués car les facteurs peuvent différer en fonction de la gravité de l'IC.

Facteurs cliniques

De nombreux marqueurs cliniques simples représentent des facteurs pronostiques majeurs. Parmi ces facteurs, la sévérité fonctionnelle évaluée par la classification de la NYHA reste un des marqueurs pronostiques les plus puissants. La mortalité à 1 an des patients en stade IV est proche de 50 % quand elle est inférieure à 10 % chez des patients en stade II [135-137]. Une hospitalisation récente pour IC est également associée à une augmentation du risque de mortalité [136, 137]. *A fortiori*, des hospitalisations répétées ou la nécessité d'un recours aux inotropes pendant l'hospitalisation sont associées à un risque plus élevé. La fréquence cardiaque élevée, une pression artérielle basse sont également associées à un mauvais pronostic. L'impossibilité d'augmenter les posologies des traitements ou la nécessité de les baisser sont également associées à une augmentation du risque [138]. Enfin, l'âge représente évidemment un facteur pronostique majeur, de même que l'origine ischémique.

Comorbidités et facteurs sociaux

Les principales comorbidités associées au pronostic sont le diabète, l'insuffisance rénale et la bronchopneumopathie chronique obstructive [136, 137]. La dépression est un facteur important souvent sous-estimé [139] et source de mauvaise observance [140] au même titre que l'isolement, le niveau social et le niveau d'éducation.

Facteurs hémodynamiques

La FEVG est probablement un des facteurs pronostiques les plus importants [141]. L'amélioration de la FEVG en réponse au traitement est associée à une amélioration du pronostic. La dilatation de l'oreillette gauche traduit souvent la chronicité de l'élévation des pressions de remplissage. On sait aujourd'hui que l'atteinte du VD est également très importante à prendre en compte, qu'elle soit intrinsèque (infarctus du VD ou cardiomyopathie du VD) ou traduise le retentissement de la cardiopathie gauche. La baisse du débit

cardiaque et l'augmentation des pressions de remplissage, qu'elles soient mesurées de manière non invasive par échocardiographie doppler ou directement par cathétérisme droit, sont aussi des facteurs très pertinents, à condition d'être évalués chez un patient stabilisé à distance d'une poussée d'IC.

Tolérance fonctionnelle à l'effort

L'information apportée par l'épreuve d'effort couplée à la mesure de la consommation d'oxygène a été mise en avant depuis les années 1990 [142]. Cet examen permet une mesure plus objective de la capacité fonctionnelle des patients et permet de prendre en compte la réserve cardiocirculatoire, c'est-à-dire la capacité du cœur à augmenter son débit et la capacité des muscles périphériques à extraire et consommer l'oxygène. À côté de la consommation maximale d'oxygène, d'autres paramètres recueillis au cours de l'exercice apportent une information pronostique complémentaire : l'augmentation de la pression artérielle systolique, le rapport volume ventilé/rejet de CO_2, la puissance circulatoire (pression artérielle systolique × VO_2) et le temps de récupération.

Paramètres biologiques

L'hyponatrémie est un marqueur pronostique extrêmement puissant. L'atteinte rénale et hépatique (augmentation des transaminases ou de la bilirubine) traduit aussi le retentissement de l'IC sur ces organes. Enfin, parmi les nombreux biomarqueurs testés, les peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) et, à un moindre degré, la troponine sont ceux dont l'augmentation est le plus reliée à la mortalité et au risque d'hospitalisation [143] pour IC.

Quels scores de risque utiliser ?

De nombreux scores de risque ont été proposés dans l'IC. La plupart ont été validés secondairement. Ils permettent d'intégrer les facteurs pronostiques précédents et sont plus ou moins complexes.

- Un des plus anciens est le *Heart Failure Survival Score* qui est relativement simple avec 7 facteurs : fréquence cardiaque, pression artérielle, FEVG, durée du QRS, natrémie, VO_2 à l'effort, origine ischémique [144].
- Le *Seattle Heart Failure Model* est plus complexe [135] mais a l'intérêt de prendre en compte les traitements médicamenteux et électriques que reçoivent les patients, le fait de ne pas recevoir un traitement approprié étant associé à une augmentation du risque, ainsi que l'impact d'une intervention thérapeutique sur le pronostic.
- Le score CHARM [136], tiré des études éponymes, prend en compte encore plus de facteurs, qui sont essentiellement cliniques.
- Enfin le score MAGGIC [137] a ressemblé les données de près de 40 000 patients issus de 30 études (6 essais thérapeutiques pour 24 000 patients et 24 registres pour plus de 15 000 patients) dont 40 % sont décédés après un suivi médian de 2,5 ans. Un modèle de score allant de 0 à 25 a été bâti à partir de l'analyse multivariée qui a retenu 14 variables sur 31 étudiées. L'intérêt du score MAGGIC est de ne prendre en compte que des variables cliniques et la FEVG qui sont disponibles chez tous les patients.

Bien que l'intérêt de ces scores soit évidemment une prédiction plus objective de la survie, ils restent largement sous-utilisés. Néanmoins, un reproche est qu'aucun d'entre eux n'a intégré le BNP ou le NT-proBNP dont on connaît pourtant l'excellente valeur pronostique.

Traitement

Principes et buts

Gilles Bosser

Les objectifs du traitement de l'IC sont d'abaisser la morbidité (réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle, diminuer les hospitalisations) et la mortalité.

Cette stratégie, qui repose sur les données scientifiques et les recommandations [1, 2], doit être individualisée selon les caractéristiques de chaque patient. Le meilleur traitement sera celui de la cardiopathie sous-jacente si un traitement curatif peut être proposé et tout patient doit donc bénéficier d'un diagnostic étiologique complet. La recherche d'une maladie coronarienne doit être systématique. De même, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est une priorité chez les patients en IC, en particulier dans le contexte des cardiopathies ischémiques.

Le diagnostic et le traitement d'une hypertension artérielle doivent être une des priorités pour tous les patients IC quelle que soit l'étiologie ou le type d'IC.

Toutes les formes d'IC peuvent conduire à l'apparition d'un tableau de congestion, recherché cliniquement et par d'autres moyens comme l'imagerie ou la biologie. Les patients doivent être éduqués [145] à la reconnaissance des signes de congestion et à l'adaptation de leurs apports en eau et en sel ainsi que de leurs traitements en collaboration avec leurs médecins et cardiologues. En cas de congestion, les diurétiques sont adaptés à la posologie minimale efficace.

La prise en charge thérapeutique de l'IC repose sur l'amélioration de la fonction cardiaque par des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. Plusieurs classes thérapeutiques ont montré un intérêt majeur dans l'IC, en particulier dans les formes à fonction systolique altérée, comme les médicaments bloqueurs du SRAA et les bêtabloquants. D'autres choix thérapeutiques peuvent être discutés selon les cas comme les traitements électriques ou des gestes chirurgicaux ou interventionnels. Pour les formes les plus sévères, les nouveaux dispositifs d'assistance ventriculaire peuvent être proposés dans l'attente d'une transplantation cardiaque ou de façon définitive pour certains cas.

Toutes les comorbidités, comme l'anémie ou les troubles nutritionnels, sont à prendre en compte et à traiter. La pratique d'une activité physique modérée et régulière a fait la preuve de son efficacité dans les différentes formes d'IC mais la réadaptation cardiaque [146] reste trop rarement proposée en France.

Mesures hygiénodiététiques

Gilles Bosser

Une attention particulière doit être apportée aux aspects nutritionnels dans l'IC [147]. Dans les formes sévères, il peut apparaître une sarcopénie, voire une cachexie qui auront un impact sur la qualité de vie et le pronostic [148]. À l'inverse, certaines études récentes ont semblé montrer un effet protecteur d'une obésité modérée [149], mais cet éventuel bénéfice n'existe que dans les formes prévalentes et non dans les formes incidentes et il n'est donc pas légitime de favoriser un certain surpoids pour ces patients.

Malheureusement, même si l'IC est fréquente, on dispose de peu de données parfaitement claires sur les modalités optimales d'alimentation. Les recommandations actuelles restent peu précises avec, de plus, des niveaux de recommandations et de preuves relativement faibles. Globalement les recommandations vont dans le sens du maintien d'un poids normal et d'une alimentation équilibrée [1, 2]. Le régime méditerranéen peut largement être proposé. Mais il faut absolument prendre en compte les comorbidités (diabète, dyslipidémie, insuffisance rénale, etc.). L'essentiel est de proposer aux patients IC des conseils nutritionnels individualisés. Il faut largement s'appuyer sur une évaluation spécialisée en diététique pour offrir des conseils nutritionnels qui prennent en compte les comorbidités, l'équilibre alimentaire et le maintien des apports caloriques. Une anémie doit toujours être recherchée et la carence martiale corrigée [150]. Enfin, si les apports excessifs d'alcool sont fortement déconseillés, des apports faibles, selon les recommandations, ne semblent pas délétères [151].

Au-delà du traitement diurétique, le contrôle des apports en sel et en eau a constitué pendant de nombreuses années un des fondements de la maîtrise de la congestion. Mais plusieurs études récentes ont remis cela en cause et on sait aujourd'hui que des régimes sans sel ou trop fortement désodés peuvent se révéler délétères, en particulier en dessous de 3 g/j [152]. D'ailleurs, les dernières recommandations européennes [1] ne donnent plus aucun objectif précis en termes d'apport de sel et la réduction des apports en eau n'est pas précisée. Là encore, l'attitude doit être complètement individualisée en se fondant sur la pression artérielle, la sévérité de l'IC, les doses de diurétiques, la natrémie, la congestion et les apports en eau et en sel, évalués si besoin par un(e) diététicien(ne).

Mais il est essentiel, pour tout ce qui concerne ces mesures hygiénodiététiques, de bien comprendre que les conseils donnés aux patients n'auront de sens que s'ils sont compris et appliqués par les patients. C'est la raison pour laquelle tous les patients IC doivent se voir proposer d'entrer dans un programme d'éducation thérapeutique personnalisé [145].

C'est ici que la réadaptation cardiaque trouve une place particulière puisque cette procédure permet l'adaptation thérapeutique individualisée, l'éducation thérapeutique et la mise en place d'un réentraînement

à l'effort adapté dont les bénéfices sont confirmés aussi bien dans l'IC-FER que dans l'IC-FEP. Les recommandations concernant la réadaptation cardiaque [146] et ses différents aspects sont de classes I ou II et doivent être développés.

Traitements pharmacologiques

Bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone

Yves Juillière

Les bloqueurs du SRAA sont un traitement incontournable de l'IC-FER [1].

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les IEC en bloquant l'enzyme de conversion agissent sur deux voies hormonales : le SRAA et le système kallicréine – kinine (fig. 7.16). L'étude CONSENSUS en 1987 [153] a été la première étude à démontrer leur efficacité dans la réduction de morbimortalité de l'IC. Ont suivi de nombreuses études avec des IEC différents confirmant le rôle majeur de cette classe thérapeutique (tableau 7.7) [1].

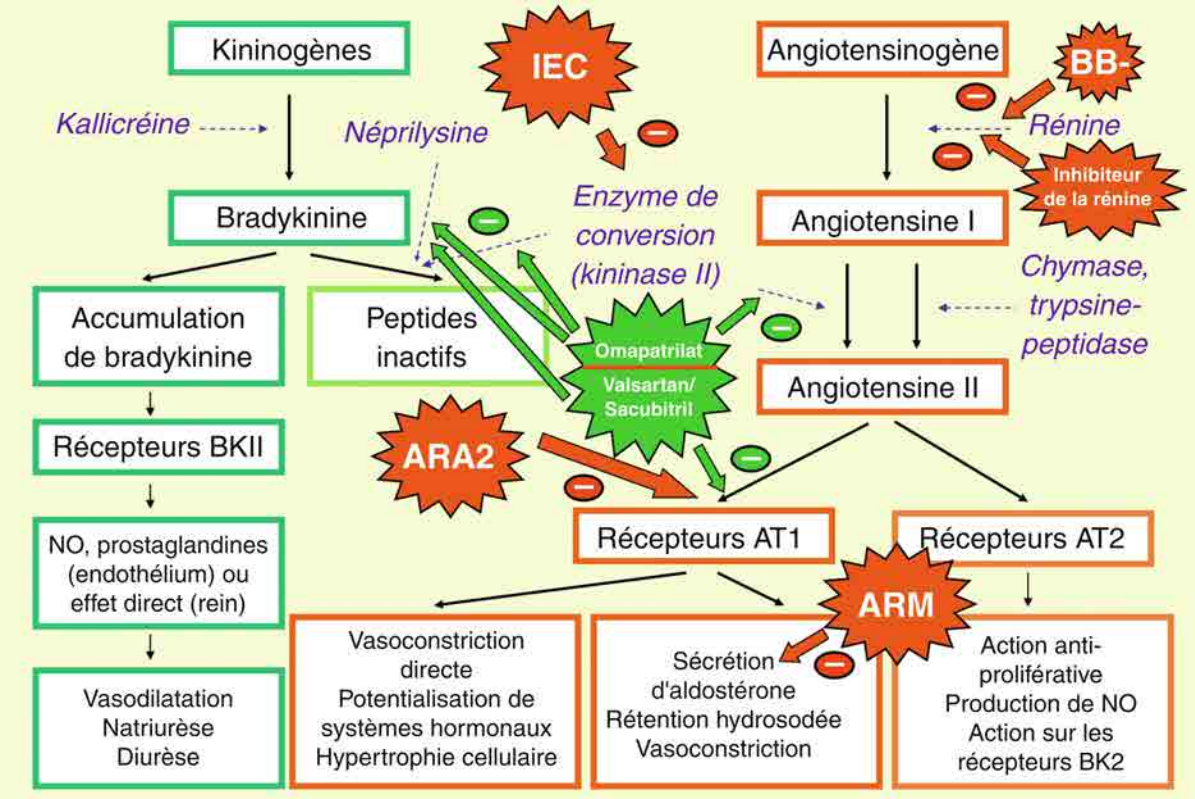


FIG. 7.16 Le système rénine – angiotensine – aldostérone et le système des kallicréines – kinines avec les différents sites d'action des médicaments bloqueurs de ces deux systèmes.
ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; BB : bêtabloquants ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; NO : monoxyde d'azote.

Tableau 7.7

Apport des différents bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique en fonction des grandes études cliniques.

Étude	Type IC	Drogue	Posologie maximale (mg/j)	Indication
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)				
CONSENSUS I	IC-FER	Énalapril	40	IC stade IV
SOLVD traitement	IC-FER	Énalapril	20	IC stades II et III
V-HeFT II	IC-FER	Énalapril	20	Effet > hydralazine/nitrés
SOLVD prévention	IC-FER	Énalapril	20	IC stade I
SAVE	Post-IDM	Captopril	150	Dysfonction VG sans IC
AIRE	Post-IDM	Ramipril	10	Dysfonction VG avec IC
TRACE	Post-IDM	Trandolapril	4	Dysfonction VG Réduction de la mort subite
ATLAS	IC-FER	Lisinopril	35	Intérêt des fortes posologies
PEP-CHF	IC-FEP	Périndopril	10	Pas d'effet
Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2)				
ELITE I	IC-FER	Losartan	50	Pas de différence fonction rénale avec captopril
ELITE II	IC-FER	Losartan	50	Pas d'effet
Val-HeFT	IC-FER	Valsartan	320	Effet favorable avec IEC
VALIANT	Post-IDM	Valsartan	320	Effet = IEC
CHARM-Overall	IC-FER	Candésartan	32	IC stades II, III, IV si intolérance aux IEC Effet = IEC
CHARM-Preserved	IC-FEP	Candésartan	32	Pas d'effet
I-PRESERVED	IC-FEP	Irbésartan	300	Pas d'effet
Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM)				
RALES	IC-FER	Spironolactone	25	Effet favorable avec IEC
EPHESUS	Post-IDM	Éplérénone	50	Effet favorable avec IEC
EMPHASIS	IC-FER	Éplérénone	50	Effet favorable avec IEC
TOPCAT	IC-FEP	Spironolactone	45	Pas d'effet
Bloqueurs du système rénine – angiotensine (IEC ou ARA2)/inhibiteurs de la néprilysine				
OVERTURE	IC-FER	Omapatrilat*	20	Pas d'effet

Étude	Type IC	Drogue	Posologie maximale (mg/j)	Indication
PARADIGM-HF	IC-FER	Valsartan/ sacubitril	400	Effet > IEC
Inhibiteur spécifique de la rénine				
ATMOSPHERE	IC-FER	Aliskirène	300	Pas d'effet

IC : insuffisance cardiaque ; FEP : fraction d'éjection préservée ; FER : fraction d'éjection réduite ; IDM : infarctus du myocarde ; VG : ventriculaire gauche.

* Non commercialisé.

La posologie doit être maximale ou au moins la plus élevée tolérée par le patient. La surveillance impose un dosage biologique de la kaliémie et de la créatininémie 4 à 7 jours après introduction du produit et après chaque titration avec une surveillance régulière biologique par la suite. Les effets indésirables sont un risque d'hypotension artérielle et de dégradation de la fonction rénale, surtout à l'instauration du traitement. L'effet sur la voie de la bradykinine implique un risque d'angio-œdème et explique la toux chronique assez fréquente. Leur association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale aiguë parfois gravissime, surtout chez le sujet âgé.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2

Malgré un intérêt théorique certain, les ARA2 ont surtout acquis un rôle de substitution en cas d'intolérance aux IEC. Les ARA2 bloquent les récepteurs AT1 et favorisent la stimulation des récepteurs AT2 non bloqués (*cf.* fig. 7.16). Les ARA2 n'agissent pas sur la voie de la bradykinine, hormis par la stimulation accrue des récepteurs AT2. Les grandes études ont montré des résultats modérés (*cf.* tableau 7.7) avec des effets indésirables identiques à ceux des IEC à l'exception d'un faible risque d'effets liés à la bradykinine. Le valsartan n'a pas montré d'effet supérieur aux IEC. Le candésartan est efficace par rapport au placebo chez des patients intolérants aux IEC et en association à un IEC par rapport à un IEC seul [154].

Les recommandations proposent d'utiliser les ARA2 en cas d'intolérance aux IEC [1]. L'association IEC – ARA2 est tombée en désuétude avec l'arrivée des ARM du fait de l'efficacité de cette dernière classe et de la contre-indication à l'association des 3 médicaments. Les conditions de prescription et de surveillance des ARA2 sont identiques à celles des IEC.

Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

Les ARM sont une classe de diurétiques à part, épargneurs de potassium. La spironolactone s'est avérée efficace en adjonction au traitement standard IEC et diurétiques. Si son impact est resté longtemps modéré du fait de l'existence d'une seule étude, une nouvelle molécule, l'éplérénone, a confirmé le rôle majeur de cette classe sur tous les critères de morbimortalité dans l'IC-FER symptomatique (*cf.* tableau 7.7) [155].

La prescription des ARM est aujourd'hui recommandée en cas de persistance des symptômes chez des patients recevant IEC ou ARA2, bêtabloquants et diurétiques [1]. La triple association IEC, ARA2 et ARM est formellement contre-indiquée. Les ARM doivent être privilégiés par rapport à l'association IEC – ARA2. Les conditions de surveillance biologique sont similaires à celles des IEC, notamment chez le sujet âgé.

Association antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 – inhibiteur de la néprilysine (ARNI)

La néprilysine (ou endopeptidase neutre) dégrade la bradykinine en produits inactifs, tout comme l'enzyme de conversion (*cf.* fig. 7.16). Elle intervient dans de nombreuses autres voies neurohormonales comprenant des peptides vasoactifs et joue un rôle important dans la dégradation des peptides natriurétiques. Après une première tentative avortée avec l'omapatrilat, inhibiteur des vasopeptidases, associant IEC et inhibiteur de la néprilysine et développant un risque d'angio-œdème accru lié à la double inhibition de l'enzyme de conversion et de la néprilysine sur la bradykinine (*cf.* fig. 7.16), un nouveau produit associant un ARA2 (valsartan) à un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril) a démontré un effet majeur sur tous les paramètres de morbimortalité lorsqu'il est administré à la place de l'IEC ou de l'ARA2 chez des patients toujours symptomatiques en IC-FER avec FEVG inférieure ou égale à 35 % [156].

Les conditions de prescription et de surveillance sont identiques à celles des IEC. Lors du remplacement de l'IEC par le valsartan/sacubitril, il faut 36 heures de *wash-out* afin d'éviter un risque d'angio-œdème par l'accumulation temporaire des deux produits dans l'organisme. Le remplacement de l'ARA2 ne pose pas ce problème. Le sacubitril, bloquant la dégradation des peptides natriurétiques, peut entraîner une

augmentation des taux de BNP à son introduction ou lors de sa titration, mais pas des taux de NT-proBNP non éliminé par cette voie enzymatique.

Inhibiteurs de la rénine

La stimulation du système sympathique intervient dès la libération de rénine au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Le système sympathique stimulant la libération de rénine, les bêtabloquants peuvent donc avoir une action sur le SRAA (*cf.* fig. 7.16).

Il existe des inhibiteurs spécifiques de la rénine. L'aliskirène a été testé dans l'IC-FER sans démontrer d'efficacité pour des effets indésirables plus importants (*cf.* tableau 7.7).

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Dans l'IC-FEP, il n'existe aucun effet favorable des bloqueurs du SRAA démontré sur la morbimortalité (*cf.* tableau 7.7). De ce fait, il n'y a aucune recommandation pour ces différentes classes médicamenteuses dans le traitement de l'IC-FEP [1].

Bêtabloquants et inhibiteurs des canaux *If*

Marie Fertin

Bêtabloquants

La prescription des bêtabloquants dans l'IC-FER a révolutionné la prise en charge des patients à la fin des années 1990. Longtemps formellement contre-indiqués, ils sont devenus la pierre angulaire du traitement.

Justification du traitement bêtabloquant

C'est la mise en évidence du caractère délétère de l'activation du système sympathique dans l'IC chronique qui a conduit à l'émergence du concept de la prescription des bêtabloquants dans cette indication.

Résultats des grands essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques pivots ont montré que les bêtabloquants réduisent la mortalité de l'ordre de 35 % dans l'IC-FER, chez des patients recevant un traitement par IEC et, dans la plupart des cas, des diurétiques (tableau 7.8) [157-160]. L'étude CIBIS III a montré qu'on peut commencer indifféremment le traitement de l'IC par un bêtabloquant ou un IEC [161]. Les bêtabloquants ne doivent pas être interrompus en cas de décompensation cardiaque aiguë (en l'absence de signes de choc) comme l'a montré l'étude B-CONVINCED [162].

Tableau 7.8

Principales études avec les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque.

	CIBIS-II (1999) [157]	MERIT-HF (1999) [158]	COPERNICUS (2001) [159]	SENIORS (2005) [160]
Bêtabloquant	Bisoprolol	Métoprolol (succinate CR/XL)	Carvédilol	Nébivolol
Patients (n)	2647	3991	2289	2128
Âge moyen (ans)	61	64	63	76 (inclusion si âge ≥ 70 ans)
Classe NYHA	III (83 %)-IV (17 %)	II (41 %), III (55 %), IV (4 %)	IIIb-IV	I-IV
Étiologie	Ischémique 50 %	Ischémique 65 %	Ischémique 67 %	Ischémique 68 %
FEVG (%)	27 ± 6	28 ± 7	20 ± 4	36 FEVG > 35 % : 35 %
Dose cible(mg/j)	10	200	50	10
Dose de l'étude (mg/j)	10 pour 564 patients	Moyenne : 159	Moyenne : 37	Moyenne : 7,7
Critère principal	Mortalité totale	Mortalité totale	Mortalité totale	Mortalité totale ou hospitalisation CV
Résultats	↓ mortalité totale 34 % ↓ mortalité subite 44 % ↓ hospitalisations IC 36 %	↓ mortalité totale 34 % ↓ mortalité subite 41 % ↓ hospitalisations IC 35 %	↓ mortalité totale 35 %	↓ mortalité totale ou hospitalisation CV 14 % Si FEVG ≤ 35 %, ↓ mortalité totale 38 %

CIBIS II : *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II* ; COPERNICUS : *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* ; CR/XL : *Controlled-Release/Extended-Release* ; CV : cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC : insuffisance cardiaque ; MERIT HF : *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* ; NYHA : *New York Heart Association*.

Mécanismes d'action

L'effet bénéfique des bêtabloquants peut s'expliquer notamment par une amélioration de la fonction VG. Il a été montré une augmentation de la FEVG de l'ordre de 25-30 % de sa valeur initiale. Cet effet n'apparaît qu'après le 2e mois et est dose-dépendant dans l'étude MOCHA avec le carvédilol [163]. Les bêtabloquants freinent le remodelage VG avec une diminution des volumes télédiastolique et télésystolique sous traitement. Un effet d'une telle ampleur n'avait jusqu'alors été montré avec aucune autre des classes thérapeutiques dans l'IC. L'amélioration du pronostic repose également sur la réduction de la mort subite.

Règles d'administration d'un bêtabloquant

Les bêtabloquants sont indiqués dans l'IC-FER (FEVG < 40 %). Ils doivent être instaurés dès que possible, en phase stable, à faible posologie et augmentés progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées en visant la dose cible des études randomisées. La titration s'effectue habituellement par paliers de 2 semaines. Le tableau 7.9 reprend les propriétés et les posologies des 4 bêtabloquants indiqués dans l'IC : bisoprolol, carvédilol, métoprolol et nébivolol.

Tableau 7.9

Propriétés et posologies des bêtabloquants recommandés dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Bêtabloquant	Propriétés pharmacodynamiques	Propriétés pharmacocinétiques	Dose initiale	Dose cible
Bisoprolol	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI	L. intermédiaire M. hépatique E. urinaire et fécale des métabolites	1,25 mg/j	10 mg × 1/j
Carvédilol	Non cardiosélectif sans ASI α1-bloquant	L. élevée M. hépatique important E. biliaire	3,125 mg × 2/j	25 mg × 2/j (poids < 85 kg) 50 mg × 2/j (poids ≥ 85 kg)
Métoprolol succinate (CR/XL)	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI	L. élevée M. hépatique faible E. urinaire en quasi-totalité	12,5-25 mg/j	200 mg × 1/j
Nébivolol*	β1-bloquant cardiosélectif sans ASI Vasodilatation modérée (NO-dépendante)	L. élevée M. hépatique E. fécès et urinaire des métabolites	1,25 mg/j	10 mg × 1/j

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; CR/XL : *Controlled-Release/Extended-Release* ; E : élimination ; L : liposolubilité ; M : métabolisme.

* Le nébivolol ne réduit pas la mortalité cardiovasculaire ou toute cause à la différence du bisoprolol, du carvédilol et du métroprolol succinate.

Inhibiteurs des canaux I*f*

Mécanisme d'action

Le courant I*f* est un déterminant majeur de la pente de dépolarisation diastolique qui contrôle la fréquence des potentiels d'action et, de ce fait, la fréquence cardiaque. L'inhibition sélective par l'ivabradine du courant I*f* dans le nœud sinusal permet une réduction exclusive de la fréquence cardiaque.

Effet de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'étude SHIFT, l'ivabradine réduit le critère combiné mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour aggravation de l'IC chez les patients présentant une IC symptomatique avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm, hospitalisés pour IC dans l'année précédente et sous traitement stable incluant un bêtabloquant [164]. L'Agence européenne des médicaments a approuvé l'ivabradine pour les patients avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, en rythme sinusal et avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, en raison d'un bénéfice sur la survie dans ce sous-groupe [165]. Un remodelage inverse avec une diminution significative des volumes télésystolique et télédiastolique a été montré dans une sous-étude de SHIFT [166].

Modalités de prescription

L'ivabradine ne doit être utilisée que chez les patients en rythme sinusal. La dose habituelle d'initiation de l'ivabradine est de 5 mg 2 fois/j. Elle peut être réduite à 2,5 mg 2 fois/j chez les patients âgés de plus de 75 ans. Si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, la

posologie peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg 2 fois/j, en respectant un intervalle de titration de 2 semaines au minimum. La posologie cible est atteinte lorsque la fréquence cardiaque est entre 50 et 60 bpm. La posologie doit être réduite ou le traitement interrompu en cas de fréquence cardiaque inférieure à 50 bpm ou en cas de symptômes de bradycardie.

Diurétiques

Jean-Noël Andarelli, Emmanuelle Berthelot

Les hospitalisations pour IC sont le plus souvent liées à une surcharge volémique et une hypervolémie est présente chez 2/3 des patients hospitalisés, même en l'absence de signes congestifs [167]. Ainsi, le traitement diurétique est un pilier incontournable de la prise en charge thérapeutique (classe I dans les recommandations européennes de l'IC) quelle que soit la FEVG [1]. Cependant, si les diurétiques améliorent les symptômes de l'IC comme la dyspnée, la tolérance à l'effort et les œdèmes, aucun essai contrôlé randomisé n'a démontré d'effet significatif sur la survie. En pratique, ils sont utilisés chez près de 90 % des patients admis pour IC [75].

Les diurétiques sont des médicaments qui augmentent le volume des urines de 24 heures (diurèse). Il s'agit en fait d'une augmentation de l'élimination urinaire de sodium, suivie par celle d'eau, d'où le terme parfois utilisé et plus approprié d'« agents natriurétiques ».

Il existe trois principales classes de diurétiques utilisables dans l'IC : les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et apparentés, et les diurétiques d'« épargne potassique » comprenant les antialdostérones et les épargneurs directs du potassium (fig. 7.17 et tableau 7.10) [168].

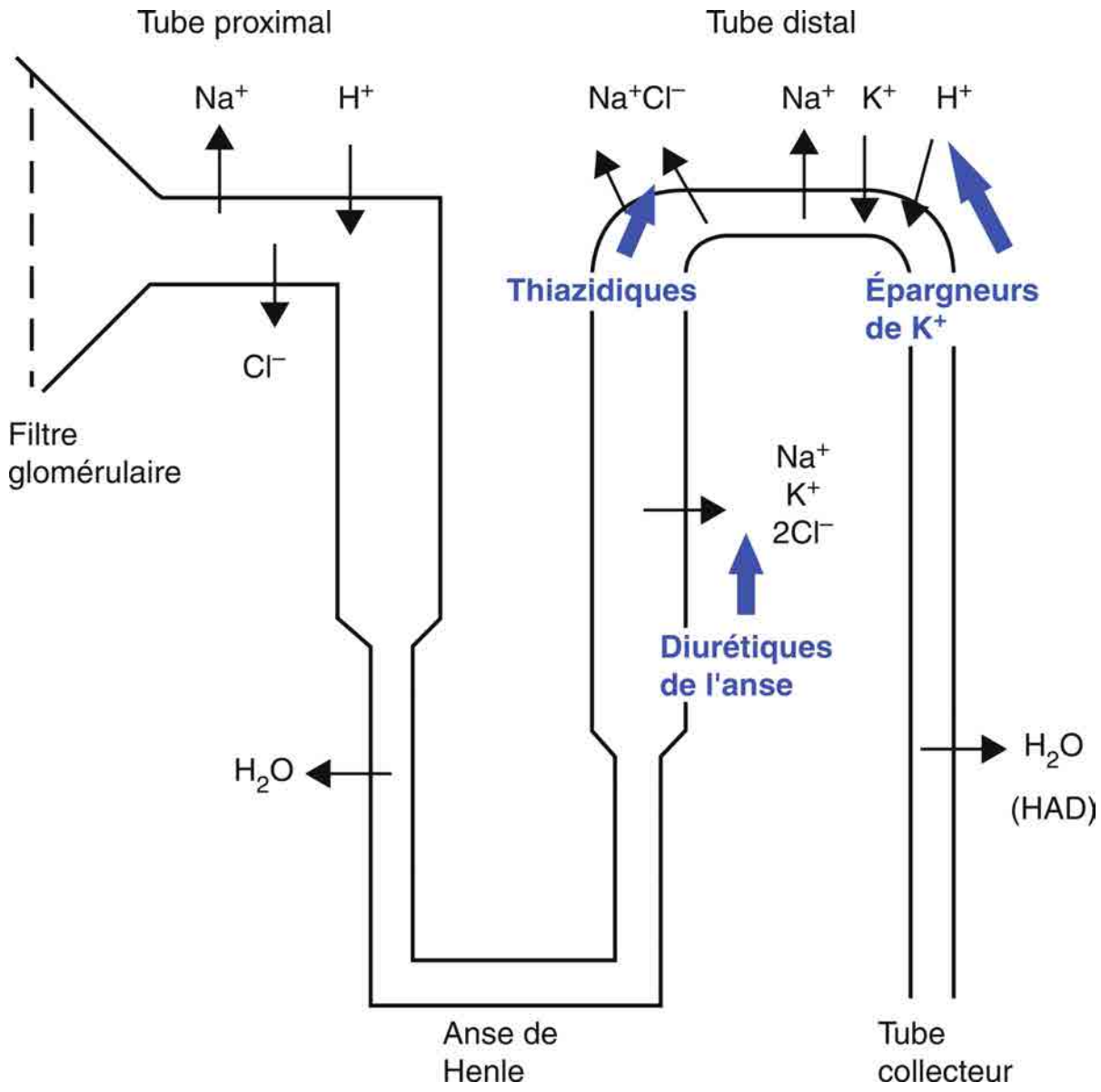


FIG. 7.17 **Sites de réabsorption du sel (NaCl) et de l'eau au long du néphron et sites d'action des diurétiques.**

Tableau 7.10

Diurétiques à indication cardiovasculaire.

Classe	Molécules	Spécialités	Voie	Effet natriurétique maximal (%)	Effets indésirables spécifiques (tous : hypovolémie)
Diurétiques de l'anse	Furosémide Bumétanide Torasémide Pirétanide	Lasilix® Burinex® – Pirelix LP®	Orale et IV	20-25	Hypokaliémie Hyponatrémie Ototoxicité (bolus IV)
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide Indapamide Ciclétanine	Esidrex® Fludex® Tenstaten®	Orale	5-10	Hypokaliémie Hyponatrémie Hypercalcémie
Antialdostérones	Spironolactone Canrénoate de K^+ Éplérénone	Aldactone® Spiroctan® Soludactone® Inspra®	Orale et IV	1-3	Hyperkaliémie Gynécomastie (spironolactone)
Épargneurs directs du K^+	Amiloride	Modamide®	Orale	1-3	Hyperkaliémie

Diurétiques de l'anse

Ils agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle où ils inhibent la réabsorption de sodium et de chlore en bloquant le cotransporteur Na^+-K^+-$2Cl^-$. Ils entraînent également une augmentation de l'excrétion de Mg^{2+} et de Ca^{2+}. Ce sont les diurétiques les plus efficaces et les plus utilisés dans l'IC. Leur action est brève mais intense : l'effet diurétique apparaît quelques minutes après administration mais dure seulement 6 à 8 heures, avec un effet rebond portant sur la rétention hydrosodée après 12 à 24 heures. Ils nécessitent donc plusieurs prises par jour pour maintenir l'effet natriurétique. Il existe un effet dose-dépendant qui persiste même en cas d'altération de la fonction rénale. L'hypokaliémie induite nécessite souvent une supplémentation potassique associée. Le furosémide (Lasilix®) et le bumétanide (Burinex®) sont les plus utilisés. La voie intraveineuse continue n'a pas montré de bénéfice significatif par rapport à l'administration discontinue à des doses identiques [169]. Dans l'IC, les diurétiques de l'anse sont les diurétiques utilisés en 1re ligne de traitement pour améliorer les signes congestifs dans l'IC aiguë, et une étude récente a montré qu'il faut les utiliser le plus rapidement possible pour améliorer la mortalité intra-hospitalière [170].

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés agissent au niveau du tubule contourné distal où ils bloquent la réabsorption de sodium en inhibant le cotransport Na^+/Cl^-. Ils stimulent également la réabsorption tubulaire de calcium (effet calciurétique). Leur effet diurétique apparaît 1 à 2 heures après la prise orale et persiste pendant 12 à 24 heures. L'effet étant plus prolongé qu'avec les diurétiques de l'anse, le risque d'hypokaliémie est plus important. Leur action diminue chez les insuffisants rénaux, ils ne doivent pas être utilisés en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, sauf en association avec un diurétique de l'anse avec laquelle il existe un effet synergique sur la diurèse et la perte sodée. Dans l'IC, ces diurétiques sont utilisés en cas de résistance aux autres diurétiques, en général lors d'IC réfractaire.

Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

Cf. Bloqueurs du système rénine – angiotensine – aldostérone.

Épargneurs potassiques directs

Il s'agit essentiellement de l'amiloride, qui agit au niveau du tubule contourné distal en inhibant le canal sodique induit par l'aldostérone sur la membrane luminale de la cellule principale L'effet est moindre qu'avec les diurétiques de l'anse et thiazidiques et s'accompagne volontiers d'hyperkaliémie. Ces diurétiques ne sont pas recommandés dans le traitement de l'IC.

Autres traitements à effet diurétique dans l'insuffisance cardiaque

Plusieurs agents à action natriurétique dont les analogues du BNP ou l'ularitide ont été testés dans l'IC aiguë sans avoir réussi à démontrer de bénéfice sur la mortalité [171]. Les inhibiteurs de la néprilysine comme le sacubitril, utilisé depuis peu dans l'IC-FER, ont également des propriétés natriurétiques [156] avec une efficacité à long terme sur la morbimortalité. On peut aussi citer les antagonistes de la vasopressine (tolvaptan).

Résistance aux diurétiques

Avec la progression de l'IC, une augmentation des doses de diurétiques peut être nécessaire pour obtenir une euvolémie. Cette « résistance aux diurétiques » peut être expliquée par certains mécanismes (fig. 7.18).

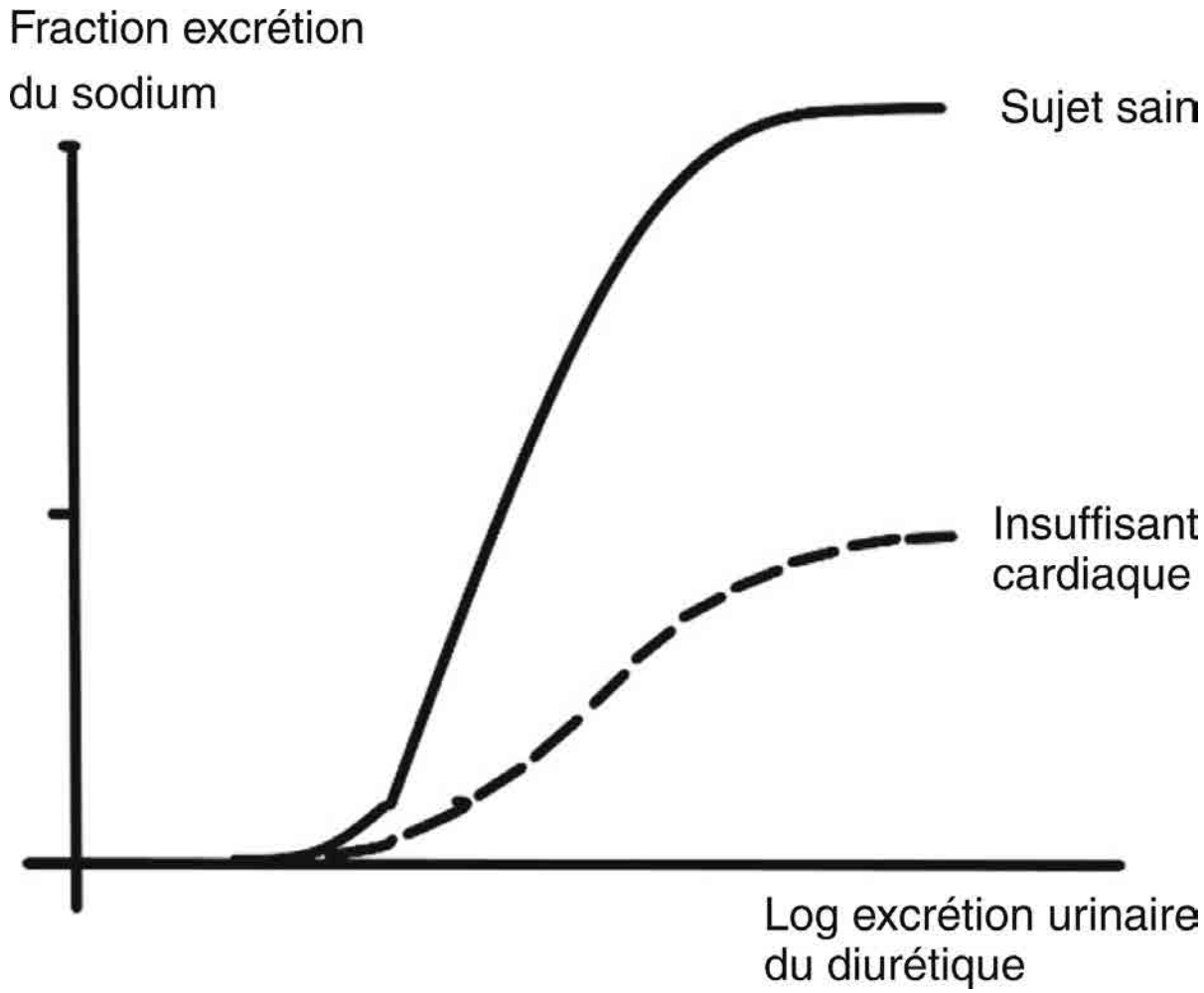


FIG. 7.18 **Courbe effet-dose des diurétiques de l'anse chez le sujet sain et l'insuffisant cardiaque.**

Une « fausse résistance » peut être induite par un défaut de concentration intratubulaire de furosémide, possible dans l'IC (par diminution de l'absorption digestive). Il faut alors réduire les apports sodés, utiliser la forme intraveineuse, ou augmenter les doses de diurétiques avec la dégradation de la fonction rénale.

Une « vraie résistance » est liée à une diminution de la réponse natriurétique des cellules de l'anse de Henle pour des concentrations tubulaires identiques de diurétique, ou à une augmentation de la réabsorption sodée en aval limitant la natriurèse globale. Des mécanismes neurohormonaux liés à l'utilisation chronique des diurétiques et un ralentissement de la filtration glomérulaire en lien avec la diminution de la volémie efficace en sont responsables. Cela constitue un cercle vicieux qui aggrave l'IC et marque un tournant évolutif de la maladie.

Autres vasodilatateurs

Clément Venner

Dérivés nitrés et hydralazine

Ces produits sont aujourd'hui marginalisés du fait de l'importance des autres drogues dans le traitement de l'IC-FER. Ils conservent un petit intérêt en cas de persistance de symptômes cliniques malgré tout l'arsenal thérapeutique bien déployé selon les recommandations [1]. Cette association nitrés – hydralazine dans l'IC-FER est moins efficace que les IEC mais l'étude A-HeFT a montré une efficacité modérée sur la morbimortalité de patients IC noirs américains en association aux IEC [172]. Toutefois, l'hydralazine n'est pas disponible en France.

Il reste une place pour les dérivés nitrés dans l'IC aiguë à pression artérielle normale ou haute pour soulager la surcharge hydrique pulmonaire, notamment dans l'œdème aigu du poumon.

Dans l'IC-FEP, les dérivés nitres ont été testés sans montrer de résultats cliniques satisfaisants [173].

Inhibiteurs calciques

Les dihydropyridines (amlodipine, félodipine) peuvent être utilisées comme traitement symptomatique chez les patients ischémiques mais n'ont aucune action favorable spécifique dans l'IC. Les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (vérapamil, bépridil) sont contre-indiqués dans l'IC-FER du fait de leur caractère inotrope négatif.

Vasodilatateurs intraveineux

L'IC aiguë peut requérir un traitement vasodilatateur intraveineux lors de sa prise en charge en association avec des diurétiques. À côté des dérivés nitrés, si la pression artérielle est supérieure à 90 mmHg, il est possible de recourir à du nitroprussiate de soude (retiré du marché depuis mars 2017) ou à du nésiritide (peptide natriurétique injectable) pour améliorer les symptômes mais dont les preuves d'efficacité sont faibles. Un nouveau peptide, la sérélaxine, vasodilatateur et diurétique, pourrait avoir un intérêt dans l'avenir [174].

Médicaments inotropes positifs

Pierre Gibelin

Digitaliques

Pendant longtemps, la digoxine a été utilisée dans l'IC pour ses propriétés inotropes positives et bradycardisantes. Son intérêt dans cette indication s'est progressivement réduit depuis l'apparition des thérapeutiques agissant sur la survie, tels que les bloqueurs du SRAA et les bêtabloquants. Elle reste toutefois très utile en cas de FA rapide ou flutter ou en complément des traitements suscités quand le patient reste symptomatique.

Deux études ont évalué l'effet du retrait de la digoxine chez les patients en IC entraînant une détérioration de l'état clinique des patients [175, 176]. Un grand essai randomisé (étude DIG) a montré l'absence d'effet de la digoxine sur la mortalité totale ou sur la mortalité cardiovasculaire, mais une diminution significative du critère combiné mortalité et hospitalisations pour aggravation de l'IC [177]. La digoxinémie moyenne était à 0,86 ng/mL à 1 mois et 0,80 ng/mL à 1 an. Les méta-analyses donnent des résultats variables avec un effet neutre sur la mortalité et un effet positif sur les hospitalisations, également retrouvé dans une étude plus récente avec un effet plus marqué dans l'IC-FER que dans les autres types d'IC [178, 179].

Les recommandations européennes [1] proposent de prescrire les digitaliques :

- en cas de FA et IC classes NYHA I à III quand la fréquence cardiaque reste élevée malgré les bêtabloquants ou quand les bêtabloquants sont mal tolérés ou contre-indiqués (IIa-B) ;
- en rythme sinusal chez les patients symptomatiques malgré un traitement par IEC (ou ARA2), un bêtabloquant et un ARM pour réduire le risque d'hospitalisation (IIb-B).

Autres inotropes positifs

Cette classe thérapeutique a suscité de grands espoirs mais surtout de nombreuses controverses. Ces médicaments entraînent une amélioration de la contractilité avec des effets bénéfiques telle que la réduction de la contrainte pariétale et l'inhibition de l'activité neurohormonale, mais ils augmentent la concentration intracellulaire d'AMPc et la surcharge calcique myocytaire, favorisant l'arythmie et augmentant le risque de mort subite. Tous les essais à long terme ont été des échecs. Ces médicaments ne sont utilisables que par voie intraveineuse pour passer un cap difficile chez des patients en IC réfractaire.

Agonistes bêta-adrénergiques

Dobutamine

La dobutamine agit essentiellement sur les récepteurs β1-adrénergiques. C'est un inotrope positif vasodilatateur avec des effets chronotropes et dromotropes positifs. Les effets hémodynamiques sont dose-dépendants. À doses de 5 à 10-15 ng/kg/min, la dobutamine possède des effets vasodilatateurs qui disparaissent à plus fortes doses, responsables alors d'effets tachycardisants et arythmogènes. Après 72 heures de perfusion, l'efficacité devient moindre avec un échappement progressif par internalisation des β-récepteurs. Les perfusions continues de dobutamine chez les patients en soins palliatifs à domicile peuvent avoir un intérêt [180].

Dopamine

- À faibles doses (0,5-2,5 ng/kg/min), la dopamine a une faible activité inotrope mais une bonne action vasodilatatrice splanchnique et rénale.
- À doses intermédiaires, elle favorise un effet β1-stimulant.
- À des doses supérieures à 5 ng/kg/min, il apparaît un effet vasoconstricteur.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 3

Les phosphodiestérases sont des enzymes qui participent à la dégradation de l'AMPc. Leur inhibition provoque une augmentation de la concentration intracytoplasmique d'AMPc qui va augmenter le calcium intracellulaire disponible pour les protéines contractiles par le biais de la modulation du canal calcique et favoriser ainsi un effet inotrope positif. Au niveau vasculaire, l'augmentation de l'AMPc est responsable d'une vasodilatation à l'origine de la diminution de la postcharge.

Les principaux médicaments utilisés en intraveineux sont les dérivés de la bipyridine (amrinone [non commercialisée] et milrinone) et les dérivés imidazolés (énoximone).

L'emploi simultané de dobutamine et d'inhibiteur des phosphodiestérases entraîne des effets accrus sur les résistances systémiques et pulmonaires.

Calcium-sensibilisateurs

Seul existe le lévosimendan, n'augmentant pas la concentration calcique intracellulaire mais jouant sur la sensibilité de l'appareil contractile à cet ion. Il possède des propriétés vasodilatatrices peut-être par ouverture des canaux potassiques. Les résultats d'études étaient plutôt favorables [181] jusqu'à ce qu'une étude de mortalité (SURVIVE) ne montre pas de différence par rapport à la dobutamine [182].

Recommandations

Dans les recommandations européennes [1], des perfusions brèves d'inotropes positifs peuvent être envisagées chez les patients en IC aiguë (IIb-B) et une perfusion de lévosimendan ou d'inhibiteur de la phosphodiestérase peut être utilisée pour annuler l'effet des bêtabloquants si cet effet semble contribuer à l'hypotension (IIb-C).

Traitements associés : anticoagulants et antiarythmiques

Françoise Pousset

Antiarythmiques

Les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués en cas de dysfonction systolique. La FA est fréquente dans l'IC, associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, et souvent le facteur déclenchant d'un épisode de décompensation. Si la FEVG est inférieure à 40 %, le contrôle de la fréquence cardiaque peut être obtenu par de petites doses de bêtabloquant et/ou par la digoxine, *per os* ou par voie intraveineuse en fonction de la tolérance hémodynamique [1]. Le contrôle du rythme peut être obtenu par cardioversion médicamenteuse (amiodarone) ou par choc électrique, voire en cas d'échec par ablation par voie endocavitaire. Le bénéfice du maintien du rythme sinusal par rapport au contrôle du rythme n'est pas clairement démontré dans l'IC [183].

Le défibrillateur implantable est recommandé en cas d'arythmie ventriculaire symptomatique (recommandation I-A) et en prévention primaire si la FEVG est inférieure à 35 %, en stade NYHA II/III après 3 mois de traitement (ischémique : I-A et non ischémique : I-B). En cas de persistance des troubles du rythme ventriculaire, après les bêtabloquants (bisoprolol, métoprolol, carvédilol), seule l'amiodarone est prescrite si la FEVG est inférieure à 50 % (I-C). En l'absence d'efficacité, l'ablation de la tachycardie ventriculaire peut être discutée (I-C) dans un environnement de réanimation.

La prescription d'amiodarone sera la plus courte possible en raison de ses effets indésirables : photosensibilisation, dysthyroïdie, dépôts oculaires, hépatotoxicité, fibrose pulmonaire.

Anticoagulants

Risque embolique

Les complications thromboemboliques contribuent à la morbimortalité de ces patients et l'IC fait partie du score de risque d'accident vasculaire cérébral : le score CHA_2DS_2-VASc (*cf.* tableau 11.4).

Les anticoagulants sont indiqués en cas de FA paroxystique/persistante, d'antécédent d'évènement thromboembolique ou de thrombus intraventriculaire. En cas de rythme sinusal, il n'est pas démontré qu'un traitement anticoagulant diminue la morbimortalité par comparaison au placebo ou à l'aspirine. Cependant, il existe un consensus pour prescrire un anticoagulant en cas de dysfonction VG sévère et/ou de bas débit cardiaque avec contraste spontané à l'échocardiographie.

L'augmentation du risque de thrombose veineuse justifie une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire chez le patient IC alité non anticoagulé. Le bénéfice de l'anticoagulation est toujours discuté en fonction du risque hémorragique (tableau 7.11).

Tableau 7.11

Score HAS-BLED évaluant le risque hémorragique en cas de traitement anticoagulant[1].

Critères	Points
Hypertension (pression sanguine systolique > 160 mmHg)	1
Fonction rénale/hépatique anormale (1 point pour chaque)	1 ou 2
AVC	1
Tendance ou prédisposition au saignement	1
INR labile (si sous warfarine)	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments (aspirine concomitante, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou alcool (1 point pour chaque)	1 ou 2
Total	/9

AVC : accident vasculaire cérébral ; INR : *International Normalized Ratio*.

Un score HAS-BLED ≥ 3 suggère qu'il faut être prudent quand une anticoagulation orale est prescrite et une surveillance régulière est recommandée.

Anticoagulants disponibles

Antivitamines K

Les antivitamines K (AVK) (fluindione, warfarine, acénocoumarol) nécessitent une surveillance biologique (INR), elles ont de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Elles sont difficiles à équilibrer, les patients étant en dehors de la cible plus de 40 % du temps. Elles peuvent être prescrites chez l'insuffisant rénal, mais le risque de saignement augmente en cas d'insuffisance hépatique.

Anticoagulants oraux directs

Ce sont des antagonistes directs de la thrombine (dabigatran) ou du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, édoxaban). Comparés à la warfarine individuellement, ils ont tous démontré leur non-infériorité dans la prévention des évènements thromboemboliques en cas de FA non valvulaire avec une diminution significative des hémorragies intracrâniennes.

Une méta-analyse portant sur 32 512 patients IC confirme ces résultats [184], justifiant leur recommandation en 1re intention en cas de FA dans l'IC. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse ni alimentaire. Les anticoagulants directs nécessitent une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et sont contre-indiqués si la clairance est inférieure à 30 mL/min.

Indications thérapeutiques et recommandations internationales

Michel Komajda

Les indications thérapeutiques des différentes classes de médicaments utilisés dans l'IC concernent essentiellement l'IC-FER (FEVG < 40 %) et reposent sur les résultats de grands essais cliniques contrôlés.

En revanche, dans le domaine de l'IC-FEP (FEVG > 50 %), les essais cliniques de morbimortalité conduits avec les ARA2, les IEC, la spironolactone ont été des échecs et seule une réduction du critère secondaire « hospitalisation pour IC » a été observée avec le candésartan dans l'étude CHARM-PRESERVED et avec la spironolactone dans l'étude TOPCAT (*cf. supra* tableau 7.3). En outre, plusieurs études de preuve de concept se sont avérées négatives avec des classes aussi différentes que l'inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (sildénafil), l'activateur de la guanylate-cyclase soluble (vericiguat, non commercialisé en France) ou l'agent bradycardisant (ivabradine). Les recommandations internationales reconnaissent donc le manque de preuve scientifique dans cette variété d'IC et se bornent à préconiser la prise en charge des facteurs précipitants tels

qu'hypertension artérielle, ischémie myocardique ou le contrôle du rythme cardiaque en cas de FA et de donner des diurétiques pour améliorer les symptômes liés à la congestion.

De même, aucune étude contrôlée n'a été conduite dans la nouvelle variété d'IC dite à FEVG modérément réduite définie par une FEVG comprise entre 40 et 49 %, et proposée par la Société européenne de cardiologie [1]. Il n'y a donc pas ce jour de recommandation spécifique concernant ce sous-groupe de patients, même si les études observationnelles suggèrent que le traitement de cette variété d'IC est voisin de celui de l'IC-FER.

L'essentiel des indications thérapeutiques concerne donc la prise en charge de l'IC-FER symptomatique et les recommandations européennes et américaines sont très proches en ce domaine (tableau 7.12) [1, 2].

Tableau 7.12

Traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque et effet sur la morbimortalité.

Classe	Effet sur la morbimortalité	
	IC à fraction d'éjection réduite	IC à fraction d'éjection préservée
IEC	+ (CONSENSUS – SOLVD) (Classe I)	– (PEP CHF)
ARA2	+ (CHARM Alternative) (Classe I)	– (I-PRESERVE) ± Hospitalisations IC (CHARM Preserved)
Bêtabloquants	+ (Carvedilol US Programme – CIBIS II – MERIT HF – COPERNICUS) (Classe I)	± (SENIORS)
ARM	+ (RALES – EMPHASIS HF) (Classe I)	± hospitalisations IC (TOPCAT)
Ivabradine	+ (SHIFT) (Classe IIa)	–
Sacubitril-valsartan	+ (PARADIGM HF) (Classe I)	?
Digoxine	± hospitalisations IC (DIG) (Classe IIb)	Hospitalisations IC ?
Diurétiques	?	?

ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ARM : antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ; IC : insuffisance cardiaque ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Classes de recommandations de la Société européenne de cardiologie [1] : classe I = forte, le traitement est recommandé ; classe Ia = le traitement devrait être envisagé ; classe IIb = le traitement peut être envisagé.

Classes de recommandations de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* [2] : classe I = forte ; classe IIa = moyenne ; classe IIb = faible.

Prévention de l'insuffisance cardiaque

Les recommandations européennes insistent sur le traitement des conditions qui favorisent la survenue d'une IC telles que diabète ou hypertension, le traitement par IEC en cas de dysfonction VG asymptomatique et par bêtabloquants après infarctus du myocarde.

Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique

Place des diurétiques

Les recommandations internationales conseillent d'utiliser les diurétiques (de l'anse de Henle plutôt que thiazidiques) pour réduire les symptômes liés à la rétention hydrosodée. Cependant, dès que l'état du patient s'améliore, il convient de diminuer la posologie afin d'atteindre la plus petite dose compatible avec l'état du patient. En effet, les études observationnelles suggèrent que les doses de diurétiques prescrites au cours d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque sont souvent poursuivies à la sortie et les effets au long cours des diurétiques sur la morbimortalité sont mal connus.

Traitement de 1re ligne

Le traitement de 1re ligne de l'IC-FER demeure la mise sous IEC et sous bêtabloquant avec titration de ces deux classes thérapeutiques à la dose maximale tolérée afin d'atteindre une posologie proche de celle utilisée dans les essais cliniques. Cette recommandation est consécutive aux résultats de deux études contrôlées et randomisées avec l'énalapril (CONSENSUS et SOLVD) qui ont montré que, par rapport à un traitement par diurétique, digitalique et/ou spironolactone, la prise d'IEC réduisait la mortalité d'environ 20 % [153, 185].

De même, plusieurs études impliquant le carvédilol (US Carvedilol programme, COPERNICUS), le bisoprolol (CIBIS II) ou le métoprolol succinate (MERIT-HF) ont montré que les bêtabloquants réduisent la mortalité d'environ un tiers ainsi que les hospitalisations pour IC par rapport à un traitement comportant un diurétique et un IEC. Ces résultats ont été confirmés chez le sujet âgé de plus de 70 ans dans l'étude SENIORS qui a testé le nébivolol (*cf. supra* Bêtabloquants).

Les ARA2 sont recommandés comme alternative aux IEC chez les patients qui ne tolèrent pas cette classe, notamment en raison de phénomènes de toux. Une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC de 23 % a été démontrée dans l'étude CHARM-Alternative dans ce contexte particulier [186]. Deux autres études, l'une avec le valsartan (VAL-Heft), l'autre avec le candésartan (CHARM-Added) ont évalué l'effet de la combinaison de ces ARA2 avec un IEC et ont montré une réduction des hospitalisations pour IC et, pour CHARM-Added, une réduction de la mortalité cardiovasculaire [187, 188]. Cependant, du fait que l'amplitude du bénéfice observé est moindre que celle de la combinaison d'un IEC avec un ARM (*cf. infra*), cette classe est aujourd'hui recommandée comme alternative aux IEC en cas d'intolérance.

Traitement de 2e ligne

Chez les patients demeurants symptomatiques malgré un traitement par IEC et bêtabloquant et à FEVG inférieure à 35 %, il est recommandé d'introduire un ARM tels que spironolactone ou éplérénone. Cette recommandation dérive des résultats de l'étude RALES conduite dans l'IC sévère dans laquelle la spironolactone réduisait d'un tiers les décès et les hospitalisations pour IC par rapport au placebo [189]. Cependant, cette étude n'a comporté qu'une minorité de patients traités par bêtabloquant et elle a été répliquée avec l'éplérénone dans l'essai EMPHASIS-HF [155]. En ajout à un traitement moderne impliquant IEC et bêtabloquant, cet ARM a significativement réduit la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IC de plus d'un tiers.

Cette classe de médicaments est contre-indiquée chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou kaliémie supérieure à 5 mEq/L et l'emploi doit être prudent chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison du risque d'aggravation et d'hyperkaliémie.

Traitement de 3e ligne

Deux options pharmacologiques non mutuellement exclusives s'offrent pour les patients demeurant symptomatiques sous triple traitement neurohormonal incluant IEC, bêtabloquant et ARM.

Ivabradine

Ce médicament réduit la fréquence cardiaque lorsqu'elle est élevée chez les patients en rythme sinusal en bloquant un canal *funny channel* dans le nœud sinusal. Suite aux résultats de l'étude SHIFT montrant une réduction de 18 % du critère combiné mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC, l'ivabradine est recommandée chez les patients en rythme sinusal à fréquence cardiaque supérieure à 70 bpm traités

par IEC, bêtabloquant et ARM [164]. L'Agence européenne du médicament a donné une indication chez les patients ayant une fréquence cardiaque supérieure à 75 bpm car dans ce sous-groupe, une réduction de la mortalité cardiovasculaire est observée. La *Food and Drug Administration* a pour sa part donné une indication uniquement pour la réduction des hospitalisations pour IC.

Sacubitril – valsartan

Ce double inhibiteur qui bloque les récepteurs de l'angiotensine 2 (valsartan) et la néprylisine, enzyme qui dégrade le peptide natriurétique de type B (sacubitril, prodrogue convertie en métabolite actif) a été testé dans une grande étude de morbimortalité, PARADIGM HF [156]. L'essai a été interrompu prématurément en raison du bénéfice observé sur la mortalité cardiovasculaire par rapport au comparateur, l'énalapril, avec une réduction de l'ordre de 20 %. Une réduction de même amplitude est observée sur le critère composite mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC. L'indication actuelle reconnue à la fois par l'Agence européenne et par la *Food and Drug Administration* concerne exclusivement les patients préalablement traités soit par un IEC soit par un ARA2.

Traitements de dernier recours

La place de la digoxine est désormais limitée du fait de manque de données concernant l'efficacité de cette classe chez les patients en rythme sinusal traités par une combinaison de modulateurs neurohormonaux modernes car la seule étude de morbimortalité disponible (DIG) est ancienne et remonte à une époque où les bêtabloquants n'étaient pas utilisés [177]. De plus, seule une réduction des hospitalisations pour IC a été observée dans cet essai. La toxicité potentielle, notamment en cas de fonction rénale altérée, constitue une autre limitation.

De ce fait, l'indication actuelle principale de la digoxine est le ralentissement de la fréquence cardiaque chez les patients en FA.

La combinaison dérivés nitrés – hydralazine est proposée comme alternative mais l'hydralazine n'est plus disponible dans la majorité des pays européens.

Réadaptation cardiaque

Jean-François Aupetit, Nils Basillais, Nicolas Bihry

L'intolérance à l'exercice dans l'IC chronique procède d'anomalies vasculaires et musculaires périphériques ayant tendance à s'auto-aggraver. La réadaptation est une thérapeutique non médicamenteuse fondée sur la réversibilité du déconditionnement musculaire périphérique généré par la dysfonction ventriculaire.

Mécanismes d'action du réentraînement musculaire

Les mécanismes d'action du réentraînement physique dans l'IC sont ubiquitaires [190] :

- amélioration de l'efficience de la fibre musculaire et de la capacité oxydative des mitochondries du muscle squelettique ;
- effets neurohormonaux : baisse de l'activité sympathique et de l'activité du SRAA ;
- effets sur la fonction cardiaque : anti-remodelage, amélioration de la perfusion myocardique ;
- effets sur la circulation périphérique : augmentation de la capacité vasodilatatrice NO-dépendante, amélioration de la fonction endothéliale, baisse des résistances vasculaires ;
- effets ventilatoires : diminution de l'hyperventilation, amélioration de la fonction diaphragmatique.

Effets de la réadaptation cardiaque

Effets sur la capacité fonctionnelle

Le réentraînement induit une amélioration de l'aptitude physique dans l'IC, appréciée par le pic de VO_2 (de 12 à 31 %) et par le test de marche de 6 min, une amélioration du seuil d'endurance et des performances sous-maximales, et une amélioration de la qualité de vie, se traduisant par une diminution de la dyspnée et

de la fatigabilité objectivée par une amélioration de la classe de la NYHA. Le réentraînement, à condition qu'il soit adapté, peut être proposé aux patients âgés avec une amélioration des paramètres maximaux et surtout sous-maximaux.

Effets sur la morbimortalité

Leur niveau de preuve reste discuté. L'étude prospective randomisée contrôlée HF-ACTION n'a pas montré d'impact sur la mortalité et une réduction non significative du critère combiné mortalité totale et hospitalisations [191]. La revue Cochrane [192], rassemblant 33 essais regroupant 4 740 patients en IC chronique, objective une tendance à la réduction de la mortalité au bout d'un an de suivi. Une méta-analyse regroupant 2 387 patients n'a relevé aucun décès lié à l'exercice au cours de 60 000 heures d'entraînement [193].

Indications et contre-indications

La réadaptation est recommandée avec un niveau IA [1] aux patients en IC de classes I, II et III de la NYHA à condition qu'ils soient stabilisés, quelle que soit l'étiologie de l'IC (ischémique ou CMD), sans restriction liée à l'âge, au sexe et à la fraction d'éjection, et en respectant les contre-indications qui sont rares (classe IV de la NYHA, HTAP, arythmies complexes et obstacles à l'éjection du VG).

Modalités du réentraînement

Les programmes de réentraînement sont individualisés après évaluation du degré de déconditionnement musculaire périphérique.

La réadaptation classique comprend une phase d'échauffement de 10 à 15 min, une phase d'entraînement sur machine (vélo le plus souvent ou tapis roulant ou cyclorameur) avec une charge soutenue en plateau, généralement fixée selon un pourcentage de pic de VO_2, du pic de fréquence cardiaque maximale atteinte, de la réserve chronotrope ou de la performance atteinte, avec un rythme des séances de 2 à 3 au minimum par semaine pendant au moins 12 semaines.

La réadaptation impose initialement une surveillance clinique et électrocardiographique mais peut, dans une seconde phase, s'envisager à domicile. Ont également été proposées des techniques d'*interval training*, alternant de courtes périodes d'exercice intense (10 à 30 s) avec des périodes de repos de 60 s. Des séries de 10 à 12 séquences à 50-80 % de la charge maximale soutenable peuvent être programmées.

La durée, l'intensité, la fréquence des séances de réentraînement dépendent de l'état fonctionnel initial : plus la limitation est importante et plus la répétition de séances courtes et pluriquotidiennes est souhaitable. Puis seront progressivement et successivement augmentées la durée des séances, leur fréquence et leur intensité avec trois stades de programmation :

- stade initial où l'intensité est fixée à 30-50 % de pic de VO_2 jusqu'à atteindre des durées de 10-15 min en fonction des symptômes et du statut clinique ;
- stade d'accroissement des intensités jusqu'à 70 % (100 % pour l'*interval training*) du pic de VO_2 puis de la durée jusqu'à 30 min ;
- stade de maintien des acquis après le 6e mois d'entraînement.

À côté de ces méthodes d'entraînement global peuvent être également proposés, isolés ou en association, des activités de gymnastique et d'assouplissement, un réentraînement respiratoire et, chez les patients les plus limités, une réadaptation segmentaire de type isotonique.

Réentraînement et approche multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque chronique

La réadaptation augmente le temps de contact entre le patient et les équipes médicales et paramédicales, favorisant l'éducation du patient, la prise en charge diététique, la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires, la prise en charge psychologique, l'adhésion et la compréhension des thérapeutiques médicamenteuses proposées. Cette approche multidisciplinaire favorise la pérennité des résultats à long terme et la poursuite d'un programme de rééducation à domicile.

Traitement électrique

Resynchronisation

Baptiste Polin, Christophe Leclercq

Plus de 30 ans après les premières implantations d'un dispositif de stimulation cardiaque biventriculaire, la place de la resynchronisation cardiaque thérapeutique (RCT) dans les recommandations européennes et américaines du traitement de l'IC chronique est clairement établie [1, 2].

Bases physiopathologiques

Le concept de la RCT repose sur le fait que des troubles de conduction atrioventriculaire et intraventriculaire sont observés chez 25 à 50 % des patients en IC sévère. Ces troubles de conduction induisent un asynchronisme atrioventriculaire, interventriculaire et intraventriculaire gauche (avec fréquemment un retard de la contraction de la paroi latérale du VG) avec pour conséquences une altération des fonctions systolique et diastolique du myocarde. Les troubles de conduction peuvent aussi induire ou majorer une insuffisance mitrale. La RCT, en corrigeant ces asynchronismes électromécaniques, améliore les performances systoliques et diastoliques cardiaques sans pour autant augmenter la consommation myocardique en oxygène.

Considérations techniques

La RCT est aujourd'hui assurée par une stimulation biventriculaire simultanée ou séquentielle. Le VD est stimulé par voie endocardique et le VG par voie épicardique grâce à une sonde insérée dans une veine du sinus coronaire, le plus souvent une veine latérale ou postérolatérale. La majorité des sondes VG implantées aujourd'hui sont des sondes quadripolaires. Le taux de succès d'implantation des sondes de stimulation VG est à ce jour supérieur à 95 % grâce au développement d'outils spécifiques, cathéters et sondes, et le taux de complications est acceptable même s'il n'est pas nul. L'implantation d'une sonde épicardique par voir chirurgicale est en règle générale réservée aux échecs d'implantation par voie endoveineuse. La stimulation VG endocardique est encore en évaluation clinique.

Bénéfices

Après les résultats encourageants d'études pilotes, plusieurs essais cliniques, prospectifs, contrôlés et randomisés, ont confirmé le bénéfice de la RCT sur des critères fonctionnels puis sur la morbimortalité. La quasi-totalité des patients inclus dans ces études étaient en rythme sinusal, symptomatiques malgré un traitement pharmacologique jugé optimal, avec une dysfonction systolique VG et des QRS supérieurs à 120 ms.

Bénéfice sur les symptômes et la tolérance à l'effort

Tous les essais ont démontré que chez les patients en classes NYHA III et IV, la RCT améliore significativement la classe NYHA, la qualité de vie et la consommation maximale d'oxygène au pic de l'effort (tableau 7.13). Chez les patients peu symptomatiques, en classe NYHA II, la RCT n'apporte aucun bénéfice fonctionnel.

Tableau 7.13

Essais cliniques randomisés concernant la resynchronisation cardiaque.

Étude	Période	Nombre de patients	Groupe contrôle	Suivi (mois)	Classe NYHA	RS/FA	DAI	Résultats
PATH-CHF	1995-1998	42	Non	3	III/IV	RS	Non	6WT : + 22 % QDV : + 43 % Pic VO_2 : + 20 %
MUSTIC SR	1998-1999	67	Tt médical	3/3	III	RS	Non	6WT : + 23 % QDV : + 32 % Pic VO_2 : + 8 %
MUSTIC AF	1998-1999	43	Stimulation VD	3/3	III	FA	Non	6WT : + 9,3 % Pic VO_2 : + 13 %
MIRACLE	1998-2000	266	Tt médical	6	III/IV	RS	Non	6WT : + 13 % QDV : + 13 %
MIRACLE ICD	1999-2001	369	Tt médical	6	III/IV	RS	Oui	Pic VO_2 : + 8 % QDV : + 30 %
CONTAK CD	1998-2000	490	Tt médical	4.5	II-IV	RS	Oui	Classe III-IV : 6WT : + 15 % Pic VO_2 : + 15 % QDV : + 29 % Classe II : pas de bénéfice
COMPANION	2000-2002	1 520	Tt médical	12	III-IV	RS	Oui 1 bras	Critère primaire : - 20 % (p = 0,014) Mortalité : -36 % avec DAI (p = 0,03), - 24 % sans DAI (p = 0,059)
CARE HF	2001-2004	814	Tt médical	29	III-IV	RS	Non	Critère primaire : - 37 % (p < 0,01) Mortalité :

Étude	Période	Nombre de patients	Groupe contrôle	Suivi (mois)	Classe NYHA	RS/FA	DAI	Résultats
								- 36 % (p < 0,002)
REVERSE	2004-2006	610	RCT OFF	60	I-II	RS	Oui	Critère primaire : aggravation 16 % *vs* 21 % (p = 0,1) DTDVGi : - 18,4 ± 29,5 mL/m^2 *vs* - 1,3 ± 23,4 mL/m^2 (p < 0,0001)
MADIT-CRT	2004-2008	1 820	DAI sans RCT	29	I-II	RS	Oui	Critère primaire : - 34 % (p < 0,01)
RAFT	2003-2009	1 798	DAI sans RCT	40	II-III	RS/FA	Oui	Critère primaire : - 25 % (p < 0,01)

DAI : défibrillateur automatique implantable ; DTDVGi : diamètre télédiastolique du ventricule gauche indexé ; FA : fibrillation atriale ; QDV : qualité de vie ; RCT : resynchronisation cardiaque thérapeutique ; RS : rythme sinusal ; 6WT : test de marche de 6 minutes.

Bénéfice sur les hospitalisations et l'insuffisance cardiaque

Les résultats des premiers essais avaient suggéré que la RCT réduisait significativement les hospitalisations, notamment les hospitalisations pour IC. Ce bénéfice majeur de la RCT a été confirmé par les essais de morbimortalité COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT et RAFT. Dans l'étude CARE-HF, la RCT diminuait significativement de 34 % le critère principal associant mortalité toutes causes ou hospitalisation pour événement cardiovasculaire [194]. Ce même critère était abaissé de 25 % dans RAFT [195] et de 34 % dans MADIT-CRT [196], essentiellement dû à une baisse des hospitalisations pour IC.

Bénéfice sur le remodelage ventriculaire

Les études ont montré que la RCT avait un effet positif sur le remodelage VG en réduisant significativement les volumes télésystolique et télédiastolique du VG, l'insuffisance mitrale et en augmentant la FEVG de 10 % environ. L'étude REVERSE a comparé un groupe de patients avec RCT activée et un autre où elle était désactivée [197]. Elle a montré que le diamètre télédiastolique indexé du VG à 12 mois de suivi était significativement abaissé de − 18,4 ± 29,5 mL/m^2 dans le groupe avec RCT *versus* − 1,3 ± 23,4 mL/m^2 dans le groupe sans RCT (p < 0,0001). L'analyse à 5 ans a permis de confirmer la persistance de ce remodelage bénéfique.

Bénéfice sur la mortalité

L'étude COMPANION a montré que la RCT associée à la défibrillation ventriculaire réduisait significativement de 36 % la mortalité globale à un an et que la RCT seule réduisait de 24 % la mortalité globale mais sans atteindre le seuil de significativité [198]. Ces résultats ont soulevé le problème de l'association systématique de la RCT à la défibrillation ventriculaire chez les patients candidats à la RCT sans cependant pouvoir conclure car l'essai n'avait pas été conçu pour comparer les deux stratégies de RCT. L'étude CARE-HF, qui comparait la RCT associée au traitement pharmacologique optimal au seul traitement pharmacologique optimal, a montré que la RCT sans défibrillation cardiaque réduisait la mortalité globale

de 36 % sur un suivi moyen de 29 mois, le bénéfice étant encore plus net à 37 mois avec une réduction de la mortalité de 40 % [194]. Le bénéfice sur la mort subite, non significatif à 29 mois, le devenait à 37 mois avec une réduction de 54 %.

Les études plus récentes MADIT-CRT et RAFT ont montré un gain significatif sur le critère composite associant décès et IC [195, 196]. Concernant la mortalité toutes causes, elle était diminuée de 25 % ($p < 0,03$) dans l'étude RAFT en faveur du défibrillateur associé à la RCT. Cependant, ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans l'étude MADIT-CRT avec toutefois un suivi plus court et des patients moins symptomatiques.

L'étude ECHO-CRT a en revanche démontré que la stimulation cardiaque chez les patients avec des QRS inférieurs à 130 ms augmentait significativement la mortalité [199].

Indications validées

Les indications validées de la RCT sont clairement définies par les recommandations européennes et américaines : la RCT est indiquée chez les patients en IC symptomatique malgré un traitement médical optimal, avec une dysfonction systolique VG sévère (FEVG ≤ 35 %) et un asynchronisme défini uniquement par l'ECG avec une durée des QRS supérieurs ou égaux à 130 ms sur l'ECG de surface et un niveau de recommandation plus élevé pour le bloc de branche gauche et les QRS supérieurs à 150 ms.

Par ailleurs, en cas de troubles conductifs de haut grade imposant une stimulation cardiaque associés à une dysfonction VG, un stimulateur biventriculaire est à préférer au stimulateur monoventriculaire droit du fait de l'effet délétère de l'asynchronisme lié à la stimulation droite.

Taux de répondeurs

Le taux de répondeurs à la RCT dans les différents essais est estimé à 70-80 %. L'amélioration du taux de répondeurs nécessite probablement une sélection plus rigoureuse des patients candidats à la RCT et les recommandations européennes et américaines vont dans ce sens. Plusieurs études ont démontré qu'il n'y avait pas une parfaite corrélation entre l'asynchronisme électrique et l'asynchronisme mécanique. Ainsi, certains patients avec des QRS larges n'ont pas d'asynchronisme mécanique évalué par l'échocardiographie. Avec de nouveaux outils comme l'analyse du *strain* VG et du travail cardiaque, l'échocardiographie semble particulièrement prometteuse. Par ailleurs, la position des sondes de stimulation VD et VG, de même que le réglage du stimulateur, doivent être optimisés (réglage du délai atrioventriculaire, du délai interventriculaire, stimulation biventriculaire permanente, stimulation multipoints, etc.) afin d'améliorer le taux de répondeurs.

Défibrillateur implantable

Vincent Galand, Philippe Mabo

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) a connu au cours des 3 dernières décennies un essor considérable tant au niveau technologique qu'au niveau des indications.

Incidence de la mort subite chez l'insuffisant cardiaque

Même si l'incidence de la mort subite a largement diminué chez l'IC grâce au traitement pharmacologique de l'IC, elle représente environ un quart des causes de décès des patients IC. Si d'autres étiologies peuvent en être la cause, les troubles du rythme ventriculaire sont responsables de la majorité des décès subits, et sont donc la cible des thérapies actuelles.

Bénéfice du défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire

Chez les patients avec une indication de prévention secondaire, c'est-à-dire les personnes avec un antécédent d'arrêt cardiaque ressuscité secondaire à une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire hémodynamiquement mal tolérée, le DAI permet de réduire la mortalité totale de 28 % et la mortalité rythmique de 50 %. Si le bénéfice du DAI est identique que la cardiopathie soit ischémique ou non, la réduction de la mortalité n'est significative que chez les patients dont la FEVG est inférieure ou égale à 35 % [200].

Bénéfice du défibrillateur automatique implantable en prévention primaire

Si le bénéfice du DAI en prévention secondaire est indiscutable, il est plus nuancé en prévention primaire, notamment concernant les cardiopathies non ischémiques.

Cardiomyopathies ischémiques

Les premières études visant à évaluer le bénéfice du DAI en prévention primaire dans la cardiopathie ischémique sont MADIT I [201] et MUSTT [202]. Elles avaient inclus des patients avec une fonction VG altérée (FEVG < 35 ou 40 %) présentant des tachycardies ventriculaires non soutenues, des tachycardies ventriculaires soutenues ou des fibrillations ventriculaires induites lors d'une stimulation VD programmée. La réduction de la mortalité globale était de 55 % et celle de la mortalité rythmique de 75 %. L'étude MADIT II, incluant les patients uniquement sur des antécédents d'infarctus myocardique datant de plus d'un mois avec une FEVG inférieure ou égale à 30 %, a montré que le DAI réduisait la mortalité totale de 31 % et la mortalité rythmique de 61 % [203]. L'étude DINAMIT a démontré que l'implantation d'un DAI au cours du post-infarctus immédiat (entre le 6e et le 40e jour après l'infarctus) ne réduisait pas la mortalité globale [204].

Cardiomyopathies non ischémiques

Le bénéfice du DAI en prévention primaire chez les patients avec dysfonction VG d'origine non ischémique n'a été démontré qu'à partir de 2005 avec l'étude SCD-HeFT [205]. Cette dernière a montré l'efficacité du DAI en prévention primaire chez les patients en IC, que la cardiopathie soit d'origine ischémique ou non. Les 2 500 patients (classe NYHA II ou III, FEVG ≤ 35 %) étaient randomisés en 3 groupes : placebo, amiodarone ou DAI. Les résultats à 5 ans ont montré que la mortalité du groupe amiodarone était tout à fait superposable à celle du groupe placebo, soit un taux annuel de 7 %. Le DAI permettait de réduire à 5 ans la mortalité globale de 23 %, que la cardiopathie soit ischémique ou non. Plus récemment, l'étude DANISH s'est intéressée aux patients IC chroniques stables non ischémiques avec FEVG inférieure ou égale à 35 % [206]. Les patients étaient remarquablement bien traités : 96 % sous IEC/ARA2, 92 % sous bêtabloquants, 59 % sous ARM et 58 % bénéficiaient d'une RCT. Ils étaient randomisés en 2 groupes, DAI *versus* pas de DAI. À l'issue d'un délai moyen de 5 ans, il n'a pas été observé de différence significative sur les décès toutes causes. Cependant, l'analyse en sous-groupes a montré un bénéfice pour les patients âgés de moins de 68 ans. Le critère de jugement secondaire portant sur les morts subites était réduit de moitié chez les porteurs de DAI (4,3 *vs* 8,2 %).

Concernant le défibrillateur sous-cutané, le registre EFFORTLESS S-ICD a montré l'efficacité et la sécurité du dispositif y compris chez l'IC (FEVG médiane de 42 % dans l'étude) [207].

Quelles sont les recommandations actuelles ?

Les recommandations européennes de 2016 [1] confirment l'indication du DAI en prévention secondaire chez l'IC avec un niveau de preuve I-A. L'implantation d'un DAI est jugée raisonnable chez les patients IC symptomatiques (classe II ou III de la NYHA) avec une FEVG inférieure ou égale à 35 % sous traitement médical optimal pour réduire la mortalité subite, dans la cardiopathie ischémique en excluant les patients en post-infarctus immédiat défini par une période de 40 jours (niveau I-A) comme dans la cardiopathie non ischémique (I-B). Enfin, l'implantation d'un DAI en combinaison avec la stimulation biventriculaire peut être envisagée pour améliorer la mortalité ou la morbidité chez les patients symptomatiques avec une FEVG inférieure ou égale à 35 % et des QRS supérieurs ou égaux à 130 ms.

Si les indications de prévention secondaire sont unanimement reconnues, celles de prévention primaire sont plus discutées, notamment dans la cardiopathie non ischémique. La décision de l'implantation d'un DAI doit toujours prendre en compte plusieurs paramètres dont le coût mais aussi les comorbidités et enfin l'âge du patient. Il est également important de souligner l'essor de l'ablation des arythmies ventriculaire qui modifiera sûrement le paradigme à l'avenir.

Traitement chirurgical

Cf. aussi chapitre 18.

Techniques chirurgicales

Daniel Grinberg, Matteo Pozzi, Jean-François Obadia

Une dysfonction ventriculaire préopératoire est de mauvais pronostics [208, 209] mais le rapport bénéfice/risque de la chirurgie peut rester favorable. Les scores de risque étant peu pertinents à titre individuel, la prise de décision se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire dans le cadre d'un réseau de soins pour permettre une offre élargie au-delà des centres de référence. L'optimisation thérapeutique du patient avant la chirurgie et l'encadrement préopératoire sont essentiels et la gestion des difficultés postopératoires doit être anticipée.

Coronaropathie

Globalement, lorsque la FEVG est altérée, une revascularisation n'est en théorie justifiée que sur un myocarde « hibernant » dont la dysfonction est la conséquence d'une adaptation à un bas débit coronarien réversible. Une viabilité myocardique résiduelle justifie une procédure à risque postopératoire majoré avec un bénéfice clair comparé au traitement médical [210, 211]. Chez les diabétiques, multitronculaires avec score SYNTAX élevé, la chirurgie est supérieure à l'angioplastie avec un possible bénéfice pour la chirurgie à cœur battant en termes de morbimortalité précoce [212].

Le cas particulier de la dysfonction VG avec anévrysme, devenue rare, représente une excellente indication de chirurgie d'exclusion autorisant un remodelage ventriculaire bénéfique.

Rétrécissement aortique

La sténose aortique est rarement responsable d'une IC à elle seule. Il faut rechercher une cause associée, ischémique, rythmique, myopathie, avant de retenir une indication pour un rétrécissement aortique qui ne serait que contingent. Des épreuves dynamiques (épreuve d'effort, échocardiographie de stress ou à la dobutamine) aident à poser une indication. Même si la FEVG est effondrée, la levée de l'obstacle à l'éjection est bénéfique.

La dysfonction VG qui affecte l'espérance de vie est un très fort argument en faveur de l'implantation percutanée d'une prothèse valvulaire aortique (TAVI pour *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) dont la seule faiblesse aujourd'hui réside dans le risque de dégénérescence précoce de la bioprothèse.

Insuffisance aortique

L'insuffisance aortique est tardivement responsable d'une IC avec un VG très dilaté et même si la FEVG est effondrée et la responsabilité de l'insuffisance aortique établie, une indication chirurgicale doit être retenue. Le TAVI est exceptionnellement possible, le remplacement par bioprothèse est la règle en étant moins large sur les indications de gestes associés sur l'aorte ascendante pour limiter le temps d'ischémie.

Dans les IC sévères, une insuffisance aortique même modérée doit être corrigée si une indication d'assistance est retenue [213].

Insuffisance mitrale

Insuffisance mitrale primaire

L'insuffisance mitrale primaire doit être opérée tôt, éventuellement avant les symptômes. C'est dire que l'insuffisance mitrale primaire à mauvais VG devrait être une situation d'exception révélant un retard de prise en charge initiale. En dessous de 30 % de FEVG, l'alternative entre chirurgie et traitements percutanés (Mitraclip™, etc.) est discutée en fonction de la forme anatomique.

Il est exceptionnel qu'une insuffisance mitrale primaire ne puisse être corrigée uniquement en raison d'une dysfonction VG associée [214, 215]. En postopératoire, une diminution de la FEVG [216] est la règle.

Insuffisance mitrale secondaire

L'insuffisance mitrale secondaire est fréquente (30 à 40 % après infarctus et 60 % en présence de CMD). Le pronostic d'une IC est corrélé à la sévérité de la fuite mais aucune étude n'a évalué, qui de la fuite ou de la dysfonction VG est responsable des symptômes et s'il existe un bénéfice à corriger les insuffisances mitrales secondaires.

Les indications chirurgicales en dehors des indications de revascularisation coronarienne associées sont absentes ou de très faible grade selon les recommandations (IIb-C).

Des implantations de Mitraclip™ ont été réalisées largement avec un niveau de preuve faible qui sera levé prochainement avec la publication d'études prospectives. La chirurgie privilégie la réparation dans les formes anatomiques favorables. Ailleurs, il existe un risque de 30 % de récidive et le remplacement valvulaire fait aussi bien en termes de survie dans la seule étude prospective comparant ces deux méthodes.

Rétrécissement mitral

Le rétrécissement mitral a plutôt tendance à protéger le VG, ce que soulignait l'adage des anciens : « *Le rétrécissement mitral, c'est une maladie du poumon…* ». Il s'agit donc d'une situation rarissime.

Transplantation cardiaque et assistances

Cf. infra.

Assistances ventriculaires

Erwan Flécher

Au stade le plus avancé de l'IC, la transplantation cardiaque reste le traitement de référence. C'est dans le contexte de pénurie de greffons que s'est développée, depuis plusieurs décennies, l'assistance circulatoire mécanique de longue durée. Ces dispositifs d'assistance ventriculaire autorisent la survie de certains candidats en attente de greffe, pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Certains de ces dispositifs peuvent également être proposés en alternative à la greffe, pour des patients trop âgés ou qui ne peuvent être candidats à une transplantation.

Assistance ventriculaire gauche

Principes

L'assistance VG de longue durée est un dispositif implantable qui supporte, voire remplace la fonction du VG. Les pompes actuelles sont de petites dimensions, pour la plupart intrapéricardiques, mises en place chirurgicalement par sternotomie ou thoracotomie. Il s'agit de dispositifs silencieux, sans valve, qui génèrent un débit par rotation d'une turbine soumise à un champ électromagnétique. Le flux sanguin fourni par ce dispositif est continu, laminaire, possiblement pulsatile de façon très réduite. Une canule d'admission est mise en place à l'apex du VG défaillant. Le sang passe ensuite dans la pompe pour être éjecté dans la grande circulation, le plus souvent dans l'aorte ascendante. Si la pompe est implantable et intracorporelle, la source d'énergie électrique, elle, ne l'est pas et un câble d'alimentation relie donc le dispositif à un système de contrôleur et de batterie à l'extérieur du corps (fig. 7.19).



FIG. 7.19 **Pompe implantable et intracorporelle avec câble d'alimentation reliant le dispositif à un système de contrôleur et de batterie à l'extérieur du corps.**

Indications

Les dernières recommandations européennes préconisent d'envisager la mise en place d'une assistance VG dans les situations suivantes [1] :

- patient en IC réfractaire depuis plus de 2 mois en dépit d'un traitement médical optimal ;
- FEVG < 25 % et pic de VO_2 < 12 mL/kg/min ;
- ≥ 3 hospitalisations dans l'année ;
- dépendance aux inotropes intraveineux ;
- apparition progressive d'une souffrance viscérale (altération des fonctions rénale et hépatique) par hypoperfusion périphérique avec surcharge (Pcap ≥ 20 mmHg ; pression artérielle systolique ≤ 80-90 mmHg ou index cardiaque ≤ 2 L/min/m^2) ;
- absence de dysfonction VD sévère.

Dans ces circonstances, un dispositif peut être proposé en attente de transplantation (recommandation IIa-C) ou en alternative à la greffe (IIa-B).

De façon plus récente, l'échelle de classification de l'*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) doit être d'usage privilégié (tableau 7.14) dans cette population [217].

Tableau 7.14

Classification INTERMACS : *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* [217].

Profil INTERMACS	Description
1	Choc cardiogénique critique, patient moribond
2	Aggravation progressive sous inotropes
3	Stable mais non sevrable des inotropes
4	Reste symptomatique au domicile sous traitement médical oral
5	Intolérant à l'exercice, confiné au domicile, gêné dans la vie quotidienne
6	Limité lors des exercices mais activités de la vie quotidienne possibles
7	Classe NYHA III avancée

Contre-indications

Une sélection des candidats proches de celles effectuées pour la transplantation cardiaque doit être réalisée. Il est essentiel que ces patients avec une dysfonction VG souvent très sévère conservent une bonne fonction VD. En effet, ces dispositifs n'assistent que le VG, et un des dangers de cette stratégie est la survenue d'une défaillance VD per ou postopératoire. En conséquence, une altération franche de la fonction myocardique VD est une contre-indication à la mise en place d'une assistance monoVG. Il est donc important d'envisager cette stratégie avant que la maladie ne touche les deux ventricules.

De façon plus générale, d'autres comorbidités doivent être discutées en réunion multidisciplinaire et peuvent constituer une contre-indication : insuffisance respiratoire chronique sévère, insuffisance hépatique sévère, sepsis non contrôlé, accident vasculaire cérébral avec séquelle neurologique invalidante, pathologie ou désordre de l'hémostase à haut risque de complication hémorragique ou thromboembolique, pathologie psychiatrique invalidante, toute pathologie engageant le pronostic vital dans un délai court (moins de 2 ans). Il faut toutefois souligner que l'HTAP ne contre-indique pas la mise en place d'une assistance VG, sous réserve que la fonction VD soit conservée. Un antécédent de chirurgie cardiaque ne représente pas une contre-indication à la mise en place d'une assistance VG mais peut faire discuter la voie d'abord par l'équipe chirurgicale. La présence d'une valve cardiaque mécanique doit faire discuter son remplacement par une bioprothèse lors de la mise en place de la pompe d'assistance.

Résultats de l'assistance ventriculaire gauche de longue durée

La survie à 1 an sous assistance monoVG dépasse désormais 80 % pour des malades sélectionnés et qui ne sont pas en choc cardiogénique lors de l'implantation chirurgicale [218, 219]. L'étude ROADMAP a mis en évidence une supériorité à 1 et 2 ans de l'assistance circulatoire mécanique de longue durée par rapport au traitement médical optimal [220]. Enfin, les dernières générations de pompe semblent également plus fiables, avec toujours moins de complications, notamment les thromboses de pompe et accidents neurologiques [219, 221].

Assistance biventriculaire et cœur artificiel total

Ces modèles concernent des patients plus sévères. La survie de ces patients sous assistance biventriculaire est bien moindre que celle des patients IC avec atteinte gauche isolée et avoisine 50 % à 1 an, avec une morbidité supérieure à celle observée sous assistance monoVG [222]. Les dispositifs de support biventriculaire restent peu nombreux, rares, volumineux, mais fournissent un flux pulsé. Le cœur artificiel total pneumatique Syncardia Cardiowest® est actuellement en situation de quasi-monopole en France (fig. 7.20). La qualité de vie avec ce dispositif est bien moindre que pour les patients sous assistance gauche exclusive, notamment en considérant le bruit inhérent et permanent, l'encombrement des périphériques (câbles, batteries, console). Ce dispositif peut actuellement être envisagé en attente d'une transplantation cardiaque mais pas en implantation permanente et définitive. D'importantes recherches sont en cours dans le domaine, avec une miniaturisation des dispositifs et des cœurs artificiels totaux à flux continu en élaboration [223]. Concernant le récent cœur artificiel total CARMAT®, la faisabilité d'implantation

chirurgicale a été démontrée chez l'homme [224]. Nous manquons à ce jour de recul et de patients pour apprécier pleinement ses résultats expérimentaux.

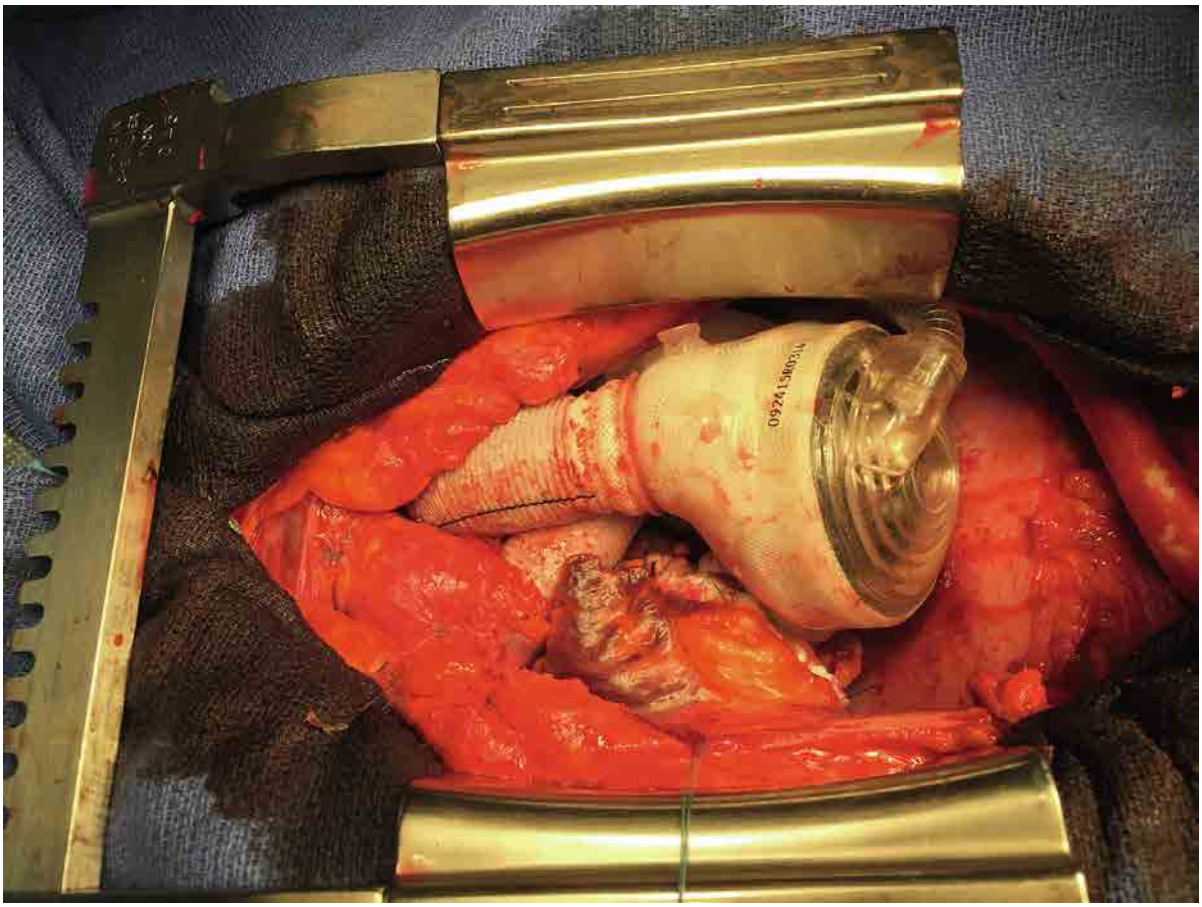


FIG. 7.20 **Cœur artificiel total pneumatique Syncardia Cardiowest®.**

Transplantation cardiaque

Pascal Leprince

Cinquante ans après les premières mondiales (Barnard, Lower et Shumway) et européenne (Cabrol), la transplantation cardiaque reste encore le traitement de référence de l'IC terminale, évolutive malgré un traitement médical optimal. Au cours des dernières années, le nombre de transplantations cardiaques en France a connu une stabilisation autour de 470 par an. Ceci représente approximativement 7 transplantations par million d'habitants, ce qui est actuellement 2 à 3 fois plus que dans certains pays européens voisins.

Indications

L'indication de la transplantation cardiaque doit être posée dans le cadre de réunions de discussions multidisciplinaires en parallèle ou en continuité avec les autres stratégies thérapeutiques, qu'il s'agisse de traitement médicamenteux, de resynchronisation, de chirurgie conventionnelle ou d'assistance circulatoire. Lors de ces discussions, il est important de garder à l'esprit que même si la transplantation s'adresse aux patients les plus sévères, ses résultats dépendent en grande partie du retentissement de l'IC sur le patient, ce qui peut être aggravé par le délai d'attente d'un greffon.

L'appréciation de cette gravité n'est pas toujours chose facile, notamment chez les sujets jeunes qui peuvent tolérer des situations extrêmement sévères mais présentent souvent les décompensations les plus

dramatiques. Une VO_2max basse (< 12 mL/kg), une hyponatrémie, l'importance et la tolérance du traitement médicamenteux, les épisodes d'hospitalisation pour décompensation cardiaque sont autant de facteurs péjoratifs. Le clinicien peut s'aider de systèmes de scores comme le *Heart Failure Survival Score* à visée pronostique mais aussi pour suivre l'évolution potentiellement péjorative d'un patient.

L'essentielle des indications de transplantation cardiaque est représentée par les CMD (registre international : 50 %, France : 44,7 %) et les cardiopathies ischémiques (registre international : 34 %, France : 32,3 %). Les autres étiologies (congénitales, toxiques, CMH, amylose, rythmiques) représentent chacune entre 1 et 3 % des indications. Depuis plusieurs années, les re-transplantations cardiaques constituent environ 2 % des indications.

L'âge, souvent considéré comme limite de la transplantation cardiaque, a progressivement été augmenté à 65 ans. Cette limite n'est d'ailleurs pas absolue et des transplantations sont parfois effectuées chez des patients de plus de 70 ans, lorsqu'ils sont en bon état général. Dans le registre international, l'âge moyen des patients transplantés est de 55 ans ; 40 % ont entre 40 et 59 ans, 30 % entre 60 et 69 ans et moins de 3 % ont plus de 70 ans. En France, en 2016, l'âge moyen de patients transplantés cardiaques était de 49,2 ans ; 5,5 % avaient plus de 65 ans, 34,2 % avaient entre 56 et 65 ans et 49,5 % entre 30 et 55 ans.

L'indication d'une transplantation est à mettre en perspective avec celle d'une assistance monoVG, notamment en fonction des possibilités d'accès aux greffons. En effet, à sévérité égale, la survie après implantation d'une assistance rejoint celle d'une transplantation, au moins à moyen terme et cette thérapeutique n'est pas soumise à une liste d'attente. Toutefois, la qualité de vie procurée par les deux traitements est plutôt en faveur de la transplantation. Il est donc important de considérer ces deux traitements comme une alternative thérapeutique à une même maladie, pour répondre au mieux aux besoins de santé publique tout en prenant en compte le caractère limité de la ressource greffon cardiaque.

Contre-indications

De nombreuses contre-indications sont relatives à la transplantation d'organe en général et surtout liées à la nécessité d'une immunosuppression post-transplantation : infection non contrôlée, cancer à risque évolutif, pathologie chronique (diabète, artérite, etc.) multicompliquée, contexte social ou psychologique défavorable, etc. Toutefois, aucune de ces contre-indications n'est absolue et chacune doit être discutée au cas par cas.

Il en est de même de l'HTAP ou de l'existence d'une immunisation qui peuvent être gérées, la première par une assistance prétransplantation ou une oxygénation par membrane extracorporelle (*Extracorporeal Membrane Oxygenation* ou ECMO) post-transplantation et la seconde par des plasmaphérèses pré, per et post-transplantation.

Donneur

En 2018 en France, la transplantation cardiaque n'est réalisée qu'à partir de donneurs en état de mort encéphalique. Une réflexion est en cours pour pouvoir prélever les greffons cardiaques de patients décédés d'un arrêt cardiaque suite à un arrêt thérapeutique (Maastricht 3) comme c'est le cas dans d'autres pays et pour les autres organes en France.

En France en 2016, l'âge moyen des donneurs de greffon cardiaque était de 43 ans ; 20,7 % avaient entre 55 et 66 ans et 2,7 % plus de 66 ans. L'analyse de la fonction du greffon cardiaque est bien entendu capitale. L'échocardiographie en est un examen essentiel, de même que la coronarographie pour les donneurs de plus de 50 ans.

L'appariement entre le donneur et le receveur se fait avant tout sur le groupe sanguin et la morphologie (écart de poids et/ou taille < 20 %).

Répartition des organes

La liste d'attente de transplantation, de même que les propositions des organes aux équipes sont gérées par l'Agence de la biomédecine. Le principe initial de répartition des organes par l'Agence consistait en une allocation par centre selon des algorithmes visant à une répartition homogène des greffons entre les centres. À partir de 2004, ont été définies des règles de priorité (super-urgences) afin de favoriser l'accès à la greffe pour les patients les plus graves. Depuis janvier 2018, la France est le premier pays à utiliser un système de score attribué aux receveurs pour gérer la totalité des allocations de cœur. Ce système est encore en évaluation.

Résultats

Selon le rapport de l'Agence de la biomédecine pour la période 2013-2015, la probabilité de survie était de 79 % à 1 an, de 67 % à 5 ans et de 55 % à 10 ans. Ces résultats ne sont pas différents selon la priorité de la transplantation et sont de 10 % inférieurs chez les receveurs de plus de 60 ans. Dans le registre international, la médiane de survie est de 12,2 ans.

Les études de qualité de vie montrent un bénéfice réel apporté par la transplantation cardiaque. À 5 ans, 90 % des patients transplantés cardiaques ont un indice de Karnorfsky supérieur à 80 % et donc compatible avec une vie normale, 30 % ont repris une activité professionnelle et plus de 80 % n'ont eu aucun épisode de réhospitalisation liée à un rejet ou une infection.

Bien entendu, ces résultats passent par la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à vie qui, s'il permet de bien contrôler le risque de rejet n'est pas indemne de complications : diabète induit, insuffisance rénale, infections, cancers, etc. Le suivi des patients transplantés cardiaques doit donc être rigoureux et régulier et, même si la cardiologie en est au centre, ce suivi fait très souvent appel à des compétences multidisciplinaires.

Greffe cellulaire

Philippe Ménasché

État des lieux

On peut schématiquement distinguer deux grandes catégories d'essais selon qu'ils ont testé des cellules non cardiaques ou commises vers un phénotype cardiaque.

Dans la première catégorie, on trouve les myoblastes squelettiques, premières cellules à avoir été implantées chirurgicalement dans un cœur humain mais dont l'usage a été abandonné au vu des résultats négatifs d'un essai randomisé et d'une crainte, peut-être excessive, d'arythmies ventriculaires qui procédaient peut-être davantage des multiples injections intramyocardiques que du type cellulaire lui-même. Les cellules les plus étudiées ont toutefois été les cellules mononucléées de la moelle. Si la plus récente méta-analyse (38 essais contrôlés totalisant 1 907 patients dont 1 114 traités) rapporte un bénéfice de cette approche (à 12 mois) sur la mortalité, les arythmies et les infarctus myocardiques, ces signaux encourageants sont relativisés par le faible niveau de preuve des essais inclus qui ne permettent pas des conclusions méthodologiquement robustes [225]. Aussi l'intérêt s'est-il plutôt porté sur les cellules-souches mésenchymateuses, d'origine médullaire ou extraites du tissu adipeux, dont les propriétés anti-inflammatoires, angiogéniques et immunomodulatrices sont connues de longue date. Les résultats sont variables :

- positifs dans un essai rigoureux [226] ;
- neutres dans l'essai CHART-1 (où ces cellules étaient traitées par un cocktail de facteurs de croissance « cardiopoïétiques » pour leur faire exprimer des marqueurs cardiaques) [227] ;
- discordants dans une étude ayant testé un mélange allogénique de cellules-souches mésenchymateuses et de macrophages [228] ;
- et encourageants après injections endoventriculaires de cellules-souches mésenchymateuses isolées sur la base de marqueurs spécifiques [229] au point d'avoir justifié la mise en place d'un essai de phase III (DREAM-HF), en cours.

Dans une seconde catégorie, on trouve les cellules commises vers un phénotype cardiaque. Deux sources tissulaires adultes ont été testées :

- la première est l'oreillette droite dont la biopsie, au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque, a permis d'isoler des cellules « souches » c-*kit*-positives qui ont ensuite été réinjectées par voie intracoronarienne. Bien que jugés positifs par ses auteurs, les résultats de cet essai SCIPIO [230] font l'objet d'interrogations sérieuses d'ordre méthodologique ;
- la seconde source est le VD. Une biopsie de sa portion apicale, réalisée par voie endoventriculaire, est cultivée jusqu'à l'apparition de cardiosphères également réinjectées par voie intracoronarienne. Les données initiales encourageantes [231] ont conduit à une phase II qui a été récemment interrompue à la suite d'une analyse intérimaire concluant à la faible probabilité d'un résultat positif.

Nous avons adopté une approche radicalement différente consistant à partir de cellules-souches embryonnaires humaines pluripotentes et à les orienter vers un phénotype cardiaque. Les progéniteurs cardiovasculaires ainsi générés ont été inclus dans un patch de fibrine déposé sur la zone infarcie au cours de pontages aortocoronariens. Cette étude pilote a démontré la sécurité de la technique (aucune complication de type rythmique ou tumoral) mais le faible effectif et l'effet confondant de la revascularisation ne permettent pas de conclusion en matière d'efficacité [232].

Hypothèses mécanistiques

L'hypothèse initiale sous-tendant la thérapie cellulaire cardiaque était que les cellules greffées pouvaient s'intégrer structurellement dans le tissu infarci, établir un couplage électromécanique avec les cardiomyocytes résiduels et contribuer ainsi à améliorer la contractilité. Toutefois, la discordance constante entre le très faible nombre de cellules survivantes et la persistance d'un bénéfice fonctionnel a progressivement conduit à privilégier un mécanisme d'action différent fondé sur les effets paracrines des cellules greffées [233]. En effet, ces cellules libèrent de multiples facteurs capables d'activer des voies de réparation endogène dont les effets peuvent se traduire par une augmentation de l'angiogenèse, une diminution de la fibrose, de l'apoptose et de l'inflammation.

Perspectives

Certaines équipes continuent de privilégier la piste d'une « re-musculation » du cœur défaillant par transplantation de cellules. Pour séduisante qu'elle soit conceptuellement, cette approche implique de résoudre plusieurs défis :

1. l'utilisation d'un type cellulaire doué d'un grand potentiel d'expansion compte tenu du nombre très élevé de cellules à greffer ;
2. le développement de stratégies permettant d'optimiser la survie des cellules greffées, ce qui introduit un élément supplémentaire de complexité technique et réglementaire ;
3. la complication de la procédure par le fait que si les cellules greffées sont des cardiomyocytes dérivés de cellules-souches pluripotentes, leur survie est aussi dépendante de la co-transplantation de cellules de support (conjonctives et vasculaires) ;
4. la nécessité enfin que les cellules greffées adoptent une distribution spatiale permettant leur couplage homogène avec les cardiomyocytes-hôtes sous peine de provoquer des arythmies, et ce défi n'est pas le plus simple à résoudre.

Si, en revanche, les cellules sont principalement utilisées pour leurs effets paracrines, l'objectif premier n'est plus d'assurer une survie prolongée mais plutôt d'optimiser leur rétention précoce afin de leur donner le temps nécessaire à la libération des facteurs. Cette rétention est grandement facilitée par l'adjonction de biomatériaux. L'étape suivante pourrait être la seule utilisation du sécrétome et plus spécifiquement des vésicules extracellulaires. Ces nanoparticules sécrétées par toutes les cellules ont un contenu biologiquement très actif qu'elles peuvent transférer dans les cellules cibles et, de fait, elles peuvent reproduire les effets protecteurs des cellules « mères » [234]. Cette stratégie présente plusieurs avantages : standardisation de la production, disponibilité immédiate, absence d'immunogénicité.

Quelle que soit l'approche choisie, le succès de la thérapie cellulaire dépend aussi d'un meilleur ciblage des indications (privilégiant peut-être les cardiopathies dilatées plus que les ischémiques), une simplification des méthodes de transfert compatibles avec des administrations répétées, sans doute nécessaires, et une reconsidération du schéma des essais substituant à la randomisation classique des modèles de type bayesien, potentiellement mieux adaptés à la spécificité des produits biologiques.

Syndrome d'apnées du sommeil

Marie-Pia d'Ortho

Les recommandations européennes et internationales de prise en charge de l'IC chronique soulignent l'importance des pathologies associées susceptibles d'interférer avec son pronostic et avec la qualité de vie. La prise en compte des syndromes d'apnées du sommeil (SAS), à ce titre, est importante.

Diagnostic

Les SAS correspondent à des épisodes répétés d'interruption complète (apnée) ou partielle (hypopnée) du flux respiratoire survenant pendant le sommeil. Ils sont définis par un nombre d'apnées ou d'hypopnées par heure de sommeil (IAH : index d'apnées – hypopnées) supérieur à 5/h, le seuil de 15/h définissant les SAS modérés à sévères requérant un traitement. Ces épisodes sont dits « obstructifs » quand ils sont liés à un collapsus pharyngé, ou « centraux » en cas de dysfonction de la commande ventilatoire. Chez un même patient, les deux types de troubles respiratoires (obstructifs et centraux) peuvent coexister dans des proportions variables.

La prévalence des SAS est élevée au cours de l'IC chronique, que ce soit dans l'IC-FER ou l'IC-FEP, concernant plus de 60 % des patients [235]. La présence d'un SAS, obstructif ou central, s'accompagne d'un plus mauvais pronostic.

Sur le plan clinique, autant la sémiologie du SAS obstructif peut être riche, associant de façon variable ronflements, nycturie, sommeil non réparateur, somnolence diurne et tout le cortège de signes accompagnant un sommeil altéré (troubles de l'humeur, de la mémoire, etc.), autant les apnées centrales sont paucisymptomatiques [236]. Les patients peuvent décrire une fatigue, une sensation de dyspnée à l'endormissement, parfois une nycturie, tous des signes très peu spécifiques. Le diagnostic en repose sur l'enregistrement des variables respiratoires au cours du sommeil par polygraphie (éventuellement par polysomnographie).

Prise en charge et traitement

Le traitement étiologique doit être considéré en premier lieu : optimisation du traitement de l'IC, réduction pondérale dans le cas d'une obésité, etc. Malgré cela, les apnées peuvent persister, un traitement spécifique peut être alors envisagé, dont la ventilation nocturne, en intégrant également les alternatives (fig. 7.21).

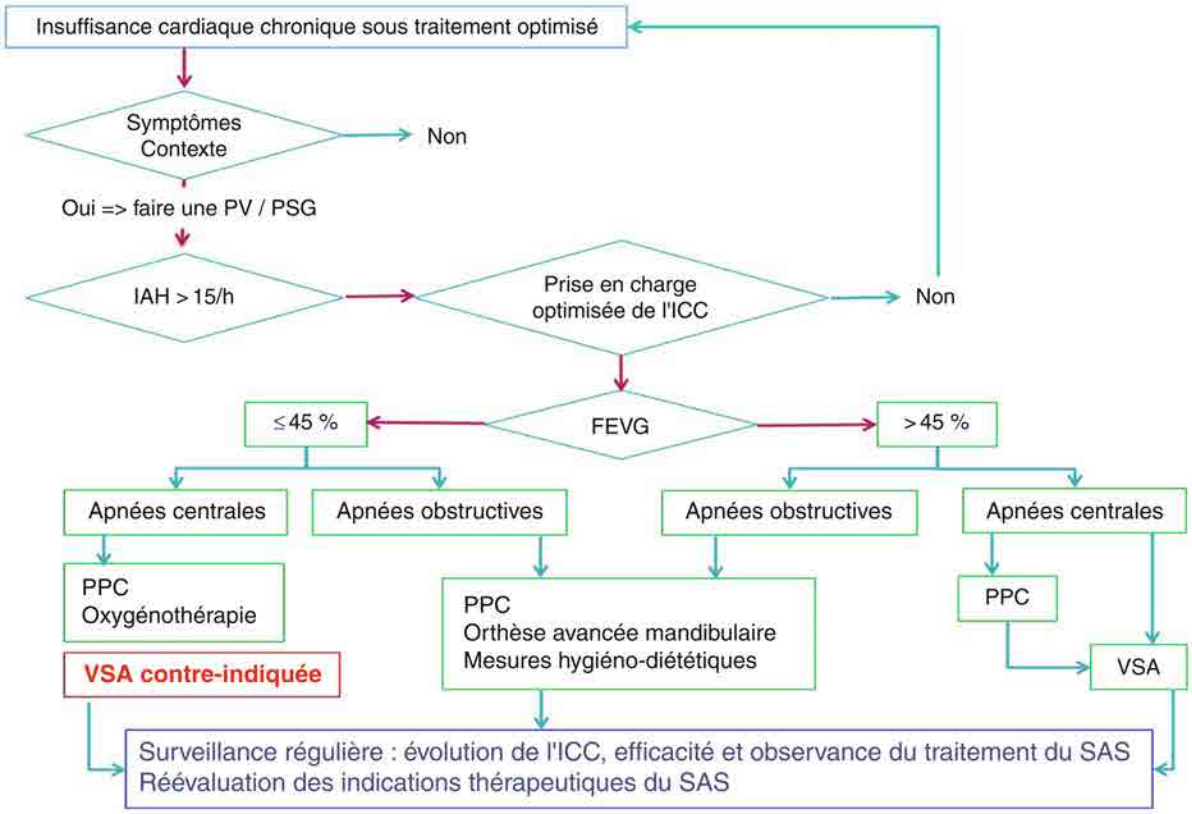


FIG. 7.21 Algorithme de prise en charge des syndromes d'apnées du sommeil chez les insuffisants cardiaques chroniques.
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IAH : index d'apnées – hypopnées ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; PPC : pression positive continue ; PSG : polysomnographie ; PV : polygraphie ventilatoire ; SAS : syndrome d'apnées du sommeil ; VSA : ventilation servo-adaptée.

Les différentes modalités de ventilation nocturne

La ventilation est appliquée par voie nasale. L'inspiration et l'expiration se font dans le même circuit, la ré-inhalation de CO_2 expiré est évitée grâce à une fuite obligatoire sur les masques. La ventilation nocturne se décline en pression positive continue (PPC), ventilation à deux niveaux de pression et ventilation servo-adaptée.

La pression positive continue applique le même niveau de pressurisation des voies aériennes supérieures aux deux temps, inspiratoire et expiratoire, du cycle respiratoire. Chez l'IC, elle doit être administrée en mode fixe et non en mode piloté, les variations de pression et les pressions élevées étant pourvoyeuses d'apnées centrales. La ventilation à deux niveaux de pression applique une certaine pression au temps expiratoire et une pression supérieure au temps inspiratoire (la différence entre ces deux pressions est appelée « aide inspiratoire »). La ventilation servo-adaptée est une ventilation à deux niveaux de pression dont l'aide inspiratoire et la fréquence sont adaptées cycle à cycle par un algorithme.

Chez les patients IC, la mise en œuvre de la ventilation doit être faite avec surveillance de la tolérance hémodynamique, les baisses de pression artérielle sont rares mais parfois sévères [237]. Il est recommandé de mesurer la pression artérielle avant le démarrage de la PPC puis quelques minutes après, et de procéder ainsi par paliers successifs de pression appliquée.

La question essentielle posée par la ventilation nocturne est son observance. Les patients la trouvent volontiers contraignante et inconfortable. L'équipe soignante, en conjonction avec le prestataire de ventilation à domicile a, là, un rôle essentiel d'éducation et de suivi thérapeutique. L'étroite collaboration entre les différents spécialistes, cardiologues et spécialistes du sommeil, s'avère indispensable pour accompagner le patient.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le traitement des SAS obstructifs repose sur la PPC. Ce traitement doit s'associer à des mesures hygiénodiététiques qui visent à réduire les facteurs favorisants (surcharge pondérale, tabac, hypnotiques, alcool, etc.). Des alternatives thérapeutiques à la ventilation existent, sous forme d'orthèse d'avancée mandibulaire à port nocturne. Elle est vécue comme moins contraignantes que la PPC, toutefois aucune donnée n'existe sur l'utilisation de l'orthèse d'avancée mandibulaire chez l'IC. De plus, ces patients présentent le plus souvent des profils respiratoires où se mélangent apnées obstructives et centrales sur lesquelles l'orthèse est inefficace. La ventilation nocturne reste par conséquent largement le traitement de référence. Quels bénéfices attend-on de la ventilation en PPC ? Quelques études randomisées dans l'IC-FER avec SAS obstructif ont montré l'amélioration de la fonction VG et du tonus sympathique [238]. Manquent encore des résultats d'études randomisées multicentriques montrant un effet sur la morbimortalité : ceux de l'étude ADVENT-HF, qui enrôle des patients avec IC-FER et SAS et les randomise en deux groupes : traitement usuel (groupe contrôle) *vs* traitement usuel + ventilation nocturne en ventilation servo-adaptée, sont très attendus.

Syndrome d'apnées centrales du sommeil

Concernant les SAS centraux, la première étape est l'optimisation des traitements à visée cardiaque mais ne suffit pas toujours à corriger le SAS. Un traitement spécifique peut être envisagé dans une optique d'amélioration symptomatique (qualité de vie, qualité du sommeil, fatigue, etc.).

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite avec apnées centrales prédominantes

Dans l'IC-FER, la ventilation servo-adaptée est contre-indiquée depuis les résultats de l'étude SERVE-HF [239]. Quel traitement dès lors utiliser, pour autant qu'il en faille un ? En effet, la première question est bien celle du bénéfice attendu du traitement. La réponse tient dans la présence ou non de symptômes attribuables au SAS : fatigue, sommeil non réparateur, fragmenté, voire somnolence (cette dernière est rare chez l'IC). La PPC fixe peut être envisagée [240]. L'oxygénothérapie est également possible mais le niveau de preuves est faible et la Liste des produits et prestations remboursables ne permet plus en France son remboursement dans cette indication.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

La situation est différente dans l'IC-FEP pour laquelle les positions d'experts soulignent l'intérêt de la ventilation servo-adaptée pour traiter les apnées centrales, si la PPC n'a pas permis de résoudre le SAS [241, 242].

Comorbidités

Michel Galinier

Les comorbidités extracardiaques, comme l'insuffisance rénale, l'anémie dont la principale cause est la carence martiale, et le diabète, sont particulièrement fréquentes au cours de l'IC, qu'elle soit à FEVG réduite, intermédiaire ou préservée. Elles participent à l'aggravation des symptômes et à la dégradation de la qualité de vie. Elles favorisent les réhospitalisations précoces et grèvent le pronostic. Elles rendent difficile le traitement des patients, pouvant d'une part favoriser la sous-prescription du traitement de base de l'IC et d'autre part justifier l'emploi de médicaments pouvant aggraver l'IC. Leur recherche systématique et leur prise en charge spécifique sont donc nécessaires, encadrées par les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie [1], même si les preuves cliniques sont souvent limitées en l'absence d'études cliniques dédiées.

Insuffisance rénale

Elle est très fréquente, retrouvée chez 63 % des patients présentant une IC chronique et chez 88 % des sujets hospitalisés pour IC aiguë [75]. Cette insuffisance rénale est modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/m^2) chez 29 % des patients en IC chronique et chez 67 % des sujets hospitalisés

pour IC aiguë [75]. De plus, une dégradation de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie ≥ 26,5 µmol/L), qu'elle soit progressive ou aiguë, survient chez 25 % des IC [243]. Sa physiopathologie est complexe, le cœur et le rein interagissant de manière bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre, mais dominée par des mécanismes hémodynamiques, neurohormonaux et inflammatoires. La pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale, la baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle et/ou la congestion veineuse générée par l'IC, entraîne une baisse de ce gradient de perfusion. Elle est un marqueur de mauvais pronostic, associée à une augmentation du risque de mortalité, une dégradation de la fonction rénale multipliant par deux le risque de décès.

Néanmoins les circonstances de survenue des variations de la fonction rénale influencent sa valeur pronostique. Une aggravation précoce associée à l'introduction ou à la titration des bloqueurs du SRAA, si elle reste modérée (< 50 % de la valeur de base), n'est pas grave et doit être tolérée, simple traduction de l'effet hémodynamique intrarénal du médicament [244]. De même, au cours de l'IC aiguë, une aggravation de la fonction rénale n'est pas grave si elle est associée à une bonne réponse aux diurétiques et à une perte de poids, reflétant l'hémoconcentration générée. Ainsi l'existence d'une insuffisance rénale ne doit pas conduire à une sous-prescription des traitements de fond de l'IC. Dans l'IC-FER, les bloqueurs du SRAA peuvent être initiés si le débit de filtration glomérulaire reste supérieur à 15 mL/min/m^2 chez un patient euvolémique, mais leur titration doit être très progressive sous surveillance biologique stricte, la dose maximale restant fonction de leur tolérance.

Dans les cas les plus sévères, l'hémofiltration en aigu chez les patients présentant un syndrome cardiorénal de type 1 avec rétention hydrosodée résistant à un traitement diurétique bien conduit, et la dialyse péritonéale en chronique chez les patients ayant développé une résistance progressive aux diurétiques hospitalisés de manière itérative pour rétention hydrosodée, méritent d'être envisagées.

Anémie et carence martiale

La prévalence de l'anémie au cours de l'IC est très variable, retrouvée chez 15 à 35 % des patients ambulatoires et chez environ 35 % des patients hospitalisés, et croît avec la sévérité de la maladie et avec l'âge. Quant à la carence martiale, si elle est plus fréquente chez les patients présentant une anémie, retrouvée alors chez 57 à 61 % des sujets, elle n'est pas rare chez les patients non anémiques, retrouvée chez 32 à 46 % des patients, cette prévalence est plus importante chez les femmes, croît avec la sévérité de la maladie et atteint 70 % dans l'IC aiguë [245].

La physiopathologie de l'anémie est multifactorielle mais dominée par un déficit en érythropoïétine, soit absolu lié à la diminution de sa production en cas d'insuffisance rénale, soit relatif secondaire à une résistance à son action médullaire due à l'action des cytokines pro-inflammatoires. Mais sa principale étiologie reste la carence martiale :

- absolue, liée à un défaut d'apport et d'absorption intestinale ou à des pertes gastro-intestinales souvent favorisées par un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, et définie par une ferritine basse, < 100 µg/L ;
- ou relative, liée à une augmentation de la sécrétion d'hepcidine hépatique secondaire au syndrome inflammatoire qui diminue l'absorption de fer par les entérocytes et son relargage par les macrophages diminuant sa mobilisation, et définie par un coefficient de saturation de la transferrine bas, < 20 % alors que la ferritinémie est normale, entre 100 et 300 µg/L.

Anémie et carence martiale conjuguent leurs effets pour aggraver la symptomatologie des IC, notamment leur capacité d'effort en diminuant l'apport par l'hémoglobine et le stockage par la myoglobuline de l'oxygène. De plus, la carence martiale possède des effets néfastes musculaires périphériques et myocardiques, le fer étant un cofacteur enzymatique et un constituant de plusieurs cytochromes, permettant l'utilisation de l'oxygène par la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi anémie et carence martiale sont associées à une diminution des capacités d'effort, maximales appréciées par le pic de VO_2, et sous-maximales avec une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 min. Ces deux comorbidités sont associées à une aggravation du pronostic avec une augmentation du risque de décès, mais en analyse multivariée, seule la carence martiale est un facteur indépendant de survie [246].

Leur traitement doit être, si possible, étiologique. Un apport en érythropoïétine doit être réservé aux patients anémiés présentant une insuffisance rénale associée ; en effet dans l'IC, la darbopoïétine au cours de l'étude RED-HF s'est révélée inefficace tout en augmentant les évènements thrombotiques [247]. Quant à la correction de la carence martiale, elle nécessite le recours à la voie veineuse, l'essai IRONOUT-HF ayant

démontré l'absence d'efficacité de la voie orale alors que le fer carboxymaltose intraveineux a amélioré les symptômes, la classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche au cours des études FAIR-HF et CONFIRM-HF [248] et ce, indépendamment de l'existence ou non d'une anémie. Les essais en cours confirmeront ou non le bénéfice sur le risque de réhospitalisation de la correction de la carence martiale entrevue au cours de ce dernier essai.

Diabète

Au cours de l'IC, la prévalence du diabète varie de 24 à 48 %, dans l'IC-FER ou l'IC-FEP [249]. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, si elle est rarement isolée, participe à l'altération des fonctions systolique et diastolique, la maladie coronarienne étant le plus souvent en cause. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic, majorant le risque de décès ou d'hospitalisation au cours de l'IC chronique, pour l'IC-FER ou l'IC-FEP [250]. Au cours de l'IC aiguë, l'existence d'un diabète augmente de 77 % la mortalité hospitalière [251]. Si les traitements médicamenteux de l'IC ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, l'existence d'une IC va modifier le choix des médicaments hypoglycémiants. Certains ont des effets négatifs, comme les glitazones qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs SGLT2 qui diminuent le risque de décès ou d'hospitalisation pour IC [252], probablement du fait de leurs propriétés diurétiques. Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie.

Particularités du sujet âgé

Thibaud Damy, Florence Canoui-Poitrine, Amaury Broussier

Particularités cliniques

Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé en France

L'IC est une pathologie touchant majoritairement les sujets âgés. En 2009, la moyenne d'âge des 69 958 patients hospitalisés pour une première poussée d'IC en France était de 78 ans et 48 % étaient des hommes [13]. Au-delà de 75 ans, la prévalence de l'IC est de 8 % chez les femmes et 9 % chez les hommes [253]. Le pronostic des patients âgés après une hospitalisation pour décompensation cardiaque est sombre, d'autant qu'elle survient sur une population à multiples comorbidités. En 2009, les taux de réhospitalisation et de décès à 2 ans, chez les patients vivants à 30 jours d'une première d'une hospitalisation pour IC, étaient respectivement de 69 et 16 % pour la classe d'âge de 80 à 89 ans et de 60 et 28 % pour les plus de 90 ans [129]. Toutefois, le risque relatif de décès par rapport à la population standard est moins élevé chez le sujet âgé (= 4) que chez le sujet jeune (= 17) [129].

Présentation clinique

L'IC du sujet âgé, comparativement à celle du sujet jeune, touche plus fréquemment des femmes, et est plus souvent associée à l'hypertension artérielle, une coronaropathie et la FA. Les patients âgés en IC aiguë présentent plus de signes cliniques (des râles crépitants, des œdèmes des membres inférieurs, de l'arythmie et un souffle d'insuffisance mitrale) que les sujets jeunes [254].

La présentation clinique peut être moins évidente dans les situations aiguës, où un bronchospasme peut être associé aux crépitants, ou dans les situations subaiguës, du fait de la présence de signes non spécifiques pouvant altérer l'appétit, l'humeur, le sommeil, le comportement, la mobilité, l'autonomie et l'orientation temporo-spatiale. Dans une étude récente, seulement 50 % des cas d'IC suspectés par des gériatres étaient confirmés par un panel d'experts et un tiers présentaient des signes atypiques [255]. L'ensemble de ces atteintes explique la forte prévalence du « syndrome de fragilité » chez les sujets âgés IC. La « fragilité » représente un ensemble de syndromes cliniques caractérisés par une diminution des réserves physiologiques et une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress (aigus, chroniques ou iatrogènes) résultant de multiples déficiences au sein des différents organes (fig. 7.22) comme la sarcopénie, définie par la perte

de la masse et de la force musculaire et de la performance et qui est présente chez 20 % des patients IC et est associée à un plus mauvais pronostic [256].

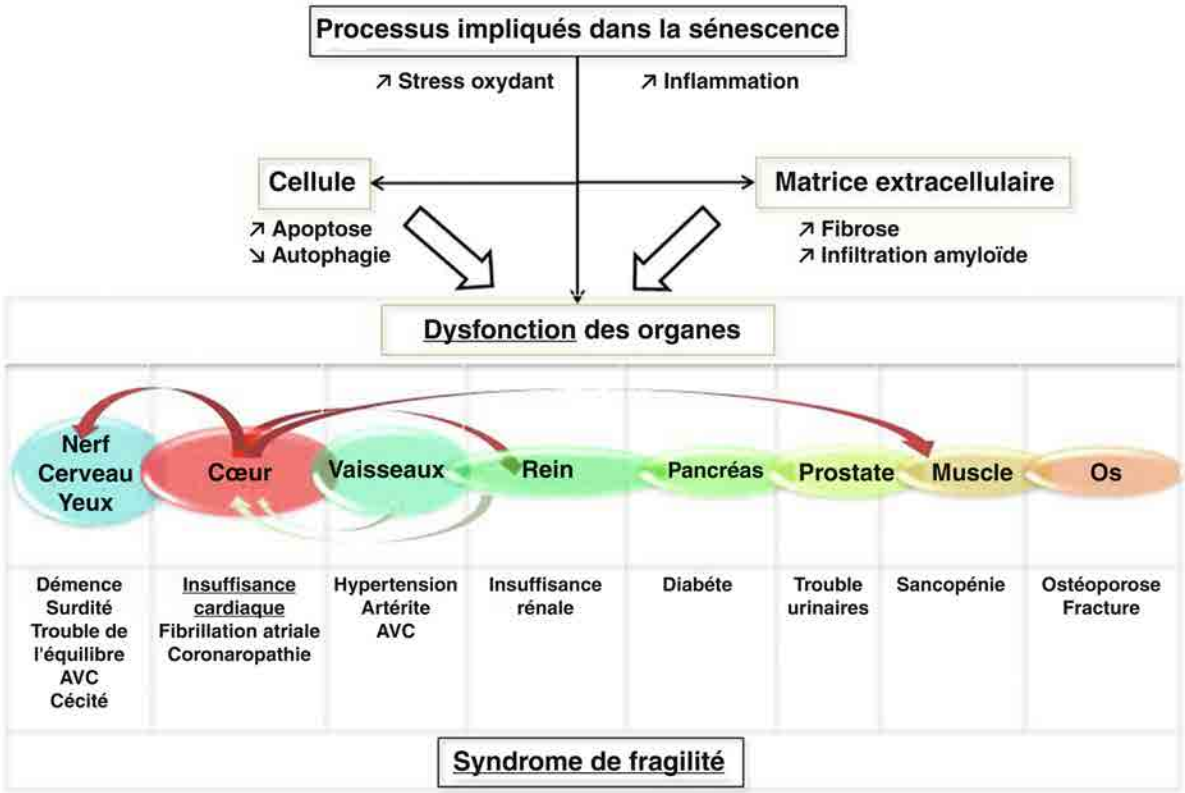


FIG. 7.22 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque et la fragilité du sujet âgé.
AVC : accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque, sénescence et fragilité

La physiopathologie de l'IC du sujet âgé associe des modifications structurelles du cœur et des vaisseaux conduisant à une altération du couplage ventriculoartériel, une dysfonction diastolique avec une dépendance accrue du remplissage ventriculaire par la systole atriale, à des modifications cellulaires, extracellulaires liées à la sénescence en elle-même et qui, par définition, va toucher l'ensemble du corps : apoptose, stress oxydatif, etc. et infiltration de la matrice extracellulaire par des fibrilles amyloïdes (*cf.* fig. 7.22). L'amylose à transthyrétine sénile est présente chez plus de 13 % des patients âgés avec IC-FEP [257].

Particularités étiologiques

La suspicion clinique d'IC peut être confirmée par utilisation des peptides natriurétiques (en utilisant des seuils plus élevés que chez le sujet jeune) et l'utilisation large de l'échocardiographie.

La mesure de la FEVG permet de subdiviser les différents types d'IC du sujet âgé comme chez le sujet jeune en fonction des recommandations européennes en FEVG altérée (< 40 %), intermédiaire (40-49 %) ou préservée (≥ 50 %). Le pourcentage d'IC-FEP est plus élevé chez les personnes âgées [258].

Il est nécessaire de recherche une étiologie à l'IC qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique. La réalisation de l'ECG et de l'échocardiographie devrait être systématique. L'échocardiographie complète l'examen clinique et évalue une anomalie des valves cardiaques fréquentes chez le sujet âgé qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique (p. ex. rétrécissement aortique). Elle permet de rechercher des troubles de la cinétique évoquant une cardiopathie ischémique (en association avec l'ECG) et de quantifier les

volumes ventriculaires et l'épaisseur du myocarde. La réalisation d'une coronarographie ou d'un scanner coronarien doit être discutée en fonction de la FEVG et de l'état clinique du patient.

En cas d'épaississement du myocarde, il est nécessaire de réaliser une scintigraphie osseuse qui permet d'objectiver l'infiltration cardiaque amyloïde à transthyrétine [257]. L'origine sénile de l'amylose est posée après avoir éliminé une amylose AL et une amylose à transthyrétine d'origine génétique (*cf.* fig. 7.22) et va avoir des conséquences importantes sur la prise en charge thérapeutique du patient.

Particularités thérapeutiques

Approche générale du traitement

En cas d'IC-FER, les recommandations européennes sont les mêmes que pour les sujets jeunes et reposent sur la trithérapie pour diminuer la suractivation des systèmes sympathiques et SRAA (tableau 7.15). Ces recommandations reposent sur les analyses en sous-groupes des essais thérapeutiques réalisées chez les sujets âgés forcément très sélectionnés pour avoir été inclus dans ces essais. Dans la vraie vie, ces patients sont souvent sous-traités du fait des craintes liées aux effets indésirables de ces traitements, favorisés par l'insuffisance rénale, les comorbidités et le syndrome de fragilité [259, 260]. Pour autant, une optimisation de leur traitement par des équipes spécialisées permettrait d'améliorer leur pronostic comme il a été démontré par une équipe française [261]. Le tableau 7.15 résume les traitements médicaux et les spécificités de leur utilisation chez le sujet âgé. L'implantation de pacemaker et/ou défibrillateur doit être discutée au cas par cas chez les sujets âgés.

Tableau 7.15

Traitements cardiologiques chez le patient insuffisant cardiaque âgé.

Traitements	Risques chez le sujet âgé	Indications en fonction de l'étiologie de l'IC			Études cliniques chez le sujet âgé
		IC-FER	IC-FEP	Amylose à transthyrétine sénile	
Bêtabloquants	Bradycardie, hypotension	Indiqués	±	Dangereux	Flather MD, et al. Eur Heart J. 2005 Düngen HD, et al. Eur J Heart Fail. 2014
IEC et ARA2	Hypotension Insuffisance rénale Hyperkaliémie	Indiqués	Si HTA	–	
Sacubitril/ valsartan	Hypotension Insuffisance rénale Hyperkaliémie	Indiqués en remplacement d'un IEC ou d'un ARA2	En cours d'étude	–	Jhund PS, et al. Eur Heart J. 2015
ARM	Insuffisance rénale Hyperkaliémie	Indiqués	Discutable (TOPCAT)	–	Eschalier R, et al. J Am Coll Cardiol. 2013
Diurétiques de l'anse	Insuffisance rénale Hypokaliémie Hyponatrémie	Possible	Possible	Possible	–
Ivabradine	–	Indiqués	–	Dangereux	Tavazzi L, et al. Eur J Heart Fail. 2013
Digitaliques	Surdosage	Indiqués	Éviter chez les femmes hypertendues et diabétiques	Dangereux	Ather S et al. Int J Cardiol. 2013
Tafamidis	–			Bientôt possible	(NCT01994889)

ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; HTA : hypertension artérielle ; IC-FEP : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; IC-FER : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Dans l'IC-FEP, en particulier du sujet âgé, aucun essai randomisé n'a clairement démontré le bénéfice des traitements décrits dans le tableau 7.15. Les échecs de tous les essais thérapeutiques s'expliquent probablement par l'hétérogénéité et les combinaisons des étiologies dans cette classe de FEVG (FA, hypertension, obésité, diabète) et par la sous-estimation et le non-diagnostic des amyloses à transthyrétine sénile [257]. Le traitement par diurétique a pour objectif d'améliorer la qualité de vie en limitant la congestion. Le récent essai ATTRACT, évaluant l'effet d'un stabilisateur du tétramère de la transthyrétine pour réduire la mortalité et les réhospitalisations, laisse entrevoir un nouvel espoir dans la prise en charge thérapeutique de l'IC du sujet âgé (NCT01994889).

Comorbidités et polypharmacie

Les comorbidités sont fréquentes et cumulatives, expliquant que la polypharmacie est courante chez ces patients. La polypharmacie augmente le risque d'interactions médicamenteuses et les effets indésirables qui sont eux-mêmes majorés chez les patients atteints de troubles cognitifs. La polypharmacie diminue également l'observance. Certains médicaments utilisés dans les comorbidités peuvent avoir un impact négatif sur le pronostic de ces patients et doivent être prescrits avec vigilance chez l'IC (tableau 7.16). Enfin, l'emploi de plus en plus fréquent de phytothérapie et/ou de suppléments diététiques, sans efficacité prouvée, n'est pas anodin car ces composés peuvent interagir et diminuer l'efficacité des traitements classiques (p. ex. carnitine, coenzyme Q10, crataegus laevigata, terminalia arjuna et taurine).

Tableau 7.16

Comorbidités, polypharmacie et ses conséquences pour le patient insuffisant cardiaque âgé[1].

Pathologie à l'origine	Médicaments	Conséquences
Fibrillation atriale et hypertension	Bloqueurs des canaux calciques (hors dihydropyridine)	Effet inotrope, chronotrope et dromotrope négatif Majorent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque
Hypertension	Diurétiques de l'anse à forme retard	Peu d'effet sur la diurèse Risque de rétention hydrosodée si prescrits dans l'insuffisance cardiaque
	Diurétiques thiazidiques	Hypokaliémie (torsade de pointes), hyponatrémie
	Moxonidine	Mortalité accrue (essai MOXCON)[2]
Diabète	Glitazone	Aggravation de l'insuffisance cardiaque
Traitement par antiarythmique de classe I	Flécaïne	Augmentation de la mortalité
Douleurs articulaires	Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteurs de cyclo-oxygénase 2	Rétention hydrosodée Altération de la fonction rénale
Adénome de la prostate	Alphabloquants	Rétention hydrosodée, aggravation de l'insuffisance cardiaque Activation neurohumorale
Glaucome	Collyres bêtabloquants	Bradycardie
Dépression	Antidépresseurs tricycliques	Aggravation de l'insuffisance cardiaque Arythmies, blocs atrioventriculaires, blocs sinoatriaux
Maladies inflammatoires (PPR, Horton, etc.)	Corticostéroïdes	Rétention hydrosodée

PPR : Pseudo-polyarthrite rhumatoïde.

1. D'après Renom-Guiteras A et al. Eur J Clin Pharmacol. 2015.

2. D'après Cohn JN et al. Eur J Heart Fail. 2003.

Prise en charge du sujet âgé et parcours de soins

La prise en charge idéale des sujets âgés nécessite une évaluation complète médico-sociale, des soins médicaux cardiaques et non cardiovasculaires, l'éducation thérapeutique et la diététique, et un suivi

coordonné adapté à chaque patient. Ce suivi nécessite l'intervention de médecins (cardiologue, gériatre, médecin traitant), pharmacien, infirmière, aide-soignant, assistante sociale, kinésithérapeute. Ce suivi pluridisciplinaire (intégrant l'éducation thérapeutique) permet de réduire significativement la mortalité (de 20 %, p = 0,003) et les réhospitalisations (de 24 %, p < 0,0001).

Malheureusement, les profils cliniques et sociaux très hétérogènes des personnes âgées et l'organisation de notre système de soins en silos complexifient considérablement leur prise en charge en pratique courante. Ces patients ont peu accès aux filières spécialisées, limitant ainsi l'accès à l'échocardiographie ou aux peptides natriurétiques dont l'interprétation est plus délicate au grand âge. Le futur est au développement de filière cardio-gériatrique combinant à la fois l'expertise cardiologique et gériatrique.

Prise en charge multidisciplinaire

Modalités

Anne-Laure Laprérie, Jean-Noël Trochu

L'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire, associant éducation du patient et coordination des soins dans l'IC chronique, est aujourd'hui bien démontré. Depuis les premiers résultats positifs en 1995 [262], plusieurs études randomisées ont mis en évidence l'intérêt de cette prise en charge multidisciplinaire. Une revue Cochrane de 2012 confirme ces données, avec une réduction de 34 % de la mortalité globale, une diminution de 53 % des réhospitalisations à 1 an [263]. En France, une étude randomisée multicentrique a aussi montré le bénéfice d'une telle prise en charge associant éducation et coordination des soins, avec réduction des réhospitalisations pour IC, optimisation du traitement médical, amélioration de la qualité de vie et réduction des coûts [264].

Les composantes d'une prise en charge optimale ont été définies dans les recommandations européennes 2016 pour l'IC (encadré 7.5) [1] : elles mettent l'accent sur l'éducation thérapeutique du patient et l'organisation du parcours de soins par des professionnels formés.

Encadré 7.5

Recommandations européennes 2016 sur les programmes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque

- Approche multidisciplinaire ciblant les patients symptomatiques à haut risque, avec des professionnels compétents formés à l'insuffisance cardiaque (cardiologues, médecins généralistes, chirurgiens, infirmiers, pharmaciens, kinésithérapeutes, diététiciens, travailleurs sociaux, psychologues, etc.)
- Optimisation de la prise en charge thérapeutique (médicaments, dispositifs)
- Éducation adaptée au patient, axée sur l'observance et l'auto-soin
- Implication du patient dans la surveillance des symptômes et la modulation du traitement diurétique
- Suivi précoce après la sortie, en milieu de soin et/ou par visites à domicile, éventuellement par téléphone, télémédecine
- Facilitation de l'accès au soin (téléphone, télémédecine et suivi) et de la prise en charge en cas de décompensation
- Prise en compte d'une prise de poids inexpliquée, du statut nutritionnel et fonctionnel, de la qualité de vie et des données de laboratoire
- Accès aux différentes techniques de pointe
- Soutien psychosocial au patient, sa famille et soignants

D'après [1].

Pour une meilleure efficacité, cette prise en charge multidisciplinaire doit s'appuyer sur un mode d'organisation permettant la coopération des acteurs : établissements de santé où les patients sont fréquemment hospitalisés lors des décompensations, et médecine de ville où le suivi est assuré dans la phase chronique (encadré 7.6) [265].

Encadré 7.6

Acteurs impliqués dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques – Missions précisées dans le guide du parcours de soins de l'HAS

- **Médecin généraliste** (souvent en 1re ligne) : optimisation du traitement médicamenteux, conciliation des prescriptions, suivi clinicobiologique, adaptation des diurétiques
- **Cardiologue** : optimisation du traitement en situation cardiologique complexe, imagerie, recours aux techniques de pointe
- **Infirmier** : éducation thérapeutique, suivi clinique, coordination
- **Établissements de santé** (urgences, services de cardiologie, de réadaptation cardiaque) : lors des décompensations, insuffisance cardiaque avancée, ETP, réadaptation
- **Pharmacien** : éducation thérapeutique, suivi des prescriptions
- **Gériatre** : évaluation des patients fragiles, des comorbidités
- **Travailleurs sociaux** : en cas de difficultés sociales, sources d'inobservance et de rupture de suivi
- **Diététicien**
- **Kinésithérapeute**
- **Psychologue**

D'après [265].

La prise en charge doit s'adapter au patient, en fonction de ses besoins et de ses potentialités, des comorbidités et de l'environnement social et familial, mais aussi aux ressources sanitaires du territoire concerné. Elle est graduée en fonction de la complexité médicale et sociale du patient, et intensifiée à certains moments du parcours de soins, notamment après hospitalisation pour décompensation cardiaque.

Elle s'appuie sur le partage d'information et d'objectifs communs entre les différents acteurs, et peut inclure des modalités de télésurveillance, en cours d'expérimentation (balances connectées, accompagnement thérapeutique).

Différents modes organisationnels permettent une prise en charge multidisciplinaire, mais ils n'assurent pas toujours toutes les composantes décrites dans les recommandations :

- les cliniques d'IC permettent une prise en charge thérapeutique optimisée et une éducation thérapeutique initiale mais plus rarement le lien avec la médecine de ville, le suivi éducatif et la prise en charge sociale ;
- le programme de retour à domicile proposé par l'assurance maladie, PRADO-IC, facilite l'organisation du suivi médical par le médecin généraliste et le cardiologue de ville, avec un suivi infirmier hebdomadaire pour surveillance clinique et messages éducatifs dans les 6 mois suivant une hospitalisation cardiaque pour décompensation ;
- les réseaux de santé, développés à partir de 2002 sur certains territoires, ont permis la mise en place de programmes très complets : équipe pluridisciplinaire formée, rôle clé d'infirmières spécialisées assurant éducation thérapeutique, organisation du parcours, accompagnement psychosocial, lien fort à la fois avec la médecine de ville et les établissements de santé. Le financement de la plupart de ces réseaux a cependant été interrompu par les tutelles. Certains poursuivent leurs actions, avec une prise en charge pluri-pathologique, axée sur les parcours de soins complexes ;

- le développement actuel de modes d'exercice pluriprofessionnels, au sein des maisons et pôles de santé, et des plateformes territoriales d'appui, préconisées par les Agences régionales de santé, devrait faciliter la mise en place de tels programmes en médecine de ville ;
- la télésurveillance est en phase d'appropriation par les acteurs de santé et devra être évaluée.

Éducation et conseils aux patients

Florence Beauvais

L'éducation est un élément clé de la prise en charge multidisciplinaire du patient IC. La stratégie thérapeutique de l'IC nécessite de la part du patient de nombreuses actions qui doivent s'inscrire dans la durée. L'éducation doit permettre aux patients d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie [266]. Processus permanent, intégré dans les soins et centré sur le patient, l'éducation thérapeutique repose sur des moyens propres à assurer les acquisitions (savoir, savoir-faire, et faire) et la motivation nécessaire par un accompagnement spécifique et des conseils adaptés.

Le contenu et les objectifs éducatifs à aborder avec le patient IC [1, 145, 265] sont présentés dans le tableau 7.17. La méthode éducative doit être adaptée au patient IC, souvent âgé et polypathologique, à ses facultés de compréhension, ses capacités et ses motivations. Le bilan éducatif initial est indispensable pour définir et négocier avec le patient ses objectifs prioritaires et ses objectifs personnalisés. De nombreux outils éducatifs ont été développés pour l'IC afin de mener à bien les séances éducatives (tableau 7.18) [267].

Tableau 7.17

Sujets éducationnels adaptés à partir des recommandations françaises et internationales.

Sujets éducationnels	Connaissances, compétences et conduite à adopter
Définition et parcours de soins de l'IC	Comprendre les causes de l'IC et de survenue des symptômes Comprendre l'aspect chronique de l'IC Comprendre l'importance de l'observance régulière de tous les éléments de la stratégie thérapeutique Comprendre la nécessité d'un parcours de soins organisé dans la durée
Symptômes et signes de l'IC	Surveiller et reconnaître les signes et les symptômes de décompensation cardiaque (essoufflement, prise de poids rapide, œdèmes, fatigue, palpitations) Se peser chaque jour et reconnaître une prise de poids rapide (2 kg en 3 jours) Connaître les principaux facteurs déclenchant une décompensation (fièvre, non-observance, etc.) Savoir quand et comment contacter un soignant si nécessaire Savoir comment gérer les diurétiques si besoin
Traitement pharmacologique	Connaître les noms de ses médicaments Comprendre les indications, les doses et les effets bénéfiques de ses médicaments Reconnaître les effets indésirables courants de chaque médicament prescrit Savoir s'adapter aux diverses situations (organisation des prises, intérêt d'un pilulier, oubli, voyages, etc.) Connaître les médicaments contre-indiqués (AINS surtout) et les risques d'une automédication
Recommandations diététiques	Savoir limiter les apports sodés (moins de 6 g de sel par jour) dans diverses situations (domicile, restaurant, repas de fêtes, etc.) Éviter un apport hydrique excessif Éviter l'alcool Surveiller et prévenir la malnutrition
Recommandations concernant l'activité physique	Vaincre les réticences à l'activité physique Comprendre les bénéfices de l'exercice physique régulier Savoir comment effectuer un entraînement physique régulier et adapté en endurance aérobie (≥ 30 minutes 3 fois/semaine) Connaître les activités déconseillées
Observance	Comprendre l'importance des différentes thérapeutiques sur le long cours Comprendre l'intérêt d'une motivation soutenue
Matériels	Comprendre les bénéfices et les risques de l'implantation d'un défibrillateur et/ou d'une resynchronisation
Voyages et loisirs	Savoir préparer un voyage (ordonnance en DCI, médicaments en cabine et non en soute, assurances, etc.) Connaître les impacts du climat, de l'altitude, des divers modes de transport, des différentes activités de loisirs
Activité sexuelle	Ne pas craindre les rapports sexuels et en discuter avec les professionnels de santé (troubles de l'érection, symptômes, etc.)
Aspects psychologiques	Comprendre que la dépression et les troubles cognitifs sont fréquents et que l'accompagnement social est important Chercher un soutien psychosocial si approprié S'informer des options thérapeutiques si nécessaire

Sujets éducationnels	Connaissances, compétences et conduite à adopter
Suivi biologique	Connaître les principales valeurs biologiques (BNP, créatinémie, potassium) Faire des contrôles réguliers
Vaccinations	Se faire vacciner contre la grippe et la pneumonie à pneumocoques
Modification des facteurs de risque cardiovasculaire	Comprendre l'importance de l'arrêt du tabac et d'autres substances

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; DCI : dénomination commune internationale ; IC : insuffisance cardiaque.

D'après [1, 145, 265].

Tableau 7.18

Outils éducatifs proposés.

Sujets abordés	Outils utilisés lors des sessions interactives	Outils remis aux patients
Définitions	Schémas sur diaporamas et/ou paperboard, cœur en plastique	Document explicatif simplifié
Signes d'alerte	Diagrammes, métaplan à partir du vécu des patients	Schéma I-CARE
Médicaments	Détail de la prescription de chaque patient, pilulier	Équivalence DCI de ses médicaments
Activité physique	Démonstration des exercices, pratique des exercices si possible, photolangage	Carnet de conseils
Diététique	Outils I-CARE : jeu, photolangage, menus, posters	Carnet de conseils, petite cuillère à 1 g de sel
Voyages et loisirs	Sacoche de voyage type, photolangage	Carnet de conseils
Sites internet	www.heartfailurematters.org www.giccardio.fr	

DCI : dénomination commune internationale ; I-CARE : insuffisance cardiaque : éducation thérapeutique.

D'après [145].

L'éducation du patient IC doit être menée par un animateur formé à l'IC et à l'éducation thérapeutique avec, au-delà des compétences médicales, des compétences pédagogiques apprises. Tous les acteurs gravitant autour du patient IC peuvent se former. En France, la formation à l'éducation thérapeutique doit être au minimum de 40 heures (décret du 2 août 2010) et les soignants non médecins doivent attester d'un programme de Développement professionnel continu portant sur l'IC (arrêté du 15 décembre 2016).

La mise en œuvre de l'éducation du patient IC en France est variable. Le programme d'éducation thérapeutique structuré doit répondre à un cahier des charges strict (article L. 1161-2 du CSP) et offre la possibilité de séances individuelles ou collectives. Les centres de réadaptation cardiaque semblent les mieux équipés pour effectuer ces programmes d'éducation structurée. La prise en charge multidisciplinaire et multiprofessionnelle permet une baisse de la mortalité toutes causes chez les patients IC éduqués [268].

Les nouvelles technologies vont certainement encore modifier les pratiques. Les sites d'informations, les réseaux sociaux, les diverses applications, les objets connectés, la télésurveillance, les jeux en réalité virtuelle, l'intelligence artificielle ne cessent de se développer dans le domaine de la santé et sont des aides précieuses pour le patient.

Après la phase d'éducation initiale, un suivi régulier est indispensable pour évaluer les acquis et programmer si besoin des reprises éducatives. L'éducation n'a pas une durée limitée dans le temps mais s'étend parfois sur des années, s'adaptant aux événements de vie du patient.

Références

[1] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.

[2] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:147–239.

[3] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of tha American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

[4] Jupon J., Bayes-Genis A. Left ventricular ejection fraction in heart failure : a clinician's perceptive about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management. Eur J Heart Fail. 2018;20:433–435.

[5] Hsu J., Ziaeian B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction : clinical implications and future directions. JACC Heart Fail. 2017;5:763–771.

[6] Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lundi L.H., et al. Advanced heart failure : a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 May;27:.

[7] Shah S.J., Katz D.H., Selvaraj S., et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:269–279.

[8] Ahmad T., Pencina M.J., Schulte P.J., et al. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1765–1774.

[9] Ambrosy P.A., Fonarow G.C., Butler J., et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart failure. Lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1123–1133.

[10] Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8:30–41.

[11] Khatibzadeh S., Farzadfar F., Olivier J., et al. A Worldwide risk factors for heart failure : a systematic review and pooled analysis. Int J Cardiol. 2013;168:1186–1194.

[12] Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C., et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population ; The Rotterdam Study. Eur Heart J. 1999;20:447–455.

[13] Tuppin P., Cuerq A., de Peretti C., et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009 : patients characteristics and 30 days follow-up. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:570–585.

[14] Dokainish H., Teo K., Zhu J., et al. on behalf of the INTER-CHF Investigators. Heart Failure in Africa, Asia, The Middle East and South America : the INTER-CHF Study. Int J Cardiol. 2016;204:133–141.

[15] Ciapponi A., Alcaraz A., Calderon M., et al. Burden of heart failure in Latin America : a systematic review and meta-analysis. Rev Esp Cardiol. 2016;69:1051–1060.

[16] Rajadural J., Tse H.F., Wang C.H., et al. Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practice : an Asia-Pacific perspective. J Card Fail. 2017;23:327–339.
[17] Sliwa K., Mayosi B.M. Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa. Heart. 2013;99:1317–1322.
[18] Toischer K., Rokita A.G., Unsöld B., et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. Circulation. 2010;122:993–1003.
[19] Davis J., Davis L.C., Correll R.N., et al. A tension-based model distinguishes hypertrophic versus dilated cardiomyopathy. Cell. 2016;165:1147–1159.
[20] Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest. 1975;56:56–64.
[21] Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 1990;322:1561–1566.
[22] Wilkins B.J., Dai Y.S., Bueno O.F., et al. Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological, but not physiological, cardiac hypertrophy. Circ Res. 2004;94:110–118.
[23] Mercadier J.J., Gomez A.M. Calcium-calmoduline kinase de type II (CaMKII) et récepteur de la ryanodine de type 2 (RyR2) : une association de malfaiteurs. Arch Mal Coeur Pratique. 2016;247:22–25.
[24] Lezoualc'h F., Fazal L., Laudette M., Conte C. Cyclic AMP sensor EPAC proteins and their role in cardiovascular function and disease. Circ Res. 2016;118:881–897.
[25] Knoll R., Hoshijima M., Hoffman H.M., et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. Cell. 2002;111:943–955.
[26] Gómez A.M., Valdivia H.H., Cheng H., et al. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. Science. 1997;276:800–806.
[27] Mercadier J.J., Lompré A.M., Duc P., et al. Altered sarcoplasmic reticulum Ca2(+)-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. J Clin Invest. 1990;85:305–309.
[28] Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V., Joubert F. Bioenergetics of the failing heart. Biochim Biophys Acta. 1813;2011:1360–1372.
[29] Polyakova V., Hein S., Kostin S., Ziegelhoeffer T., Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1609–1618.
[30] Borlaug B.A., Lam C.S.P., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Redfield M.M. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2009;54:410–418.
[31] Mercadier J.J. Exercice et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : encore un petit effort…. Arch Mal Coeur Pratique. 2015;236:25–29.
[32] Schiattarella G.G., Hill J.A. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload. Circulation. 2015;131:1435–1447.
[33] Crozatier B., Ventura-Clapier R. Inhibition of hypertrophy, per se, may not be a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload : other approaches could be more beneficial. Circulation. 2015;131:1448–1457.
[34] Bobin P., Belacel-Ouari M., Bedioune I., et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart and vessels : A therapeutic perspective. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:431–443.
[35] Chaggar P.S., Malkin C.J., Shaw S.M., et al. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. Cardiovasc Ther. 2009;27:187–193.
[36] Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999;341:577–585.

[37] Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:30–38.
[38] Packer M. The neurohormonal hypothesis : a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1992;20:248–254.
[39] Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. Circ Res. 2014;114:1815–1826.
[40] Floras J.S., Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36:1974–1982.
[41] Mascolo A., Sessa M., Scavone C., et al. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) : focus on cardiovascular and neurological diseases. Int J Cardiol. 2017;227:734–742.
[42] Rosner M.H., Ronco C. Hyponatremia in heart failure : the role of arginine vasopressin and its antagonism. Congest Heart Fail. 2010;16(Suppl 1):S7–S14.
[43] Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system : implications for therapy. Eur J Heart Fail. 2017;19:167–176.
[44] Rubattu S., Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF) : the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. Heart Fail Rev. 2017;22:279–288.
[45] Drexler H., Coats A.J.S. Explaining fatigue in congestive heart failure. Annu Rev Med. 1996;47:241–256.
[46] Cohen-Solal A., Gourgon R. Assessment of exercise tolerance in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol. 1991;67(suppl C):36C–40C.
[47] Stevenson L.W., Sietsema K., Tillisch J.H., et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. Circulation. 1990;81:78–85.
[48] Myers J., Arena R., Cahalin L.P., Labate V., Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. Curr Probl Cardiol. 2015;40:322–372.
[49] Esposito F., Mathieu-Costello O., Shabetai R., Wagner P.D., Richardson R.S. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure : partitioning the contributors. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1945–1954.
[50] Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet. 1997;349:1050–1053.
[51] Adams V., Linke A., Winzer A. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs HFpEF. Curr Heart Fail Rep. 2017;14:489–497.
[52] Nakatani M., Takehara Y., Sugino H., et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. FASEB J. 2008;22:477–487.
[53] Musaro A., McCullagh K., Paul A., et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. Nat Genet. 2001;27:195–200.
[54] Fülster S., Tacke M., Sandek A., et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure : results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J. 2013;34:512–519.
[55] Mancini D., Walter G., Reichek N., et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation. 1992;85:1364–1373.
[56] Hambrecht R., Schulze P.C., Gielen S., et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1175–1181.
[57] Seiler M., Bowen T.S., Rolim N., et al. Skeletal muscle alterations are exacerbated in heart failure with reduced compared with preserved ejection fraction : mediated by circulating cytokines ?. Circ Heart Fail. 2016;9: e003027.

[58] Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2017;390:400–414.
[59] Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2006;114:216–225.
[60] Weng Z., Yao J., Chan R.H., et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM : A meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:1392–1402.
[61] Rowin E.J., Maron M.S., Chan R.H., et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017;120:2256–2264.
[62] Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S., et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2003;348:295–303.
[63] Maron M.S., Rowin E.J., Olivotto I., et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1399–1409.
[64] Olivotto I., Cecchi F., Casey S.A., et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2001;104:2517–2524.
[65] Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1915–1928.
[66] Ommen S.R., Maron B.J., Olivotto I., et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;46:470–476.
[67] Rowin E.J., Maron B.J., Kiernan M.S., et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy : under-recognized subset of candidates for heart transplant. Circ Heart Fail. 2014;7:967–975.
[68] Haas J., Frese K.S., Peil B., et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2015;36:1123–1135.
[69] Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice : a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37:1850–1858.
[70] Mestroni L., Rocco C., Gregori D., et al. for the Heart Muscle Disease Study Group. Familial dilated cardiomyopathy : evidence for genetic and phenotypic hetrerogeneity. J Am Coll Cardiol. 1999;34:181–190.
[71] van Rijsingen I., Arbustini E., Elliott P.M., et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers : The European lamin A/C registry. J Am Coll Cardiol. 2012;59:493–500.
[72] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[73] Charron P., Arbustini E., Arad M., et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies : A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2010;31:2715–2726.
[74] Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2016;375:1868–1877.
[75] Logeart D., Isnard R., Resche-Rigon M., et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting : the OFICA study. Eur J Heart Fail. 2013;15:465–476.

[76] Gabet A., Juilliere Y., Lamarche-Vadel A., Vernay M., Olie V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. Eur J Heart Fail. 2015;17:583–590.
[77] Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L., et al. for the Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2296–2304.
[78] Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998;339:321–328.
[79] Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A., et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J. 2003;24:1710–1718.
[80] McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J., et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure : analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106:416–422.
[81] Logeart D., Thabut G., Jourdain P., et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:635–641.
[82] Akhter M.W., Aronson D., Bitar F., et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2004;94:957–960.
[83] Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure--frequency and prognostic impact. Clin Nephrol. 2003;60(Suppl 1):S103–S107.
[84] Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G., et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet. 2000;355:1126–1130.
[85] Jourdain P., Jondeau G., Funck F., et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure : The STARS-BNP multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1733–1739.
[86] Cabell C.H., Trichon B.H., Velazquez E.J., et al. Importance of echocardiography in patients with severe nonischemic heart failure : the second Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE-2) echocardiographic study. Am Heart J. 2004;147:151–157.
[87] Fonseca R., Otahal P., Galligan J., et al. Association of survival time with transthoracic echocardiography in stable patients with heart failure : Is routine follow-up ever appropriate ?. Int J Cardiol. 2017;230:619–624.
[88] Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233–270.
[89] Erdei T., Smiseth O.A., Marino P., Fraser A.G. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. Eur J Heart Fail. 2014;16:1345–1361.
[90] Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K., et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. Circulation. 2015;132:402–414.
[91] Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1405–1415.
[92] Andersen O.S., Smiseth O.A., Dokainish H., et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1937–1948.
[93] Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography : An update from the

American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1321–1360.
[94] Coiro S., Rossignol P., Ambrosio G., et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. Eur J Heart Fail. 2015;17:1172–1181.
[95] Thavendiranathan P., Yingchoncharoen T., Grant A., et al. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. Am J Cardiol. 2014;113:335–341.
[96] Saito M., Negishi K., Eskandari M., et al. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:652–666.
[97] Kalam K., Otahal P., Marwick T.H. Prognostic implications of global LV dysfunction : a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart. 2014;100:1673–1680.
[98] Galli E., Leclercq C., Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure : Still a valid concept for optimizing treatment ?. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:60–68.
[99] St John Sutton M., Linde C., Gold M.R., et al. Left ventricular architecture, long-term reverse remodeling, and clinical outcome in mild heart failure with cardiac resynchronization : Results from the REVERSE trial. JACC Heart Fail. 2017;5:169–178.
[100] Gold M.R., Daubert C., Abraham W.T., et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy : results of the REVERSE study. Heart Rhythm. 2015;12:524–530.
[101] Goliasch G., Bartko P.E., Pavo N., et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. Eur Heart J. 2018;39:39–46.
[102] Gimelli A., Lancellotti P., Badano L.P., et al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure : a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Eur Heart J. 2014;35:3417–3425.
[103] Greupner J., Zimmermann E., Grohmann A., et al. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography : comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1897–1907.
[104] Karamitsos T.D., Francis J.M., Myerson S., Selvanayagam J.B., Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1407–1424.
[105] De Cobelli F., Pieroni M., Esposito A., et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1649–1654.
[106] Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. for the Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[107] Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET : comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. J Nucl Cardiol. 2006;13:24–33.
[108] Rischpler C., Nekolla S.G., Dregely I., Schwaiger M. Hybrid PET/MR imaging of the heart : potential, initial experiences, and future prospects. J Nucl Med. 2013;54:402–415.
[109] Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J. 2016 focused update : clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J. 2018;39:1144–1161.

[110] Balady G.J., Arena R., Sietsema K., et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122:191–225.
[111] Cohen Solal A., Carre F. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. Paris: Elsevier Masson; 2016.
[112] Wasserman K., Hansen J., Sue D., Whipp B. Normal values. In: Wasserman K., Hansen J., Sue D., Whipp B., eds. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lea & Fibiger; 1987:72–85.
[113] Weber K., Kinasewitz G., Janicki J., Fishman A. Oxygen utilisation and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. Circulation. 1982;65:1213–1223.
[114] Tabet J.Y., Beauvais F., Thabut G., et al. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003;10:267–272.
[115] Metra M., Faggiano P., D'Aloia A., et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1999;33:943–950.
[116] Cohen-Solal A., Tabet J.Y., Logeart D., et al. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. Eur Heart J. 2002;23:806–814.
[117] Cohen-Solal A., Laperche T., Morvan D., et al. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. Circulation. 1995;91:2924–2932.
[118] Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016;37:67–119.
[119] Selton-Suty C., Juillière Y. Non-invasive investigations of the right heart : how and why ?. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102:219–232.
[120] Ghio S., Gavazzi A., Campana C., et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37:183–188.
[121] Damy T., Viallet C., Lairez O., et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009;11:818–824.
[122] de Groote P., Fertin M., Goeminne C., et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction : comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. Eur Heart J. 2012;33:2672–2679.
[123] Mouton S., Ridon H., Fertin M., et al. 2D-speckle tracking right ventricular strain to assess right ventricular systolic function in systolic heart failure. Analysis of the right ventricular free and posterolateral walls. Int J Cardiol. 2017;245:190–195.
[124] Gulati A., Ismail T.F., Jabbour A., et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2013;128:1623–1633.
[125] Di Salvo T.G., Mathier M., Semigran M.J., Dec G.W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1143–1153.
[126] de Groote P., Millaire A., Foucher-Hossein C., et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. J Am Coll Cardiol. 1998;32:948–954.
[127] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. L'état de santé de la population en France. In: Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. 2011 Rapport.

[128] Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H., et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction : a 5 year prospective population-based study. Eur Heart J. 2008;29:339–347.
[129] Tuppin P., Cuerq A., de Peretti C., et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure : A national observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:158–168.
[130] Perel C., Chin F., Tuppin P., et al. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolution en 2002-2008, France. Bull Epidémiol Hebd. 2012;41:466–470.
[131] Laribi S., Aouba A., Nikolaou M., et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. Eur J Heart Fail. 2012;14:234–239.
[132] Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G., et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397–1402.
[133] Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251–259.
[134] Vaduganathan M., Patel R.B., Michel A., et al. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;69:556–569.
[135] Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T., et al. The Seattle Heart Failure Model : prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113:1424–1433.
[136] Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006;27:65–75.
[137] Pocock S.J., Ariti C.A., McMurray J.J., et al. on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Predicting survival in heart failure : a risk score based on 39372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34:1404–1413.
[138] Vardeny O., Claggett B., Packer M., et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction : the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2016;18:1228–1234.
[139] Sokoreli I., Pauws S.C., Steyerberg E.W., et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients : insights from the OPERA-HF study. Eur J Heart Fail. 2018;20:689–696.
[140] Granger B.B., Swedberg K., Ekman I., et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme : double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366:2005–2011.
[141] Solomon S.D., Anavekar N., Skali H., et al. for the Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. Circulation. 2005;112:3738–3744.
[142] Mancini D.M., Eisen H., Kussmaul W., Mull R., Edmunds Jr. L.H., Wilson J.R. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. 1991;83:778–786.
[143] Isnard R., Pousset F., Chafirovskaïa O., et al. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in patients with chronic heart failure. Am Heart J. 2003;146:729–735.
[144] Aaronson K.D., Schwartz J.S., Chen T.M., Wong K.L., Goin J.E., Mancini D.M. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95:2660–2667.
[145] Jourdain P., Juilliere Y. Therapeutic education in patients with chronic heart failure : proposal for a multiprofessional structured programme, by a French Task Force under the auspices of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:189–201.

[146] Pavy B., Iliou M.C., Vergès-Patois B., et al. Exercise, Rehabilitation Sport Group (GERS). French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:309–328.
[147] Abshire M., Xu J., Baptiste D., et al. Nutritional Interventions in heart failure : A systematic review of the literature. J Card Fail. 2015;21:989–999.
[148] von Haehling S., Ebner N., Dos Santos M.R., Springer J., Anker S.D. Muscle wasting and cachexia in heart failure : mechanisms and therapies. Nat Rev Cardiol. 2017;14:323–341.
[149] Chang V.W., Langa K.M., Weir D., Iwashyna T.J. The obesity paradox and incident cardiovascular disease : A population-based study. Plos One. 2017;12: e0188636.
[150] Cohen-Solal A., Leclercq C., Mebazaa A., et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure : expert position paper from French cardiologists. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:563–571.
[151] Juillière Y., Bosser G., Schwartz J. Le vin : bon pour toutes les pathologies cardiovasculaires ?. Presse Med. 2014;43:852–857.
[152] Colin-Ramirez E., Ezekowitz J.A. Salt in the diet in patients with heart failure : what to recommend. Curr Opin Cardiol. 2016;31:196–203.
[153] The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429–1435.
[154] Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., et al. for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759–766.
[155] Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., et al. for the EMPHASIS-HF study group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11–21.
[156] McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., et al. for the PARADIGM-HF investigators and committees. Angiotensin-néprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
[157] CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. Lancet. 1999;353:9–13.
[158] MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001–2007.
[159] Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1651–1658.
[160] Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215–225.
[161] Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B., et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence : results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112:2426–2435.
[162] Jondeau G., Neuder Y., Eicher J.C., et al. B-CONVINCED : Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009;30:2186–2192.
[163] Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996;94:2807–2816.
[164] Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875–885.

[165] Böhm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure : analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102:11–22.
[166] Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M., et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function : results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J. 2011;32:2507–2515.
[167] Androne A.S., Katz S.D., Lund L., et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation. 2003;107:226–229.
[168] Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic treatment in heart failure. N Engl J Med. 2017;377:1964–1975.
[169] Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364:797–805.
[170] Matsue Y., Damman K., Voors A.A., et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69:3042–3051.
[171] Packer M., O'Connor C., McMurray J.J.V., et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. N Engl J Med. 2017;376:1956–1964.
[172] Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C., et al. for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049–2057.
[173] Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A., et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2015;373:2314–2324.
[174] Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A., et al. for the RELAX-AHF Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF) : a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;381:29–39.
[175] Uretsky B.F., Young J.B., Shahidi F.E., Yellen L.G., Harrison M.C., Jolly M.K. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure : result of the PROVED Trial. J Am Coll Cardiol. 1993;22:955–962.
[176] Packer M., Gheorghiade M., Young J.B., et al. for the RADIANCE Study Group. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. N Engl J Med. 1993;329:1–7.
[177] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525–533.
[178] Ziff O.J., Lane D.A., Samra M., et al. Safety and efficacy of digoxin : systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4451.
[179] Abdul-Rahim A.H., Shen L., Rush C.J., et al. for the VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20:1139–1145.
[180] Martens P., Vercammen J., Ceyssens W., et al. Effects of intravenous home dobutamine in palliative end-stage heart failure on quality of life, heart failure hospitalization, and cost expenditure. ESC Heart Fail. 2018;5:562–569.
[181] Follath F., Cleland J.G.F., Just H., et al. for the Steering Committee and Investigators of the LIDO Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study) : a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360:196–202.
[182] Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure : The SURVIVE randomized trial. JAMA. 2007;297:1883–1891.
[183] Roy D., Talajic M., Nattel S., et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2667–2677.

[184] Xiong Q., Lau Y.C., Senoo K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure : a systemic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Heart Fail. 2015;17:1192–1200.
[185] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293–302.
[186] Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S., et al. for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772–776.
[187] Cohn J.N., Tognoni G., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667–1675.
[188] McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362:767–771.
[189] Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341:709–717.
[190] Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure. Eur Heart J. 2001;22:125–135.
[191] O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure : HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439–1450.
[192] Taylor R.S., Sagar V.A., Davies E.J., et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4: CD003331.
[193] Smart N., Marwick T.H. Exercise training for patients with heart failure : a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med. 2004;116:693–706.
[194] Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., et al. for the Cardiac Resynchronization - Heart Failure Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352:1539–1549.
[195] Tang A.S.L., Wells G.A., Talajic M., et al. for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2385–2395.
[196] Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., et al. for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361:1329–1338.
[197] Daubert C., Gold M.R., Abraham W.T., et al. on behalf of the REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. Insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1837–1846.
[198] Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140–2150.
[199] Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P., et al. for the Echo-CRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369:1395–1405.

[200] Connolly S., Hallstrom A., Capatto R., et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trial. Eur Heart J. 2000;21:2071–2078.
[201] Moss A., Hall J., Cannom D., et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med. 1996;335:1933–1940.
[202] Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., et al. for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1999;341:1882–1890.
[203] Moss A., Zareba Z., Hall J., et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877–883.
[204] Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P., et al. for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:2481–2488.
[205] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225–237.
[206] Køber L., Thune J., Nielsen J., et al. for the DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure (DANISH). N Engl J Med. 2016;375:1221–1230.
[207] Lambiase P.D., Barr C., Theuns D.A., et al. on behalf of the EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator : early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. Eur Heat J. 2014;35:1657–1665.
[208] Ellenberger C., Sologashvili T., Cikirikcioglu M., et al. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. Ann Card Anaesth. 2017;20:287–296.
[209] Algarni K.D., Maganti M., Yau T.M. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery : Trends over 20 years. Ann Thorac Surg. 2011;92:1678–1684.
[210] DeVore A.D., Velazquez E.J. Rethinking revascularization in left ventricular systolic dysfunction. Circ Heart Fail. 2017;10: e003770.
[211] Wolff G., Dimitroulis D., Andreotti F., et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease : A meta-analysis. Circ Heart Fail. 2017;10: e003255.
[212] Ueki C., Miyata H., Motomura N., et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:1092–1098.
[213] Cowger J., Pagani F.D., Haft J.W., et al. The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. Circ Heart Fail. 2010;3:668–674.
[214] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2786.
[215] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;63:2438–2488.
[216] Quintana E., Suri R.M., Thalji N.M., et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair - The fallacy of “normal” preoperative myocardial function. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:2752–2762.
[217] Stewart G.C., Kittleson M.M., Patel P.C., et al. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) profiling identifies ambulatory patients at

high risk on medical therapy after hospitalizations for heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9: e003032.
[218] Kirklin J.K., Cantor R., Mohacsi P., et al. First Annual IMACS Report : A global International Society for Heart and Lung Transplantation registry for mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant. 2016;35:407–412.
[219] Mehra M.R., Goldstein D.J., Uriel N., et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. N Engl J Med. 2018;378:1386–1395.
[220] Starling R.C., Estep J.D., Horstmanshof D.A., et al. for the ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients : The ROADMAP study 2-year results. JACC Heart Fail. 2017;5:518–527.
[221] Hanke J.S., Dogan G., Zoch A., et al. One-year outcomes with the HeartMate 3 left ventricular assist device. J Thor Cardiovasc Surg. 2018;156:662–669.
[222] Kirsch M., Mazzucotelli J.P., Roussel J.C., et al. Survival after biventricular mechanical circulatory support : does the type of device matter ?. J Heart Lung Transplant. 2012;31:501–508.
[223] Karimov J.H., Moazami N., Kobayashi M., et al. First report of 90-day support of 2 calves with a continuous-flow total artificial heart. J Thor Cardiovasc Surg. 2015;150:687–693.
[224] Latremouille C., Carpentier A., Leprince P., et al. A bioprosthetic total artificial heart for end-stage heart failure : Results from a pilot study. J Heart Lung Transplant. 2018;37:33–37.
[225] Fisher S.A., Doree C., Mathur A., et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12: CD007888.
[226] Mathiasen A.B., Qayyum A.A., Jørgensen E., et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure : a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). Eur Heart J. 2015;36:1744–1753.
[227] Bartunek J., Terzic A., Davison B.A., et al. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure : results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. Eur Heart J. 2017;38:648–660.
[228] Patel A.N., Henry T.D., Quyyumi A.A., et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure : a prospective randomised double-blind trial. Lancet. 2016;387:2412–2421.
[229] Perin E.C., Borow K.M., Silva G.V., et al. A Phase II dose-escalation study of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients with ischemic or nonischemic heart failure novelty and significance. Circulation Res. 2015;117:576–584.
[230] Bolli R., Chugh A.R., D'Amario D., et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO) : initial results of a randomised phase 1 trial. Lancet. 2011;378:1847–1857.
[231] Malliaras K., Makkar R.R., Smith R.R., et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction : evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CArdiosphere-Derived aUtologous stem CElls to reverse ventricUlar dySfunction). J Am Coll Cardiol. 2014;63:110–122.
[232] Menasché P., Vanneaux V., Hagège A., et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2018;71:429–438.
[233] Garbern J.C., Lee R.T. Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. Cell Stem Cell. 2013;12:689–698.
[234] Kervadec A., Bellamy V., El Harane N., et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2016;35:795–807.

[235] Damy T., Margarit L., Noroc A., et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2012;14:1009–1019.
[236] Bitter T., Westerheide N., Hossain S.M., et al. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure - results from a prospective cohort study in 1,500 patients. Sleep Breath. 2012;16:781–791.
[237] Schroll S., Series F., Lewis K., et al. Acute haemodynamic effects of CPAP in awake patients with heart failure. Respirology. 2014;19:47–52.
[238] Sun H., Shi J., Li M., Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea : A meta-analysis of randomized controlled trials. Plos One. 2013;8: e62298.
[239] Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K., et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med. 2015;373:1095–1105.
[240] Arzt M., Floras J.S., Logan A.G., et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure : a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation. 2007;115:3173–3180.
[241] Priou P., d'Ortho M.-P., Damy T., et al. Adaptive servo-ventilation : How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome ? Expert opinions. Rev Mal Respir. 2015;32:1072–1081.
[242] McKelvie R.S., Moe G.W., Cheung A., et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update : Focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. Can J Cardiol. 2011;27:319–338.
[243] Damman K., Valente M.A., Coors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure : an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35:455–469.
[244] Vardeny O., Wu D.H., Desai A., et al. for the RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure : insights from RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study). J Am Coll Cardiol. 2012;60:2082–2089.
[245] Cohen-Solal A., Damy T., Terbah M., et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16:984–991.
[246] Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure : an international pooled analysis. Am Heart J. 2013;165:575–582.
[247] Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., et al. Treatment of anemia with darbopoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210–1219.
[248] Ponikowski P., Van Veldhusisen D.J., Comin-Colet J., et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657–668.
[249] Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S., et al. for the PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction : insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. Circ Heart Fail. 2016;9: e002560.
[250] MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F., et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure : an analysis of the Candesartan in Heart failure : Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J. 2008;29:1377–1385.
[251] Targher G., Dauriz M., Laroche C., et al. on behalf of the ESC-HFA HF Long-term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in

patients with acute heart failure : results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:54–65.
[252] Fitchett D., Zinman B., Wanner C., et al. on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk : results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2016;37:1526–1534.
[253] Tuppin P., Riviere S., Rigault A., et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399–411.
[254] Pfisterer M., Buser P., Rickli H., et al. for the TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA. 2009;301:383–392.
[255] Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A., et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients withsuspected heart failure : value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail. 2011;13:518–527.
[256] Fulster S., Tacke M., Sandek A., et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure : results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J. 2013;34:512–519.
[257] Damy T., Mohty D., Deux J.F., et al. Amylose systémique sénile : définition, diagnostic, pourquoi y penser ?. Presse Med. 2013;42:1003–1014.
[258] Steinmann E., Brunner-La Rocca H.P., Maeder M.T., et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction ?. Eur J Intern Med. 2018 Jun 13.
[259] Gastelurrutia P., Lupon J., Altimir S., et al. Fragility is a key determinant of survival in heart failure patients. Int J Cardiol. 2014;177:199–201.
[260] Vaillant-Roussel H., Pereira B., Gibot-Boeuf S., et al. How are patients with heart failure treated in primary care ?. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018;56:347–357.
[261] Vorilhon C., Jean F., Mulliez A., et al. Optimized management of heart failure patients aged 80 years or more improves outcomes versus usual care : The HF80 randomized trial. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:667–678.
[262] Rich M.W., Beckham V., Wittenberg C., et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. N Engl J Med. 1995;333:1190.
[263] Takeda A., Taylor S.J.C. Taylor RS et al Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9: CD002752.
[264] Trochu JN, Baleynaud S, Mialet G, et al. Multicentre randomised trial of a multidisciplinary intervention program in heart failure patients in French medical practice Eur J Heart Fail, suppl 2 (1) ; 74 abstract n° 374.
[265] HAS. Insuffisance cardiaque. Guide du parcours de soins. juin 2014.
[266] WHO. Therapeutic patient education - continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. In: Report of a WHO Working Group. 1998.
[267] Juilliere Y., Trochu J.N., Jourdain P., et al. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patients : the French I-CARE project. Int J Cardiol. 2006;113:355–363.
[268] Juilliere Y., Jourdain P., Suty-Selton C., et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure : a propensity analysis. Int J Cardiol. 2013;168:388–395.

CHAPITRE 8

Maladies du myocarde et du péricarde

Coordination : Albert Hagège

PLAN DU CHAPITRE

- Définition et classification des cardiomyopathies
  - Historique
  - Classifications
- Cardiomyopathies dilatées
  - Formes dites primitives ou idiopathiques
  - Définition
  - Histologie
  - Physiopathologie
  - Épidémiologie, histoire naturelle et pronostic
  - Étiologies et génétique
  - Symptômes
  - Examen clinique
  - Examens paracliniques
  - Stratégie diagnostique
  - Stratégie thérapeutique
  - Conclusion
  - Formes cliniques
  - Formes réversibles
  - Atteintes myocardiques des myopathies
  - Cardiomyopathies du péripartum
- Cardiomyopathies hypertrophiques : formes sarcomériques et apparentées
  - Forme dite primitive, familiale ou sporadique
  - Définitions
  - Physiopathologie
  - Symptomatologie
  - Examen clinique
  - Examens paracliniques
  - Pronostic
  - Enquête familiale
  - Populations particulières
  - Stratégies thérapeutiques
  - Conclusions

- Formes spécifiques
- Cardiomyopathies mitochondriales
- Cardiomyopathies de surcharge
- Cardiomyopathie amyloïde
- Cardiomyopathie hémochromatosique

Cardiomyopathies restrictives et infiltratives
- Forme idiopathique
- Myocardites et maladies auto-immunes

Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- Anatomopathologie
- Génétique et physiopathologie
- Diagnostic
- Pronostic et rôle du sport
- Prise en charge
- Conclusion

Cardiomyopathies non classées
- Non-compaction ventriculaire gauche
- Cardiomyopathie de stress de tako-tsubo
- Cardiomyopathie sarcoïdosique

Myocardites
- Définition
- Physiopathologie
- Épidémiologie et histoire naturelle
- Étiologies
- Tableaux cliniques
- Diagnostic
- Traitement
- Suivi

Génétique des cardiomyopathies familiales
- Conseil génétique et principes généraux
- Enquête familiale cardiologique
- Indications des tests génétiques moléculaires
- Diagnostic prénatal et préimplantatoire
- Limites et perspectives

Maladies du péricarde
- Anatomie
- Péricardite aiguë
- Épanchements péricardiques
- Péricardite chronique constrictive
- Place de l'IRM et de la tomodensitométrie dans les maladies du péricarde

Les cardiomyopathies et les affections du péricarde constituent des groupes hétérogènes de maladies cardiaques. Les cardiomyopathies ont pour principale caractéristique l'atteinte directe du muscle cardiaque lui-même. Elles se distinguent des autres maladies cardiaques car elles ne résultent pas d'une affection péricardique, hypertensive, valvulaire, congénitale ou coronaire. Les formes héréditaires ont bénéficié des avancées de la génétique, permettant ainsi dans un second temps de reclassifier ces maladies et de redéfinir les phénotypes. Les formes acquises sont mieux connues et plus fréquentes avec le développement de nouvelles drogues cardiotoxiques. Qu'il s'agisse des cardiomyopathies ou des affections du péricarde, les progrès en imagerie de coupe, et notamment en IRM, ont permis de meilleures approches diagnostiques et

pronostiques. Une meilleure compréhension des différentes physiopathologies de ces affections permet déjà l'émergence de thérapeutiques spécifiques.

Définition et classification des cardiomyopathies

Michel Desnos

Historique

En 1957, Wallace Bridgen, à Londres, emploie pour la première fois le terme de cardiomyopathie pour désigner des maladies myocardiques idiopathiques, en particulier non coronaires. Plus de 30 ans après, s'inspirant des travaux de J.F. Goodwin, des experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se réunissent à Paris le 23 juin 1980 pour proposer la première définition et classification des cardiomyopathies [1]. Toutes ces cardiomyopathies sont considérées, à l'époque, idiopathiques, c'est-à-dire étant des maladies cardiaques de cause inconnue. La classification repose sur le phénotype structurel et hémodynamique, prédominant, décrivant quatre types de cardiomyopathies : dilatée, hypertrophique, restrictive et cardiomyopathies non classées. Depuis cette première classification, des avancées majeures ont modifié la définition et la taxonomie de ces pathologies [2] : de nouvelles cardiomyopathies ont été découvertes (arythmogène, restrictive, non compactée). La myocardite a été classée comme cardiomyopathie inflammatoire. Des progrès majeurs de la génétique ont été accomplis dans les cardiomyopathies familiales. Les canalopathies (QT long et court, Brugada, etc.) peuvent être considérées comme des cardiomyopathies en raison de la dysfonction myocytaire électrique. C'est pourquoi, en 1995, l'OMS a proposé une nouvelle définition et classification des cardiomyopathies [3], reposant sur la physiopathologie et, si possible, sur les facteurs étiologiques (encadré 8.1).

Encadré 8.1

Définition de l'OMS [3]

Les cardiomyopathies sont définies comme des maladies du myocarde associées à une dysfonction cardiaque. La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (VD) est rajoutée aux autres types de cardiomyopathies dilatées, hypertrophiques et restrictives. Les cardiomyopathies non classées intègrent le ventricule gauche non compacté et la fibrose endomyocardique. La myocardite rejoint le groupe des cardiomyopathies spécifiques (secondaires) qui sont des cardiomyopathies associées à des anomalies spécifiques cardiaques ou systémiques.

Classifications

La découverte du premier gène de la cardiomyopathie hypertrophique en 1990, les progrès majeurs de la génétique et la fréquence des mutations causant les cardiomyopathies, ont donné lieu, au début des années 2000, à de nouvelles classifications.

Une classification uniquement moléculaire des cardiomyopathies, peu employée en pratique, a été proposée dès 2004 par des auteurs italiens [4]. La classification de l'*American Heart Association*, publiée en 2006 [5], puis la classification de la Société européenne de cardiologie (ESC) en 2008 [6] sont actuellement les plus diffusées et les plus utilisées.

La classification de l'*American Heart Association* sépare les cardiomyopathies primaires quand la maladie atteint de façon isolée ou préférentielle le cœur et les cardiomyopathies secondaires (fig. 8.1) quand l'atteinte myocardique est associée à une atteinte multisystémique (par exemple maladie de Fabry, sarcoïdose, amylose, etc.). Les cardiomyopathies primaires sont séparées en formes génétique, acquise ou mixte. La particularité de cette classification était d'introduire les arythmies sans atteinte macroscopique dans les cardiomyopathies. L'introduction de ces anomalies rythmiques alors que les fonctions systolique et diastolique sont normales a été beaucoup discutée [7].

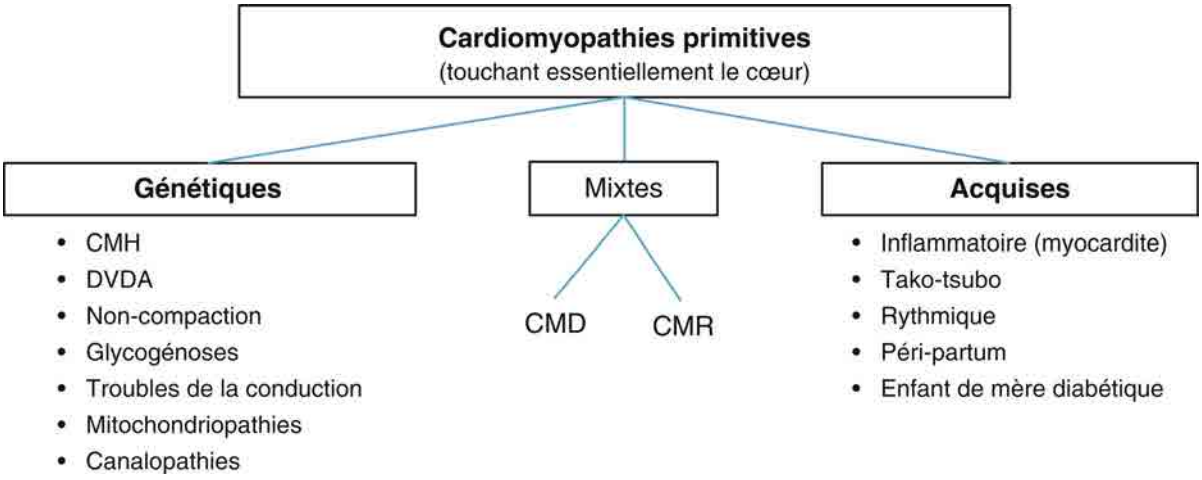


FIG. 8.1 Classification des cardiomyopathies d'après l'*American Heart Association* [5].
CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; DVDA : dysplasie ventriculaire droite arythmogène ; CMR : cardiomyopathie restrictive.

La classification de l'ESC proposée en 2008 est celle qui apparaît la plus pratique pour l'usage clinique et la plus employée en France (fig. 8.2). Elle décrit cinq types en fonction de leur phénotype morphologique et fonctionnel : cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, cardiomyopathie restrictive et cardiomyopathie inclassable. Chaque phénotype est sous-classifié en forme familiale et non familiale.

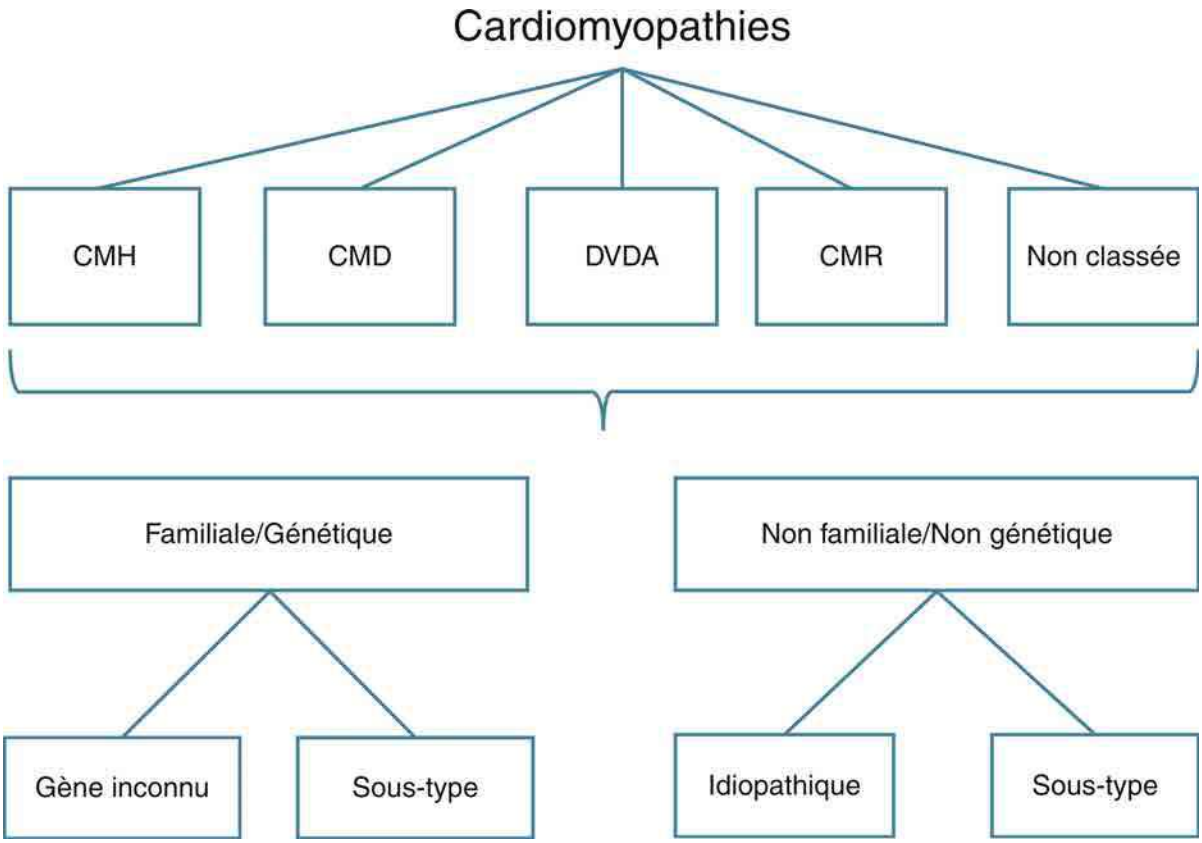


FIG. 8.2 Classification des cardiomyopathies de l'*European Society of Cardiology* [6[1]].
CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; DVDA : dysplasie ventriculaire droite arythmogène ; CMR : cardiomyopathie restrictive.

Cette classification évite le terme de forme primaire ou secondaire dans la mesure où ces distinctions ne sont pas facilement accessibles. Par ailleurs, cette classification n'inclut pas les canalopathies ni les autres arythmies familiales. Dans cet algorithme, une fois le diagnostic de cardiomyopathie précisé, la nécessité d'une recherche familiale et/ou génétique est indiquée. Dans ce contexte, familial signifie que plus d'un membre de la famille est atteint ou que le même phénotype est causé par la même mutation génétique. La majorité des formes familiales de cardiomyopathie sont monogéniques. Par ailleurs, une cardiomyopathie monogénique peut être sporadique quand la mutation causale est *de novo*, c'est-à-dire survient pour la première fois chez un individu dans la famille. Les cardiomyopathies non familiales sont cliniquement définies par la présence d'une cardiomyopathie dans le cas index et l'absence d'anomalie dans la famille. C'est sur l'analyse du pedigree et l'évaluation clinique qu'elles sont sous-classées en forme idiopathique, c'est-à-dire sans cause identifiable et en sous-type dans laquelle la dysfonction ventriculaire gauche est une complication d'une maladie plus qu'une donnée intrinsèque de l'affection.

Cette classification a été complétée en 2013 par un énoncé de position du groupe de travail « Maladies myocardiques et péricardiques » de l'ESC sur l'approche clinique du diagnostic des cardiomyopathies [8]. Cette proposition a bien sûr des limites : la même mutation génétique peut causer différents types de cardiomyopathie. La même cardiomyopathie peut résulter de différents types de mutation. L'évolution d'un phénotype vers un autre est possible sur le plan temporel. Une autre limitation est le problème des phénotypes mixtes, par exemple un patient ayant un ventricule gauche dilaté et hypertrophié.

Depuis la classification de l'ESC en 2008, une autre classification a été proposée en 2013 par la Fédération cardiaque mondiale [9]. Elle repose sur le phénotype et le génotype et suit la classification TNM pour les cancers. Elle repose sur cinq caractéristiques :

- M : caractéristique morphofonctionnelle ;
- O : atteinte organique ;
- G : atteinte génétique ou familiale ;
- E : annotation étiologique ;
- S : état fonctionnel fondé sur les stades de A à D et la classification fonctionnelle NYHA (*New York Heart Association*).

La spécificité de cette classification est son incorporation du génotype. Pour faciliter son introduction et son application en pratique clinique, une interface numérique a été développée pour les smartphones (http://moges.biomeris.com). Malgré cela, l'utilisation clinique de ce système MOGES apparaît assez difficile et est limitée dans notre pays [10].

Cardiomyopathies dilatées

Formes dites primitives ou idiopathiques

Nicolas Mansencal, Olivier Dubourg

Définition

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est caractérisée par la dilatation et le défaut de contraction du ventricule gauche (VG) ou des deux ventricules [11-15]. Dans sa forme typique, la dilatation devient souvent sévère et est invariablement accompagnée d'une augmentation de la masse cardiaque totale ; la dysfonction systolique est constante et peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque. La cardiomyopathie est dite primitive ou idiopathique quand toutes les autres causes ont été exclues.

Histologie

L'examen macroscopique révèle une dilatation des quatre cavités cardiaques avec une dilatation plus prononcée pour les ventricules que pour les oreillettes. La grande majorité des CMD présente un amincissement des parois, mais on peut observer au début de la maladie des épaisseurs de parois normales ou modérément hypertrophiées. L'aspect macroscopique des valves est normal, mais l'anneau mitral est dilaté. Il peut exister également des thrombi intracavitaires, le plus fréquemment situés au niveau de l'apex. Les artères coronaires sont normales.

L'examen microscopique montre des plages d'étendue variable de fibrose interstitielle et périvasculaire et parfois de petites plages de nécroses et d'infiltrations cellulaires (qui ne sont pas typiques de la maladie), avec des myocytes de tailles très variables. Aucun élément en faveur d'une infection virale, microbiologique, immunologique, histochimique ou morphologique n'est généralement retrouvé.

Physiopathologie

Il s'agit d'une insuffisance cardiaque par défaut de contractilité. L'inotropisme est défini par la pente de la relation pression/volume télésystolique. Dans ce cas, la relation pression/volume télésystolique est déviée en bas et à droite. Ceci implique que la chambre ventriculaire fonctionne avec des volumes très dilatés pour maintenir un volume d'éjection systolique suffisant. Le défaut de compliance ventriculaire gauche souvent associé entraîne une élévation des pressions de remplissage et des signes congestifs d'amont.

L'insuffisance VG comporte à la fois une élévation des pressions de remplissage ventriculaire gauche et une chute du débit cardiaque. Des phénomènes compensateurs interviennent, purement myocardiques (phénomènes d'hypertrophie-dilatation) et périphériques. Ces derniers ont pour but de maintenir un débit cardiaque suffisant par augmentation du remplissage, de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme. Dans le même temps, ils raccourcissent la diastole (donc le remplissage), augmentent la consommation d'oxygène du myocarde et les résistances périphériques (donc la post-charge du VG), favorisent l'éclosion de troubles du rythme ventriculaire et entraînent le dysfonctionnement de certains organes. Ces mécanismes d'adaptation passent essentiellement par la mise en jeu de systèmes neurohormonaux et vasoconstricteurs. La stimulation adrénergique entraîne une sécrétion exagérée de catécholamines responsables d'une vasoconstriction artérielle et veineuse. Elle est également l'un des stimuli qui conditionnent la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce dernier est sous la dépendance de la stimulation directe de l'appareil juxtaglomérulaire. L'hypersécrétion d'angiotensine entraîne une vasoconstriction artériolaire puissante en augmentant la post-charge ventriculaire gauche et majore ainsi la sécrétion des catécholamines par stimulation de la médullosurrénale. Il existe également une sécrétion augmentée d'hormone antidiurétique. Ces deux derniers mécanismes ont pour conséquence l'exagération de la rétention hydrique. L'hyperactivité sympathique et celle du système rénine-angiotensine-aldostérone sont des mécanismes compensateurs de l'insuffisance cardiaque qui tendent à corriger la pression artérielle et à augmenter la volémie efficace. La mise en jeu du système antidiurétique et du système arginine vasopressine est plus tardive. D'autres facteurs interviennent en cas d'insuffisance cardiaque mais ne sont pas traités ici.

Dans l'insuffisance cardiaque, il existe un déséquilibre des systèmes vasodilatateurs aux dépens des systèmes vasoconstricteurs. La vasoconstriction artérielle et artériolaire entraîne une augmentation de la post-charge induisant une réduction du débit cardiaque. Ce sont les phénomènes permettant de maintenir un débit cardiaque adapté qui aggravent l'atteinte myocardique.

Épidémiologie, histoire naturelle et pronostic

L'incidence de la CMD est estimée à 36,5 cas pour 100 000 par année aux États-Unis. En France, le nombre de cas est estimé à 20 000. Cette incidence est en constante croissance du fait notamment de dépistages précoces de la maladie. La CMD héréditaire représente 30 % de toutes les CMD environ. La CMD atteint plus souvent les hommes de peau noire.

De nombreux patients ne présentent que peu de symptômes au début de la maladie ; la progression de l'atteinte est extrêmement variable d'une personne à l'autre, sans que des facteurs de progression rapide ou lente aient pu être identifiés. Dès l'apparition des symptômes, le pronostic s'assombrit rapidement, surtout si le patient a été hospitalisé. Un quart des patients s'améliorent spontanément ou sous traitement, permettant dans de nombreux cas de sortir de la liste de transplantation cardiaque.

La mortalité est élevée, de 15 et 50 % à 5 ans après le diagnostic. Les causes de décès des CMD sont essentiellement l'insuffisance cardiaque réfractaire et la mort subite secondaire à un trouble du rythme ventriculaire.

Étiologies et génétique

Les CMD sont souvent classées par étiologie lorsque celle-ci est connue [12]. Le diagnostic de CMD primitive ne peut être retenu qu'après exclusion des étiologies reportées dans le tableau 8.1. Il convient de distinguer

les formes familiales des formes sporadiques de CMD primitives. Bien que non réalisée dans de nombreux cas, la biopsie myocardique est utile au diagnostic étiologique.

Tableau 8.1

Étiologies des cardiomyopathies dilatées « non primitives ».

Cardiopathie ischémique	Infarctus du myocarde, ischémie coronaire, etc.
Cardiopathie valvulaire	Valvulopathie évoluée
Cardiopathie hypertensive	Hypertension artérielle évoluée
Causes toxiques	Éthanol Cocaïne Dépôts de métaux (cobalt, mercure, etc.) Monoxyde de carbone Radiothérapie thoracique
Médicaments	Anticancéreux : anthracyclines, antimétaboliques, etc. Traitements psychiatriques : clozapine, lithium, antidépresseurs tricycliques, etc. Chloroquine Antirétroviraux
Troubles hydroélectrolytiques	Hypocalcémie Hypophosphatémie Urémie
Déficit nutritionnel	Sélénium Certains acides aminés ou vitamines (thiamine, carnitine)
Causes inflammatoires	Virales : *Coxsackie*, CMV, VIH, EBV, etc. Bactériennes : streptocoque, typhoïde, diphtérie, brucellose, maladie de Lyme Parasitaires : toxoplasmose, trypanosomiase, schistosomes, trichinose, etc.
Maladies infiltratives	Hémochromatose Amylose Thalassémie
Maladies de système	Lupus érythémateux systémique, sclérodermie, granulomatoses (sarcoïdose)
Désordres endocriniens	Dysrégulation thyroïdienne, hormone de croissance, acromégalie Phéochromocytome, surrénales (syndrome de Cushing) Diabète
Maladies neuromusculaires	Dystrophie musculaire de Duchenne et autres myopathies Ataxie de Friedreich Autres troubles neurologiques
Autres causes	Cardiomyopathie du péripartum (réversible) Cardiomyopathie de tako-tsubo (réversible) Tachycardie (réversible) Syndrome d'apnée du sommeil Myocardite auto-immune Insuffisance rénale terminale Maladie cœliaque

CMV : cytomégalovirus ; EBV : *Epstein-Barr Virus* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Ces dernières décennies, plus de 50 gènes ont été décrits comme étant impliqués dans la CMD (tableau 8.2). Les outils diagnostiques ont permis de dépister de nombreuses CMD familiales [11, 12, 16, 17]. Ces formes représentaient moins de 5 % des cas il y a 20 ans et l'on estime actuellement à au moins 30 % les cas de CMD à transmission génétique. La transmission de la maladie se fait avec une pénétrance variable. De plus, de nombreux facteurs environnementaux sont probablement impliqués dans le développement de la maladie, car la transmission augmente avec l'âge. La transmission génétique se fait essentiellement sur le mode de transmission autosomique dominante [12].

Tableau 8.2

Génétique des cardiomyopathies dilatées [12].

Génétique	Pathologies ou gènes	Fréquence (%)	Transmission	Caractéristiques spécifiques
Principaux gènes avec phénotype cardiaque prédominant	Titine (*TTN*)	20-25	AD	
	Lamine A/C (*LMNA*)	6	AD	Présence de troubles de la conduction et d'arythmies ventriculaires
	Myosine chaîne lourde (*MYH7*)	4	AD	
	Troponine T (*TNNT2*)	2	AD	
	Protéine C cardiaque de liaison à la myosine (*MYBPC3*)	2	AD	
	RNA Binding Motif Protein 20 (*RBM20*)	2	AD	
	Canaux calciques et sodiques (*SCNSA*)	2	AD	
	Athanogène 3 (*BAG3*)	2	AD	
	Phospholamban, protéine transmembranaire (*PLN*)	1	AD	Microvoltage des QRS
Désordres neuromusculaires	Dystrophie musculaire de Duchenne		Liée à l'X	Élévation des CPK
	Dystrophie musculaire de Becker		Liée à l'X	Élévation des CPK
	Maladie de Steinert		AD	Blocs atrioventriculaires
Maladies syndromiques	Maladies mitochondriales		Mitochondriale	Expression syndromique incluant myopathie squelettique
	Tafazine (*TAZ/G4.5*)		Liée à l'X	Syndrome de Barth

AD : autosomique dominante.

Les CMD survenant chez des patients sans atteinte familiale peuvent avoir une origine génétique, l'atteinte étant alors le plus souvent multifactorielle. Grâce aux techniques de génétique moléculaire, il est possible de retrouver certaines mutations. Des mutations faux-sens ont été mises en évidence.

Symptômes

Les CMD présentent essentiellement des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On retrouve deux classes de symptômes :

- ceux dus à une accumulation de liquide (dyspnée, œdèmes, congestions hépatiques, ascite) ;
- ceux dus à une réduction du débit cardiaque (asthénie, etc.).

Symptômes respiratoires

La symptomatologie respiratoire est très fréquente. Elle peut cependant être de degré très variable, dans son intensité et dans son mode de survenue (aiguë ou progressive).

- La dyspnée d'effort doit être quantifiée selon la classification de la NYHA ; elle est mal corrélée à l'importance de la dysfonction VG. Au stade précoce, le patient décrit plutôt une diminution de sa tolérance habituelle à un effort. Ce symptôme peut être absent chez les personnes sédentaires. La dyspnée d'effort s'aggrave généralement progressivement jusqu'à la dyspnée au moindre effort ou permanente.
- L'orthopnée se définit par la diminution de la gêne respiratoire lors du passage de la position allongée à la position assise. Elle est généralement évaluée par le nombre d'oreillers nécessaires au confort du malade pour son sommeil. À l'extrême, le patient dort assis au fauteuil.
- Une toux non productive secondaire à la congestion pulmonaire peut se rencontrer et survient dans les mêmes circonstances que la dyspnée (à l'exercice, la nuit en position allongée et cède après traitement de l'insuffisance cardiaque). Elle ne doit pas être confondue avec la toux aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- La présence de crises de dyspnée paroxystique nocturne est un signe de gravité, réalisant au maximum un tableau d'œdème pulmonaire nocturne (parfois associé à une importante bronchoconstriction aggravant la dyspnée).

Autres symptômes

L'intolérance à l'exercice physique est un des signes les plus précoces avec notamment une capacité maximale à l'effort progressivement décroissante. Certaines présentations peuvent différer et se manifester sous forme plus chronique avec une asthénie, une anorexie, une cachexie, une distension abdominale, une hépatalgie et des œdèmes périphériques.

Examen clinique

Signes liés à la diminution du débit cardiaque

La diminution du débit cardiaque provoque une diminution de perfusion tissulaire, ce qui a pour conséquence l'activation du système sympathique. On observe alors une tachycardie sinusale, une diaphorèse et une vasoconstriction périphérique. On remarque ainsi à l'examen des extrémités fraîches, pâles et parfois cyanosées.

Signes de surcharge

Trois signes majeurs sont à rechercher : la congestion pulmonaire, les œdèmes périphériques et l'augmentation de la pression veineuse jugulaire.

- La congestion pulmonaire est surtout retrouvée lors d'une présentation aiguë ou subaiguë (crépitants à l'auscultation). Dans les présentations chroniques, la capacitance veineuse est augmentée ainsi que le drainage lymphatique pulmonaire. L'auscultation pulmonaire ne

retrouve pas de râles crépitants, malgré l'augmentation de la pression dans les capillaires pulmonaires.

- La rétention sodée provoque une accumulation œdémateuse en périphérie ou bien dans la plèvre. L'œdème périphérique se manifeste par une augmentation de volume des membres inférieurs (œdèmes déclives), une ascite, une hépatomégalie et une splénomégalie.
- La compression hépatique douce en position demi-assise provoque alors une augmentation de pression dans la veine cave et provoque un reflux hépatojugulaire (veine jugulaire externe visible pendant la manœuvre).

Signes d'hypertension pulmonaire

Les patients en insuffisance cardiaque chronique développent souvent une hypertension pulmonaire, qui peut contribuer à la dyspnée. L'examen peut alors mettre en évidence un souffle systolique d'insuffisance tricuspide et un éclat du B2.

Signes liés à la dilatation ventriculaire gauche

La palpation précordiale permet de rechercher une déviation du choc de pointe en dehors de la ligne médioclaviculaire gauche. L'auscultation cardiaque peut retrouver un bruit de galop protodiastolique (B3). Il existe souvent un souffle d'insuffisance mitrale apexo-axillaire fréquent en cas de dilatation importante du VG.

Examens paracliniques

Tests biologiques

La numération formule sanguine recherche une anémie qui pourrait exacerber l'insuffisance cardiaque ou être la conséquence de cette dernière. L'ionogramme sanguin recherche une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique. Le taux de créatinine est fondamental en début de traitement car il a une valeur pronostique et sert à guider la thérapeutique. Le bilan hépatique décèle des anomalies hépatiques en rapport avec un « foie cardiaque ». Une glycémie à jeun permet de dépister un diabète associé.

Le dosage de BNP, sécrété par les myocytes en cas d'insuffisance cardiaque chronique, représente une aide au diagnostic d'insuffisance cardiaque. En prenant une valeur seuil de 100 pg/mL, on observe une sensibilité de 90 %, avec une spécificité de 76 %. Il est corrélé avec le degré d'insuffisance cardiaque. Il peut également être utile dans le suivi des patients en insuffisance cardiaque chronique afin d'évaluer la réponse aux traitements. Le NT-proBNP suit la même cinétique, les taux sont environ 4 fois plus élevés que ceux du BNP.

Radiographie thoracique

Il s'agit d'un des examens le plus informatif pour l'évaluation des patients présentant une dyspnée afin de différencier une insuffisance cardiaque d'une maladie primitive pulmonaire. Le diagnostic radiologique d'une CMD en insuffisance cardiaque repose sur la constatation d'une cardiomégalie, d'une redistribution vasculaire pulmonaire vers les sommets, de lignes de Kerley type B et d'épanchements pleuraux.

Électrocardiogramme

La majorité des patients en insuffisance cardiaque présentent des anomalies électriques (valeur prédictive négative de 98 %), à type de troubles de conduction (bloc atrioventriculaire du 1er degré, bloc de branche gauche ou hémibloc antérieur gauche et troubles de conduction intraventriculaires non spécifiques), de troubles du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale) ou ventriculaire (extrasystoles ventriculaires, voire tachycardies ventriculaires). Certains troubles du rythme peuvent induire une décompensation cardiaque. Dans certains cas, l'ECG peut orienter vers une cardiopathie ischémique (signes d'ischémie ou séquelle de nécrose).

Échocardiographie transthoracique

Cet examen clé doit être systématique (fig. 8.3), permettant l'évaluation de la dilatation VG et de la dysfonction systolique VG (FEVG < 45 %) et leur suivi dans le temps.

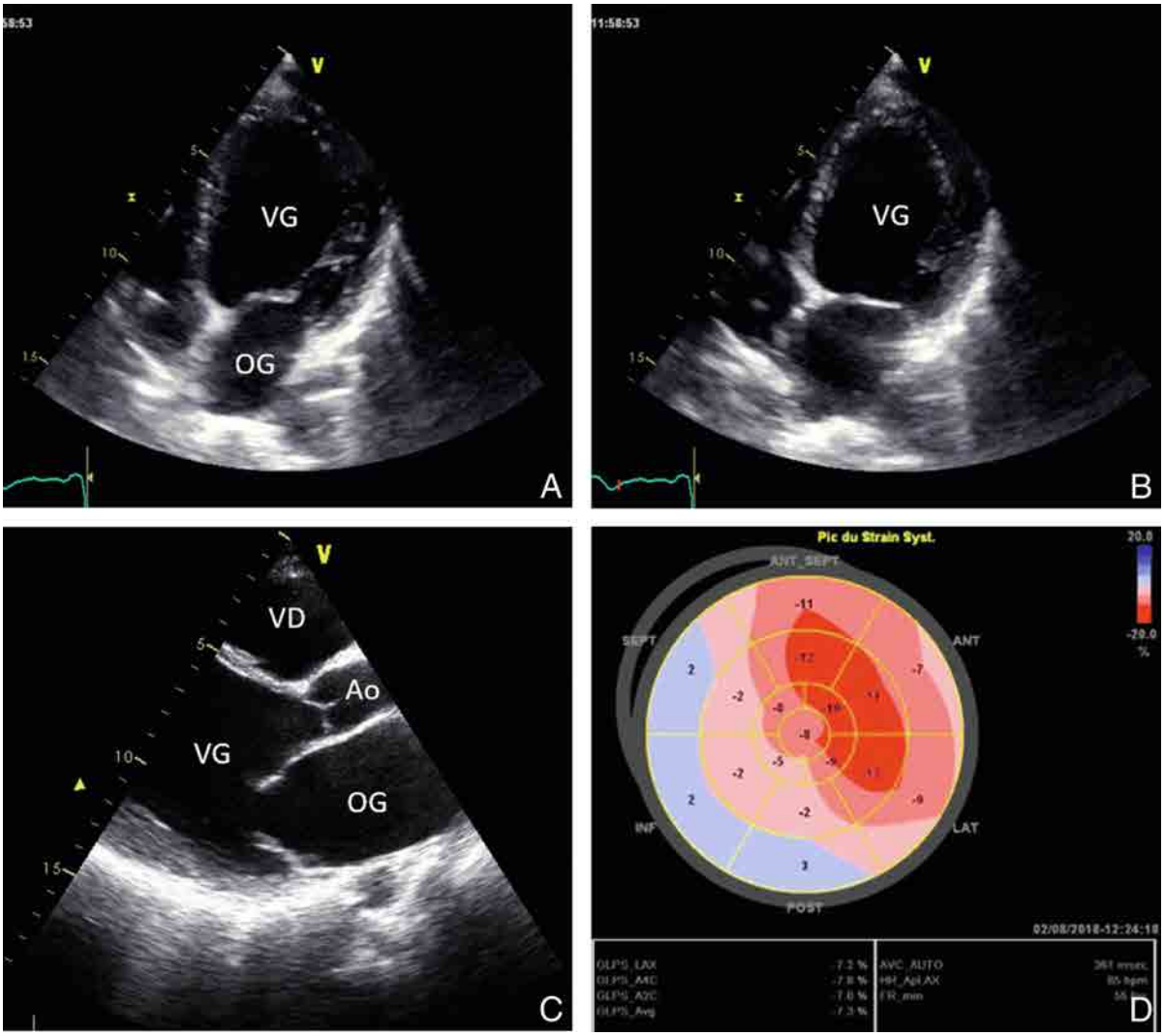


FIG. 8.3 **Cardiomyopathie dilatée en échocardiographie transthoracique.**
A, B. Coupes apicales 4 cavités en diastole (A) et en systole (B), avec ventricule gauche hypokinétique. C. Ventricule gauche dilaté à parois fines en coupe parasternale gauche grand axe. D. Déformation myocardique (*strain*) avec strain global longitudinal à -7 % (normale : environ -20 %). Ao : aorte ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Les dimensions VG, en coupe parasternale grande axe, permettent d'apprécier le degré de dilatation. Une dilatation VG est définie par un diamètre télédiastolique VG supérieur à 117 % de la valeur théorique (2 DS + 5 %) ou à 31-32 mm/m^2 [12]. La FEVG est évaluée par la technique de Simpson biplan chaque fois que possible en coupe apicale (4 et 2 cavités). Le débit cardiaque doit être également évalué avec le recueil du flux sous-aortique en doppler pulsé (coupe apicale 5 cavités) et calcul de l'intégrale temps-vitesse sous-aortique. En l'absence de toute valvulopathie aortique, il s'agit d'un indice systolique fiable et reproductible, assez indépendant des conditions de charge.

L'évaluation des pressions de remplissage ventriculaire est un temps essentiel et repose dans un premier temps sur l'analyse en doppler pulsé du flux de remplissage mitral. En cas de dysfonction systolique VG, un profil mitral avec un rapport E/A inférieur ou égal à 0,8 et une onde E inférieure ou égale à 0,5 m/s permet de prédire des pressions de remplissage VG normales, alors qu'un rapport E/A supérieur ou égal à 2 (profil restrictif) oriente vers des pressions de remplissage VG élevées. Lorsque le profil se situe entre ces deux extrêmes, il convient alors d'utiliser trois critères : le rapport E/e' moyenné en doppler tissulaire (valeur seuil à 14), la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide en doppler continu (valeur seuil à 2,8 m/s) et le volume indexé de l'oreillette gauche en coupe apicale 4 et 2 cavités (valeur seuil à 34 mL/m^2). Lorsque deux de ces trois paramètres ont des valeurs inférieures aux valeurs seuils, les pressions de remplissage VG sont normales. À l'opposé, lorsque deux de ces trois paramètres ont des valeurs supérieures aux valeurs seuils, les pressions de remplissage VG sont élevées.

L'échocardiographie permet parfois de retrouver une étiologie à une CMD d'allure primitive (valvulopathie, infarctus, etc.) ou des complications (thrombus intracardiaque, etc.). Un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche supérieur à 70 mm, une FEVG inférieure à 20 %, une dilatation de l'oreillette gauche (> 45 mm), une dilatation ventriculaire droite, un profil mitral restrictif et un ratio E/e' supérieur à 15 sont de mauvais pronostic.

La déformation myocardique (*strain*) est une nouvelle modalité d'investigation de la fonction régionale myocardique. Elle permet de dépister une atteinte plus précoce de la fonction VG que ne fait l'échocardiographie conventionnelle. Cette technique a un fort potentiel dans les formes génétiques et familiales et pour toutes les études concernant la cardiomyopathie. Elle peut être une aide précieuse pour étudier la désynchronisation mécanique et pour permettre une utilisation optimisée de la resynchronisation.

Isotopes et imagerie par résonance magnétique

La ventriculographie isotopique est une méthode non invasive fiable pour mesurer la FEVG, même en cas de déformation cavitaire. Elle permet de guider le traitement des patients en insuffisance cardiaque et de suivre leur évolution. La mesure précise et fiable d'une valeur seuil de la FEVG (20 %) peut être ainsi déterminée et servir d'indice pour décider la réalisation d'une greffe cardiaque.

L'IRM permet une étude anatomique et fonctionnelle du cœur et la quantification des zones de fibrose après injection de gadolinium [18]. Elle permet une étude anatomique et fonctionnelle chez les patients en insuffisance cardiaque. À partir de coupes petit axe acquises en ciné-IRM durant le cycle cardiaque, on peut appréhender la fonction systolique VG. Les mesures de volumes et de FEVG sont actuellement bien validées.

La présence de fibrose myocardique chez ces patients semble traduire un risque de faire un trouble du rythme non létal ou létal, en particulier en cas de présence de fibrose à mi-paroi. Il semble que la présence de fibrose aurait une puissance prédictive de mort subite supérieure à une diminution de la FEVG en dessous de 35 %. Enfin la présence de cette fibrose chez les patients porteurs d'une CMD asymptomatique semble aussi avoir une valeur pronostique péjorative.

Tests à l'effort

Ils font partie du bilan initial d'évaluation de l'insuffisance cardiaque, permettent de juger de l'efficacité des traitements et de déterminer le pronostic. Plusieurs tests sont disponibles : la mesure de la VO_2max est considérée comme le meilleur index pronostique, ce test permettant en outre d'évaluer le moment où le patient doit être inscrit sur liste de transplantation cardiaque. Une alternative peut être le test de marche de 6 minutes, qui est facilement réalisable et qui permet d'apprécier la réponse au traitement.

Cathétérisme cardiaque

La coronarographie permet d'éliminer formellement une étiologie ischémique car l'hypothèse est parfois soulevée d'une « cardiomyopathie ischémique ». Il s'agit en fait d'une dysfonction ischémique myocardique de patients qui ont une maladie coronarienne souvent sévère et méconnue que seule la coronarographie permet de diagnostiquer ; c'est pourquoi cet examen doit être réalisé de façon quasi systématique pour rechercher une cause ischémique éventuelle responsable de l'atteinte myocardique observée. La ventriculographie réalisée dans le même temps permet de calculer la FEVG. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque est plus discutable et dépend de la gravité de l'atteinte myocardique et des pratiques du centre. Elle permet de mesurer les pressions intracardiaques et les pressions pulmonaires. Lors de cet examen, une biopsie myocardique du ventricule droit peut être réalisée si une cause particulière est recherchée.

Stratégie diagnostique

Dans un premier temps, l'interrogatoire et l'examen clinique doivent être minutieux afin de dépister des signes de décompensation cardiaque. La radiographie pulmonaire et l'ECG peuvent parfois orienter le diagnostic. L'échocardiographie est essentielle afin de poser le diagnostic. Le diagnostic de CMD primitive est souvent difficile. Il convient tout d'abord d'éliminer des causes évidentes, telles qu'une HTA ou une valvulopathie. La coronarographie permet d'exclure formellement l'étiologie ischémique, qui est la principale cause de dysfonction cardiaque. Le lien entre une sténose coronaire isolée supérieure ou égale à 50 % et une dysfonction VG est difficile à établir, contrairement à des lésions tritronculaires qui permettent d'affirmer l'étiologie ischémique. Dans la forme familiale, une stratégie associant le cardiologue, le généticien, l'imageur cardiaque, comme le proposent les centres de référence et de compétence des maladies cardiaques héréditaires, permet de diagnostiquer et de prendre en charge les patients et leurs apparentés.

L'évaluation échographique des patients asymptomatiques avec un lien de parenté avec des malades atteints de CMD est donc indispensable [12]. Une enquête génétique peut être également proposée.

La CMD est caractérisée par une dilatation VG et une altération de la fonction contractile. Ces dernières années, le spectre des CMD s'est considérablement élargi avec le *screening* familial [12, 19]. Ainsi, plusieurs types d'expression phénotypique de la CMD peuvent être rencontrés (fig. 8.4) :

- une phase clinique comprenant la CMD classique (VG dilaté et hypokinétique) et la cardiomyopathie hypokinétique mais non dilatée ;
- une phase préclinique ou précoce comprenant la cardiomyopathie arythmogène (présence à ce stade uniquement d'arythmie ou de troubles de la conduction), la dilatation isolée du ventricule gauche, et enfin l'absence d'expression cardiaque alors que la mutation génétique a été identifiée.

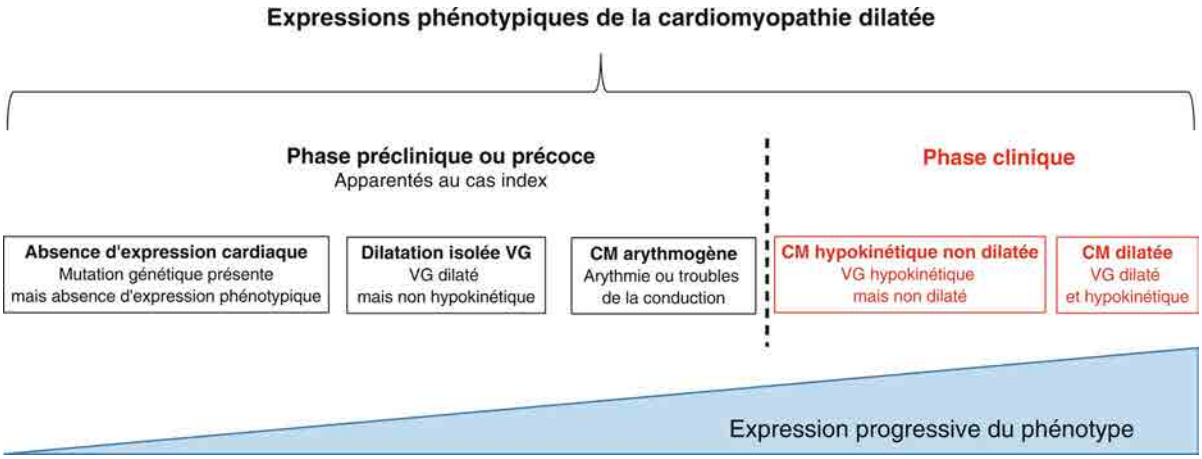


FIG. 8.4 Expressions phénotypiques de la cardiomyopathie dilatée.
CM : cardiomyopathie ; VG : ventricule gauche.

Pour les apparentés, la stratégie diagnostique comprend essentiellement l'interrogatoire, l'examen clinique, l'ECG, l'échocardiographie et le dépistage génétique lorsque la mutation est connue. Il convient alors d'utiliser des critères majeurs et des critères mineurs :

- critères majeurs :
  - FEVG entre 45 et 50 %,
  - dilatation VG inexpliquée (diamètre télédiastolique VG > 2 DS + 5 %) ;
- critères mineurs :
  - bloc de branche gauche complet ou bloc atrioventriculaire,
  - arythmie ventriculaire inexpliquée,
  - troubles de la cinétique segmentaire en l'absence de trouble de la conduction intraventriculaire,
  - rehaussement tardif non ischémique en imagerie par résonance cardiaque,
  - anomalies myocardiques non ischémiques à la biopsie myocardique,
  - anomalies sériques spécifiques.

Plusieurs cas de figure peuvent donc se présenter chez les apparentés :

- l'apparenté a les mêmes anomalies que le cas index : le diagnostic de CMD est certain ;
- l'apparenté a au moins un critère majeur, associé à un critère mineur ou à une anomalie génétique identique au cas index : le diagnostic de CMD est probable (expression phénotypique) ;
- l'apparenté a un critère majeur, ou deux critères mineurs, ou un critère mineur avec la mutation génétique : le diagnostic de CMD est possible (expression phénotypique) ;
- dans tous les autres cas, l'apparenté n'a pas d'expression phénotypique de la CMD.

Stratégie thérapeutique

Principes généraux

Le traitement préventif des poussées d'insuffisance cardiaque et de leur cause éventuelle est essentiel. La correction des facteurs systémiques (dysfonction thyroïdienne, infection, diabète, etc.) fait partie du traitement. Une hygiène de vie stricte est nécessaire et doit comporter l'arrêt de la consommation alcoolique, du tabac, l'observance au traitement. Les drogues potentiellement aggravantes (AINS, antiarythmiques, etc.) doivent être maniées avec précaution. Le but de la prise en charge est de maintenir ou améliorer la qualité de vie en minorant les symptômes et les hospitalisations, et de diminuer la mortalité, en accroissant la durée de vie.

Mesures non pharmacologiques

Elles sont communes au traitement de toute insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée. L'éducation du patient et de sa famille est un temps essentiel de la prise en charge de la maladie. Un contrôle régulier du poids et une connaissance de l'ajustement des doses de diurétiques en cas de prise de plus de 2 kg en 3 jours sont nécessaires. Il est important de privilégier un régime pauvre en sodium, voire désodé. La correction d'une surcharge pondérale, tout en surveillant à ne pas entraîner de malnutrition, est nécessaire. Il faut également s'efforcer à repérer une dénutrition, fréquemment rencontrée dans l'insuffisance cardiaque terminale. La pratique d'une activité physique régulière adaptée à chaque patient est conseillée. Les vaccinations antigrippale et antipneumococcique permettent de diminuer l'incidence des affections respiratoires, elles-mêmes responsables de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'explication des effets attendus et secondaires des médicaments, et l'importance de l'observance sont indispensables.

Traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque

Il n'est pas spécifique de la CMD et est largement abordé chapitre 7.

- Un traitement par IEC est recommandé en 1re intention chez les patients ayant une CMD, qu'ils soient ou non symptomatiques (classe I). Ils doivent être administrés à la dose maximale supportée par le patient après une augmentation progressive de la posologie. Ils entraînent une diminution de la mortalité et de la morbidité, retardent l'évolution de l'insuffisance cardiaque et limitent la dilatation ventriculaire. Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de la pression artérielle et du taux de créatininémie. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 peuvent être administrés en remplacement des IEC en cas d'intolérance (classe I) [20].
- Les bêtabloquants sont recommandés pour le traitement de toute insuffisance cardiaque (classe I), quel qu'en soit le niveau de gravité. Ils se prescrivent en adjonction d'un traitement à base d'IEC et de diurétiques au long cours. Ce traitement diminue la mortalité totale, cardiovasculaire, par mort subite et la morbidité avec diminution du nombre d'hospitalisations [20]. L'instauration du traitement doit se faire à distance d'un épisode de décompensation cardiaque aigu. La dose initiale doit être faible et administrée sous surveillance médicale. La dose est augmentée très progressivement pour être adaptée à la réponse individuelle.
- Les diurétiques constituent le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque en cas de surcharge hydrique (classe I). Ils entraînent une amélioration rapide de la dyspnée et accroissent la tolérance à l'effort. Il s'agit principalement de diurétiques de l'anse.
- Les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone (spironolactone) peuvent également être indiqués en association au traitement IEC-diurétique conventionnel en cas de persistance de symptômes (classe I), mais leur prescription doit être prudente et nécessite une surveillance biologique stricte (risque d'hyperkaliémie).
- Chez les patients avec une dysfonction VG (FEVG ≤ 40 %), un traitement médicamenteux optimal, un dosage élevé du BNP et/ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque survenue dans les 12 mois, il est possible de remplacer l'IEC ou l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 par de l'Entresto® (association sacubitril et valsartan) (classe I) lorsque la pression artérielle est ≥ 100 mmHg, avec une filtration glomérulaire ≥ 30 mL/min/1,73 m^2. L'introduction de ce traitement doit être progressive après une phase d'arrêt des IEC pendant 48 heures.

- Les agents inotropes positifs peuvent parfois être nécessaires pour améliorer l'hémodynamique et pour diminuer l'épuisement endocrinien de sécrétion des catécholamines endogènes, responsable secondairement d'une vasoplégie intense. L'efficacité des inotropes positifs afin de passer le cap d'une décompensation cardiaque aiguë est bien établie, ce qui n'est pas le cas en administration chronique. Il semblerait même que leur administration soit néfaste à long terme avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. La digoxine peut être proposée chez les patients en rythme sinusal restant symptomatiques malgré un traitement médical maximal toléré (classe IIB) et chez les patients en fibrillation atriale avec une fréquence ventriculaire rapide (lorsqu'aucune autre thérapeutique ne peut être proposée). Les doses et les taux sanguins circulants doivent être faibles.
- L'utilisation des agonistes des bêtarécepteurs (dobutamine) est actuellement limitée aux décompensations aiguës d'insuffisance cardiaque grave. Les agents augmentant la sensibilité au calcium (lévosimendan) jouent sur le couplage excitation-contraction myocardique et ont, de plus, un effet vasodilatateur, mais les études n'ont pas montré un effet bénéfique à long terme du lévosimendan par rapport à la dobutamine.
- Le traitement anticoagulant peut être proposé en cas de troubles du rythme supraventriculaire ou en cas de dysfonction VG majeure avec constitution (ou risque de constitution) d'un thrombus intraventriculaire.
- Les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués. Seule l'amiodarone en prévention des troubles du rythme est indiquée, bien qu'aucun essai n'ait pu montrer qu'elle réduisait la mortalité.

Autres thérapeutiques

- Les candidats à la resynchronisation par stimulation cardiaque biventriculaire sont essentiellement les patients symptomatiques en rythme sinusal avec une durée de QRS ≥ 150 ms (ou ≥ 130 m), un bloc de branche gauche et une FEVG ≤ 35 % avec un traitement médical optimal (classe I) [20]. D'autres indications existent et sont traitées dans le chapitre 7. En revanche, la resynchronisation est contre-indiquée en cas de durée des QRS < 130 ms.
- La pose d'un défibrillateur implantable est indiquée en prévention secondaire (arythmie ventriculaire avec instabilité hémodynamique, mort subite récupérée) (classe I). En prévention primaire, un défibrillateur implantable est indiqué en cas d'insuffisance cardiaque classe II-III de la NYHA, avec FEVG ≤ 35 %, malgré un traitement optimal pendant au moins 3 mois (classe I). Classiquement, en cas de bloc de branche gauche associé, le patient bénéficie d'une resynchronisation cardiaque associée au défibrillateur implantable.
- La chirurgie valvulaire en cas d'insuffisance mitrale importante est grevée d'une lourde mortalité.
- La transplantation cardiaque est à envisager après échec des thérapeutiques précédentes.

Conclusion

La CMD primitive est définie par la dilatation et le défaut de contraction du VG sans cause retrouvée. L'échocardiographie est l'examen complémentaire fondamental à réaliser. Les enquêtes génétiques sont de plus en plus souvent proposées afin de rechercher des atteintes familiales. Le traitement médical repose sur celui de l'insuffisance cardiaque. Dans les formes les plus graves, la transplantation cardiaque doit être envisagée.

Formes cliniques

Formes réversibles

Richard Isnard

De nombreuses formes de cardiomyopathies dilatées peuvent régresser, le plus souvent partiellement, parfois totalement. On entend par régression une amélioration de la fraction d'éjection et une diminution des volumes ventriculaires. Ce remodelage « inverse » peut se rencontrer dans de nombreuses situations :

lorsque l'exposition à un toxique cesse, après résolution d'un épisode infectieux de myocardite ou après traitement spécifique d'une maladie de système, etc. Il peut également être lié à une bonne réponse au traitement. Cette possible amélioration est importante à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique, notamment pour décider ou non de l'implantation d'un défibrillateur (DAI). Nous ne traitons pas ici des myocardites, de la cardiomyopathie de stress et de la cardiomyopathie du péripartum, qui font l'objet de parties spécifiques plus loin dans ce chapitre.

Remodelage inverse dans la cardiomyopathie dilatée sans étiologie spécifique

Les données issues de registres indiquent que chez 30 à 40 % des patients ayant une cardiomyopathie dilatée récemment diagnostiquée, on observe une amélioration de la FEVG associée à une diminution des volumes ventriculaires, après quelques mois en réponse au traitement, indépendamment d'une étiologie potentiellement curable [21-23]. Ce phénomène est souvent appelé « remodelage inverse ». Les critères retenus pour parler de remodelage inverse sont variables mais souvent, on considère une augmentation de la FEVG de plus de 10 % en valeur absolue ou une FEVG qui passe au-dessus de 50 %. Chez 10 à 15 % de ces patients, on peut même observer une quasi-normalisation de la fraction d'éjection. Ces données sont donc importantes à prendre en compte quand on s'intéresse aux formes cliniques potentiellement réversibles. La prédiction précoce du remodelage inverse reste cependant difficile : certains facteurs prédictifs ont été rapportés, comme une dilatation ventriculaire gauche modérée ou un rehaussement tardif absent ou peu étendu en IRM. La réversibilité partielle ou totale d'une CMD est un facteur de bon pronostic.

En termes de traitement médicamenteux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bêtabloquants ont un effet favorable sur le remodelage qui a été démontré dans de nombreuses études, même si ces études n'ont pas inclus seulement des cardiopathies non ischémiques [24]. Le ralentissement de la fréquence cardiaque joue un rôle dans ce remodelage inverse, puisqu'on l'observe aussi avec l'ivabradine. La resynchronisation est l'autre thérapeutique efficace dans cette amélioration, avec une probabilité d'autant plus grande que le patient a un bloc de branche gauche et un QRS large (> 150 ms) [25]. Les patients ayant une CMD sont de meilleurs « répondeurs » à la resynchronisation que les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique.

Néanmoins, ces patients restent à risque de rechute, qui peut survenir dans environ 25 % des cas, parfois après plusieurs années de stabilité, parfois favorisée par un facteur externe (grossesse, stress, arrêt des médicaments, etc.). Il est donc nécessaire de continuer leur suivi sur le long terme. De plus, une étude très récente vient de montrer que l'arrêt progressif des traitements chez ces patients s'accompagnait à court terme d'une nouvelle aggravation chez près d'un patient sur deux. On peut donc, chez ces patients répondeurs, parler plus de rémission que de guérison [26] et ces résultats incitent à poursuivre les traitements protecteurs sur le long terme.

Le délai pour obtenir un remodelage inverse est un point important notamment pour décider ou non de l'implantation d'un défibrillateur. Dans les recommandations européennes [27], on propose d'attendre au moins 3 mois après une optimisation des traitements. On sait cependant que l'amélioration de la FEVG peut parfois prendre plus de temps, 6 à 9 mois, voire plus [23]. Compte tenu des données de l'étude DANISH [28], qui ne montre globalement pas de bénéfice du DAI sur la mortalité dans la cardiomyopathie non ischémique, sauf peut-être chez les patients les plus jeunes, il faut donc se donner du temps après optimisation du traitement pour juger d'un éventuel remodelage inverse, avant d'implanter un défibrillateur.

Cardiomyopathies rythmiques ou « tachycardiomyopathies »

On entend par « tachycardiomyopathie », ou « cardiomyopathie rythmique », une dysfonction ventriculaire gauche systolique induite par une fréquence cardiaque rapide ou des contractions asynchrones ou irrégulières (fibrillation atriale, extrasystoles ventriculaires incessantes, etc.), qui régresse totalement ou partiellement après résolution de l'arythmie [29, 30]. Ainsi, on peut distinguer les cas où la dysfonction ventriculaire est induite par l'arythmie et ceux où l'arythmie aggrave la dysfonction ventriculaire. Les trois mécanismes physiopathologiques mis en avant sont la tachycardie, l'irrégularité du rythme et l'asynchronisme. L'exclusion d'une atteinte cardiaque structurale sous-jacente est parfois difficile, même avec l'IRM. Le diagnostic est donc délicat car les cardiomyopathies s'accompagnent souvent de troubles du rythme qui peuvent être secondaires, mais aussi aggraver la maladie cardiaque. De plus, parallèlement à la correction de l'arythmie, un traitement conventionnel de la dysfonction systolique est le plus souvent introduit et peut aussi contribuer à l'amélioration observée.

Le diagnostic doit être évoqué en présence d'une arythmie (fibrillation atriale ou autre tachycardie supraventriculaire) ou d'une extrasystolie ventriculaire fréquente associée à une dysfonction ventriculaire. Il n'y a pas de seuil établi mais on considère qu'il faut une fréquence cardiaque au moins supérieure à 100/min et prolongée ou une extrasystolie ventriculaire au moins supérieure à 10 000/24 h (ou > 10 %) pour induire une dysfonction systolique. La bonne tolérance initiale de l'arythmie peut contribuer à retarder le diagnostic. L'absence d'étiologie spécifique et l'absence d'anomalies structurales essentiellement en IRM peuvent orienter vers le diagnostic de cardiomyopathie rythmique. C'est surtout la correction de l'arythmie et la normalisation secondaire de la fonction ventriculaire qui permettent de poser rétrospectivement le diagnostic. Pour la fibrillation atriale, il s'agit d'une cardioversion électrique ou pharmacologique et de la prévention des récidives par l'amiodarone ou d'une ablation. En cas d'extrasystolie ventriculaire fréquente associée à une dysfonction systolique, le seul antiarythmique pouvant être utilisé est l'amiodarone au prix des effets secondaires connus. La seconde option peut être l'ablation du ou des foyers d'extrasystoles ventriculaires, notamment lorsqu'ils ne sont pas nombreux et qu'ils sont facilement accessibles. Chez les patients porteurs d'un stimulateur double ou triple chambre, un défaut de détection des arythmies atriales peut être à l'origine d'une accélération de la stimulation ventriculaire et sera corrigé par un réglage du stimulateur. La prise en charge inclut également le traitement non spécifique de la dysfonction systolique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, antialdostérone).

On peut rapprocher des cardiomyopathies rythmiques, la cardiomyopathie induite par un bloc de branche gauche dont le mécanisme repose sur la désynchronisation [31]. Le diagnostic peut être suggéré lorsque le bloc de branche gauche a précédé pendant une longue période la survenue de la dysfonction systolique.

Le traitement repose sur la resynchronisation par un stimulateur triple chambre qui, lorsqu'il provoque une normalisation de la fraction d'éjection (« super-répondeurs »), permet de confirmer *a posteriori* le rôle causal du bloc de branche gauche.

Cardiomyopathies liées aux chimiothérapies

La toxicité cardiaque des anthracyclines est connue depuis très longtemps avec une incidence de l'ordre de 18 et 6 % pour les dysfonctions ventriculaires gauches asymptomatiques et symptomatiques respectivement [29]. Le principal facteur est la dose cumulée d'anthracyclines avec une incidence d'IC de 5, 26 et 48 % aux doses de 400, 550 et 700 mg/m^2 respectivement. Les autres facteurs de risque sont le jeune âge ou le grand âge, le sexe féminin, un traitement associé par trastuzumab ou par irradiation médiastinale, enfin le terrain (hypertension artérielle, cardiopathie préexistante). L'élévation de la troponine pendant la chimiothérapie a été associée à un risque accru de développer une cardiotoxicité.

Le dogme du caractère irréversible de la toxicité des anthracyclines est actuellement battu en brèche par des études montrant qu'un dépistage et l'introduction précoces d'un traitement adapté (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bêtabloquants) permettent d'obtenir une réversibilité totale dans 11 % des cas et partielle dans 71 % des cas. Même en cas de réversibilité, la survenue d'une toxicité sous anthracyclines contre-indique en règle la poursuite ou la reprise de ce traitement.

D'autres agents comme le trastuzumab (Ac monoclonal antirécepteurs HER2 utilisé dans le cancer du sein), les inhibiteurs des tyrosines-kinases, les anti-VEGF et les inhibiteurs du protéasome peuvent également induire des atteintes myocardiques qui sont en général réversibles à l'arrêt du traitement et après introduction d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bêtabloquants. Dans ce cas, la reprise de la chimiothérapie peut être parfois autorisée.

La stratégie de dépistage a été proposée dans un *position paper* par la Société européenne de cardiologie [32] : les patients à haut risque de développer une insuffisance cardiaque devraient être particulièrement surveillés et voir leurs facteurs de risque corrigés. La FEVG doit être évaluée avant le traitement puis régulièrement après le début des traitements afin de détecter précocement une dysfonction ventriculaire gauche en utilisant la même technique d'imagerie. La limite basse de FEVG a été fixée à 50 % : en cas de baisse de la FEVG de 10 % en valeur absolue, et si la FEVG reste supérieure à 50 %, le patient doit être réévalué de manière répétée ; au contraire, si la FEVG devient inférieure à 50 %, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou ARA2) et bêtabloquants doit être introduit.

Cardiomyopathies toxiques (alcool, cocaïne, etc.)

La CMD alcoolique [29] est suspectée en l'absence d'autres causes chez un patient ayant une intoxication alcoolique importante et ancienne. La consommation excessive d'alcool est suspectée par l'interrogatoire, l'existence de signes cliniques (maigreur, haleine caractéristique, tremblements, etc.) ou des signes biologiques (augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases ou du volume globulaire moyen).

En fait, le diagnostic est difficile car l'interrogatoire ne permet pas toujours de recueillir facilement la consommation exacte qui est souvent minorée, de l'absence de seuils bien établis, d'une susceptibilité individuelle évidente [33] et de la présence d'autres facteurs potentiellement aggravants (consommation de cocaïne, additif de bières, etc.). Enfin, la carence en vitamine B1 souvent associée à l'alcoolisme peut également jouer un rôle.

Des facteurs de susceptibilité génétique ont été suggérés. La prise en charge repose en premier lieu sur l'abstinence totale et l'instauration d'un traitement médicamenteux.

La prise de cocaïne ou d'amphétamines peut aussi induire une atteinte toxique directe sur le myocarde, même en l'absence d'une atteinte coronaire. L'utilisation abusive des médicaments pour le déficit de l'attention et le syndrome d'hyperactivité (méthylphénidate) a été aussi rapportée comme étant associée à un risque augmenté de CMD. Le traitement repose, comme pour l'alcool, sur le sevrage total vis-à-vis de ces substances. De plus, il a été recommandé de privilégier des bêtabloquants ayant des propriétés alphabloquantes (comme le carvédilol) par rapport à des bêta1-sélectifs chez les patients cocaïnomanes non sevrés [29].

Cardiomyopathies d'origine endocrine ou nutritionnelle

- L'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie ont été rapportées dans des cas cliniques comme des causes possibles de dysfonction systolique. Il est recommandé de doser la TSH ultrasensible dans le bilan d'une CMD. L'hyperthyroïdie peut être révélatrice d'une dysfonction systolique en augmentant le travail cardiaque et/ou par le biais d'une fibrillation atriale rapide. De même, si la cardiomyopathie dilatée ne fait pas partie des caractéristiques cliniques d'une hypothyroïdie, des cas cliniques ont été rapportés d'hypothyroïdie associée à une CMD au cours desquels la supplémentation en hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une amélioration de la fonction systolique. Il s'agit souvent dans ce cas d'hypothyroïdie ancienne et profonde.
- De même, l'acromégalie qui induit une hypertrophie concentrique au stade précoce peut s'accompagner, à un stade tardif, d'une altération de la fonction systolique, pouvant régresser avec la suppression de la synthèse d'hormone croissance par le traitement chirurgical et médicamenteux.
- Des cas de CMD induite par une hypocalcémie réversible après traitement sont également rapportés en cas d'hypoparathyroïdie ou de rachitisme. Le dosage de la calcémie fait aussi partie du bilan biologique à faire devant la découverte d'une CMD.
- L'obésité s'accompagne d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, mais elle est rarement isolée et souvent associée au diabète et à l'hypertension artérielle. On observe une augmentation de la prévalence de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée mais le rôle de l'obésité dans la survenue d'une CMD reste discuté. Ainsi, devant la découverte d'une CMD chez un patient obèse, il importe donc d'éliminer d'autres causes potentielles de CMD. Il y a cependant quelques données éparses dans la littérature sur de très petites populations montrant l'effet d'une chirurgie bariatrique sur l'amélioration de la FEVG chez des patients obèses mais il s'agit plus d'amélioration que de réversibilité [34].

Atteintes myocardiques des myopathies

Karim Wahbi, Denis Duboc

Il existe plus de 300 pathologies génétiques musculaires décrites, dont une majorité est associée à une cardiomyopathie. Les grandes similitudes entre les muscles striés cardiaque et squelettique expliquent cette association. De nombreux gènes impliqués dans des cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques peuvent également être responsables de pathologies musculaires. Le diagnostic et le traitement précoce des cardiomyopathies sont centraux dans la prise en charge des patients neuromusculaires car l'insuffisance cardiaque et la mort subite (rythmique ou sur troubles conductifs) représentent une des principales causes de décès.

Les anomalies observées sont très spécifiques du diagnostic génétique, ainsi que les stratégies de prise en charge qui en découlent. Elles peuvent associer une atteinte myocardique (cardiomyopathie dilatée, hypertrophique, restrictive) et/ou électrique (blocs, troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire).

Maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1)

C'est la plus fréquente des myopathies de l'adulte, de transmission autosomique dominante, par expansion d'un triplet nucléotidique CTG dans une région non codante du gène *DMPK*. Elle se révèle vers 20-30 ans avec une atteinte musculaire squelettique et plurisystémique : myotonie des mains, ptosis, diplégie faciale, calvitie chez l'homme, cataracte, diabète, somnolence.

La prévention de la mort subite (incidence annuelle de 1 à 3 %) est le principal objectif de la prise en charge de ces patients, en rapport dans une majorité de cas avec des blocs atrioventriculaires complets et justifiant l'implantation prophylactique de pacemakers [35]. La sélection des patients à appareiller repose sur l'exploration électrophysiologique chez les patients avec des troubles conductifs à l'ECG et la recherche d'un bloc infra-hissien avec intervalle HV supérieur à 70 ms. Cette stratégie a montré un bénéfice pronostique [36].

Des troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire peuvent également être observés ainsi qu'une cardiomyopathie dilatée [37]. Un suivi annuel avec un ECG est nécessaire, et doit être complété par un Holter ECG et une échographie cardiaque tous les 2 à 5 ans en fonction des constatations initiales et de la symptomatologie. Il faut souligner le risque de troubles rythmiques supraventriculaires ou ventriculaires à l'effort chez le jeune adolescent, justifiant une surveillance à partir de l'âge de 10 ans [38].

Dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker

La myopathie de Duchenne est la plus fréquente chez l'enfant (incidence de 1/3 000 chez les garçons), débutant avant 5 ans et conduisant entre 10 et 12 ans à une perte de la marche. L'évolution est létale à 30-35 ans, dans 40 % liée à une insuffisance cardiaque.

La maladie de Becker se distingue de la précédente par une fréquence 10 fois plus faible et un tableau moins sévère avec marche conservée au-delà de 20 ans, voire quasi asymptomatique (cardiomyopathie liée à l'X).

Les dystrophies musculaires sont liées à des mutations du gène codant pour la dystrophine, dont l'absence (Duchenne) ou le déficit (Becker) fragilisent la membrane musculaire. L'atteinte cardiaque se traduit par une cardiomyopathie dilatée rarement associée à des troubles de la conduction ou du rythme, dont la prévalence est supérieure à 80 % à l'âge adulte pour la myopathie de Duchenne et proche de 50 % dans la myopathie de Becker. Les femmes porteuses de la mutation (hétérozygotie Duchenne ou Becker) peuvent aussi développer une cardiomyopathie dans 5 à 10 % des cas.

Le traitement repose sur les traitements de l'insuffisance cardiaque, notamment les IEC. Dans la myopathie de Duchenne, un essai randomisé a montré l'efficacité de l'utilisation prophylactique du périndopril, en l'absence de dysfonction systolique, à l'âge de 10 ans, pour prévenir la survenue d'une cardiomyopathie dilatée et l'amélioration du pronostic vital par prévention des insuffisances cardiaques sévères [39, 40]. La greffe cardiaque est envisageable en cas d'atteintes musculaire et respiratoire modérées dans la myopathie de Becker ainsi que l'assistance circulatoire gauche pour les myopathies de Duchenne et Becker.

Laminopathies et émerinopathies

Ce sont des myopathies dues à des mutations dans les gènes *LMNA* (chromosome 1, autosomique dominant) et *EMD* (chromosome X, lié à l'X) codant les lamines A/C et l'émerine, des protéines de la membrane nucléaire.

Les laminopathies sont associées au développement d'une cardiomyopathie dilatée chez une majorité des porteurs de la mutation (pénétrance élevée) et une atteinte musculaire chez 20 % des malades (syndrome d'Emery Dreifuss caractérisé par des rétractions tendineuses aux coudes et achilléennes au premier plan, myopathies des ceintures ou autres formes plus rares). Les cardiomyopathies dilatées sont très sévères avec un haut risque de :

- mort subite rythmique, justifiant l'implantation prophylactique de défibrillateurs à un stade précoce [41] ;
- insuffisance cardiaque sévère avec recours fréquent à la transplantation cardiaque ;
- complications thromboemboliques liées à des troubles du rythme supraventriculaire justifiant un traitement anticoagulant systématique.

Il est actuellement recommandé d'implanter un défibrillateur (les DAI sous-cutanés sont à proscrire du fait du risque élevé de bloc atrioventriculaire complet) en prévention primaire chez les patients présentant deux des facteurs de risque rythmiques suivants [42] :

- TV non soutenue au Holter ECG ;
- mutation *LMNA* non faux-sens ;
- sexe masculin ;
- FEVG < 45 %.

Un score pour évaluer le risque rythmique est en cours de développement.

Pour les émerinopathies, l'histoire naturelle est sensiblement la même que pour les laminopathies, avec un risque plus élevé de bloc atrioventriculaire complet pouvant survenir à l'adolescence, indiquant l'implantation d'un défibrillateur, y compris en l'absence d'hyperexcitabilité ventriculaire.

Autres affections métaboliques

Les maladies mitochondriales, décrites plus loin dans les formes spécifiques, regroupent un ensemble d'affections de présentations cliniques différentes dues dans une majorité de cas à des mutations dans l'ADN mitochondrial (transmission matrilinéaire) ou nucléaire (autosomique dominant ou récessif) associées à un déficit de fonction de la chaîne respiratoire avec pour conséquences un déficit en ATP et un excès de production de radicaux libres. L'expression clinique est très variable, tant pour l'âge de début que pour la sévérité ou le type d'atteinte extracardiaque qui est le plus souvent plurisystémique (muscle squelettique, système nerveux central, nerf auditif, diabète). La présence d'une cardiomyopathie est un élément pronostique majeur pour ces patients (deuxième cause de décès). Les deux principales présentations sont :

- les syndromes de MELAS et diabète-surdité liés à la mutation m.3243A > G, associés à des cardiomyopathies hypertrophiques de type concentrique pouvant évoluer vers la dysfonction systolique et l'insuffisance cardiaque ;
- le syndrome de Kearns-Sayre ou des formes *a minima* avec une ophtalmoplégie et un ptosis dues à des délétions uniques de grande taille de l'ADN mitochondrial, associés à des troubles conductifs surtout atrioventriculaires nécessitant l'implantation prophylactique de pacemaker et, dans une moindre mesure, le développement d'une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique de type concentrique [43]. Chez un patient avec cardiomyopathie hypertrophique concentrique ou dilatée, il faut évoquer une maladie mitochondriale et orienter vers un centre de référence sur les éléments suivants : âge jeune, transmission de type matrilinéaire, signes extracardiaques (surdité, ptosis, atteinte musculaire, épilepsie).

D'autres affections métaboliques plus rares s'accompagnent également de cardiomyopathie :

- les lipidoses liées à des anomalies de la bêta-oxydation ou du déficit du transport intracellulaire en carnitine, potentiellement associées à des cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques (concentriques) avec parfois des troubles du rythme ventriculaire ;
- les glycogénoses (type II ou maladie de Pompe par déficit en maltase acide – surtout dans les formes infantiles –, type III par déficit en enzyme débranchante, mais aussi enzyme branchante, amylopectinose, PRKAG2, maladie de Danon), souvent associées à des cardiomyopathies hypertrophiques asymétriques ou symétriques avec pré-excitation ventriculaire.

Autres myopathies génétiques

Desminopathies

Elles sont dues à des mutations dans le gène *DES* (transmission autosomique dominante). Il existe une atteinte musculaire initialement proximale avec un aspect de myopathie myofibrillaire à la biopsie. Les patients ont un risque élevé de développer des blocs atrioventriculaires complets, mais aussi des troubles du rythme ventriculaire, ce qui justifie l'implantation d'un DAI en cas d'indication de stimulation permanente, ainsi que des troubles du rythme atrial à haut risque thromboembolique. Les cardiomyopathies sont surtout

de type dilaté, avec des profils souvent restrictifs, et une atteinte ventriculaire droite qui peut être au premier plan [44].

Myopathie facio-scapulo-humérale

Cette myopathie, fréquente chez l'adulte, de transmission dominante, associe une atteinte faciale, scapulaire et brachiale, asymétrique avec une atteinte cardiaque rare, se caractérisant un faible risque par de complications cardiaques. Des cas de troubles du rythme supraventriculaire et des troubles conductifs ont été rapportés.

Sarcoglycanopathies

Elles forment un ensemble de dystrophies musculaires autosomiques récessives dues à une anomalie des sarcoglycanes, protéines membranaires associées à la dystrophine. La clinique est très proche des myopathies de Duchenne/Becker. L'atteinte cardiaque se traduit par une cardiomyopathie dilatée à haut risque d'insuffisance cardiaque terminale.

Cardiomyopathies du péripartum

Frédéric Mouquet, Pascal de Groote

La cardiomyopathie du péripartum (CPP) est une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG inférieure à 45 %, sans étiologie identifiable, survenant en fin de grossesse ou durant les 5 mois suivant l'accouchement, responsable d'un tableau d'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion [45].

Physiopathologie

La dysfonction systolique résulte probablement de l'association d'un climat antiangiogénique en fin de grossesse, *via* la dégradation de la prolactine du fait d'une augmentation du stress oxydant. Dans ce climat antiangiogénique, toute agression (virose, inflammation, auto-immunité, etc.) ou anomalie structurelle latente (toxicité des anthracyclines, cardiopathie familiale méconnue) déclencherait la CPP [46].

Clinique

L'asthénie, les œdèmes des membres inférieurs ou la dyspnée sont des symptômes et signes cliniques classiques en fin de grossesse, ce qui rend le diagnostic d'insuffisance cardiaque parfois difficile. La présence d'une orthopnée ou d'une oxygénodépendance doit attirer l'attention.

Évolution et traitement

Environ 50 % des patientes récupèrent une FEVG normale sous traitement. L'importance de la dysfonction ventriculaire gauche initiale (FEVG < 30 %) et celle de la dilatation ventriculaire gauche (> 27 mm/m^2) sont des éléments péjoratifs pour la récupération à court terme [47], mais une récupération *ad integrum* est possible même chez les patientes avec une dysfonction systolique initiale sévère [48].

Le traitement de la décompensation cardiaque comprend les diurétiques, secondairement associés aux IEC et bêtabloquants. En cas de choc cardiogénique, il faut éviter au maximum le recours aux catécholamines, en privilégiant le lévosimandan [49]. Un traitement par bromocriptine, qui inhibe la sécrétion de la prolactine, pourrait améliorer la récupération de la FEVG et réduire la mortalité, mais son indication doit être discutée au cas par cas. En absence de récupération, la resynchronisation, en cas de BBG complet, semble être efficace même en cas de dysfonction prolongée durant plusieurs années [50]. Après normalisation de la FEVG, la poursuite des traitements au long cours est recommandée sauf en cas d'effet indésirable ou intolérance.

Conduite à tenir en cas de nouvelle grossesse

Une contraception efficace est essentielle dans les suites d'un premier épisode de CPP et les patientes doivent être informées du risque tératogène des IEC. En cas de nouvelle grossesse, si la FEVG ne s'est pas normalisée, le risque de récidive est d'environ 50 % avec un risque de décès estimé à 25 % [51].

Cardiomyopathies hypertrophiques : formes sarcomériques et apparentées

Forme dite primitive, familiale ou sporadique

Albert Hagège

La CMH dite « primitive », familiale ou sporadique, est secondaire à une mutation sur un gène codant pour une des protéines du sarcomère cardiaque (CMH dite sarcomérique), qu'il s'agisse des composants des filaments épais ou fins, ayant des fonctions contractiles, structurales ou régulatrices.

La CMH d'origine sarcomérique (supposée ou démontrée par la découverte d'une mutation morbide sur un gène codant pour une protéine sarcomérique), qui est le sujet de ce texte, est la plus fréquente des CMH et la plus fréquente des maladies monogéniques cardiaques, souvent ignorées et touchant un individu sur 200 à 500 dans la population générale adulte [52].

Définitions

Génétique

Les gènes les plus fréquemment en cause (près de 85 % des cas en Europe) sont ceux codant pour la chaîne lourde de la bêta-myosine, la protéine C et la troponine T cardiaques, mais plusieurs gènes ont été rapportés (tableau 8.3) [53, 54].

Tableau 8.3

Principaux gènes morbides dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique [53, 54].

Protéine	Gène	Locus	Fréquence (%)
Chaîne lourde de la β-myosine (β-MyHC)	*MYH7*	14q11.2	20-30
Protéine C cardiaque (cMyBP-C)	*MYBPC3*	11p11.2	30-40
Titine	*TTN*	2q24.3	< 5
Troponine T cardiaque	*TNNT2*	1q32.1	10
Troponine I cardiaque	*TNNI3*	19p13.4	7
Tropomyosine α-1	*TPM1*	15q22.1	< 1
Chaîne légère régulatrice de la myosine	*MYL2*	12q23-q24	2-4
Chaîne légère essentielle de la myosine	*MYL3*	3p21.3	1-2
Chaîne lourde de l'α-myosine	*MYH6*	14q11-q12	< 1
α-actine cardiaque	*ACTC1*	15q11q14	< 1
Cystéine glycine protéine 3 (LIM protéine)	*CSRP3*	11p15.1	< 1
Téléthonine	*TCAP*	17q12	< 1

Cette diversité génique est encore accrue par une hétérogénéité intragénique avec plusieurs centaines de mutations identifiées, la plupart non-sens, dues à une substitution d'un seul acide aminé par un autre. Les mutations sont en général différentes d'une famille à l'autre, d'un individu à l'autre (hors d'une même famille), et il est probable que de nombreux gènes morbides et mutations restent méconnus. Les mécanismes conduisant de l'anomalie protéique au phénotype restent mal compris. La transmission de l'anomalie génétique à la descendance se fait sur un mode autosomal dominant (50 % des descendants porteurs de la mutation morbide) à pénétrance incomplète et dépendante de l'âge (l'hypertrophie ventriculaire gauche – HVG – apparaissant et augmentant avec la croissance, de l'adolescence à l'âge adulte).

Les enquêtes génétiques systématiques dans les familles sont positives dans environ 50 % des cas ; elles permettent de retrouver un gène morbide avec certitude dans 35 % des cas, tandis que dans 15 % des cas sont retrouvés des variants génétiques de signification inconnue [53]. En l'absence de la démonstration d'une origine sarcomérique, celle-ci reste probable sur la clinique dans 25-30 % des cas.

Imagerie

Le diagnostic clinique de CMH chez l'adulte (que l'étiologie soit sarcomérique ou pas) repose sur l'existence, en échocardiographie bidimensionnelle (ou à défaut en IRM ou scanner), d'une HVG, définie (par consensus) par une épaisseur pariétale maximale télédiastolique supérieure ou égale à 15 mm sur au moins un segment ventriculaire gauche (fig. 8.5), et non expliquée uniquement par des conditions anormales de charge ventriculaire (hypertension artérielle sévère, sténose aortique, etc.) [55].

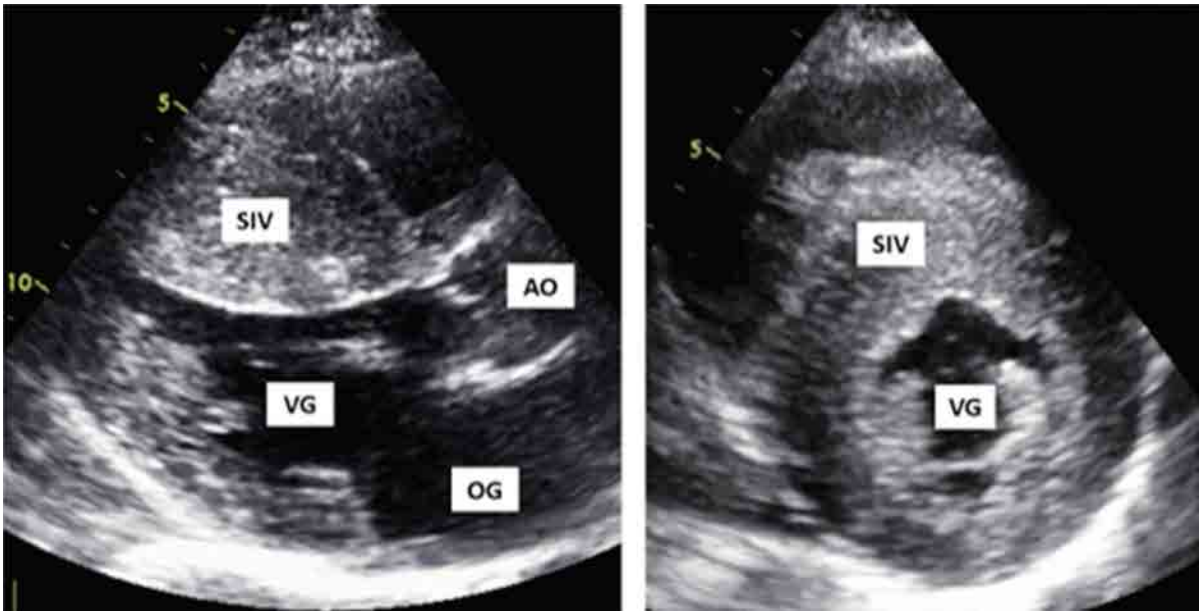


FIG. 8.5 Aspect typique de cardiomyopathie hypertrophique en échocardiographie bidimensionnelle.
À gauche : vue parasternale grande axe du ventricule gauche en diastole montrant l'hypertrophie septale (SIV) asymétrique mesurée à 26 mm. À droite : vue parasternale petit axe du ventricule gauche en diastole. Petite cavité ventriculaire gauche (VG) et dilatation modérée atriale gauche (OG). AO : aorte.

Les études génétiques ont montré que l'HVG pouvait être très modérée chez l'adulte, justifiant l'utilisation d'un seuil de 13 mm dans les enquêtes familiales.

Diagnostic différentiel

Il est estimé qu'au moins 10 % des CMH de l'adulte ont une origine non sarcomérique (*cf.* textes correspondants), qu'il s'agisse d'une maladie de Fabry (prévalence 0,5-1 % chez les patients après 30 ans), d'une maladie mitochondriale, d'une amylose cardiaque (sénile ou familiale à transthyrétine mutée, ou à chaînes légères sur myélome multiple), ou plus rarement de mutations sur les gènes *PRKAG2* (1 %) ou *LAMP-2* (maladie de Danon : 0,7-2,7 %). Une CMH chez le nouveau-né ou l'enfant doit faire évoquer une cause métabolique et/ou congénitale. Une amylose TTR doit être systématiquement évoquée chez l'homme de plus de 65 ans [55]. L'origine sarcomérique est souvent suspectée sur les caractéristiques morphologiques de l'HVG (échographie ou IRM) qui la différencient des autres étiologies de CMH.

Sont en faveur d'une CMH non sarcomérique chez l'adulte [55] :

- à l'échocardiographie : toute HVG concentrique, symétrique, homogène, l'absence d'obstruction sous-aortique ou de SAM (mouvement systolique antérieur de la valve mitrale), d'un épanchement péricardique, d'un myocarde scintillant, d'une hypokinésie globale VG, d'une HVG extrême, d'une HVD associée ;

- à l'ECG : un microvoltage, un PR court ou un BAV de haut degré ;
- certaines caractéristiques myocardiques en IRM gadolinium et en échocardiographie de *strain* en faveur d'une amylose (rehaussement tardif sur les séquences T1 avec annulation du signal du myocarde sain et 2D-*strain* global diminué avec prédominance sur les segments basaux) ou d'une maladie de Fabry (rehaussement tardif et *strain* altéré en inférolatéral) ;
- une fixation myocardique intense lors d'une scintigraphie osseuse (évocatrice d'amylose) ;
- l'association à un syndrome malformatif, des signes cutanés, neurologiques ou musculaires, une insuffisance rénale, une protéinurie, et/ou une histoire familiale compatible avec une transmission liée à l'X (pas de transmission père fils, évoquant une maladie de Fabry).

Ces CMH non sarcomériques peuvent aussi totalement mimer une CMH sarcomérique sans signes systémiques (« variants cardiaques »). Comme elles peuvent justifier des traitements spécifiques, non disponibles à ce jour pour la CMH d'origine sarcomérique (la plus fréquente), celle-ci doit donc rester un diagnostic d'élimination.

Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie est complexe, associant de manière variable obstacle dynamique sous-aortique à l'éjection ventriculaire gauche, insuffisance mitrale, dysfonction diastolique, ischémie myocardique et arythmies cardiaques atriales et ventriculaires [56].

La limitation à l'effort est essentiellement due à l'obstruction intraventriculaire gauche et à la dysfonction diastolique, associées à une réduction de la contribution de la systole atriale au remplissage ventriculaire, une augmentation des pressions atriale et télédiastolique du ventricule gauche, avec congestion pulmonaire, réduction du débit cardiaque et diminution de la performance à l'effort mises en évidence par la réduction du pic de consommation d'oxygène à l'effort (VO_2).

L'HVG est associée à des anomalies histologiques caractéristiques (non confinées aux régions hypertrophiées), avec désorganisation caractéristique (bien que non spécifique) de l'architecture myocardique de distribution et extension variables. La désorganisation des cardiomyocytes (défaut d'alignement ou *disarray*) est associée à des anomalies des petites artères coronaires intramurales (augmentation d'épaisseur pariétale par accroissement du volume collagène et diminution du calibre luminal) avec diminution de la réserve coronaire, responsables (avec l'augmentation de masse musculaire) de l'angor d'effort et de plages de nécrose et fibrose ischémiques visibles en IRM avec RT au gadolinium. Enfin, il existe des formes de passage entre CMH et non-compaction VG ou cardiomyopathie dilatée.

Hypertrophie ventriculaire gauche

L'apparition et la progression de l'HVG accompagnent typiquement la croissance accélérée du corps lors de l'adolescence et l'expression morphologique de la maladie est habituellement complète à l'âge adulte. Il a rarement été rapporté que l'HVG pouvait apparaître à l'âge adulte entre 30 et 40 ans, notamment en cas de mutations sur le gène codant pour la protéine C cardiaque. Chez certains adultes, en dépit de la présence d'une mutation morbide, l'hypertrophie est absente (porteurs « sains » avec mutation morbide identifiée lors d'un dépistage familial), notamment en cas de mutation sur les gènes codant pour la protéine C ou la troponine T cardiaques (jusqu'à 30 % des adultes porteurs) [57].

Moins de 5 % des patients évoluent progressivement vers un aspect de cardiomyopathie dilatée avec amincissement pariétal, dilatation cavitaire et altération de la fonction systolique, aboutissant à l'insuffisance cardiaque réfractaire (formes dites *end-stage*). Ceci est à distinguer d'un amincissement pariétal modéré progressif non lié à une détérioration clinique, fréquent avec l'âge.

Obstruction sous-aortique et classification

La gêne à l'éjection systolique du ventricule gauche par obstruction sous-aortique est un marqueur majeur de la maladie, due à l'interposition dans la chambre de chasse, en milieu et fin de systole, d'un ou des feuillets mitraux (SAM), à la fois soulevés par le flux d'éjection en raison de l'antéposition de la valve mitrale dans la cavité ventriculaire et attirés vers le septum hypertrophié par le flux sanguin à haute vitesse (effet Venturi) (fig. 8.6 et 8.7) [58]. La déformation valvulaire entraîne une fuite mitrale, elle aussi méso et télésystolique, habituellement légère ou modérée. Dans des cas plus rares (5 %), l'obstacle est médio-ventriculaire gauche par interposition de piliers hypertrophiés. Des anomalies structurelles mitrales autonomes sont fréquentes et favorisent l'obstruction : épaississement et élongation valvulaire (> 50 % des

cas), insertion directe (sans interposition des cordages) de pilier sur l'un des feuillets de la valve mitrale (qui peut d'ailleurs participer au SAM) [58].

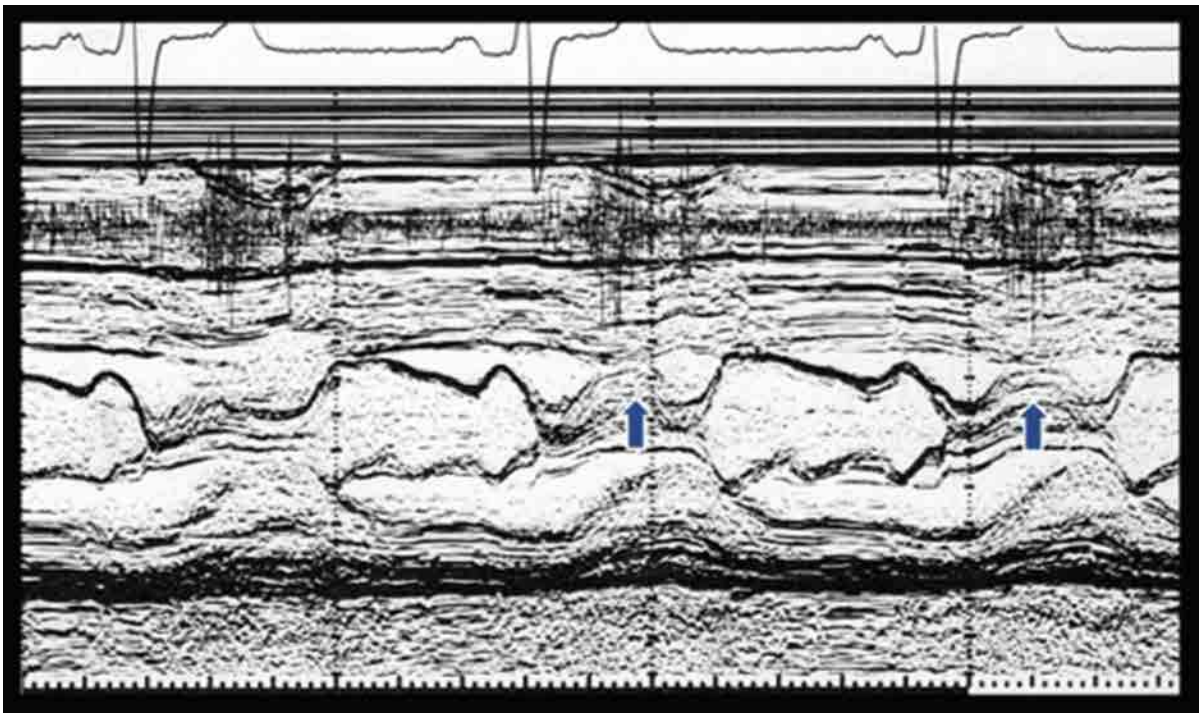


FIG. 8.6 Aspect typique en échographie TM transventriculaire gauche au niveau de la valve mitrale dans une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
Mise en évidence du mouvement systolique antérieur de la valve mitrale avec contact mitro-septal (flèche) chez un patient porteur d'une hypertrophie du septum interventriculaire asymétrique.

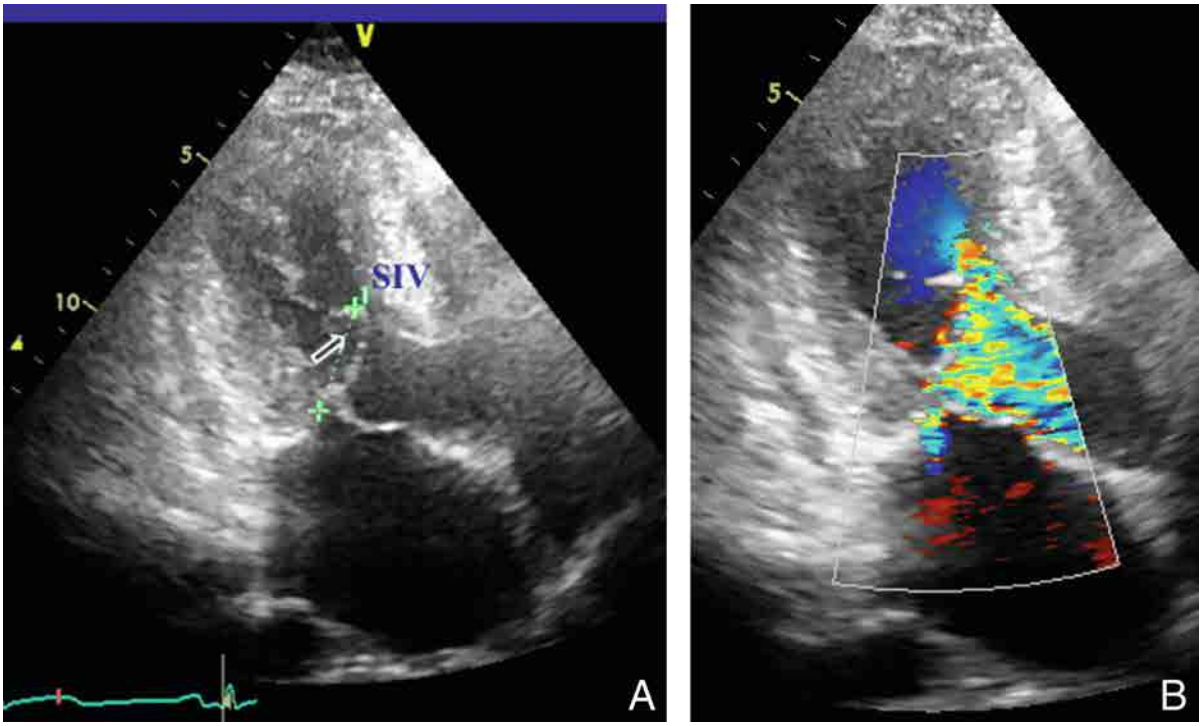


FIG. 8.7 Cardiomyopathie hypertrophique obstructive : vues échographiques apicales 2 cavités cardiaques en télésystole.
A. Mouvement systolique antérieur – SAM – (flèche) du feuillet mitral postérieur, qui est très long, mesuré à 30 mm (trait pointillé) entrant en contact avec le septum interventriculaire (SIV) hypertrophié. B. Même vue en doppler à codage couleur, montrant l'accélération sous-aortique démarrant au niveau du contact mitrale – septum, avec présence d'une régurgitation mitrale peu importante télésystolique due à la déformation valvulaire.

Le pic de gradient instantané intraventriculaire gauche du au SAM est mesurable en doppler continu. Il est considéré (par consensus) comme présent quand il est supérieur ou égal à 30 mmHg et ayant une signification hémodynamique péjorative lorsqu'il est supérieur ou égal à 50 mmHg (fig. 8.8) [59]. Le gradient peut cependant être très labile, spontanément (d'un moment à l'autre, d'un jour à l'autre), augmenter après un repas et/ou l'ingestion d'alcool, être déclenché par – ou augmenter avec – l'effort. L'obstacle peut aussi être démasqué ou accentué par une diminution de taille de la cavité ventriculaire, par réduction de la précharge ou post-charge cardiaque (et donc de la distance entre septum hypertrophié et feuillet mitral antérieur), ou par augmentation de la fréquence cardiaque et/ou de la contractilité (comme après une extrasystole) ; ceci explique le caractère potentiellement délétère de la prise de vasodilatateurs (comme la trinitrine) ou d'inotropes positifs (comme les digitaliques).

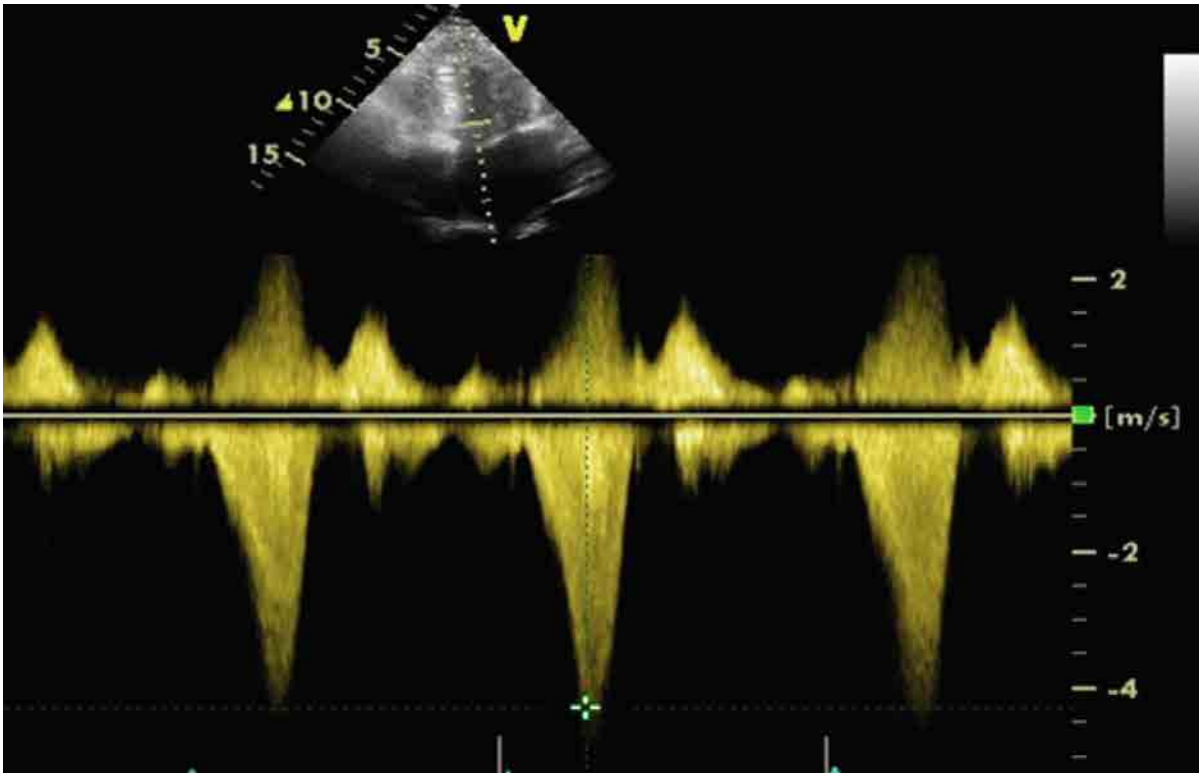


FIG. 8.8 Mesure en doppler continu d'un gradient sous-aortique à 70 mmHg dans une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
Noter l'accélération tardive typique en lame de sabre de l'obstruction sous-aortique.

Selon l'absence ou la présence d'un obstacle (≥ 30 mmHg), on classifie les CMH en trois formes [59] :

- obstructives au repos (un tiers des cas) ;
- non obstructives au repos comme à l'effort (un tiers des cas) ;
- avec obstruction latente (sans gradient de repos mais avec gradient provoqué) (un tiers des cas).

De multiples manœuvres de provocation ont été proposées pour démasquer les gradients latents. La mesure doppler du gradient sous-aortique durant une manœuvre de Valsalva (éventuellement sensibilisée par le passage simultané de la position accroupie à l'orthostatisme) doit être systématique lorsque le gradient de repos est inférieur ou égal à 50 mmHg (valeur à partir de laquelle peuvent être discutées des thérapeutiques invasives). L'échocardiographie doppler durant un effort sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique, avec mesures du gradient à l'effort et en post-effort, est cependant la technique de choix, indispensable si la manœuvre de Valsalva ne déclenche pas d'obstacle supérieur ou égal à 50 mmHg, révélant plus souvent des gradients (et généralement plus importants) que la manœuvre de Valsalva.

Anévrisme de l'apex ventriculaire gauche

Il faut souligner le caractère péjoratif de l'existence d'un anévrisme apical VG (fig. 8.9), présent chez 2 % des patients mais qui fera 10 % d'évènements cardiaques majeurs lors du suivi dont AVC embolique sur thrombus apical et mort subite (4,7 % par *vs* < 1 % en son absence) [60]. Cette forme clinique est souvent associée à la présence d'une obstruction médioventriculaire.

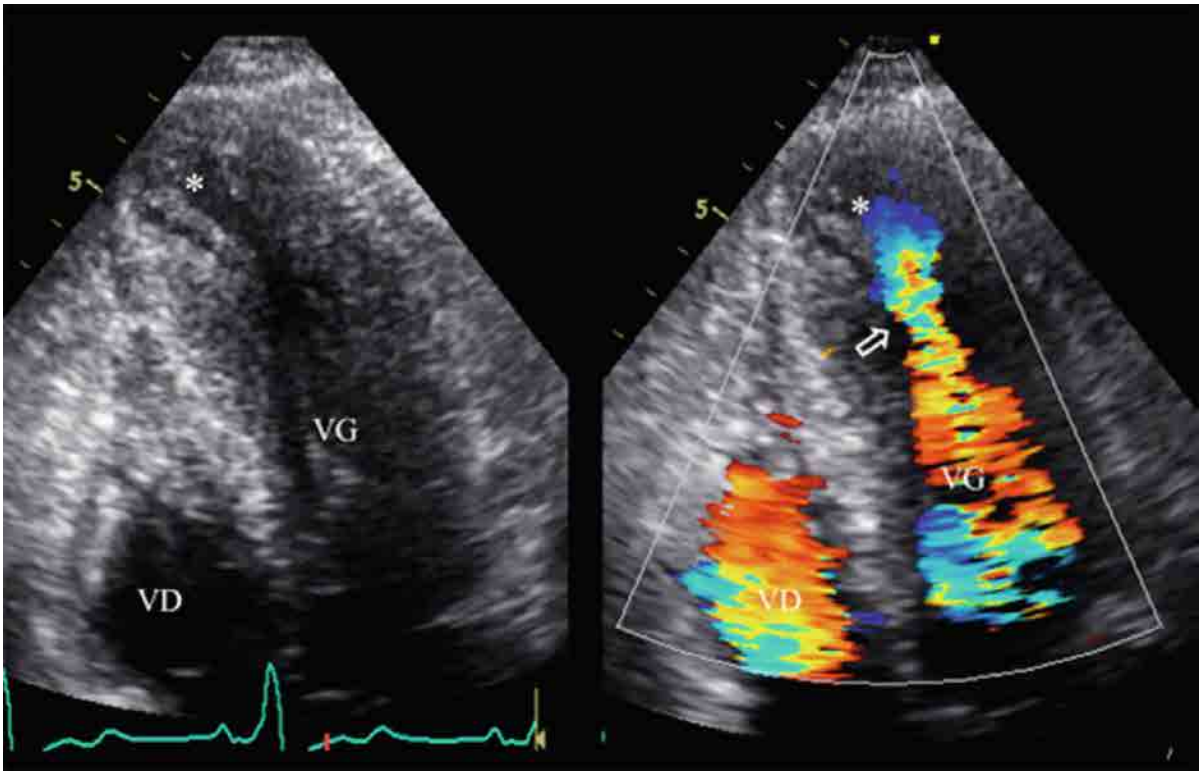


FIG. 8.9 Cardiomyopathie hypertrophique avec anévrisme apical (étoile) bien visible en vue apicale des 4 cavités cardiaques (à gauche).
Noter, en doppler couleurs à droite, l'association avec une hypertrophie ventriculaire gauche et une obstruction systolique médioventriculaire (flèche). VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Arythmies atriales et ventriculaires

Dilatation, élévation de pression intracavitaire et anomalies histologiques atriales font le lit des arythmies atriales. Désorganisation architecturale, foyers de fibrose et infiltration collagène constituent le substrat arythmogène prédisposant à l'instabilité électrique conduisant à la mort subite par tachycardie ventriculaire (TV) et/ou fibrillation ventriculaire. Des facteurs favorisant ces évènements ont été identifiés : poussée ischémique, hypotension systémique, fibrillation atriale ou exercice physique intense.

Inadaptation tensionnelle à l'effort

L'absence d'élévation tensionnelle à l'effort (< 20 mmHg) ou une chute de pression artérielle systolique à l'acmé de l'effort (avec ou sans lipothymie) est notée dans 25 % des cas lors d'un test d'effort et représente un marqueur du risque de mort subite chez les adultes de moins de 50 ans [61]. Elle est due à une réactivité vasculaire anormale d'effort, avec vasodilatation inappropriée des territoires ne participant pas à l'effort et aussi, dans certains cas, à la majoration à l'effort d'un gradient intra-VG.

Symptomatologie

Les symptômes sont inconstants, non spécifiques, souvent modérés (plus de 90 % des patients sont en stade NYHA I ou II), et parfois difficiles à quantifier. Ils sont souvent provoqués et/ou exacerbés, comme l'est l'obstruction intraventriculaire gauche, par l'effort physique, les repas abondants (postprandiaux), l'ingestion d'alcool ou leur association.

Symptômes d'insuffisance cardiaque

Les symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée et asthénie d'effort) sont les plus fréquents. Leur physiopathologie, très hétérogène, influence la prise en charge ; peuvent être en cause, souvent associées,

la présence et l'importance de l'obstruction (et la fuite mitrale associée), la dysfonction diastolique et/ou systolique du ventricule gauche.

Une aggravation marquée des symptômes (classe NYHA III ou IV) est peu fréquente, parfois interrompue de longues périodes de stabilité, et variable d'un jour à l'autre. L'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque congestive est de 0,5 %, plus fréquente en cas de fibrillation atriale chronique.

L'insuffisance cardiaque aiguë est peu fréquente et peut être due à une FA rapide, la survenue d'une TVNS ou une fuite mitrale aiguë par rupture de cordages ou endocardite dans les formes obstructives (< 0,5 % par an).

Palpitations

Elles peuvent témoigner d'une simple extrasystolie, d'épisodes de FA paroxystique ou de TVNS, arythmies les plus fréquentes dans la CMH.

Douleurs thoraciques

La douleur thoracique suggestive d'ischémie myocardique (à coronaires normales à l'angiographie), soit typique d'angine de poitrine, soit atypique, est souvent associée à la dyspnée d'effort. Si l'ischémie peut être mise en évidence par différents examens (la scintigraphie myocardique d'effort est peu fiable), son rôle dans la stratification du risque reste indéterminé, en grande partie parce que l'évaluation de l'ischémie reste difficile.

Syncopes et lipothymies

Leur survenue à l'effort (ou en post-effort) ou précédée de palpitations ou douleur thoracique évoque une origine cardiaque. Le mécanisme des lipothymies ou syncopes n'est pas univoque : elles peuvent être dues à des troubles du rythme ou de la conduction, une hypovolémie, une accentuation du gradient sous-aortique, une hypotension artérielle d'effort, ou aux effets secondaires des médications.

Examen clinique

Il peut être strictement normal. Il est le plus souvent pauvre, confirmant la normalité de la pression artérielle et retrouvant dans un tiers des cas un souffle mésocardiaque éjectionnel, en général d'intensité modérée, mésosystolique, souvent variable, traduisant la présence d'un obstacle dynamique sous-aortique, fréquemment associé à un souffle de régurgitation mitrale. Le souffle augmente classiquement à la manœuvre de Valsalva ou lors du passage de la position accroupie à la position debout.

Examens paracliniques

Électrocardiogramme

Il est anormal chez plus de 95 % des patients, avec fréquemment une HVG ou des troubles de la repolarisation (plus de la moitié des cas) (fig. 8.10), des ondes Q anormales de pseudo-nécrose (un tiers des cas), fines et profondes, souvent prédominantes en inférolatéral (fig. 8.11), mais peut montrer une très grande variété d'anomalies (bloc de branche, FA, etc.). La présence d'ondes T négatives géantes (> 10 mm) en dérivations précordiales évoque une CMH de topographie apicale (fig. 8.12) [56].

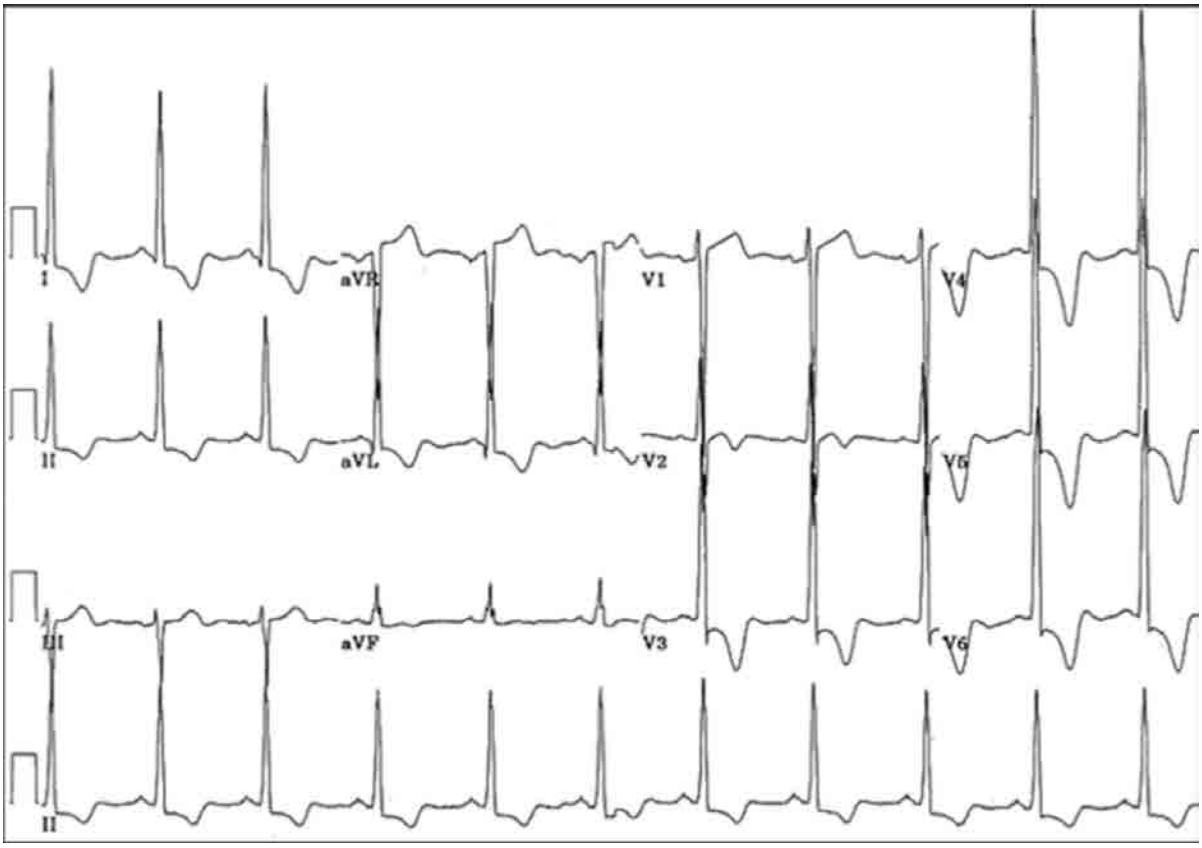


FIG. 8.10 **ECG : aspect typique avec hypertrophie ventriculaire gauche majeure et anomalies secondaires de la repolarisation.**

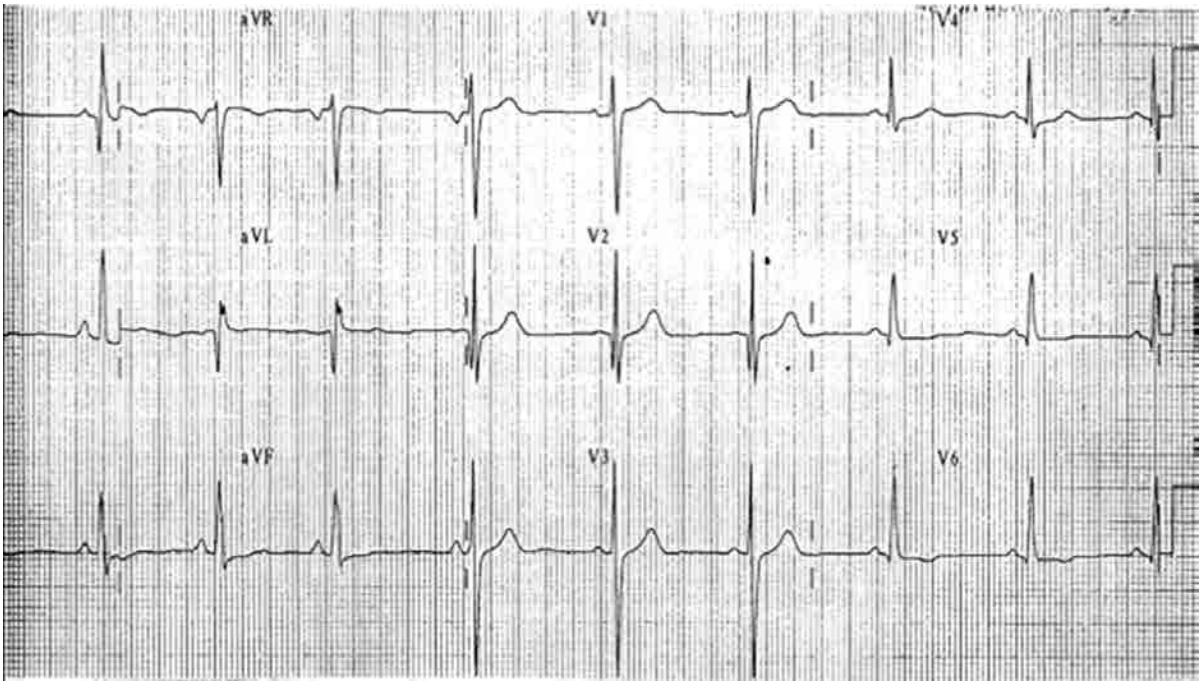


FIG. 8.11 **ECG : ondes Q pathologiques en D1, aVL et V2 de pseudo-nécrose (fines et profondes).**

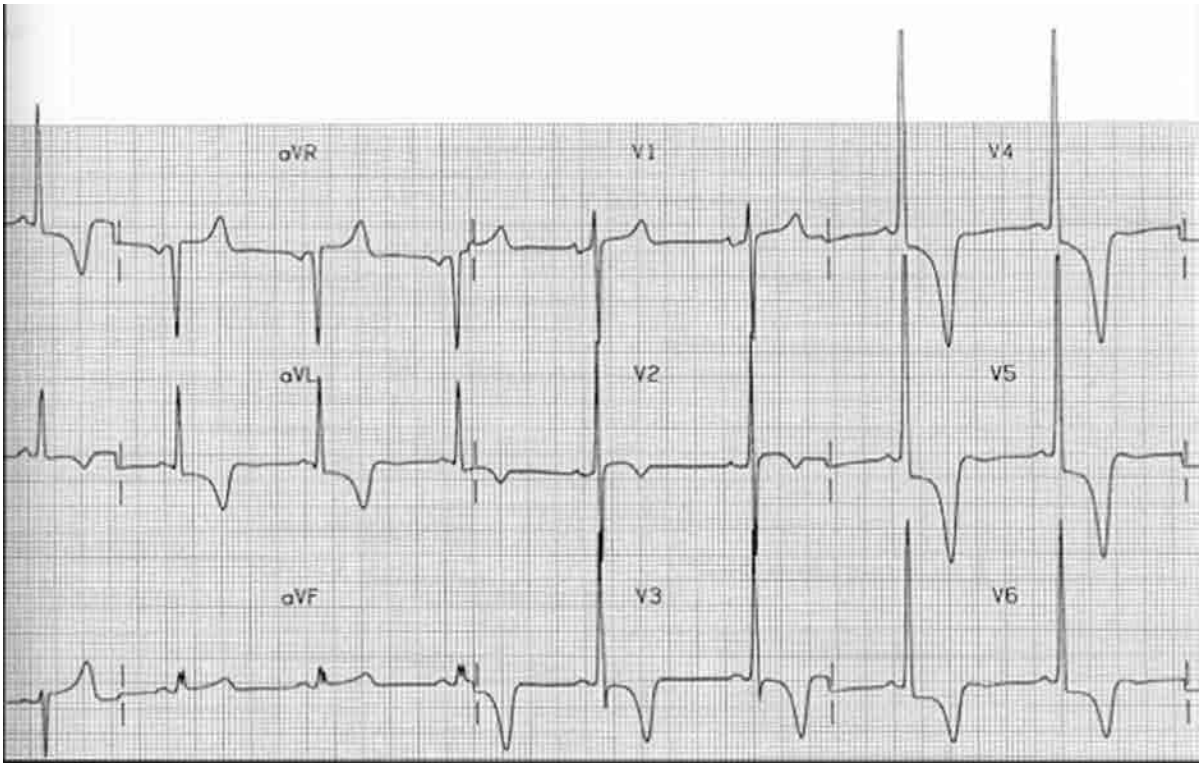


FIG. 8.12 **ECG : ondes T négatives et profondes en antérieur dans une cardiomyopathie hypertrophique apicale.**

L'ECG peut permettre de suspecter la maladie chez les apparentés du 1er degré sans HVG échographique (notamment l'enfant), ou encore pour cibler les athlètes nécessitant une échocardiographie dans le cadre du dépistage systématique en médecine du sport [57].

Radiographie de thorax

Elle est le plus souvent strictement normale, mais peut montrer une augmentation de convexité de l'arc inférieur gauche (HVG) ou une dilatation atriale gauche.

Échocardiographie doppler transthoracique

L'échocardiographie est l'examen clé du diagnostic, reposant sur l'existence d'une HVG avec ventricule gauche de taille normale ou réduite. Dans tous les cas, une épaisseur pariétale VG ≥ 15 mm chez les sujets d'origine caucasienne ou ≥ 20 mm chez les sujets noirs est très en faveur d'une CMH.

La démarche doit être systématique et inclure les évaluations suivantes [55].

Mesure de l'épaisseur maximale de la paroi VG

Tous les segments ventriculaires doivent être examinés en vues bidimensionnelles parasternales petit axe, à la base, au niveau des piliers mitraux et à l'apex, en évitant les mesures TM et la surestimation des épaisseurs par des vues obliques, les données étant ensuite confirmées sur les vues apicales.

Évaluation de la répartition et de l'importance de l'HVG

L'hypertrophie septale asymétrique (ratio d'épaisseur ≥ 1,5) est caractéristique, touchant de manière prédominante la partie antérieure du septum et épargnant souvent totalement la paroi inférieure. Mais l'HVG peut être diffuse, le plus souvent inhomogène ou, dans un tiers des cas, reste modérée et localisée à un seul segment (dont la forme apicale, plus fréquente au Japon) (fig. 8.13). Quelques patients ont une hypertrophie symétrique ou concentrique. La distribution de l'hypertrophie peut être classée en 4 types selon Maron :

- I : septale haute ;
- II : tout le septum ;
- III : septo-antérieure ;
- IV : localisation atypique, ne touchant ni le septum ni la paroi postérieure.

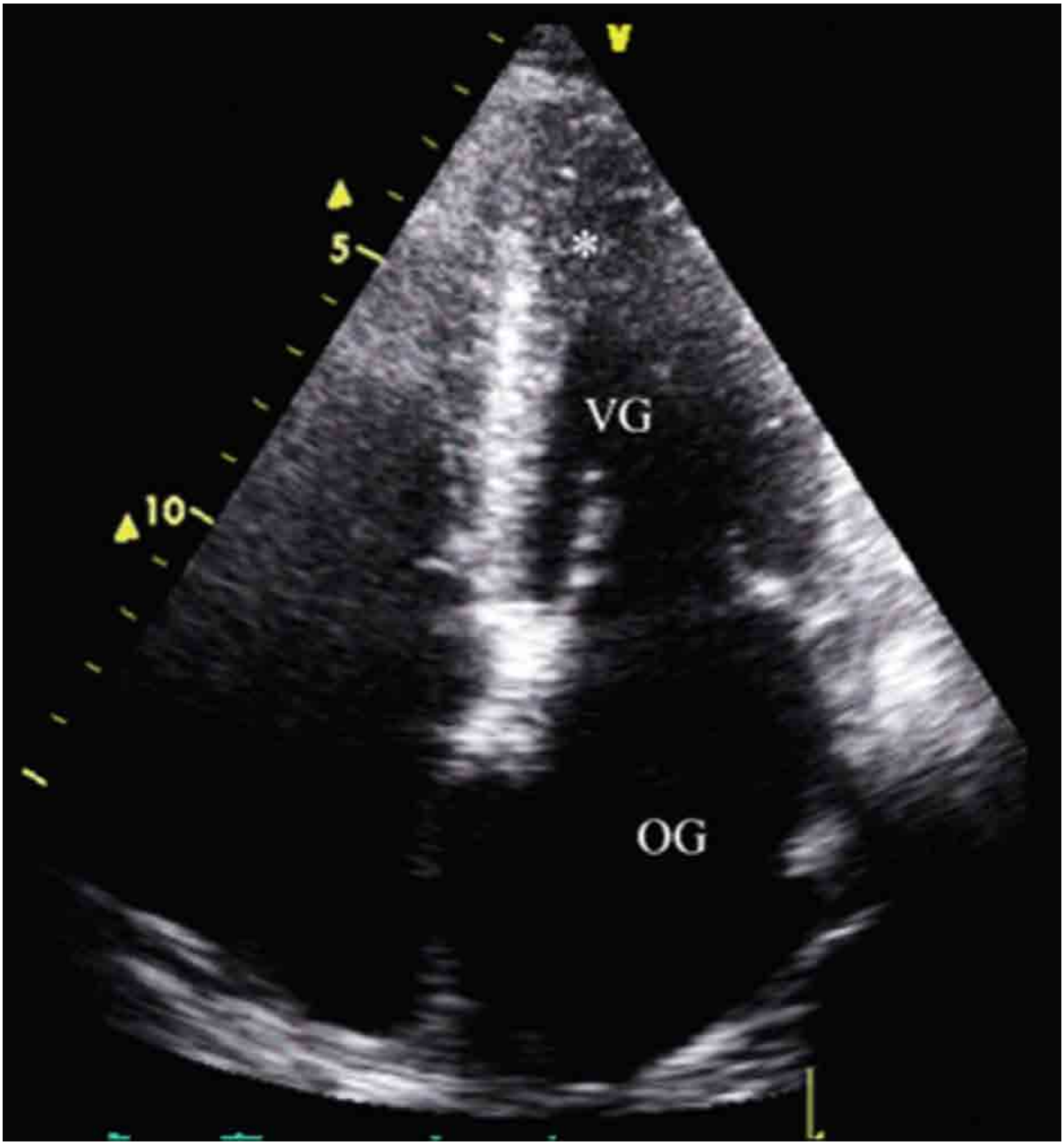


FIG. 8.13 Cardiomyopathie hypertrophique apicale : vue échocardiographique des 4 cavités cardiaques.
Noter l'aspect en as de pique de l'apex (étoile) du ventricule gauche (VG). OG : oreillette gauche.

L'HVG est d'importance très variable, parfois très modérée (13-14 mm), parfois massive, supérieure ou égale à 30 mm (dite alors « maligne ») (fig. 8.14).



FIG. 8.14 Hypertrophie ventriculaire gauche maligne en vues parasternales grand axe (à gauche) et petit axe (à droite) du ventricule gauche.
L'hypertrophie septale est mesurée à 38 mm (flèches).

Recherche d'anomalies mitrales

Il s'agit d'anomalies fonctionnelles (SAM d'un ou des 2 feuillets mitraux, à différencier du SAM de cordages qui peut être physiologique) ou structurelles (élongation des feuillets, insertion anormale de pilier) [58]. La sévérité de la fuite mitrale, en général associée au SAM, est souvent difficile à quantifier sauf en cas d'IM par rupture de cordages ou endocardite.

Localisation et quantification de l'obstacle intra-VG

L'obstruction peut être sous-aortique par SAM (*cf.* fig. 8.5) ou médioventriculaire (*cf.* fig. 8.9), responsable au doppler continu d'un pic de gradient intra-VG (*cf.* fig. 8.8) au repos ou après manœuvre de Valsalva ou effort physique.

Recherche d'anomalies de l'apex VG

Il peut s'agir d'une HVG apicale (*cf.* fig. 8.13), d'un anévrisme de l'apex (*cf.* fig. 8.9), ou d'une simple oblitération apicale systolique (sans importance hémodynamique).

Évaluation de la fonction systolique VG

L'hypocinésie isolée du septum hypertrophié est fréquente ; la mesure de la FEVG par méthode de Simpson biplan est parfois difficile en raison de l'importance de l'HVG ; elle est le plus souvent normale ou supranormale.

Évaluation de la fonction diastolique et de l'élévation des pressions de remplissage VG

On recommande l'étude du flux transmitral, des vélocités au doppler tissulaire (DTI) à l'anneau mitral, du flux veineux pulmonaire, de la dilatation atriale gauche et des pressions pulmonaires.

Évaluation pronostique

Les mesures de l'épaisseur maximale de la paroi VG, du diamètre antéropostérieur atrial gauche et du pic de gradient instantané sous-aortique (au repos ou après une manœuvre de Valsalva) sont des paramètres indispensables au calcul du risque à 5 ans de mort subite selon l'algorithme proposé par l'ESC en 2014 [55].

IRM

L'IRM, en l'absence de contre-indication, doit être envisagée chez tous les patients afin de mieux évaluer l'anatomie cardiaque, l'HVG et la fonction VG, et la présence et l'étendue de la fibrose myocardique grâce

aux clichés de rehaussement tardif (RT) après injection de gadolinium (*cf.* encadré 8.2). Un RT est présent chez 70 % des patients et habituellement absent en cas de HVG physiologique/adaptative du cœur d'athlète. Il est fréquent au niveau septal, aux zones de jonction VG/VD, en général exclusivement dans les zones hypertrophiées, plus ou moins étendu et diffus. Présence et étendue du RT sont associées à la progression vers l'insuffisance cardiaque sévère, la diminution de FEVG, les arythmies ventriculaires et la mort subite [62]. Dans une étude sur une large cohorte, l'incidence de la mort subite est doublée lorsque le RT excède 15 % de la masse VG et chaque augmentation de 10 % de l'étendue du RT augmente de 40% le risque de mort subite ; l'absence de RT est, à l'inverse, rassurante [62]. L'IRM peut aussi avoir un rôle diagnostique majeur. Elle permet dans les cas difficiles un diagnostic positif, notamment chez les patients peu échogènes ou lorsque l'HVG est confinée à quelques segments difficiles à visualiser en échographie (notamment en cas d'HVG antérolatérale ou apicale isolée). Le scanner cardiaque est une alternative à l'IRM en cas de contre-indication (pacemaker, DAI).

Encadré 8.2

Recommandations ESC 2014 pour l'évaluation initiale d'une cardiomyopathie hypertrophique [55]

Arbre généalogique

ECG

Échocardiographie transthoracique

Avec évaluations suivantes :

- obstruction :
  - à l'état de base et éventuellement lors d'une manœuvre de Valsalva en position assise ou semi-assise, voire debout si gradient < 50 mmHg,
  - à l'effort si gradient < 50 mmHg lors des manœuvres précédentes, si le patient est symptomatique ou même en l'absence de symptômes si la présence d'un gradient d'effort peut potentiellement influencer le style de vie ou le traitement médical ;
- FEVG (méthode de Simpson biplan), anormale si < 50 % ;
- fonction diastolique :
  - doppler pulsé transmitral E/A, DTI à l'anneau mitral, doppler pulsé du flux veineux pulmonaire,
  - pression artérielle pulmonaire systolique,
  - taille de l'oreillette gauche.

Holter ECG de 48 heures

IRM cardiaque avec clichés tardifs après injection de gadolinium

- Recommandée en cas de doute diagnostique en échocardiographie
- À réaliser si possible pour une meilleure évaluation de la structure et fonction VG et pour son intérêt pronostique (fibrose myocardique)

Test d'effort

Avec mesure de la VO_2 (ou, en cas d'impossibilité, ECG d'effort sur tapis roulant ou bicyclette) :

- recommandé en cas de symptômes sévères ;
- à envisager dans tous les cas pour évaluer la sévérité et le mécanisme de l'intolérance à l'effort et le profil tensionnel d'effort (une augmentation < 20 mmHg ou une chute > 20 mmHg étant de mauvais pronostic avant 40 ans).

Tests biologiques

- Diagnostic de CMH non sarcomérique : taux et clairance de la créatinine, ALAT/ASAT, CPK, glycémie, électrophorèse et immunoélectrophorèse, des protéines sériques, protéinurie, activité α-galactosidase A chez l'homme > 30 ans
- Exclusion de causes non cardiaques de gêne fonctionnelle : hémoglobine, TSH
- Marqueurs de sévérité : BNP/NT-ProBNP, cTNT US (augmentations associées à un risque plus élevé d'événements incluant insuffisance cardiaque et décès)

Tests génétiques

- Recommandés chez l'adulte avec CMH pour permettre le dépistage génétique chez les collatéraux adultes du 1er degré
- À envisager chez l'enfant ≥ 10 ans si cela influence potentiellement les activités, la prise en charge ou le dépistage clinique

ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; BNP : *Brain Natriurétic Peptide* ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; cTNT US : troponine T cardiaque ultrasensible ; DTI : doppler tissulaire ; ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; NT-proBNP : fragment NT du proBNP ; TSH : *Thyroid Stimulating Hormone* ; VG : ventricule gauche.

Holter ECG

L'enregistrement Holter ECG sur 48 heures doit être systématique. L'existence de TV non soutenues (TVNS), présentes dans 25 % des cas, est le meilleur marqueur de mort subite chez l'adulte, même si, isolément, leur valeur prédictive positive est faible, sauf si elles sont rapides, prolongées, multiples et/ou répétitives. Il précise aussi la présence de troubles du rythme paroxystiques supraventriculaires (jusqu'à 38 % des cas) et la tolérance des médicaments.

Les Holter ECG de longue durée, voire les systèmes implantables, peuvent être nécessaires en cas de symptômes potentiellement dus à des arythmies alors que le Holter ECG de 48 heures est normal.

ECG d'effort

Pratiqué dans des centres experts, il est indispensable pour rechercher une mauvaise adaptation tensionnelle à l'effort, et des troubles du rythme (TVNS d'effort de mauvais pronostic). La présence d'une ischémie myocardique, à coronaires saines ou athéromateuses, parfois par compression (interventriculaire antérieure ou septales), est souvent mieux documentée, en raison des anomalies de la repolarisation de base, par une scintigraphie myocardique d'effort.

Consommation d'oxygène à l'effort

Le pic de VO_2 à l'effort permet de chiffrer objectivement la gêne fonctionnelle. Il peut être normal. L'évaluation à l'effort fait partie de l'évaluation systématique initiale de ces patients. La discordance entre une gêne fonctionnelle marquée et un pic de VO_2 peu altéré est parfois notée.

Examens biologiques

Certains doivent être systématiques lors du bilan initial, notamment pour éliminer des causes rares d'HVG apparemment inexpliquée (encadré 8.2) [55].

Autres

L'échocardiographie par voie transœsophagienne est indiquée pour éliminer certains diagnostics différentiels (membrane sous-aortique notamment), ou confirmer la présence d'anomalies structurelles mitrales et/ou une fuite mitrale importante.

L'intérêt des études électrophysiologiques, couplées à la stimulation ventriculaire programmée, et la signification des arythmies induites lors de ces explorations restent indéterminés, mais la non-spécificité des TV polymorphes rapides ou des fibrillations ventriculaires induites doit être soulignée.

L'angiographie coronaire, par cathétérisme cardiaque ou scanner, n'est souhaitable qu'en cas de facteurs de risque cardiovasculaire multiples, d'angor, ou avant procédure invasive (alcoolisation septale, chirurgie).

Pronostic

L'évolution clinique est très variable mais la grande majorité des patients reste stable pendant de longues années et l'espérance de vie globale d'une population non sélectionnée de malades n'est pas inférieure à celle d'une population normale. Les modalités de décès dus à la maladie sont la mort subite, l'aggravation progressive des symptômes d'insuffisance cardiaque à FEVG conservée ou altérée, et l'accident vasculaire cérébral embolique (sur fibrillation atriale ou anévrisme apical), avec des fréquences inférieures à 1 % par an pour chacune. Il faut en outre souligner la possibilité rare mais réelle d'endocardite d'Osler, notamment dans les formes obstructives (mitrale ou septale au niveau du SAM, aortique) et d'infarctus du myocarde (apicaux, à coronaires saines).

Les traitements modernes, dont le défibrillateur cardiaque implantable et la transplantation cardiaque, ont cependant abaissé ces taux de complications létales, la mortalité étant passée de 1,5 à 0,5 % par an dans les cohortes les plus récentes des centres experts [62]. Les complications potentiellement fatales restent deux fois plus fréquentes chez les sujets jeunes (< 30 ans), essentiellement par mort subite, tandis qu'après 60 ans, il est rare de mourir de la maladie (< 10 %) [63-65]. Dans une cohorte d'un millier de patients suivis environ en moyenne 9 ans, 46 % ne présenteront aucune complication, 43 % présenteront des signes d'insuffisance cardiaque (très rarement en l'absence d'obstruction spontanée ou provoquée) et 17 % présenteront une fibrillation atriale, tandis que 6 % décéderont subitement ; une évolution conjointe vers l'une et l'autre de ces voies est assez rare (10 % des cas) [66].

Mort subite

La CMH est l'une des causes les plus fréquentes de mort subite chez les sujets jeunes, dont l'athlète de compétition, alors souvent révélatrice de la maladie chez des patients peu ou pas symptomatiques par ailleurs. Elle est particulièrement difficile à prédire, notée dans les études historiques menées dans des centres de référence tertiaire chez le sujet jeune avec une incidence annuelle de 3-6 %, tandis que les publications plus récentes rapportent une incidence annuelle inférieure à 1 % dans la population générale des patients de tous âges atteints de CMH [63-66].

La mort subite survient le plus souvent durant un exercice modéré ou lors d'activités sédentaires, mais elle peut aussi survenir au cours ou décours immédiat d'un exercice physique intense ou d'une activité sportive de compétition (40 % des cas).

Les facteurs de risque de mort subite proposés dans la littérature sont rapportés dans l'encadré 8.3. Le calcul du score ESC 2014 de risque de mort subite à 5 ans est utile à la décision d'implantation de défibrillateur.

Encadré 8.3

Facteurs de risque de mort subite identifiés dans la cardiomyopathie hypertrophique [55, 67]

Prévention secondaire

DAI indiqué formellement si :

- arrêt cardiaque récupéré

et/ou

- TV soutenues (≥ 120/min, ≥ 30 s)

Prévention primaire

DAI indiqué en présence d'au moins 2 critères majeurs/importants ou si score ESC ≥ 6 % ; DAI envisagé en présence d'un seul critère majeur/important, surtout si associé à un (des) critère(s) mineur(s), ou si score ESC entre 4-6 %.

Critères majeurs

- Antécédent de mort subite familiale avant 40 ans ou due à une CMH chez un apparenté du 1er degré
- Syncope inexpliquée (valeur majorée si < 6 mois)
- TVNS au Holter ECG de 48 heures
- Inadaptation tensionnelle à l'effort (élévation < 25 mmHg ou chute > 10 mmHg)
- HVG ≥ 30 mm

Critères importants

- RT étendu en IRM gadolinium (≥ 15 % de la masse VG)
- FEVG ≤ 50 %
- Anévrisme apical

Critères mineurs

- Jeune âge
- Obstruction sous-aortique basale (≥ 30 mmHg)
- Obstruction marquée
- Obstacle médioventriculaire gauche
- Mutation morbide troponine T cardiaque
- Mutations morbides multiples
- Coronaropathie sténosante athéromateuse
- Pont myocardique sur l'interventriculaire antérieure (chez le sujet jeune)
- Hypertrophie ventriculaire droite
- Dilatation atriale gauche marquée
- Pratique d'un sport de compétition ou d'un sport à risque

Patients à faible risque (DAI non indiqué) si score ESC < 4 % ou présence de tous les critères suivants :

- classe fonctionnelle NYHA I/II ;
- pas d'histoire familiale de mort subite avant 40 ans ou due à une CMH ;
- pas de syncope liée à la maladie ;
- pas de TVNS ;
- forme non obstructive ;
- oreillette gauche < 45 mm ;
- profil tensionnel normal à l'effort ;
- HVG < 20 mm, FEVG non altérée, absence d'anévrisme apical ;
- pas de RT en IRM gadolinium ;
- porteur sain dépisté à l'occasion d'une enquête génétique familiale.

DAI : défibrillateur automatique implantable ; ESC : *European Society of Cardiology* ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; NYHA : *New York Heart Association* ; RT : rehaussement tardif ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue.

Accident vasculaire cérébral

Si la FA n'est pas un facteur déterminant de la mort subite et si elle est bien tolérée dans un tiers des cas, la survenue d'une FA peut exacerber les symptômes d'insuffisance cardiaque. Elle est surtout potentiellement

cause d'accidents vasculaires cérébraux emboliques, pouvant aboutir au décès ou au handicap, notamment chez le sujet âgé (incidence annuelle de 1 % en cas de FA non anticoagulée, prévalence de 6 %, plus élevée chez le sujet âgé). En cas de FA, la prévalence et l'incidence annuelle des évènements emboliques (AVC, embolie périphérique) atteint 27,1 et 3,8 %, respectivement [68, 69]. Les conséquences d'un AVC peuvent être dévastatrices, en particulier en cas de FA survenue avant l'âge de 50 ans.

La dilatation atriale gauche étant un facteur prédictif fort d'AVC en cas de CMH, les patients en rythme sinusal avec diamètre atrial gauche échographique supérieur ou égal à 45 mm devraient avoir des évaluations Holter ECG tous les 6-12 mois pour dépister des épisodes de FA paroxystique [55].

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque de la CMH est singulière puisque touchant des jeunes adultes dans la moitié des cas, avec FEVG préservée le plus souvent, signes congestifs généralement absents, hospitalisations rares pour poussées d'insuffisance cardiaque nécessitant la mise sous diurétique, mortalité liée à l'insuffisance cardiaque faible. Elle est, de plus, potentiellement réversible puisqu'elle est au moins en partie liée, chez la majorité (90 %) des patients symptomatiques, à une obstruction de repos et/ou d'effort qui est susceptible de bénéficier des traitements spécifiques de l'obstruction.

À 10 ans, près de 40 % des patients avec CMH obstructive progressent vers l'insuffisance cardiaque sévère [70, 71] ; cette évolution est moins fréquente en cas d'obstruction d'effort uniquement et plus rare dans les formes non obstructives, avec des incidences annuelles de 7,4, 3,2 et 1,6 % respectivement. L'évolution vers les stades NYHA III/IV est aussi plus fréquente avec l'importance de l'obstruction et la présence d'un anévrisme apical ventriculaire gauche ou d'une fibrillation atriale, surtout chez l'adulte avant 50 ans.

L'insuffisance cardiaque est rarement due à une altération de la FEVG avec FA et dilatation atriale gauche, amincissement pariétal, régression ou disparition de l'obstruction, et altération progressive de la FEVG. La mortalité est alors élevée (34 % à 3 ans), notamment par mort subite (10 % par an) [72]. L'étendue du rehaussement tardif en IRM gadolinium prédit l'évolution vers ces formes et est corrélée à l'altération de la FEVG [62].

Enquête familiale

Après information du sujet atteint sur la nature familiale de l'affection et sa transmission, une enquête familiale rigoureuse doit être faite (avec recensement d'évènements tels que mort subite, insuffisance cardiaque inexpliquée, transplantation cardiaque, implantation de pacemaker ou défibrillateur, atteinte rénale ou neuromusculaire, qui pourraient orienter vers une cause non sarcomérique), avec établissement d'un arbre généalogique.

Le dépistage de la maladie chez les apparentés du 1er degré doit être systématique et inclut interrogatoire, examen clinique, échocardiographie et ECG. La génétique, proposée dès l'âge de 10 ans, peut permettre un diagnostic préclinique en l'absence d'HVG échographique ou ECG, un test négatif ne permettant cependant pas de conclure. Des anomalies morphologiques peuvent précéder l'apparition de l'HVG et être observées chez les apparentés porteurs de la mutation, telles qu'anomalies doppler tissulaire ou diminution du *strain* global longitudinal, SAM incomplet, élongation des feuillets mitraux, piliers anormaux, cryptes au sein du myocarde VG en IRM, particulièrement évocatrices en présence d'anomalies ECG [56, 57]. Ces anomalies peuvent précéder l'apparition de l'HVG et ont été proposées pour le diagnostic précoce de la maladie.

Si le test génétique n'est pas possible chez les apparentés ou si la mutation morbide est inconnue, ECG et échocardiographie doivent être répétés chez les apparentés du 1er degré tous les 6-12 mois en cas de présence d'anomalies et, si ECG et échocardiographie sont normaux, tous les 1-2 ans entre 10-20 ans, et tous les 2-5 ans chez l'adulte.

La communication de l'information (porteur ou pas de la mutation morbide) à un sujet apparemment sain ne doit se faire qu'après accord éclairé, dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire associant cardiologue, généticien, psychologue, et à la demande réitérée du sujet atteint (ou de sa famille en cas de mineur).

Populations particulières

Enfants

Le diagnostic chez l'enfant repose sur la découverte d'une épaisseur pariétale ventriculaire gauche excédant d'au moins 2 déviations standards la moyenne prédite pour l'âge et la surface corporelle (Z-score ≥ 2) [55].

Cependant, chez l'enfant, l'HVG échocardiographique est souvent absente et l'ECG est un marqueur plus sensible que l'HVG [57].

Sujets âgés

La CMH est parfois très difficile à différencier de la cardiopathie hypertrophique hypertensive du sujet âgé [73]. Cette dernière associe souvent à des degrés variables HVG asymétrique et modérée du septum basal, angulation septo-aortique marquée, calcifications annulaires mitrales marquées, SAM et obstacle sous-aortique spontané ou provoqué. Mais elles peuvent refléter la présence d'une hypertension artérielle et d'une réelle CMH.

Hypertendus

Une HVG due à l'HTA plutôt qu'à une mutation sarcomérique est suggérée par un ECG normal ou une augmentation des voltages des QRS sans anomalie de repolarisation, la régression de l'HVG sur 6-12 mois avec le contrôle strict de la pression artérielle systolique, l'absence d'antécédent familial de CMH, d'hypertrophie du ventricule droit et de rehaussement tardif en IRM aux zones de jonction ventricules droit et gauche ou au sein des segments ventriculaires les plus hypertrophiés, et/ou l'absence d'anomalies sévères de la fonction diastolique ou du *strain* myocardique [74].

Sportifs de haut niveau

Chez l'athlète de haut niveau (≥ 10 heures de sport/semaine), une augmentation modérée de l'épaisseur pariétale ventriculaire gauche (entre 13 et 15 mm) est fréquente et pose le problème du diagnostic différentiel entre HVG physiologique (cœur d'athlète) et CMH, d'autant que cette dernière est la première cause de décès du sportif jeune de haut niveau, survenant souvent en l'absence de symptômes prémonitoires. Plusieurs caractéristiques sont en faveur du diagnostic de CMH en cas d'épaisseur pariétale entre 12-15 mm (encadré 8.4) [75].

Encadré 8.4

Paramètres en faveur du diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique chez l'athlète avec hypertrophie ventriculaire gauche entre 13-16 mm

- Antécédent familial de CMH ou mort subite cardiaque
- Sexe féminin
- Anomalies ECG majeures : ST sous-décalé/ondes T négatives en inférolatéral, ondes Q pathologiques/larges/profondes
- Hypertrophie ventriculaire gauche disproportionnée par rapport au degré d'entraînement et/ou segmentaire ou asymétrique (≥ 2 mm)
- Cavité ventriculaire gauche de taille normale (< 54 mm) ou diminuée (< 45 mm)
- Aspect en faux de la cavité ventriculaire gauche
- Hypertrophie ventriculaire gauche inchangée après sevrage de l'entraînement ≥ 3 mois
- Hypertrophie ventriculaire droite
- Obstruction sous-aortique/mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (au repos ou à l'effort)
- Dilatation atriale gauche disproportionnée
- Anomalies de relaxation/remplissage ventriculaire gauche (E' < 8 cm/s et/ou E/A < 1)
- *Strain* global longitudinal < -15 %
- TVNS au Holter ECG
- Présence de rehaussement tardif en IRM gadolinium

- Augmentation du BNP plasmatique et/ou de la troponine
- Inadaptation tensionnelle à l'effort
- Présence d'une mutation morbide sarcomérique

BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue.

D'après [75].

Chez l'adolescent sportif (14-18 ans), les seuils physiologiques des épaisseurs pariétales échographiques sont des 12 mm chez l'homme et 11 mm chez la femme. Seulement 0,5 % des adolescents (tous de sexe masculin) présente des chiffres supérieurs (13-14 mm), mais jamais en cas de ventricule dilaté (> 48 mm) ou d'anomalies de remplissage au doppler transmitral (E/A > 1).

De manière générale, les anomalies ECG sont souvent difficiles à interpréter dans ce contexte et des troubles du rythme ventriculaire sont possibles chez l'athlète. La régression de l'HVG (de 2-5 mm) avec l'arrêt prolongé (souvent difficile à obtenir) de l'entraînement (≥ 3 mois) est rassurante.

Stratégies thérapeutiques

Des recommandations pour la prise en charge des CMH ont été proposées par l'*American Heart Association*, l'*American College of Cardiology* et en 2014, l'ESC, avalisées par la Société française de cardiologie [55]. En l'absence de larges études randomisées, ces recommandations reposent essentiellement sur des études observationnelles et des consensus d'experts, la prise en charge restant controversée.

La stratégie thérapeutique repose lors de l'évaluation initiale sur l'établissement d'un arbre généalogique, l'évaluation de la gêne fonctionnelle et du risque de mort subite, une échocardiographie de repos et au Valsalva et éventuellement d'effort, un Holter ECG de 48 heures, un test d'effort de préférence avec VO_2, si possible une IRM avec injection de gadolinium et des tests sanguins (*cf.* encadré 8.2) [55]. Les modalités thérapeutiques dépendent essentiellement des caractéristiques du patient (antécédents familiaux, âge, symptômes, risque de mort subite), de la présence d'un obstacle sous-aortique significatif, et des contre-indications et de la réponse aux médicaments.

Il faut d'emblée évaluer séparément la prise en charge des symptômes (ou de la gêne fonctionnelle) et celle du risque de mort subite. Ce qui signifie aussi que, en l'absence de symptômes et de facteurs de risque de mort subite, l'abstention thérapeutique peut être justifiée.

Dans tous les cas, les conseils de mode de vie doivent être systématiques : suppression des efforts violents et des sports de compétition ou à haut risque (plongée), prévention anti-oslérienne en cas d'obstruction sous-aortique (bien que son caractère systématique soit discuté depuis les recommandations récentes sur la prévention de l'endocardite) et, dans les formes obstructives, éviction des digitaliques, diurétiques, trinitrine ou vasodilatateurs, sildénafil et apparentés. Les activités sportives récréationnelles doivent être maintenues en l'absence de signe pronostique péjoratif.

L'évaluation initiale par un centre expert de la maladie disposant d'une équipe multidisciplinaire de prise en charge est recommandée [55].

Symptômes d'insuffisance cardiaque

Formes obstructives

L'insuffisance cardiaque, essentiellement la dyspnée d'effort, symptôme le plus fréquent, est potentiellement réversible avec les traitements de l'obstruction, médicaux (bêtabloquant, vérapamil, disopyramide) ou invasifs (alcoolisation, myectomie septale).

L'objectif est de diminuer ou abolir le gradient sous-aortique de repos et surtout d'effort. Le traitement médical est suffisant dans la grande majorité des cas pour diminuer l'obstruction et améliorer les symptômes qui lui sont liés, les thérapeutiques invasives (alcoolisation ou chirurgie) étant réservées aux patients (< 5 % des cas) avec obstruction sous-aortique de repos et/ou provoquée supérieure à 50 mmHg en dépit d'un traitement médical optimal chez les patients très symptomatiques (NYHA III/IV ou avec syncopes/lipothymies d'effort récidivantes) [55].

Traitement médical

Il est habituel d'initier le traitement par une thérapeutique inotrope négative, bêtabloquant à forte dose (2 à 3 fois les doses utilisées dans l'HTA), surtout en cas d'obstacle sous-aortique. L'amélioration fonctionnelle, dose-dépendante, survient chez 30-50 % des patients. La diminution du gradient de repos est inconstante et incomplète, mais les gradients provoqués sont souvent décapités. Le vérapamil (240-480 mg/j) est institué si les bêtabloquants sont contre-indiqués, mal tolérés ou inopérants, sous surveillance étroite et après s'être assuré, dans les formes obstructives, que les pressions de remplissage du ventricule gauche ne sont pas trop élevées et qu'il n'existe pas de trouble conductif. Sur le plan fonctionnel, le vérapamil améliore 50 % des malades, avec le risque de dysfonction sinusale, bloc atrioventriculaire, hypotension artérielle, œdème pulmonaire. Le disopyramide (400-800 mg/j), qui réduit les gradients de repos, peut être institué dans les formes obstructives en 2^{e} intention, hors contre-indication (glaucome, adénome prostatique) en association avec l'une ou l'autre drogue, si celle-ci s'avère inefficace, avec amélioration des symptômes dans deux tiers des cas et réduction du gradient de 50 % en moyenne.

Alcoolisation septale

Elle se discute en cas d'HVG septale sous aortique supérieure à 17 mm, en l'absence d'anomalies structurelles mitrales importantes. La procédure repose sur l'injection lente d'éthanol (1-4 mL) dans la première artère septale après cathétérisme coronaire sélectif, créant ainsi un infarctus septal (avec akinésie et réduction d'épaisseur pariétale, d'où élargissement de la chambre de chasse et diminution du SAM et du gradient), après vérification préalable par échographie de contraste du siège et de l'étendue de la zone ciblée (dans 20 % des cas, la procédure ne peut être efficace). Les réductions de gradient après alcoolisation (fig. 8.15) sont similaires ou peu inférieures à celles rapportées après myectomie chirurgicale, comme l'est l'amélioration des symptômes et de la capacité d'effort. La morbidité et la mortalité de la procédure sont similaires à celle de la chirurgie avec des complications incluant bloc atrioventriculaire de haut degré nécessitant la pose de pacemaker (< 10 % des cas), fibrillation ventriculaire, insuffisance mitrale ou perforation septale. La technique semble sûre à long terme, alors que l'on avait craint que la création d'un infarctus soit délétère, puisque substrat électriquement instable source potentielle de tachyarythmies ventriculaires par réentrée chez des patients déjà à risque d'arythmies ventriculaires [76].

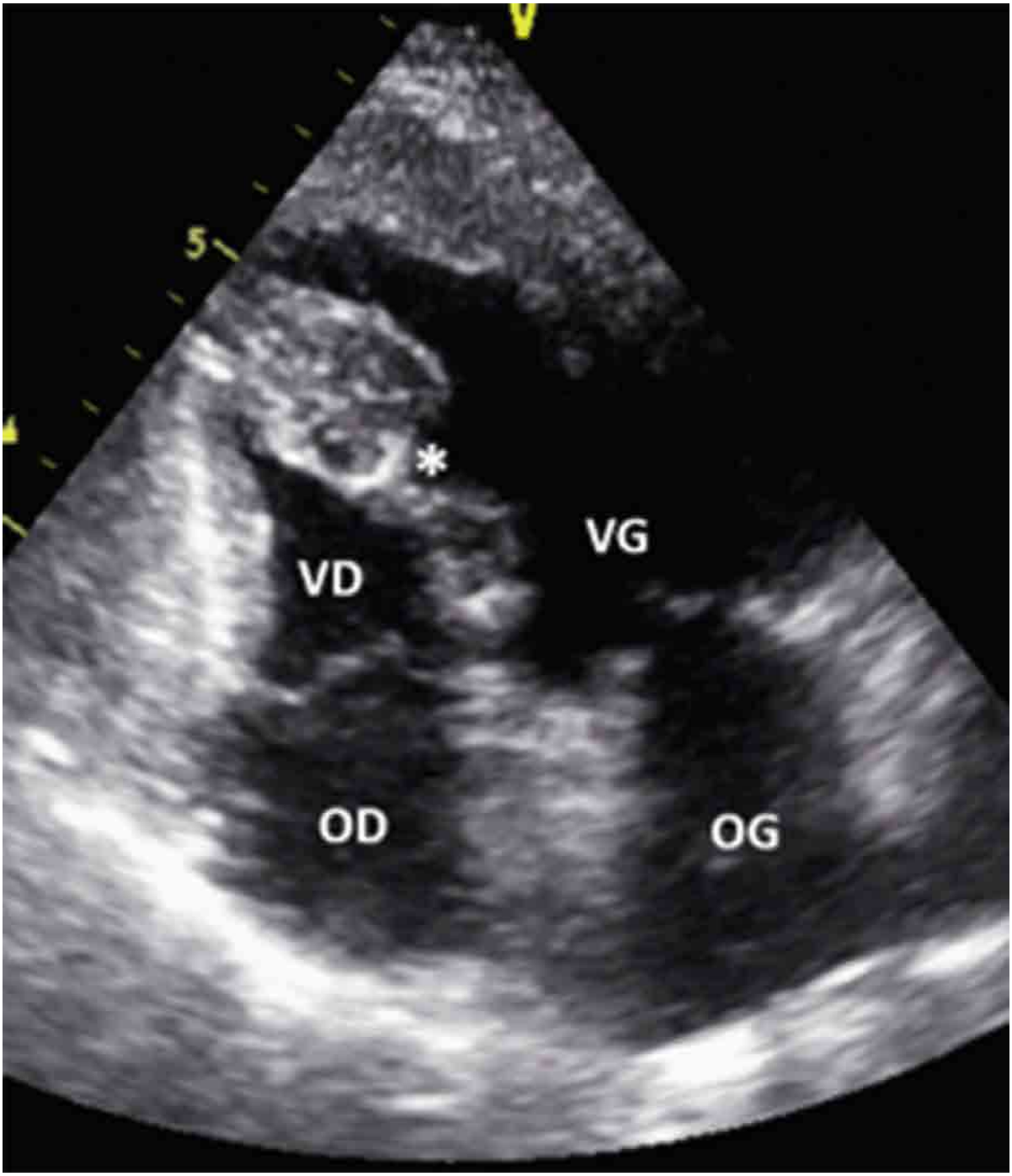


FIG. 8.15 Cardiomyopathie hypertrophique obstructive après alcoolisation septale : vue échographique apicale des 4 cavités cardiaques.
Noter l'encoche septale (étoile) après la procédure. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Myectomie chirurgicale

Bien que supplantée depuis plusieurs années par l'alcoolisation septale, la chirurgie septale (myectomie) de reste le standard de référence du traitement invasif de la maladie, préférée notamment en cas de d'anomalies structurelles mitrales nécessitant un geste de réparation. La chirurgie, lorsqu'elle est effectuée dans des centres expérimentés et en l'absence de tare viscérale, a une mortalité opératoire basse (2-5 %, < 1 % dans les centres expérimentés) et entraîne une amélioration, persistante à long terme, des symptômes et de la capacité d'effort : l'abolition du gradient est la règle avec plus de 90 % de patients en classe NYHA I-II [76].

Pacemaker

Dans les formes obstructives (≥ 50 mmHg), si le patient reste très symptomatique malgré un essai loyal de médicaments, des études ont suggéré que la stimulation ventriculaire séquentielle double chambre avec délai AV long (pour préserver la systole atriale responsable d'au moins 30 % du débit cardiaque en cas de ventricule peu compliant) peut être proposée pour améliorer les symptômes (deux tiers des cas) et réduire le gradient sous-aortique [77]. Cependant, quelques études randomisées en cross-over ont souligné que cette amélioration subjective ne s'accompagnait pas ou peu d'une amélioration objective de la capacité d'effort et pouvait être expliquée par un effet placebo. La procédure peut nécessiter un réglage minutieux du stimulateur basé sur l'étude doppler du flux transmitral et permettant l'obtention du meilleur remplissage ventriculaire. Elle peut être préférée, notamment chez les patients avec dysfonction sinusale ou troubles de la conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire, en raison de sa simplicité, de sa faible morbidité, de son accessibilité, et parce qu'elle permet de mieux manier les drogues bradycardisantes et n'empêche pas une procédure ultérieure plus invasive.

Formes non obstructives

En l'absence d'obstruction, lorsque la FEVG n'est pas altérée (cas le plus fréquent), l'amendement peut être obtenu par amélioration du remplissage ventriculaire (ralentissement du rythme cardiaque, amélioration de la relaxation myocardique), grâce aux bêtabloquants ou au vérapamil. Lorsque la FEVG est altérée (< 50 %), le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque systolique.

Dans certains cas exceptionnels, la transplantation cardiaque doit être considérée chez les patients avec formes non obstructives, du sujet jeune, très symptomatiques (NYHA III-IV) en dépit du traitement médical maximal même lorsque la FEVG n'est pas altérée ; cela a été le cas (transplantation faite ou en attente) chez 46 patients (2,2 %) non obstructifs (20 à FEVG normale, certains avec VO_2 non effondrée) parmi 2 100 patients d'une cohorte récente [78].

Autres symptômes

- En cas d'angor d'effort, en l'absence de sténose des gros troncs coronaires, le traitement médical est identique à celui de la dyspnée d'effort des formes obstructives.
- En cas de palpitations, le traitement est celui de la cause.
- En cas de lipothymies ou syncopes, le traitement est celui du mécanisme causal s'il est connu et traitable.

Fibrillation atriale

Les accès de fibrillation atriale paroxystique peuvent entraîner une décompensation clinique aiguë requérant une cardioversion électrique ou pharmacologique rapide. L'amiodarone est le traitement de choix pour prévenir les récidives, tandis que les résultats de l'ablation sont moins bons qu'en l'absence de cardiopathie.

En cas d'arythmie chronique, les bêtabloquants ou le vérapamil sont efficaces pour ralentir la cadence ventriculaire mais, dans certains cas, une ablation du nœud atrioventriculaire avec mise en place d'un pacemaker est nécessaire.

Les anticoagulants sont indiqués dès le premier accès de fibrillation atriale, même paroxystique. Le traitement par AVK au long cours est conseillé (quel que soit le score CHA_2DS_2-VASc). En cas d'impossibilité ou d'équilibre imparfait des INR, les AOD sont une alternative [55, 79].

Mort subite

Hors défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI), aucun traitement médical, électrique ou chirurgical n'a démontré de manière irréfutable une diminution de l'incidence de la mortalité subite. Le DAI ne se discute pas en prévention secondaire, après une mort subite récupérée ou des TV soutenues. En prévention primaire, l'indication doit prendre en compte le profil clinique, l'âge, le facteur de risque identifié, et le niveau de risque acceptable pour le patient et sa famille, comme que le contexte socioculturel du patient et économique en général.

De nombreux facteurs de risque de mort subite ont été identifiés, certains dits « majeurs », d'autres dits « mineurs » (*cf.* encadré 8.3), mais la valeur prédictive individuelle de chaque facteur est faible (de l'ordre de 20 %), alors que l'absence de tout facteur de risque rend l'événement peu probable.

En 2003, les recommandations ACC/ESC reposaient uniquement sur ces facteurs de risque majeurs : pas de DAI en leur absence, DAI en présence d'au moins 2 facteurs de risque, et discussion de DAI si un seul facteur de risque [67].

En 2011, les recommandations ACC/AHA [67] introduisaient la notion de critères mineurs en cas de présence d'un seul facteur de risque majeur :

- DAI raisonnable si syncope inexpliquée ou HVG maligne ou antécédent familial de mort subite ;
- DAI plus incertain en cas de TVNS ou inadaptation tensionnelle à l'effort, sauf en cas d'association à un critère mineur.

Dans une large cohorte multicentrique américaine dans laquelle l'implantation de DAI repose sur ces recommandations, le DAI a permis de restaurer le rythme sinusal après choc pour tachyarythmie ventriculaire chez 25 % des patients sur une période de 3 ans ; un choc approprié a été délivré avec une fréquence de 11 % par an en prévention secondaire et 5 % par an en prévention primaire, habituellement chez des patients peu ou pas symptomatiques. Les patients choqués sont plus jeunes (en moyenne 40 ans) et le DAI reste souvent inutilisé pendant des périodes longues (jusqu'à 9 ans), soulignant le caractère peu prédictif de la mort subite [80].

Calcul du risque de mort subite à 5 ans

En 2014, l'ESC a proposé, en prévention primaire de la mort subite, l'utilisation d'un algorithme (validé sur une cohorte de près de 3 000 patients) de calcul du risque à 5 ans de survenue d'une mort subite, prenant en compte [55] : âge (ans), HVG maximale (mm), pic d'obstruction sous-aortique (mmHg) spontané ou au Valsalva, diamètre antéropostérieur atrial gauche (mm), antécédent de syncope inexpliquée (0/1), antécédent familial de mort subite < 40 ans ou à tout âge si rapportée à une CMH (0/1), présence de tachycardies ventriculaires non soutenues au Holter ECG de 48 heures (0/1).

- Lorsque le score est < 4 %, le risque est considéré comme faible. Le DAI peut éventuellement être envisagé en présence d'autres signes cliniques d'importance pronostique tels que la présence d'un anévrisme apical, de TVNS répétitives et/ou prolongées et/ou rapides et/ou d'effort, de rehaussement tardif étendu en IRM (> 15 % de la masse VG).
- Entre 4-6 %, il est intermédiaire (et l'implantation d'un DAI peut être discutée).
- Un score ≥ 6 % traduit un risque élevé et un DAI est formellement indiqué.

Le calcul du risque est possible en ligne sur le site de l'ESC (http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html).

Dans une large population adulte de CMH, le score moyen est de 3,7 % chez les patients ne faisant pas de mort subite contre 7,3 % chez ceux avec mort subite. Un score supérieur ou égal à 4 % identifie 71 % des patients qui vont faire une mort subite à 5 ans, au prix de l'implantation de 30 % des patients qui ne mourront pas subitement. L'implantation de DAI chez les patients à score supérieur ou égal à 4 % permet de sauver 1 vie à 5 ans pour 16 DAI implantés ; ceci est à comparer aux indications de DAI dans les cardiopathies ischémiques à FEVG altérée, puisque dans l'étude SCD-HF, l'implantation prophylactique permet, de manière similaire, de sauver 1 vie pour 14 DAI implantés [81].

Certaines limitations sont à souligner :

- l'algorithme n'est valide qu'en cas de CMH sarcomérique ;
- il est probable qu'il ne faille pas prendre en compte l'existence d'une syncope de plus de 2 ans d'ancienneté et, qu'inversement, une syncope récente (< 6 mois) ait le plus de valeur pronostique [82] ;
- le score n'est pas validé en cas d'obstruction médioventriculaire gauche, après ablation septale ou chirurgie, avant l'âge de 16 ans et chez l'athlète ;
- lorsque les valeurs d'HVG excèdent 30 mm, il faut utiliser le seuil de 30 mm ;

- lorsque le gradient excède 150 mmHg, il faut utiliser le seuil de 150 mmHg ; il n'est pas certain que le gradient d'effort puisse être utilisé.

Ce score devrait être réévalué tous les 1 à 2 ans.

Conclusions

La compréhension de la physiopathologie de la CMH s'est considérablement améliorée ces dernières années, ouvrant la voie à des thérapeutiques plus ciblées dans les années à venir. Les modalités d'explorations et de traitements se sont rationalisées, facilitant la prise en charge des symptômes.

La CMH, souvent cliniquement méconnue, est la plus fréquente des cardiopathies héréditaires monogéniques, touchant toutes ethnies, sexes et âges. Elle est caractérisée par une grande hétérogénéité phénotypique et clinique, et elle est le plus souvent compatible avec une qualité et une espérance de vie normales. C'est cependant la cause la plus fréquente de mort subite chez le jeune et l'athlète. Les complications liées à la maladie sont toutes traitables et la mortalité est faible sous traitement [83]. C'est une cause d'insuffisance cardiaque le plus souvent réversible.

Les principaux paramètres à prendre en compte pour la stratégie de prise en charge sont l'âge, l'importance de l'HVG, la FEVG, la présence et l'importance de l'obstruction sous-aortique, l'existence d'une FA, la présence de facteurs de risque de mort subite (et le score ESC de risque de mort subite à 5 ans), la présence et l'étendue du RT en IRM gadolinium, et l'existence d'un anévrisme VG.

La prévention de la mort subite reste un défi ; si le score ESC introduit pour la première fois des données quantitatives et a été bien validé dans des populations de CMH à travers le monde, et s'il permet d'améliorer la prise de décision clinique en routine et l'interaction avec les patients, il ne se conçoit que comme une aide à la décision et ne remplace en aucune manière le jugement clinique.

Formes spécifiques

Cardiomyopathies mitochondriales

Marlène Rio, Agnès Rötig, Arnold Munnich

Les maladies mitochondriales sont des maladies rares, mais parmi les plus fréquentes des affections héréditaires du métabolisme. Elles regroupent des pathologies hétérogènes cliniquement et génétiquement dont le dénominateur commun est un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale ou OXPHOS (*Oxidative Phosphorylation System*) [84, 85].

La chaîne respiratoire mitochondriale a pour rôle essentiel la synthèse d'énergie nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. La centaine de protéines, organisée en cinq complexes, constituant la chaîne respiratoire mitochondriale est sous une double dépendance génétique : nucléaire à transmission mendélienne et mitochondriale à transmission maternelle. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire peut se manifester par n'importe quel symptôme, toucher n'importe quel organe ou tissu, à n'importe quel âge et avec tous les modes d'hérédité possibles. Comme le cerveau, le système nerveux, les muscles et le cœur sont très dépendants de l'énergie fournie par l'oxydation mitochondriale, ces tissus sont très vulnérables aux déficits mitochondriaux. Ainsi, une atteinte cardiaque est une complication fréquente des maladies mitochondriales [86].

Génétique

De nombreuses mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt), mais aussi des mutations dans près de 300 gènes nucléaires, sont responsables de maladies mitochondriales. La transmission génétique est variable : sporadique ou hérédité maternelle pour les mutations de l'ADNmt, hérédité autosomique récessive ou dominante, et récessive liée à l'X pour les mutations des gènes nucléaires.

Aspects cliniques

L'atteinte cardiaque la plus fréquente est une cardiomyopathie, touchant 40 % des enfants atteints de maladies mitochondriales [86]. Des arythmies, troubles de la conduction, hypertension artérielle pulmonaire sont également possibles [86, 87]. La sévérité de la cardiomyopathie est variable, allant du statut

asymptomatique à des manifestations sévères (insuffisance cardiaque, arythmies, mort subite). La cardiomyopathie hypertrophique est de loin la cardiomyopathie la plus fréquente, mais des cardiomyopathies dilatées, restrictives ou avec non-compaction du ventricule gauche sont également possibles [86, 87].

L'âge d'apparition est variable. Souvent, la cardiomyopathie s'accompagne de l'atteinte d'autres organes, mais peut parfois être le seul et unique symptôme de la maladie mitochondriale.

Diagnostic

La grande variabilité d'expression clinique, l'absence de biomarqueurs spécifiques, la nécessité de procédures diagnostiques invasives et la grande hétérogénéité génétique font du diagnostic des déficits de la chaîne respiratoire un défi important pour le clinicien.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, métaboliques, radiologiques et enzymologiques, mais seule l'identification de mutations de l'ADNmt ou de gènes nucléaires codant pour des protéines mitochondriales permet de poser un diagnostic de certitude [88]. Une maladie mitochondriale doit être envisagée chez des patients présentant une association inexpliquée de symptômes neuromusculaires et/ou non neuromusculaires, d'évolution progressive, impliquant des tissus ou organes apparemment sans relation [85].

Le bilan biochimique comprend le dosage du lactate, du pyruvate et leur rapport, le dosage des acides organiques urinaires et des acides aminés plasmatiques. L'observation d'une hyperlactatémie persistante (> 2,5 mmol/L) avec élévation du rapport lactate/pyruvate (> 20) et élévation du ratio des corps cétoniques (> 2) (en particulier en période postprandiale) est très évocatrice d'un déficit de la chaîne respiratoire. L'excrétion urinaire d'intermédiaires du cycle de Krebs et/ou d'acidurie 3-méthyl-glutaconique est fréquemment rencontrée dans les déficits de la chaîne respiratoire, mais n'est pas spécifique. La chromatographie des acides aminés sanguins montre des signes indirects d'hyperlactatémie (augmentation en alanine et proline). L'IRM cérébrale peut être un élément clé dans la démarche diagnostique. Des lésions du tronc cérébral, isolées ou associées à des anomalies des noyaux gris centraux, ou la présence d'un pic de lactate isolé ou associé à une atteinte du tronc cérébral ou des noyaux gris centraux, sont très évocatrices d'une maladie mitochondriale [89].

L'étude histoenzymologique mitochondriale et l'analyse des activités de la chaîne respiratoire se font préférentiellement dans le tissu exprimant la maladie. La principale caractéristique histologique des myopathies mitochondriales est la présence de fibres rouges déchiquetées (*Ragged Red Fibers* ou RRF), mises en évidence par coloration au trichome de Gomori qui montre l'accumulation de mitochondries anormales à la périphérie des fibres musculaires. Des études histoenzymologiques du tissu atteint au moyen d'anticorps contre des sous-unités de la succinate-deshydrogénase ou de la cytochrome-oxydase constituent également un critère diagnostique de maladie mitochondriale. Les investigations enzymologiques permettent d'identifier le (ou les) complexe(s) déficitaire(s) de la chaîne respiratoire mitochondriale.

L'analyse génétique inclut l'étude de l'ADNmt et des gènes nucléaires responsables de maladies mitochondriales et se fait par séquençage haut débit.

Cardiomyopathies avec mutations de l'ADNmt

Certaines entités syndromiques en rapport avec une mutation de l'ADNmt peuvent se compliquer d'une atteinte cardiaque [90, 91].

- Le syndrome de MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like-episodes*) est une maladie multisystémique débutant dans l'enfance. L'atteinte neurologique est au premier plan. L'atteinte cardiaque consiste en une cardiomyopathie hypertrophique plus souvent que dilatée, avec un pronostic grave en raison de l'insuffisance cardiaque progressive [92]. Une pré-excitation est parfois associée.
- Dans le syndrome MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red-Fibers*), maladie multisystémique avec atteinte neurologique au premier plan, une cardiomyopathie hypertrophique est également possible [91].
- Le syndrome de Kearns-Sayre associe une ophtalmoplégie externe progressive et une rétinite pigmentaire. Il est dû à une délétion de l'ADNmt. L'atteinte cardiaque prédominante est celle de troubles de conduction avec bloc atrioventriculaire nécessitant souvent une implantation préventive d'un pacemaker. Une pré-excitation peut y être associée. Une cardiomyopathie est également possible [93].

- L'atrophie optique de Leber (*Leber Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) est responsable d'une perte de la vue de survenue souvent aiguë. L'atteinte cardiaque comporte essentiellement un syndrome de pré-excitation et des tachycardies supraventriculaires [90, 91].

Cardiomyopathie mitochondriale d'origine nucléaire

Des mutations dans des gènes nucléaires impliqués dans des fonctions mitochondriales variées peuvent être responsables de cardiomyopathie [90, 91]. Dans ces situations, la cardiomyopathie est rarement un symptôme isolé et elle souvent associée à d'autres atteintes d'organes.

- Les mutations d'ACAD9 (*Acyl-CoA dehydrogenase family, member 9*) sont associées à des cardiomyopathies hypertrophiques à début précoce et un déficit du complexe I de la chaîne respiratoire.
- Plusieurs cas de cardiomyopathie hypertrophique et d'acidose lactique, souvent de début précoce et très sévères, ont été associés à des mutations de MTO1 codant pour une enzyme de modification des ARN de transfert mitochondriaux dont le déficit conduit à une anomalie de synthèse des protéines codées par l'ADNmt.
- SCO2 code pour un facteur d'assemblage du complexe IV de la chaîne respiratoire et ses mutations sont associées à des cardioencéphalomyopathies.
- Les mutations de TMEM70 sont associées à des cardiomyopathies hypertrophiques avec atteinte neurologique et déficit du complexe V de la chaîne respiratoire.

La plupart de ces associations ne constituent pas de syndromes, à l'exception :

- du syndrome de Barth qui associe une cardiomyopathie dilatée, une neutropénie cyclique avec une myopathie proximale. C'est une maladie liée à l'X causée par des mutations du gène *TAZ* qui code pour la tafazzine, une transacylase mitochondriale qui catalyse le remodelage de la cardiolipine ;
- du syndrome de Sengers qui associe une cardiomyopathie hypertrophique, une cataracte congénitale, une myopathie et une acidose lactique. Il est causé par des mutations du gène *AGK* codant pour l'acylglycérol-kinase.

Cardiomyopathies de surcharge

Dominique Germain, Albert Hagège

Différentes cardiomyopathies métaboliques dues à un déficit de l'homéostasie cellulaire (cardiomyopathie par déficit en PRKAG2, maladie de Danon) et/ou au déficit d'une protéine membranaire (maladie de Danon) ou d'une enzyme lysosomale (maladie de Fabry, maladie de Pompe) ont été identifiées comme des causes d'hypertrophie ventriculaire gauche distinctes des cardiomyopathies hypertrophiques primitives (par mutations des gènes des protéines du sarcomère). L'étude des gènes *PRKAG2*, *LAMP2* et *GLA*, incorporés dans des panels, permet de dépister des cas de cardiopathie par déficit en PRKAG2, de maladie de Danon ou de maladie de Fabry chez des patients porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche imitant la cardiopathie sarcomérique. Les mutations de *PRKAG2* ont ainsi été rapportées chez les patients présentant à la fois une hypertrophie ventriculaire gauche (> 13 mm) et un syndrome de pré-excitation ventriculaire [94].

Cardiomyopathie par déficit en PRKAG2

Elle est due à des mutations hétérozygotes du gène *PRKAG2*, situé sur le bras long du chromosome 7 au locus 7q36, codant pour la sous-unité γ2 de la protéine-kinase liant l'AMP (AMPK). Elle est responsable d'une glycogénose non lysosomale, spécifique du cœur. La pénétrance du déficit en PRKAG2 est complète mais son expressivité est variable. Les signes cliniques, faits de palpitations et syncopes, débutent typiquement à l'adolescence et évoluent vers une cardiomyopathie hypertrophique en association avec un trouble de la fonction ventriculaire et des anomalies électrocardiographiques (syndrome de Wolf-Parkinson-White et bloc de conduction atrioventriculaire). Le risque de mort subite est évalué à 10 %, attribué au risque de fibrillation ventriculaire chez les patients les plus jeunes et à la progression vers un trouble sévère de

la conduction intracardiaque nécessitant l'implantation d'un pacemaker chez les patients âgés de plus de 30 ans.

Maladie de Danon

Elle est due à un déficit en LAMP-2, une glycoprotéine transmembranaire de la membrane lysosomale. La symptomatologie cardiaque est constante, faite d'une cardiomyopathie hypertrophique avec altération de la fonction ventriculaire gauche. Il s'y ajoute dans 100 % des cas des anomalies électrocardiographiques, dont un syndrome de Wolff-Parkinson-White dans 35 % des cas. Une myopathie squelettique caractérisée par une faiblesse musculaire proximale généralement peu sévère s'y associe chez 90 % des hommes et 33 % des femmes. Une déficience intellectuelle légère existe dans 70 % des cas chez l'homme mais est beaucoup plus rare chez la femme (6 %).

Les souris invalidées pour le gène *LAMP-2* présentent une myopathie vacuolaire cardio-squelettique avec accumulation d'autophagosomes dans le cœur et le muscle squelettique, mais aussi le foie et les leucocytes. Certaines vacuoles du muscle squelettique sont positives pour la coloration par le PAS du fait de leur contenu en glycogène. Ces données ont conduit à réévaluer certains patients et à découvrir une prévalence de l'hépatomégalie de l'ordre de 38 % chez l'homme [95].

La maladie de Danon est de transmission dominante liée à l'X. Elle est caractérisée par un début dans l'enfance chez l'homme avec un décès survenant avant l'âge de 30 ans. Les femmes hétérozygotes développent une cardiomyopathie, parfois dilatée, à l'âge adulte. Le diagnostic peut être confirmé par le génotypage qui, moins invasif que la biopsie musculaire, doit désormais être préféré. Il met en évidence des mutations du gène *Lamp-2*.

Le traitement repose sur l'implantation d'un pacemaker et la transplantation cardiaque, indiquée aussi bien chez l'homme hémizygote que chez la femme hétérozygote.

Maladie de Pompe

La maladie de Pompe ou glycogénose de type II est due à un déficit en alphaglucosidase acide ou maltase acide, une enzyme lysosomale normalement chargée de dégrader les polymères de glucose. On distingue habituellement deux grandes formes de la maladie : la forme infantile et la forme juvénile ou adulte.

- Dans la forme infantile classique, où l'activité enzymatique résiduelle est inférieure à 1 %, les nourrissons sont normaux à la naissance mais développent en quelques mois une myopathie progressive sévère avec hypotonie majeure et faiblesse musculaire généralisée, aboutissant systématiquement au décès avant l'âge de 2 ans par insuffisance cardiorespiratoire [96]. L'atteinte cardiaque est au premier plan avec une cardiomyopathie hypertrophique symétrique biventriculaire non obstructive évoluant vers l'insuffisance cardiaque congestive. L'électrocardiogramme retrouve l'hypertrophie ventriculaire à laquelle s'associe une pré-excitation ventriculaire.
- Dans la forme de l'adulte, où l'activité enzymatique résiduelle est plus élevée, il n'y a pas d'atteinte cardiaque. La symptomatologie est essentiellement représentée par une myopathie squelettique proximale confinant progressivement le malade au fauteuil roulant et atteignant par ailleurs les muscles aidant à la respiration, notamment le diaphragme, aboutissant à une insuffisance respiratoire nécessitant le recours à la ventilation assistée non invasive, voire invasive. La sévérité des atteintes musculaire squelettique et respiratoire est dissociée.

Un traitement spécifique est disponible, consistant en des perfusions d'alphaglucosidase (ou maltase acide) recombinante. Dans la forme infantile classique, les résultats sont hétérogènes. Le statut CRIM (*Circulating Reactive Immunogenic Material*) semble différencier les bons répondeurs (absence de production ou taux faibles d'anticorps) des mauvais répondeurs (produisant des taux élevés d'anticorps neutralisants) [97]. Différents protocoles visant à diminuer les réactions immunitaires ont été publiés [98]. Un traitement instauré très précocement donne de meilleurs résultats [99]. Chez l'adulte, un essai thérapeutique de phase III a montré un bénéfice statistiquement significatif de l'enzyme recombinante sur la capacité vitale et le test de marche forcé de 6 minutes par rapport au placebo. Un registre international continue toutefois d'apprécier les bénéfices thérapeutiques exacts au long cours. Des enzymes de nouvelle génération sont en développement.

Maladie de Fabry

La maladie de Fabry (MF, OMIM #301500) est une maladie héréditaire du métabolisme des sphingolipides, de transmission liée au chromosome X, causée par un déficit enzymatique en alphagalactosidase A lysosomale. La MF classique est une affection multisystémique avec des manifestations cutanées, gastro-intestinales, cochléovestibulaires, rénales, cérébro-vasculaires et cardiaques. L'atteinte cardiaque est au premier plan et constitue aujourd'hui la première cause de mortalité. Il existe une forme de révélation plus tardive, due à certains variants du gène *GLA* tels que p.Asn215Ser, l'une des mutations les plus fréquentes dans la population caucasienne [100], ou le variant IVS4 + 919G > A, très fréquent dans les populations asiatiques, responsables d'une atteinte cardiaque prédominante ou exclusive (variant cardiaque). Sur le plan histologique, il existe une surcharge lysosomale de l'ensemble du tissu cardiaque avec des dépôts de glycosphingolipides (Gb_3) dans les cardiomyocytes, les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux coronariens, les voies de conductions et les fibroblastes valvulaires.

L'atteinte cardiaque de la maladie de Fabry la plus fréquente est l'hypertrophie ventriculaire gauche habituellement concentrique, parfois asymétrique [101]. Mais l'aspect échographique peut mimer une CMH sarcomérique, en particulier dans les variants cardiaques de la maladie, quand l'HVG est isolée sans autre atteinte systémique [101]. La prévalence rapportée de ce variant cardiaque dans différentes populations de patients suivis pour CMH s'établit 0,9 % dans la littérature [101, 102].

Les chiffres plus élevés retrouvés précédemment avaient comptabilisé des variants de signification indéterminés (GVUS) et des polymorphismes non pathogènes du gène *GLA* dans le cadre de protocoles de dépistage [103]. La Société européenne de cardiologie recommande la recherche d'une maladie de Fabry soit par dosage de l'activité alphagalactosidase A et génotypage du gène *GLA* chez l'homme de plus de 30 ans, soit par génotypage du gène *GLA* chez la femme en cas de CMH sans étiologie retrouvée [104].

En IRM, le signal T1 est initialement abaissé mais peut aussi être augmenté, notamment en paroi postérolatérale s'il existe une fibrose cardiaque, démontrée par un rehaussement tardif après injection de gadolinium, Chez les femmes hétérozygotes, la fibrose peut survenir avant le stade d'hypertrophie ventriculaire gauche [105].

L'électrocardiogramme est perturbé chez les patients atteints de MF, avec une hypertrophie électrique, des troubles de la repolarisation avec sous-décalage du segment ST et inversion de l'onde T. Des troubles de la conduction à type de blocs de branche et de blocs atrioventriculaires pouvant nécessiter l'implantation d'un pacemaker sont fréquents [106].

Les symptômes cardiaques sont fréquents et incluent insuffisance cardiaque, incompétence chronotrope, arythmies, anomalies sévères de conduction et mort subite. Les complications cardiovasculaires représentent la cause la plus fréquente de décès à un âge moyen de 55 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. Associée au dépistage des atteintes extracardiaques, l'évaluation cardiaque initiale inclut ECG (HVG, PR court en l'absence de voie accessoire, blocs de branche), des enregistrements ECG longue durée par Holter ou en cas de symptômes inexpliqués par Holter implantable (incompétence chronotrope, BAV de haut degré, FA, TVNS), une échocardiographie et une imagerie cardiaque par résonance magnétique avec injection de gadolinium. La FEVG est le plus souvent normale. Il existe toutefois une diminution de la contraction, surtout dans l'axe longitudinal du ventricule gauche, avec un *strain rate* diminué ; les fuites valvulaires sont en général modérées sans traduction clinique [107]. Les anomalies du segment ventriculaire gauche basal inférolatéral (amincissement pariétal, *strain* diminué, fibrose médio-murale) sont évocatrices, comme un signal T1 altéré en IRM.

La thérapeutique cardiovasculaire doit être agressive et associe potentiellement le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (IEC/ARB), une anticoagulation (en cas de FA), l'implantation d'un pacemaker et/ou d'un défibrillateur cardiaque, alors qu'amiodarone et bêtabloquants devraient être évités [108]. Les traitements spécifiques doivent être instaurés le plus précocement possible, dès la détection des premières anomalies cardiaques structurelles ou fonctionnelles :

- soit par traitement enzymatique substitutif par voie veineuse bimensuelle : agalsidase alfa ou bêta [108] ;
- soit par une molécule chaperon *per os*, le migalastat, réservé à certains variants sensibles du gène *GLA* [109].

La confirmation diagnostique, le bilan initial et les traitements, de même que le dépistage familial systématique doivent être instaurés dans un centre de référence de la maladie.

Cardiomyopathie amyloïde

Thibaud Damy, Pauline Issaurat, Soulef Guendouz, Silvia Oghina, Arnault Galat, Diane Bodez

Définition des amyloses

Les amyloses sont des pathologies ayant pour caractéristique commune une infiltration de la matrice extracellulaire par des protéines fibrillaires insolubles (fig. 8.16A). Une vingtaine de protéines peuvent former des fibrilles amyloïdes. Suivant leurs propriétés biochimiques, les fibrilles peuvent infiltrer différents organes et conduire à leur dysfonctionnement [110]. Les amyloses cardiaques (AC) sont le plus souvent liées à trois types : les AC immunoglobuliniques, les AC à transthyrétine héréditaire et les AC à transthyrétine sauvage, dites amyloses systémiques séniles [110].

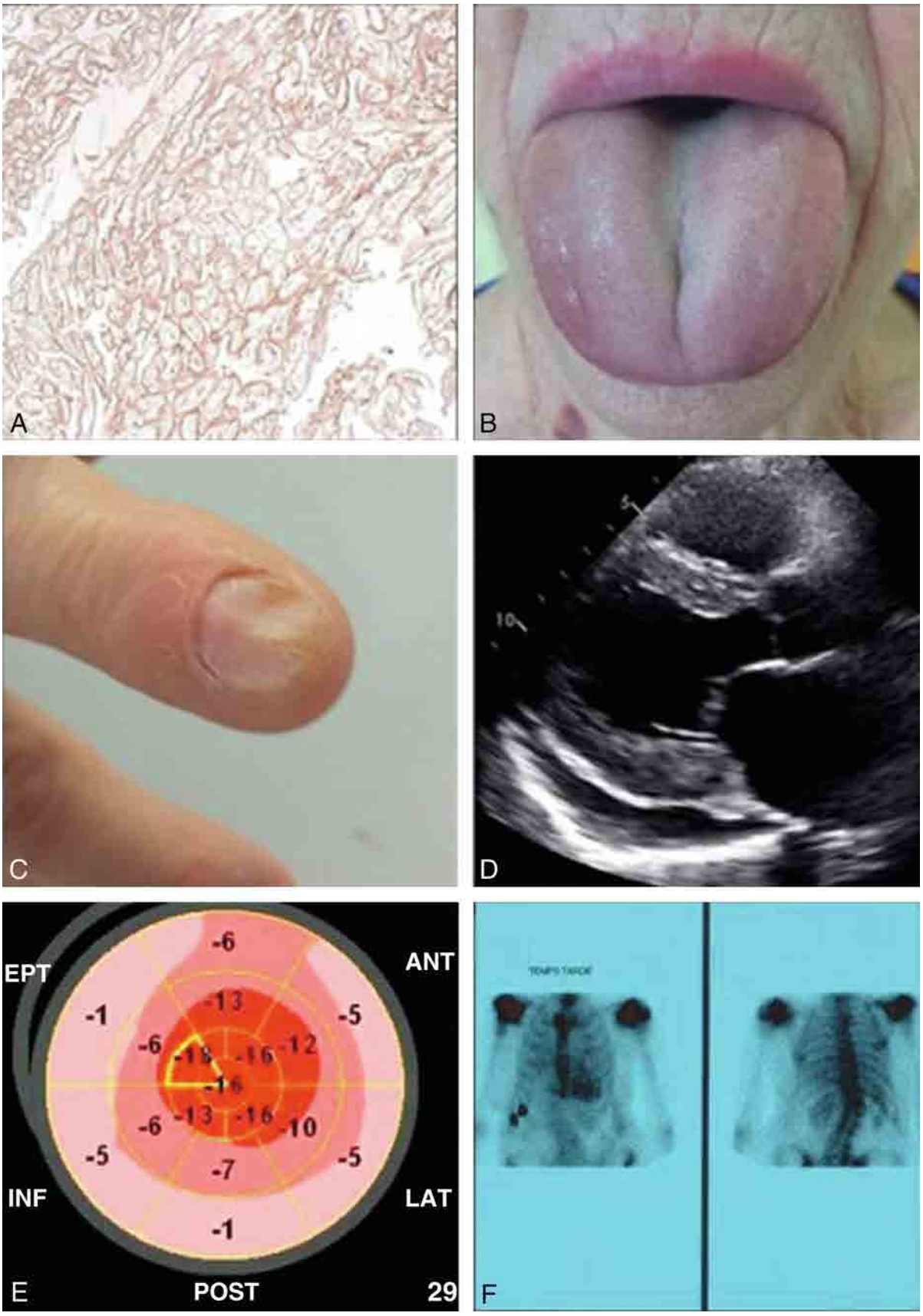


FIG. 8.16 **Aspects caractéristiques des amyloses.**
A. Coupe anatomopathologique cardiaque avec immunomarquage avec anticorps anti-transthyrétine

positifs (amylose cardiaque à transthyrétine héréditaire). B. Macroglossie (amylose cardiaque à chaînes légères). C. Atteinte unguéale (amylose cardiaque à chaînes légères). D. Échocardiographie en vue parasternale grand axe : hypertrophie myocardique septale et de la paroi postérieure, aspect scintillant du myocarde, hypertrophie ventriculaire droite, épanchement péricardique (amylose cardiaque à chaînes légères). E. 2D *strain*-VG : aspect en *apical sparing* ou en cocarde. F. Scintigraphie cardiaque au HMDP (hydroxyméthylène diphosphonate) avec fixation cardiaque intense (amylose cardiaque à transthyrétine sauvage – amylose sénile).

Physiopathologie de l'atteinte cardiaque amyloïde

L'ensemble des structures cardiaques (myocarde, valve, endocarde et tissus de conduction) peut être infiltré par les fibrilles amyloïdes [111]. Cette infiltration épaissit les tissus et modifie leurs propriétés en les rendant rigides. La physiologie cardiaque est particulièrement affectée par l'infiltration amyloïde avec une altération de la relaxation active, puis du remplissage passif et, enfin, de la contractilité. Le cœur devient extrêmement rigide, la cavité ventriculaire diminue et la réserve de précharge devient nulle. La seule manière de maintenir le débit cardiaque devient la fréquence cardiaque. Au stade tardif, les patients présentent une cardiomyopathie restrictive sévère [111].

Épidémiologie des amyloses cardiaques les plus fréquentes

La transthyrétine (TTR) est synthétisée par le foie sous forme de monomères qui s'assemblent en tétramères pour transporter des molécules dans le sang (ex : hormone thyroïdienne, rétinol).

Amyloses cardiaques héréditaires à transthyrétine (AC-TTRh)

Elles sont consécutives à une mutation dans le gène de la TTR modifiant la conformation de la TTR au niveau des sites de fixation du tétramère. Ceci aboutit à une dissociation du tétramère et à la formation de fibrilles amyloïdes. La transmission est autosomique dominante et il existe plus de 100 mutations pathogènes.

En fonction de la mutation, les fibrilles ont un tropisme plus particulier pour un organe. Ceci explique que certaines mutations donnent principalement des atteintes cardiaques, neurologiques ou mixtes. La pénétrance des mutations est variable suivant le fond génétique et la mutation. On estime à 8 % les AC-TTRh dans la population de patients de plus de 55 ans atteints de CMH en France [112]. La mutation Val122Ile est présente chez 3,9 % des afro-descendants [113]. La mutation Val30Met est fréquente chez les patients d'origine portugaise et se traduit par une neuropathie survenant entre 25 et 30 ans [111].

Amyloses cardiaques à transthyrétine sauvage (TTRs)

Elles ont pour précurseur la transthyrétine non mutée. Les mécanismes sont reliés au vieillissement et l'AC-TTRs est observée plus fréquemment chez les hommes âgés. Elle représenterait 13 % des insuffisances cardiaques à FEVG préservée et serait fréquente (16 %) en cas de sténose aortique [114].

Amyloses cardiaques immunoglobuliniques AL (AC-AL)

Elles sont consécutives à une production anormale de chaînes légères (CLL) kappa ou lambda dans le cadre d'une gammapathie monoclonale ou d'un myélome. Les gammapathies monoclonales touchent 7 % des patients de plus de 80 ans.

Les myélomes sont consécutifs à une prolifération lymphocytaire B (plasmocytes) qui peut s'associer à la sécrétion de chaînes légères. Le diagnostic de myélome est fait par le myélogramme lorsque celui-ci retrouve plus de 10 % de plasmocytes dystrophiques. L'incidence annuelle des amyloses AL n'est pas connue.

Diagnostic des amyloses cardiaques

Diagnostic clinique

Les symptômes cardiaques sont les signes de l'insuffisance cardiaque (dyspnée, etc.), des malaises ou palpitations liés aux troubles rythmiques atriaux (flutter et fibrillation) et ventriculaires. La confusion est fréquente avec un syndrome coronaire aigu devant l'association d'une dyspnée, d'une pseudo-onde Q de nécrose à l'ECG et d'une troponine élevée. Les anomalies ECG peuvent comporter : un microvoltage, des pseudo-ondes Q et des troubles de la conduction à l'étage atrioventriculaire. Le microvoltage contraste avec l'augmentation de l'épaisseur myocardique visualisée en imagerie [111].

Les manifestations extracardiaques sont diverses et dépendent du type d'AC : syndrome du canal carpien, macroglossie (fig. 8.16B), hématome périorbitaire, amylose cutanée bulleuse, atteinte unguéale (fig. 8.16D), etc. Les atteintes neurologiques prédominent sur le système nerveux autonome (hypotension orthostatique, gastroparésie et troubles des fonctions génito-urinaires) et sur les nerfs périphériques (paresthésie) avec une atteinte des fibres longueur-dépendante [111].

Diagnostic biologique

Biomarqueurs cardiaques

Les peptides natriurétiques et la troponine sont fréquemment augmentés dans les AC. L'élévation de ces marqueurs a permis d'établir un score de gravité dans les AC-AL (Mayo Clinic) qui permet de définir le protocole de chimiothérapie et aide au suivi des patients. La diminution des marqueurs traduit la réponse à la chimiothérapie et c'est un facteur de bon pronostic.

Recherche de chaînes légères

Le diagnostic des amyloses AL comporte réalisation d'une électrophorèse des protides, d'une immunofixation, du dosage sérique des chaînes légères libres circulantes (CLL) et la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones [111]. Les examens sanguins identifient le pic monoclonal et permettent de quantifier la chaîne anormale (kappa ou lambda).

Génotypage

L'analyse du gène de la transthyrétine par séquençage est nécessaire pour établir le diagnostic d'amylose héréditaire à transthyrétine. Il doit être réalisé chez tous les patients ayant une amylose à transthyrétine quel que soit l'âge.

Imagerie cardiaque

Échocardiographie

Elle retrouve un épaississement myocardique important. L'hypertrophie ventriculaire gauche est généralement concentrique et s'associe à une hypertrophie ventriculaire droite (fig. 8.16D). Les valves peuvent être épaissies par les dépôts amyloïdes. Un aspect granité et scintillant du myocarde est fréquent mais non spécifique.

La triade échographique épanchement péricardique, hypertrophie biventriculaire et profil restrictif (E/A > 2) est très évocatrice d'amylose, mais signe une forme évoluée. La FEVG n'est altérée que dans les stades les plus tardifs, mais l'analyse fine de la contractilité par les indices de déformation (2D-*strain*) est plus sensible pour détecter une atteinte de la contractilité. Dans l'amylose, le 2D-*strain* global du ventricule gauche est diminué avec une prédominance sur les segments basaux et une préservation des segments apicaux [115]. Ceci se traduit par un aspect en cocarde très évocateur appelé *apical sparing* (fig. 8.16E).

IRM

L'IRM cardiaque est un examen clé pour la recherche d'amylose cardiaque [116]. Les dépôts d'amylose sont visualisés par un rehaussement tardif diffus après injection de gadolinium en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain (technique d'inversion récupération). Ce rehaussement, sous-endocardique ou diffus, et visible sur l'ensemble des parois myocardiques, est lié à la stagnation du gadolinium du fait de l'augmentation du volume extracellulaire due à l'infiltration amyloïde.

La difficulté ou l'impossibilité de régler correctement le temps d'inversion (TI) pour discriminer le myocarde du pool sanguin en raison de la rétention du gadolinium est également observée. L'utilisation de séquence PSIR (*Phase Sensitive Inversion Recuperation*) permet de s'affranchir du réglage du TI et est utile dans le diagnostic. À noter qu'en cas d'AC, le myocarde se noircit pour des valeurs de TI *scout* plus courtes que celles du pool sanguin. Un nouveau paramètre, le T1 *mapping*, permet d'estimer l'importance de d'infiltration myocardique.

Scintigraphie myocardique

La scintigraphie myocardique aux diphosphonates (DPD, HMDP : dicarboxypropane et hydroxyméthylène diphosphonates) visualise préférentiellement les dépôts cardiaques de TTR (fig. 8.16F) [117]. La cause de leur fixation cardiaque n'est pas connue mais 5 % des AC-AL ont une fixation cardiaque. Ainsi, une fixation myocardique intense à la scintigraphie est en faveur d'une amylose à transthyrétine (héréditaire ou sénile), si les tests biologiques à la recherche d'une amylose AL sont négatifs [118]. L'absence de fixation ne permet

pas d'éliminer le diagnostic d'amylose AL et, bien au contraire, est très évocatrice quand les autres examens sont très en faveur d'une amylose cardiaque [118].

Anatomopathologie

Le diagnostic formel d'AC repose sur l'examen anatomopathologique. Les biopsies doivent être initialement « non invasives » (glandes salivaires, graisse abdominale). La négativité de ces biopsies ne doit pas éliminer le diagnostic et aboutir à la réalisation d'autres biopsies en fonction de la localisation et du type d'amylose : rénale, ostéomédullaire et, bien sûr, cardiaque. L'examen anatomopathologique retrouve des dépôts éosinophiles en coloration hémalun éosine, une fixation du rouge Congo et une biréfringence jaune vert en lumière polarisée après coloration au rouge Congo. Les immunomarquages précisent la protéine responsable des fibrilles amyloïdes.

Traitement

Prise en charge cardiologique

Le traitement cardiologique des AC doit être adapté au niveau de congestion qui repose sur la restriction sodée et le traitement diurétique. Les bêtabloquants et les drogues bradycardisantes ne sont pas recommandés du fait de leur effet direct délétère sur le débit cardiaque. Les médicaments dromotropes négatifs sont contre-indiqués car aggravant les troubles de la conduction. Enfin, les traitements hypotenseurs peuvent aggraver une dysautonomie et entraîner des chutes.

Les troubles du rythme atriaux sont fréquents et le recours à des antiarythmiques est souvent nécessaire. L'amiodarone est le médicament de choix pour maintenir un rythme sinusal en cas de fibrillation atriale paroxystique. Il est classiquement déconseillé d'utiliser la digoxine pour ralentir les troubles du rythme atriaux du fait de potentiels effets toxiques.

Le dépistage des troubles de la conduction est nécessaire par ECG et Holter ECG. Du fait du risque important de survenue de trouble de la conduction, les indications d'implantation de pacemaker doivent être larges dès que des anomalies apparaissent.

Le risque embolique est important du fait de l'infiltration massive des oreillettes et un traitement anticoagulant préventif doit être discuté dans les formes sévères [119].

La transplantation cardiaque peut être envisagée chez les patients de moins de 65 ans dans des équipes multidisciplinaires spécialisées et après une évaluation complète.

Traitements spécifiques

Le traitement des amyloses AL a beaucoup évolué et l'utilisation de nouvelles chimiothérapies a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients. Il est fréquent d'observer sous traitement une régression de l'infiltration et une amélioration des symptômes.

Le traitement médical des amyloses à TTR est en pleine évolution. Un nouveau traitement stabilisateur du tétramère de la TTR (tafamidis) a démontré son efficacité pour réduire la mortalité et les ré hospitalisations chez les patients atteints d'AC-TTRh et d'AC-TTRs. D'autres médicaments bloquant la production de TTR (antisens et oligonucléotides) ou des anticorps anti-fibrilles amyloïdes devraient bientôt être testés dans ces maladies.

Pronostic

Le pronostic des amyloses à TTR est meilleur que celui des AC-AL, mais l'AC reste une maladie mortelle. La médiane de survie après survenue d'un premier épisode d'insuffisance cardiaque est inférieure à 4 ans mais ne cesse de s'améliorer grâce au développement constant de nouveaux traitements.

Conclusion

L'amylose cardiaque nécessite une prise en charge spécifique tant pour le diagnostic que pour le traitement. Le cardiologue doit y penser devant toute CMH, sténose aortique ou insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Les nouvelles techniques d'imagerie permettent une amélioration de son dépistage. Une prise en charge cardiologique adaptée et le développement de nouveaux traitements permettront à terme une amélioration du pronostic de cette maladie.

Cardiomyopathie hémochromatosique

Pascal Nhan, Laurie Soulat-Dufour, Stéphane Ederhy, Ariel Cohen

L'hémochromatose est définie par une surcharge tissulaire chronique en fer, responsable d'une toxicité puis d'une dysfonction des organes cibles. Les formes héréditaires (dites *primaires*) sont liées à des mutations de gènes codant pour des protéines régulatrices du métabolisme ferrique, à l'origine d'une absorption excessive de fer au niveau du duodénum. Les autres formes d'hémochromatoses (dites *secondaires*) sont représentées par les apports excessifs en fer (apports oraux mais surtout parentéraux par les transfusions répétées de concentrés érythrocytaires), les dysérythropoïèses, et certaines hépatopathies chroniques. Les principaux tissus atteints sont le foie, les glandes endocrines (pancréas, hypophyse, thyroïde) et le cœur. L'atteinte cardiaque survient le plus souvent à un stade tardif de la maladie, et peut alors mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Manifestations cardiovasculaires (tableau 8.4)

Physiopathologie

Le fer ferreux (Fe^{2+}) pénètre dans les myocytes principalement à travers les canaux calciques. L'absorption myocardique de fer est nettement plus faible que celle du foie, ce qui explique le développement tardif de la cardiomyopathie dans la maladie. Les dépôts ferriques concernent initialement le myocarde ventriculaire, puis le myocarde atrial et enfin le tissu conductif (en particulier le nœud atrioventriculaire). Il existe également un gradient de concentration des dépôts ferriques selon les différentes couches du cœur, avec une concentration plus importante dans l'épicarde, atteint le premier, puis le myocarde, et enfin l'endocarde. En revanche, aucune différence de concentration en fer n'a été observée entre les différents segments du ventricule gauche [120]. Le fer est stocké dans les myocytes sous trois formes : la ferritine, l'hémosidérine et le fer labile intracellulaire. Ce dernier représente la forme la plus active et entraîne la formation d'espèces réactives d'oxygène, qui convertissent le fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}) en produisant des radicaux hydroxyles toxiques. Ce phénomène conduit à la peroxydation des membranes lipidiques, des protéines cellulaires et des acides nucléiques [120]. En parallèle, la saturation des canaux calciques par le fer ferreux entraîne un dérèglement du transport du calcium dans les cardiomyocytes, à l'origine de la dysfonction diastolique observée dès les phases précoces de la maladie [120, 121].

Tableau 8.4

Manifestations cardiovasculaires de l'hémochromatose.

Clinique	– Insuffisance cardiaque à prédominance droite, dyspnée d'effort – Douleur thoracique sans caractère angineux – Palpitations en rapport avec des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires
ECG	– Normal (dans plus d'un tiers des cas) – Microvoltage des dérivations périphériques – Aplatissement de l'onde T en double bosse ou onde T négative diffuse – Allongement de l'intervalle QT – Arythmies supraventriculaires ou ventriculaires – Troubles conductifs, dysfonction sinusale
Échocardiographie doppler	– Morphologie – Ventricule gauche dilaté, épaisseur normale – Fonction systolique ventriculaire gauche altérée (tardivement) – Fonction diastolique ventriculaire gauche – Anomalie de la relaxation (type I d'Appleton) – Pseudo-normalisation (type II d'Appleton) – Profil restrictif avec élévation des pressions de remplissage (type III d'Appleton) – Hypertension artérielle pulmonaire
IRM cardiaque	– Évaluation des volumes cavitaires et de la FEVG – Quantification de la surcharge myocardique en fer – Raccourcissement du temps de relaxation en T2*, corrélé à la surcharge en fer et à la dysfonction ventriculaire gauche

Épidémiologie

La cardiomyopathie hémochromatosique est une cause majeure de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose [120]. Elle survient beaucoup plus fréquemment dans les formes d'hémochromatoses secondaires et représente notamment le déterminant pronostique principal chez les patients atteints de thalassémie majeure [121].

Clinique

Les signes d'insuffisance cardiaque sont le plus souvent révélateurs de la maladie. Les précordialgies sont fréquentes, sans caractère angineux. Les autres symptômes cardiaques sont aspécifiques : palpitations en rapport avec des arythmies supraventriculaires, douleurs thoraciques antérieures exacerbées à l'inspiration évoquant une péricardite associée [122, 123].

Électrocardiogramme

Il est normal dans plus d'un tiers des cas. Les signes électriques ne sont pas spécifiques mais sont observés dans 70 % des cas au stade d'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un microvoltage dans les dérivations périphériques, d'un aplatissement de l'onde T en double bosse isoélectrique ou négative de façon diffuse, et plus rarement d'un allongement de l'intervalle QT. Des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires sont observées dans un tiers des cas. Les troubles conductifs sont plus rares [122, 123].

Biologie

Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la surcharge myocardique en fer. Le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) et la ferritinémie ne sont pas corrélés à la concentration myocardique en fer, ni à la présence d'une cardiomyopathie. Le NT-proBNP (ou le BNP) constitue un marqueur pronostique validé de la survenue d'événements cardiovasculaires, et doit être prélevé systématiquement en cas de suspicion diagnostique [121].

Échocardiographie doppler

L'échocardiographie transthoracique est l'examen de choix pour dépister et suivre régulièrement les patients à risque. Les principales anomalies décelées ont été décrites chez des patients atteints de thalassémies majeures avec surcharge en fer liée à une hyperabsorption digestive et aux transfusions itératives [122]. Contrairement aux autres cardiomyopathies infiltratives, la présence d'échos hyperéchogènes n'est que rarement mise en évidence et l'épaisseur des parois n'est pas augmentée [122]. Les premières anomalies peuvent être décelées à un stade infraclinique de la maladie, avec initialement une anomalie de relaxation du ventricule gauche objectivée sur le flux transmitral (diminution de l'onde E avec augmentation du temps de décélération, augmentation de l'onde A). À un stade ultérieur de la maladie, on peut observer une pseudo-normalisation de flux transmitral, voire un profil diastolique restrictif (grande onde E avec temps de décélération raccourci, réduction du temps de relaxation isovolumique, réduction de la contribution atriale au remplissage avec rapport E/A augmenté), associé ou non à une dilatation de l'oreillette gauche [122, 124]. La cardiomyopathie évolue ensuite vers une restriction ventriculaire gauche sans dysfonction systolique, une dilatation des cavités droites et une hypertension pulmonaire (*forme restrictive*). Cette forme peut évoluer vers une dilatation, puis une dysfonction systolique du ventricule gauche (*forme dilatée*). L'existence d'une myocardite associée pourrait expliquer en partie la dysfonction systolique ventriculaire gauche. Dans une proportion inconnue des cas, la cardiomyopathie peut se présenter d'emblée sous la forme d'une cardiomyopathie dilatée (phénotype le plus fréquent), sans passer par la forme restrictive [120, 121].

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM cardiaque est un examen clé dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de la cardiomyopathie hémochromatosique. Il est le seul examen non invasif pouvant évaluer quantitativement la surcharge myocardique en fer. Par son effet paramagnétique, le fer contenu dans le myocarde induit un raccourcissement du temps de relaxation des protons, proportionnel à la quantité de fer en excès. Cet effet est surtout marqué sur les coupes pondérées en T2*, avec une diminution du signal des tissus atteints, qui apparaissent plus sombres. Les mesures sont effectuées sur toute l'épaisseur d'un segment du septum interventriculaire, et sont hautement représentatives du contenu global en fer [121]. Un raccourcissement du temps de relaxation en T2* est corrélé à une augmentation des dépôts ferriques et à la dysfonction cardiaque globale. En cas de cardiomyopathie hémochromatosique, ce temps de relaxation est habituellement inférieur à 20 ms. Un temps inférieur à 10 ms indique une surcharge ferrique sévère et prédit la survenue d'une insuffisance cardiaque avec une sensibilité de 97,5 % et une spécificité de 83 %. Il est également prédictif de la survenue d'arythmies atriales et ventriculaires [121, 125].

Anatomopathologie

La biopsie endomyocardique n'est plus réalisée en routine pour l'évaluation diagnostique et pronostique de la cardiomyopathie hémochromatosique. L'IRM cardiaque est devenue l'examen non invasif de référence pour estimer la surcharge myocardique en fer. De plus, les dépôts de fer étant plus importants dans l'épicarde, la sensibilité et la spécificité de la biopsie endomyocardique restent limitées [121].

Stratégie diagnostique

Clinique

L'asthénie générale, physique et psychique, est fréquente. Une mélanodermie peut survenir tardivement dans l'évolution de la maladie, et prédomine au niveau des zones d'exposition solaire et des organes génitaux externes. L'atteinte hépatique se traduit par une hépatomégalie possiblement marquée. Les signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire sont plus rares. Les principales anomalies endocriniennes comprennent un diabète, un hypogonadisme et une hypothyroïdie. L'atteinte ostéoarticulaire est souvent révélatrice de la maladie, et se caractérise par une arthropathie pouvant atteindre toutes les articulations, notamment les 2^{e} et 3^{e} métacarpophalangiennes ou sous la forme de chondrocalcinose articulaire. Une ostéoporose associée est également fréquente [126, 127].

Biologie

La première étape est de confirmer la surcharge en fer dans l'organisme. L'augmentation du CS-Tf (valeur > 45 %) est le marqueur le plus sensible et le plus spécifique. Un CS-Tf inférieur à 45 % permet d'éliminer le diagnostic d'hémochromatose [127]. La ferritinémie permet d'estimer les réserves de l'organisme en fer. Des taux supérieurs à 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme sont en faveur d'une surcharge en fer, mais il existe d'autres causes d'élévation de la ferritinémie sans surcharge en fer (alcool, inflammation,

cytolyses, syndrome métabolique) [126, 127]. Dans l'hémochromatose, la ferritinémie n'augmente que tardivement, lorsque survient une surcharge hépatique en fer. En présence d'une surcharge attestée par un CS-Tf supérieur à 45 % sur deux prélèvements successifs, un test génétique à la recherche d'une mutation du gène *HFE* doit être réalisé. S'il existe une mutation homozygote C282Y, le diagnostic est retenu. Dans le cas contraire, il faut rechercher une pathologie associée, en particulier hépatique, ayant pu favoriser la surcharge en fer [126, 127].

Recherche d'atteinte des organes cibles

La pratique d'examens complémentaires est indiquée dès lors que la surcharge en fer est confirmée biologiquement [126, 127]. La recherche d'une atteinte hépatique commence par le dosage des transaminases, puis d'une échographie hépatique en cas de cytolyse ou de signes cliniques. Elles peuvent être complétées par un scanner abdominal, voire une IRM abdominale. Celle-ci permet d'objectiver et de quantifier la surcharge en fer, ainsi que de dépister un carcinome hépatocellulaire. Les indications de la biopsie hépatique ont été réduites depuis la généralisation du test génétique, et se résument à la recherche d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique. Elle peut être évitée chez les sujets homozygotes pour la mutation C282Y si la ferritine est inférieure à 1 000 µg/L, si les transaminases sont normales et s'il n'existe pas d'hépatomégalie [126-128]. Dans ce cas, le risque de fibrose est quasiment nul. Dans les autres cas, la biopsie doit être proposée, en particulier en présence d'une surcharge en fer non liée à une homozygotie C282Y [127].

L'atteinte pancréatique est dépistée par une glycémie à jeun associée à une hémoglobine glyquée. Les autres examens à la recherche d'une atteinte des organes cibles sont à réaliser en cas de manifestations cliniques : testostéronémie, ostéodensitométrie et échocardiographie transthoracique [127].

Stratégie thérapeutique

Le traitement a pour objectif d'augmenter la consommation de fer (en stimulant l'érythropoïèse) ou l'excrétion de fer (en utilisant des chélateurs) afin de mobiliser progressivement le fer accumulé dans les tissus.

Saignées (indiquées en cas d'hémochromatose primitive)

La déplétion en fer circulant, permettant la désaturation de la transferrine plasmatique, facilite le relargage du fer dans la circulation à partir du foie mais aussi du myocarde. Les saignées sont indiquées, en l'absence d'anémie inférieure à 11 g/dL, lorsque la ferritinémie dépasse 300 µg/L chez l'homme et 200 µg/L chez la femme. Le volume de sang maximal à prélever est de 7 mL/kg, sans dépasser 550 mL par saignée [128]. Chaque saignée permet d'éliminer 200 à 250 g de fer. Les contre-indications doivent être respectées [128]. En phase d'induction, les saignées sont réalisées de manière hebdomadaire jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie inférieure à 50-100 µg/L. En phase d'entretien, elles sont effectuées tous les 2 à 3 mois afin de maintenir ces taux. La ferritinémie est contrôlée mensuellement durant la phase d'induction, puis toutes les deux saignées en phase d'entretien [126-128]. Les saignées permettent une diminution significative de la masse ventriculaire gauche, une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et une réduction des arythmies atriales et ventriculaires [121].

Traitements chélateurs (indiqués en cas de contre-indications aux saignées et d'hémochromatoses secondaires)

L'objectif est d'accroître les excrétions physiologiques du fer, très réduites dans ces pathologies. Trois chélateurs sont actuellement utilisés : la déféroxamine d'une part, administrée par voie intraveineuse, le déféripone et le déférasirox d'autre part, administrés par voie orale. Une initiation précoce du traitement chélateur, guidée par l'IRM cardiaque, améliore le pronostic et la survie de ces patients [121].

- Les patients présentant à l'IRM cardiaque des dépôts modérés de fer (temps de relaxation en T2* entre 10 et 19 ms) sont généralement traités par un seul traitement chélateur. Une association de deux traitements chélateurs peut être envisagée en cas de temps de relaxation compris entre 10 et 15 ms.
- Les patients présentant une surcharge myocardique marquée en fer (temps de relaxation en T2* < 10 ms) ou une cardiomyopathie documentée (restrictive ou dilatée) requièrent une thérapie intensive, par la combinaison de la déféroxamine et du déféripone.
- Les patients instables doivent être traités par une perfusion continue de déféroxamine jusqu'à l'obtention d'un temps de relaxation au-delà de 20 ms.

Enfin, en l'absence de dépôts myocardiques significatifs en fer (temps de relaxation supérieur à 20 ms et fonction cardiaque normale) mais avec une surcharge biologique en fer, un traitement chélateur simple est recommandé afin de maintenir le temps de relaxation au-delà de 20 ms [127, 129]. Chez les patients nécessitant des transfusions répétées, un traitement chélateur est généralement instauré après 10 à 20 transfusions pour prévenir une accumulation tissulaire de fer [121]. Les traitements chélateurs ont montré notamment une amélioration de la fonction systolique et diastolique, une prévention des arythmies ventriculaires et une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'hémochromatoses secondaires [121].

Traitement de l'insuffisance cardiaque

En dehors du traitement spécifique de l'hémochromatose, la prise en charge de la cardiomyopathie hémochromatosique doit être guidée par les recommandations européennes de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (en cas de forme restrictive) ou altérée (en cas de forme dilatée). Les patients atteints de cardiomyopathie hémochromatosique sont généralement de mauvais candidats à la transplantation cardiaque, en raison de l'atteinte multi-organe causée par la surcharge en fer et des infections chroniques compliquant les transfusions répétées (notamment les hépatites B et C) [129].

Mesures associées

Un régime pauvre en fer est peu efficace et n'est donc pas indiqué. Les suppléments ferriques sont cependant proscrits. La consommation d'alcool et les apports en vitamine C favorisent l'absorption de fer et sont donc déconseillés. Concernant l'atteinte hépatique, outre le sevrage alcoolique, le dépistage et le traitement des hépatites virales doivent être réalisés [126, 127].

Conseil génétique

La grande majorité des hémochromatoses héréditaires est transmise selon le mode autosomique récessif, avec une pénétrance incomplète. Un dépistage familial doit être réalisé auprès de la fratrie, des parents, des enfants majeurs et de l'autre parent naturel de ses enfants [126].

Évolution

La prise en charge de la cardiomyopathie hémochromatosique s'est nettement améliorée depuis la dernière décennie, principalement grâce à un traitement précoce guidé par l'IRM cardiaque. Une minorité de patients évolue jusqu'au stade de la cardiomyopathie dilatée et de l'insuffisance cardiaque clinique. La transplantation cardiaque reste marginale et les récidives de la maladie sont fréquentes, notamment en cas d'hémochromatose héréditaire. Une survie de 41 % à 10 ans de la transplantation cardiaque a été rapportée chez des patients hautement sélectionnés [121].

Cardiomyopathies restrictives et infiltratives

Forme idiopathique

Jean-Noël Trochu, Nicolas Piriou, Claire Toquet

Les cardiomyopathies restrictives sont caractérisées par une altération du remplissage ventriculaire associée à un volume diastolique ventriculaire gauche et/ou droit normal ou diminué, une fonction systolique habituellement préservée – tout du moins au début de la maladie – et une épaisseur myocardique normale ou augmentée, selon la cause de l'atteinte cardiaque (pathologies infiltratives) [130]. L'atteinte cardiaque se traduit par une rigidité excessive myocardique, altérant le remplissage ventriculaire : une augmentation minime du volume de remplissage est responsable d'une augmentation inappropriée et importante des pressions intraventriculaires, aboutissant à une augmentation de la pression télédiastolique et une dilatation atriale.

Le diagnostic doit être évoqué chez les patients avec insuffisance cardiaque sans dysfonction systolique associée à une dilatation du massif atrial. Puisque l'atteinte touche l'un ou l'autre des ventricules ou les deux, les symptômes peuvent être des signes d'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche.

La cardiomyopathie restrictive simule cliniquement et hémodynamiquement la constriction péricardique. La difficulté réside dans le diagnostic différentiel entre cardiomyopathie restrictive et péricardite constrictive, cette dernière pouvant être accessible à un traitement chirurgical.

Classification

Les cardiomyopathies restrictives sont les moins fréquentes des cardiomyopathies et peuvent être classées en primaires ou secondaires (encadré 8.5). L'étiologie peut être familiale, acquise ou en lien avec une atteinte systémique [131, 132].

- Les formes primaires comprennent la fibrose endomyocardique, l'endocardite de Loeffler et la cardiomyopathie restrictive idiopathique (CMRI). Cette dernière ne correspond pas à une forme infiltrative et il n'existe pas d'atteinte histologique spécifique mais une fibrose myocardique interstitielle, une hypertrophie myocytaire sans atteinte péricardique ni endocardique associée. La CMRI est une entité rare et mal caractérisée avec peu d'études publiées sur de petites séries de patients, hormis celle de la Mayo Clinic [133]. Des formes familiales et sporadiques sont décrites.
- Les CMR secondaires sont plus fréquentes, incluent les atteintes spécifiques du muscle cardiaque et peuvent être classées en formes non infiltratives (toxicité des anthracyclines, cardiopathie carcinoïde), infiltratives (amylose, sarcoïdose) et anomalies de surcharge (hémochromatose, glycogénoses, maladie de Fabry).

Encadré 8.5

Classification des cardiomyopathies restrictives selon la cause

Myocardique

Non infiltrative

- *Idiopathique*
- Familiale
- Hypertrophique
- Sclérodermie
- Pseudo-xanthome élastique
- Diabétique

Infiltrative

- *Amylose*
- *Sarcoïdose*
- Maladie de Gaucher
- Maladie de Hurler
- Infiltration graisseuse

Maladies de surcharge

- Hémochromatose
- Maladie de Fabry
- Glycogénose

Endomyocardique

- *Fibrose endomyocardique*
- Syndrome hyperéosinophilique
- Cardiopathie carcinoïde

- Cancers métastatiques
- *Radiations*
- *Anthracyclines*
- Fibrose endomyocardique médicamenteuse : sérotonine, méthysergide, ergotamine, agents mercureux, busulfan

En italique sont indiquées les étiologies les plus fréquentes.

Enfin, une « physiologie » restrictive peut apparaître au cours des stades évolués des cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées, valvulaires, hypertensives, ischémiques et parfois chez le transplanté cardiaque.

Physiopathologie

La physiopathologie de la CMR se rapproche de celle des dysfonctions diastoliques, et en particulier de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée mais s'en distingue par ses critères diagnostiques comme le volume ventriculaire gauche, l'épaisseur pariétale et la dilation biatriale. La dilatation atriale progressive engendre des arythmies atriales, une dilatation des anneaux atrioventriculaires, des régurgitations fonctionnelles ainsi qu'une altération de la contractilité atriale potentiellement source de complications thromboemboliques. L'élévation de la pression veineuse systémique et la diminution du débit cardiaque entraînent une altération de la fonction rénale souvent associée [133].

Dans la CMRI, la pathogénie de l'augmentation de la rigidité ventriculaire n'est pas élucidée. Des analyses en microscopie électronique et immunohistochimiques ont montré la présence d'un épaississement du périmysium comportant un réseau réticulaire de fines bandes de collagène, une augmentation de l'expression de collagène de type III et de l'expression des métalloprotéinases de type 1. Des travaux expérimentaux ont montré que certaines protéines-kinases (JNK) impliquées dans la réponse au stress pourraient jouer un rôle dans les altérations de compliance et favoriser l'accumulation de fibronectine, glycoprotéine de la matrice extracellulaire assurant un rôle de liaison entre le collagène et le sarcolemme. L'accumulation de fibronectine pourrait altérer les propriétés viscoélastiques du myocarde en renforçant les interactions entre la matrice extracellulaire et les intégrines à la surface des cardiomyocytes. Sur le plan anatomique, les cœurs des animaux génétiquement modifiés surexprimant JNK sont caractérisés par une dilatation importante des oreillettes et une fraction de raccourcissement préservée sans dilatation ventriculaire ni hypertrophie, mimant un tableau de cardiomyopathie restrictive. L'activation de JNK est associée à une surexpression de TGF-β, molécule impliquée dans de nombreux processus pathologiques (fibrose, dysfonction diastolique, myocardite, etc.) et à une diminution de l'expression de la connexine 43, responsable d'anomalies de conduction par défaut de couplage intercellulaire. Dans les CMRI associées à des anomalies de la desmine, le tableau clinique associe atteintes cardiaque et musculaire périphérique, variables et souvent tardives, caractérisées en microscopie électronique par un excès de microfilaments au sein du sarcoplasme, avec dépôts granulofilamenteux responsables d'une désorganisation du cytosquelette, qui pourraient expliquer les troubles de la relaxation.

Génétique

Il existe assez peu de données concernant l'origine génétique des CMRI avec des études le plus souvent réalisées sur de petits effectifs de patients. Les formes génétiques sont classiquement celles de l'enfant ou de l'adolescent et sont plus rarement retrouvées chez l'adulte. La transmission est principalement autosomale dominante, la pénétrance est variable selon l'âge, l'hétérogénéité génétique probablement élevée et la corrélation phénotype/génotype inconnue. Certaines CMRI sont associées à des anomalies des protéines contractiles sarcomériques en lien avec des mutations géniques pouvant conduire à plusieurs phénotypes différents, parfois intermédiaires entre cardiomyopathies dilatées, hypertrophiques et restrictives, l'anomalie génétique initiant le processus cardiomyopathique mais le phénotype ultime étant la résultante d'interactions entre de nombreux autres facteurs [134].

Une étude réalisée en 2016 chez 32 patients âgés de 41 ± 14 ans avec une CMR non infiltrative retrouvait une origine génétique dans 75 % des cas avec une mutation identifiée dans plus de 60 % des cas (MYH7, DES, FLNC, MYBPC3, LMNA, TCAP, TNNI3, TNNT2, TPM1 et LAMP-2) [135]. Il existe donc des mutations communes avec les autres formes de cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées et on observe également la coexistence de phénotypes hypertrophiques et restrictifs au sein de mêmes familles pour les mêmes mutations, soulignant l'importance des gènes modificateurs, de l'épigénétique et/ou des interactions avec l'environnement [132].

Certains auteurs évoquent que les formes héréditaires de CMR ne seraient finalement pas une entité distincte mais une des présentations au sein d'un large spectre phénotypique des cardiomyopathies hypertrophiques [136]. La classification MOGES est une nouvelle nomenclature internationale qui permet de décrire les anomalies morphologiques (M), les organes touchés (O), la transmission (G), l'éventuelle étiologie spécifique (E) et le stade de l'insuffisance cardiaque. Pour une CMR idiopathique familiale avec bloc atrioventriculaire et symptômes d'insuffisance cardiaque (NYHA IV), la dénomination MOGES est : $M_{R(AVB)}$ O_H G_{AD} $E_{G\text{-}MYH7}$ $S_{C\text{-}IV}$ [131, 132].

Le screening familial conseillé par le groupe d'expert européen chez les apparentés du 1er degré en cas de CMR est identique à celui des autres cardiomyopathies avec ECG, échocardiographie (et Holter ECG en cas de trouble de la conduction chez le propositus) à partir de 10-12 ans, tous les 3-5 ans s'il est réalisé avant 10 ans, tous les 1-2 ans entre 10 et 20 ans, tous les 2-5 ans après 20 ans et arrêté vers 50-60 ans [137].

Symptômes et signes cliniques

La CMRI est une pathologie plus fréquente chez la femme âgée (ratio femme/homme = 1,5) mais des atteintes précoces ont aussi été décrites dans les formes familiales chez l'enfant. Entre 1979 et 1996, l'équipe de la Mayo Clinic a répertorié 94 patients avec des critères stricts de CMRI (dilatation atriale sans dilatation ou hypertrophie ventriculaire), âgés de 10 à 90 ans (moyenne : 64 ans, 72 % de plus de 60 ans) [133]. La dyspnée est très fréquente (71 % des cas), la plupart des patients étant en classe I ou II de la NYHA. Les douleurs thoraciques atypiques sont retrouvées dans 22 % des cas. Dans les formes évoluées, l'orthopnée et l'asthénie sont fréquentes. Les complications thromboemboliques sont retrouvées dans un tiers des cas et peuvent être inaugurales. Les signes d'examen les plus fréquents sont la turgescence jugulaire (52 %) et la présence d'un souffle systolique (49 %), l'ascite et les œdèmes des membres inférieurs étant plus rares (15 %) alors qu'aux stades avancés, l'anasarque domine le tableau clinique. Un B3 est retrouvé dans 27 % des cas et un B4 peut être aussi entendu en raison d'une contraction atriale puissante en réponse à une résistance au remplissage ventriculaire. Une CMRI associée à des anomalies de la conduction atrioventriculaire et à une atteinte musculaire périphérique (même minime et souvent tardive, se manifestant généralement après l'atteinte cardiaque) doit faire évoquer une pathologie liée à des anomalies de la desmine.

Examens complémentaires

Échocardiographie

Elle joue un rôle fondamental dans l'approche diagnostique des différentes étiologies de CMR en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (fig. 8.17). La CMRI est une cardiopathie non dilatée, non hypertrophique avec, caractéristique essentielle, une dilatation biatriale souvent très importante (fig. 8.18), reflétant l'augmentation des pressions de remplissage ventriculaire et atrial, associées à un profil de remplissage mitral restrictif.

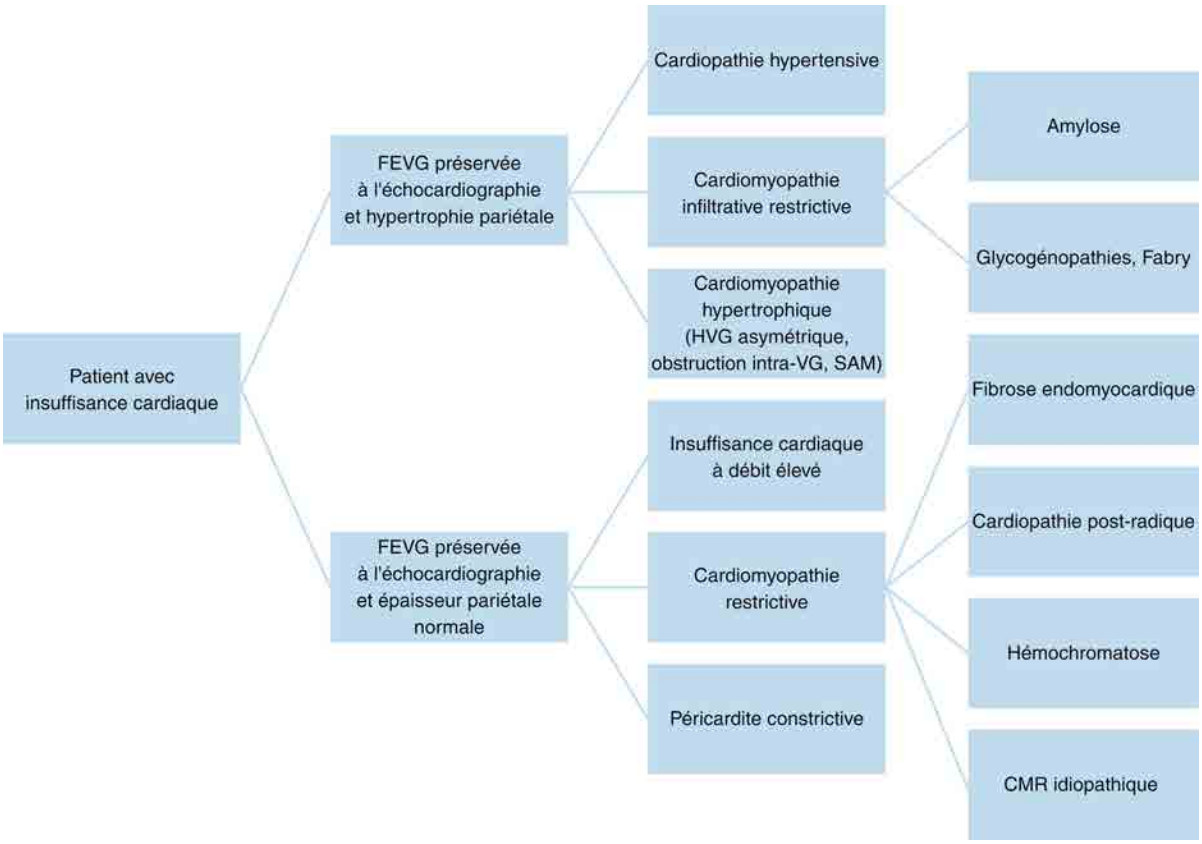


FIG. 8.17 Démarche diagnostique en cas de suspicion de cardiomyopathie restrictive (CMR).
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; SAM : *Systolic Anterior Motion*. D'après [132].

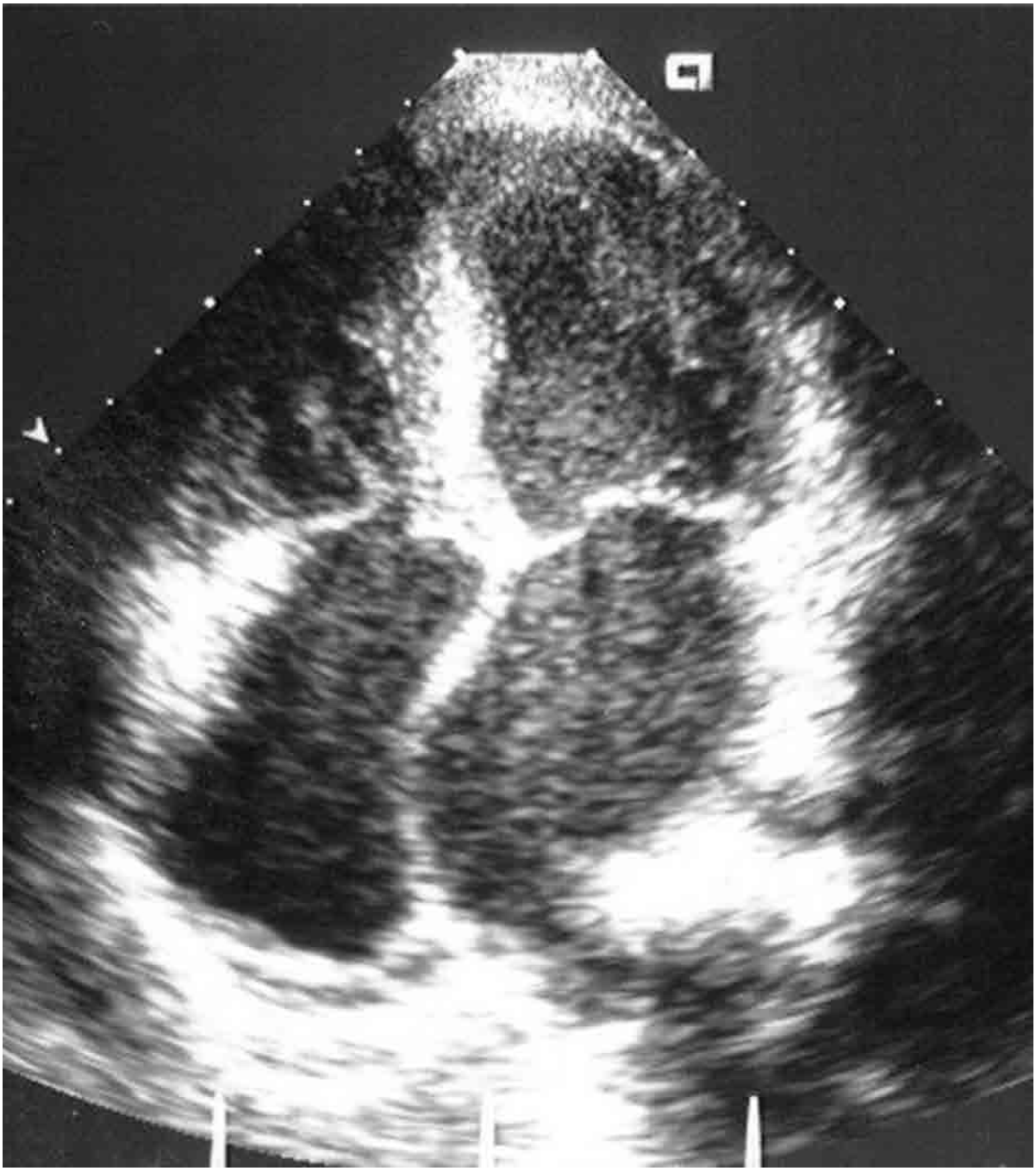


FIG. 8.18 Échocardiographie évocatrice de cardiomyopathie restrictive : coupe apicale 4 cavités chez un patient suivi pour une cardiomyopathie restrictive primitive.
Noter l'hypertrophie biatriale, les ventricules droit et gauche non dilatés, l'absence d'hypertrophie ventriculaire.

Les thrombi intracardiaques sont mieux détectés par échocardiographie transœsophagienne.

La dilatation atriale est aggravée par la présence fréquente de régurgitations fonctionnelles tricuspide ou mitrale, le plus souvent modérées. Elle est classiquement moins marquée dans la péricardite constrictive, la constriction limitant vraisemblablement le phénomène.

Une dilatation des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure est parfois observée, ainsi qu'une atténuation marquée des variations respiratoires du calibre cave.

La fonction ventriculaire systolique est le plus souvent préservée ou plus rarement modérément altérée.

Dans certains cas, en raison de l'augmentation importante des pressions intraventriculaires en mésodiastole ou lors de la contraction atriale, on peut observer une fuite mitrale ou tricuspide en phase diastolique.

La morphologie du flux d'insuffisance pulmonaire est parfois caractéristique avec encoche mésodiastolique traduisant l'augmentation brutale des pressions dans un ventricule droit non compliant et une diminution brutale du gradient de pression entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit.

Le profil restrictif est caractérisé au doppler pulsé transmitral par une augmentation de la vitesse de l'onde E (≥ 1 m/s), une diminution de celle de l'onde A (≤ 0,5 m/s), un rapport E/A supérieur ou égal à 2, et un raccourcissement du temps de décélération de l'onde E (≤ 150 ms), une diminution du temps de relaxation isovolumique (≤ 70 ms) et une augmentation des pressions systoliques ventriculaires droites.

Une diminution marquée du ratio flux veineux pulmonaire systolique/diastolique est évocatrice et traduit l'augmentation des pressions de remplissage atriales [138].

Le doppler tissulaire montre une diminution des vélocités longitudinales protodiastoliques ou une diminution des vélocités annulaires mitrales (e'), et une augmentation du rapport E/e' [139]. L'imagerie de déformation myocardique en échocardiographie 2D (2D-*strain*) démontre une altération de la fonction systolique longitudinale quasi constante en cas de CMR, malgré une FEVG préservée. Le profil d'altération de la déformation systolique longitudinale varie selon l'étiologie de la CMR. Typiquement dans l'amylose, mais de manière non spécifique, les segments basaux et moyens du ventricule gauche sont altérés alors que les segments apicaux sont épargnés. Dans la maladie de Fabry, l'atteinte fibreuse fréquente de la paroi inférolatérale peut s'accompagner d'une altération localisée de la déformation longitudinale, et le profil d'altération de la déformation n'a pas de caractéristiques spécifiques dans les CMRI. Cependant, l'altération de la déformation systolique longitudinale, classiquement liée à l'atteinte des couches myocardiques sous-endocardiques, est un bon argument pour évoquer une CMR plutôt qu'une constriction péricardique pure où le myocarde est normal [140].

Certains paramètres hémodynamiques échocardiographiques sont essentiels pour différencier la CMR de la péricardite constrictive (tableau 8.5), en particulier l'étude de l'interdépendance ventriculaire. Dans la péricardite constrictive, le cœur étant contraint dans une cavité inextensible, la dilatation d'un ventricule entraîne une diminution de volume de l'autre ventricule. L'interdépendance ventriculaire est bien analysée en échocardiographie bidimensionnelle avec un bombement du septum interventriculaire vers la gauche à l'inspiration (augmentation du retour sanguin veineux) et vers la droite à l'expiration. À l'inverse, dans la CMR, la dilatation d'un ventricule peut être associée à une augmentation combinée de volume des deux ventricules. Dans la péricardite constrictive, une légère asymétrie entre les remplissages ventriculaires droit et gauche produit des modifications rapides des pressions de part et d'autre du septum interventriculaire et engendre un mouvement septal anormal brutal pouvant recouvrir différents aspects (mouvement antérieur protodiastolique suivi d'un ressaut postérieur, mouvement postérieur lors de la contraction atriale).

Tableau 8.5

Paramètres échocardiographiques permettant la distinction entre cardiomyopathie restrictive et péricardite constrictive.

Paramètre	Cardiomyopathie restrictive	Péricardite constrictive
Flux mitral et tricuspide	Restrictif	Restrictif ou pseudo-normal
Veines pulmonaires	S < D, A augmentée	S < D, A augmentée
Veines sus-hépatiques	S < D, A augmentée	S < D, A augmentée, reflux mésodiastolique
Insuffisance pulmonaire	Dip (PHT ≤ 150 ms)	Dip (PHT ≤ 150 ms)
Flux mitral (inspiration) – onde E – onde A	 Non modifiée (< 5 %) Non modifiée	 Diminution (> 30 %) Non modifiée
Flux tricuspide (inspiration) – onde E – onde A – temps de décélération	 Augmentation minime (< 15 %) Augmentation minime Diminution	 Augmentation importante (> 30 %) Augmentation importante Non modifiée
Doppler tissulaire – Ea anneau latéral – Em/Ea	 < 8 cm/s > 15	 ≥ 8 cm/s ≤ 15
TM couleur – Vp – Em/Vp	 < 45 cm/s > 2,5	 > 55 cm/s < 2

PHT : *Pressure Half Time*.

L'examen doppler est aussi important pour objectiver l'interdépendance ventriculaire avec des modifications réciproques des flux de remplissage ventriculaires droit et gauche : augmentation des vitesses tricuspides et diminution des vitesses mitrales en inspiration dans la péricardite constrictive, alors que les variations respiratoires des flux de remplissage sont le plus souvent absentes – ou moins marquées – dans la CMR. Les modifications des flux veineux pulmonaires (vélocité de l'onde S inférieure à celle de l'onde D, durée de l'onde A supérieure à celle de l'onde A mitrale) et hépatiques (absence ou moindres variations respiratoires des flux veineux systoliques et diastoliques) apportent aussi des éléments d'orientation avec dans la CMR et sont moins sensibles à la présence d'une arythmie. Dans la CMR, la relaxation ventriculaire est directement altérée par l'atteinte myocardique, ce qui n'est pas le cas dans la péricardite constrictive. En doppler tissulaire à l'anneau mitral, la relaxation est retardée avec diminution de la vélocité protodiastolique de l'anneau mitral bien corrélée à la constante τ, une valeur inférieure à 8 cm/s ayant été proposée pour différencier CMR et péricardite constrictive, une valeur supérieure à 8 cm/s excluant donc *a priori* une CMR. Dans la péricardite constrictive, la contrainte péricardique est plus marquée sur la paroi latérale du ventricule gauche et l'onde e' septale est supérieure à l'onde e' latérale. Ainsi, les vitesses doppler tissulaires à l'anneau mitral apparaissent paradoxalement normales ou accrues dans une situation d'augmentation des pressions de remplissage. C'est souvent sur la conjonction entre ces signes, le contexte clinique (antécédents de chirurgie cardiaque, radiothérapie thoracique, péricardite, etc.), et les données morphologiques en imagerie (épaississement du péricarde > 4 mm à l'échocardiographie mieux identifié à l'IRM ou au scanner) et éventuellement le cathétérisme cardiaque que le diagnostic définitif peut être posé.

ECG

La fibrillation atriale est très fréquente (deux tiers des cas), de même que les antécédents de fibrillation atriale paroxystique. Les ondes P sont parfois élargies mais surtout amples, reflétant la surcharge et la dilatation atriale. Ni l'hypertrophie ventriculaire ni la diminution des voltages de QRS ne sont habituelles dans les formes idiopathiques, mais les anomalies de la conduction intraventriculaire sont fréquentes

(jusqu'à 30 %) et des anomalies non spécifiques de la repolarisation sont observées dans 80 % des cas. Les troubles de la conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire sont plus l'apanage de la CMR que de la péricardite constrictive.

Radiographie de thorax

La cardiomégalie est habituellement absente au stade précoce mais présente dans les formes symptomatiques, en rapport avec une dilatation des cavités atriales. Les signes de congestion veineuse ou interstitielle sont fréquents. L'absence de calcification péricardique est un élément important du diagnostic différentiel.

Hémodynamique

Les signes d'insuffisance cardiaque sont associés à une augmentation des pressions de remplissage du ventricule droit (> 7 mmHg, souvent > 15 mmHg) et gauche (> 12 mmHg).

L'aspect de dip-plateau (fig. 8.19) est la caractéristique hémodynamique commune à la CMR et à la péricardite constrictive avec diminution précoce, rapide et profonde des pressions ventriculaires en initiation de diastole, suivie d'une augmentation rapide en plateau en phase initiale de la diastole : ce plateau atteint au moins un tiers du pic de pression systolique ventriculaire droite dans la péricardite constrictive alors qu'il est généralement plus bas dans la CMR.



FIG. 8.19 Cathétérisme cardiaque droit après épreuve de remplissage objectivant un aspect en dip-plateau chez un patient de 41 ans avec cardiomyopathie restrictive idiopathique.

Scanner thoracique, IRM et TEP

Le scanner permet de mesurer l'épaisseur du péricarde qui est normale (< 1 mm) dans la CMRI et visualise la présence de calcifications en faveur de la péricardite constrictive. L'IRM est également un outil important pour le diagnostic différentiel avec une constriction péricardique en mettant en évidence le phénomène hémodynamique d'interdépendance ventriculaire sur les données de cinétique septale et sur les flux de remplissage mitral et tricuspide. En dehors d'une dilatation souvent majeure du massif atrial (fig. 8.20), l'IRM n'apporte pas d'éléments spécifiques en faveur de la CMRI. En revanche, les paramètres IRM de caractérisation tissulaire peuvent orienter le diagnostic étiologique vers d'autres formes de CMR : rehaussement tardif circonférentiel sous-endocardique après injection de gadolinium en séquence T1, T1 natif et volume extracellulaire élevé en cas d'amylose, rehaussement tardif focal intramural distribué en mottes dans la sarcoïdose, rehaussement tardif et élévation du T1 dans les zones de fibrose contrastant avec un T1 anormalement bas témoin de la surcharge lipidique dans d'autres territoires en cas de maladie de Fabry (fig. 8.20).

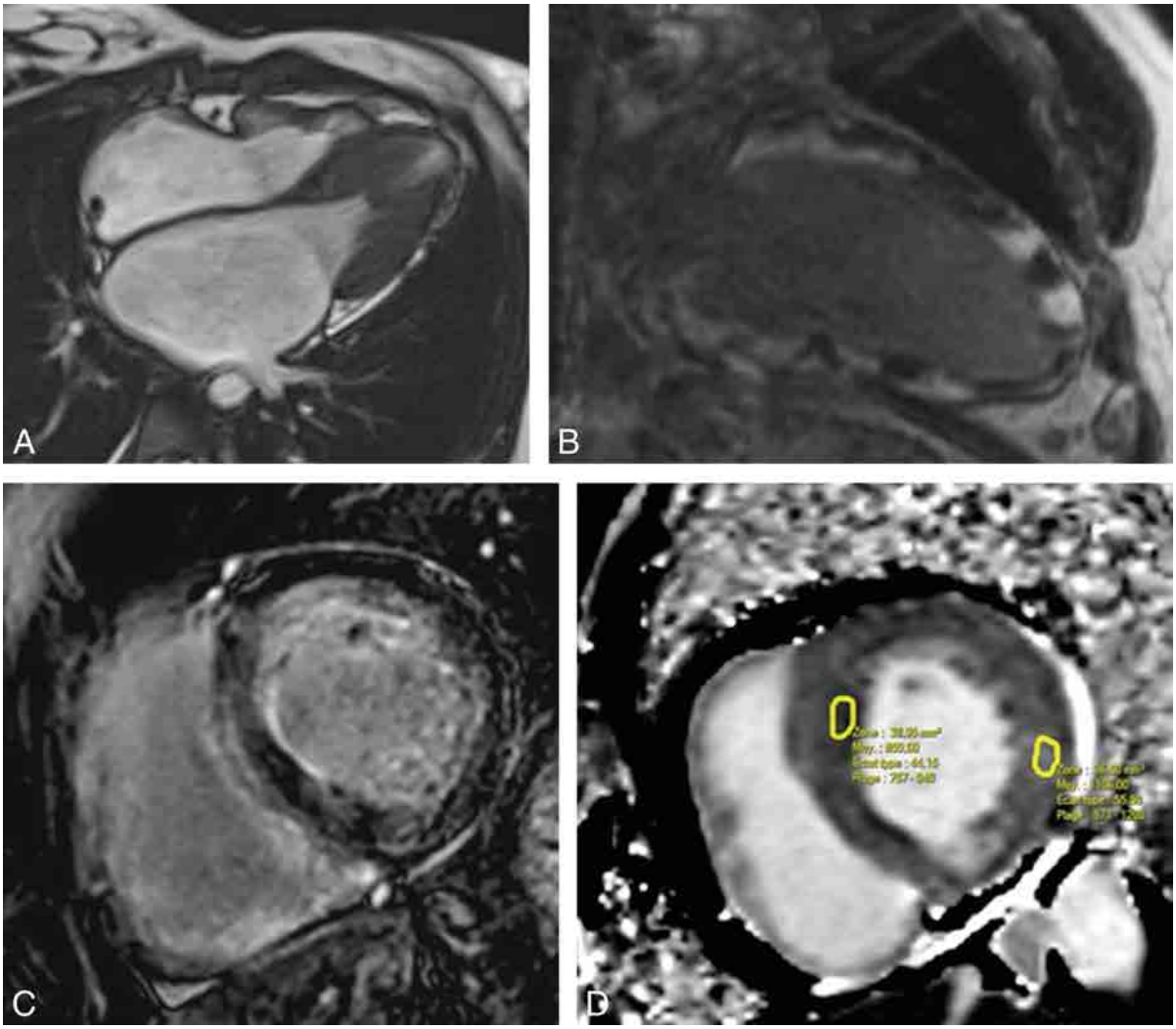


FIG. 8.20 Profils IRM observés dans différentes étiologies de cardiomyopathie restrictive (CMR). A. CMR idiopathique en séquence ciné-SSFP en télésystole montrant une fonction systolique VG globale préservée et une dilatation majeure du massif atrial. B. Sarcoïdose cardiaque en séquence de rehaussement tardif après injection de gadolinium en pondération T1 montrant un rehaussement focal diffus intramural en mottes. C. Amylose cardiaque en séquence de rehaussement tardif montrant un rehaussement sous-endocardique circonférentiel. D. Maladie de Fabry en cartographie T1 sans contraste montrant un T1 natif élevé (1 105 ms) dans une zone de fibrose latérobasale, alors que le T1 est anormalement bas (859 ms) en antéroseptal, traduisant la surcharge lipidique.

Les techniques de cardiologie nucléaire peuvent apporter des éléments très spécifiques en faveur d'une sarcoïdose cardiaque active avec hypermétabolisme focal en tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose situés en regard de foyers d'hypoperfusion [139].

Biopsie endomyocardique

La place de la biopsie endomyocardique (BEM) est discutée en cas de CMR ; elle est réalisée occasionnellement en fonction du contexte clinique, en particulier en cas de cardiomyopathie de surcharge (amylose). L'avis d'experts américains et européens de 2007 indique un niveau de recommandation IIa pour la BEM en cas de CMR inexpliquée [141]. Mais les progrès importants de l'imagerie multimodalités (échocardiographie et IRM en particulier) et de la génétique entraînent une diminution des indications qui sont surtout prévues dans un objectif de stratégie thérapeutique spécifique.

En cas de CMRI, l'étude histologique retrouve le plus souvent une fibrose interstitielle péricellulaire. La présence d'une fibrose périvasculaire est plus rare. L'hypertrophie myocytaire est fréquente, de même que les foyers de fibrose endomyocardique. La BEM apporte en revanche des éléments diagnostiques en cas d'étiologie spécifique (fig. 8.21).

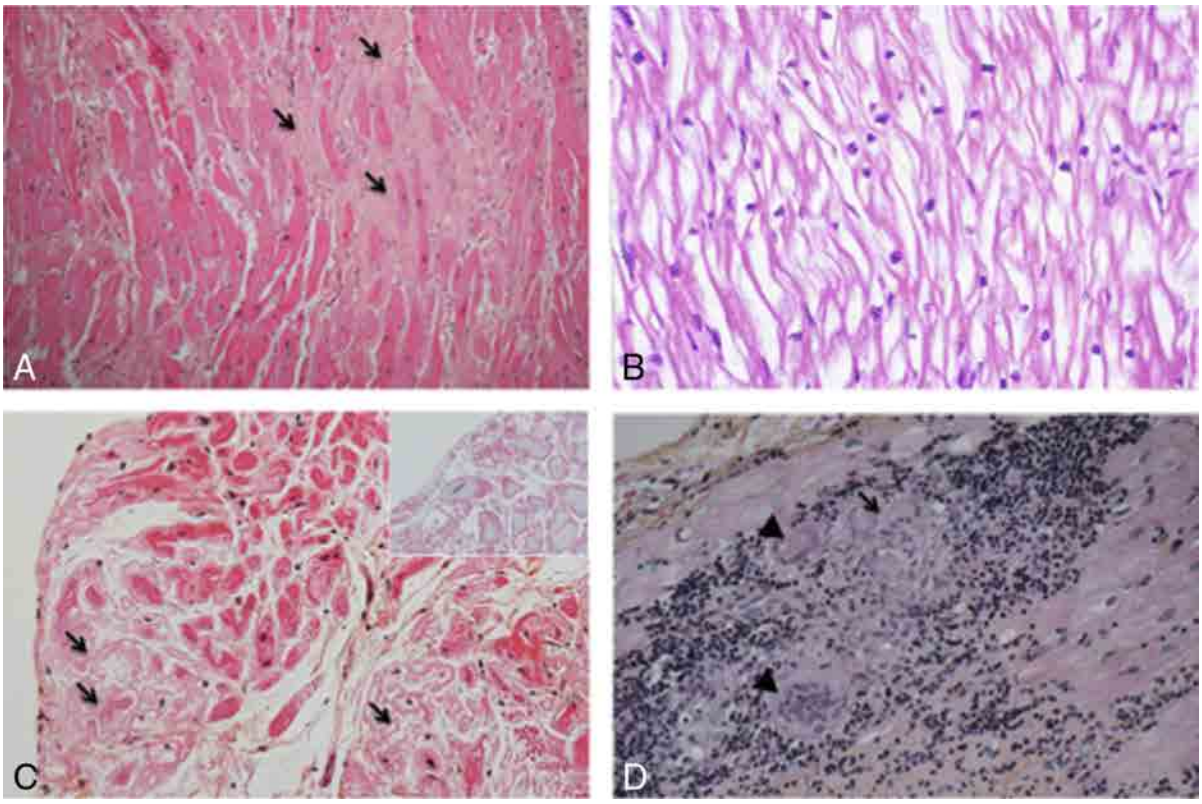


FIG. 8.21 Histologie de prélèvements endomyocardiques chez des patients avec une cardiomyopathie restrictive.
A. Cardiomyopathie restrictive idiopathique : fibrose interstitielle et de remplacement (flèches) dissociant les cardiomyocytes dystrophiques, sans dépôt amyloïde ni infiltrat inflammatoire (HES, × 100). B. Maladie de Fabry : cardiomyocytes dystrophiques, clarifiés (aspect pseudo-végétal du cytoplasme) (HES, × 100). C. Amylose : dépôt interstitiel et/ou vasculaire éosinophile, anhiste, coloré par le rouge Congo (encart, × 100), entourant les cardiomyocytes (HES, × 100). D. Sarcoïdose : granulome inflammatoire avec cellules géantes (têtes de flèches), lymphocytes et cellules épithélioïdes (flèches) (HES, × 200).

Pronostic

Dans la série rétrospective d'Ammash portant sur 93 patients suivis en moyenne 68 mois, 47 patients sont décédés (50 %), 32 (69 %) de cause cardiovasculaire : insuffisance cardiaque congestive (47 %), mort subite (17 %), arythmies cardiaques (11 %) ou accident vasculaire cérébral (4 %). Les survies à 5 et 10 ans étaient de 64 et 37 % respectivement. Le risque de décès était corrélé au sexe masculin, à un âge supérieur à 70 ans, à l'aggravation de la classe NYHA et à un diamètre atrial gauche supérieur à 60 mm [137].

Forme de l'enfant

Les CMR sont rares chez l'enfant, souvent idiopathiques, de pronostic plus sévère avec une mortalité à 2 ans supérieure à 50 %.

Approche diagnostique

Le diagnostic différentiel entre CMRI et péricardite constrictive est essentiel, fondé sur l'absence ou la présence d'antécédent péricardique, de chirurgie cardiaque, de radiothérapie ou de maladie systémique, d'une atteinte familiale, l'origine géographique du patient, la présence de souffles d'insuffisance mitrale ou tricuspide, la normalité des voltages des QRS, une radiographie thoracique normale au stade précoce, une cardiomégalie et des signes de surcharge vasculaire et/ou l'absence de calcifications péricardiques.

L'échocardiographie est l'examen de référence, montrant une hypertrophie biatriale, des ventricules non dilatés, une fonction systolique normale et une épaisseur normale de parois avec un profil restrictif au doppler. Le tableau 8.6 résume l'approche étiologique en fonction de l'âge. L'analyse des variations

respiratoires des flux veineux et de remplissage ainsi que le doppler tissulaire sont des éléments importants pour le diagnostic différentiel avec la péricardite constrictive. L'IRM et le scanner sont d'un apport essentiel. Le bilan biologique élimine une hyperéosinophilie sanguine. La BEM doit être envisagée chez les patients chez qui l'on suspecte une atteinte secondaire et en vue d'une stratégie thérapeutique spécifique (*cf.* suite du chapitre). Un cathétérisme droit/gauche complet est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic et écarter celui de la péricardite constrictive. La coronarographie élimine une atteinte coronaire associée.

Tableau 8.6

Étiologies des cardiomyopathies restrictives (CMR) en fonction de l'âge.

Atteinte myocardique	Enfants/adultes (âge < 30 ans)	Adultes (âge : 30-65 ans)	Adultes (âge > 65 ans)
Non infiltrative	CMR idiopathique Sclérodermie	CMR idiopathique Sclérodermie Pseudo-xanthome élastique	CMR idiopathique
Infiltrative	Sarcoïdose Maladie de Gaucher Maladie de Hurler	Amylose Sarcoïdose	Amylose
Maladies de surcharge	Fabry Glycogénopathies Hémochromatose	Surcharge en fer	Surcharge en fer
Endomyocardique	Fibrose endomyocardique Hyperéosinophilie sanguine	Hyperéosinophilie sanguine Carcinoïde Cause médicamenteuse (anthracyclines, ergotamine, chloroquine)	Hyperéosinophilie sanguine Métastases Radiothérapie Cause médicamenteuse (anthracyclines, ergotamine, chloroquine)

D'après [132].

Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique, reposant sur la diminution des signes congestifs avec les diurétiques thiazidiques ou de l'anse. Le traitement diurétique ne doit pas être excessif afin de ne pas trop diminuer les pressions de remplissage et le débit cardiaque, source d'aggravation de l'asthénie, d'hypotension artérielle et d'altération de la fonction rénale, mais la congestion doit être contrôlée. Aucun traitement pharmacologique n'a démontré d'efficacité sur la réduction de mortalité.

Les antialdostérones ont un effet antifibrosant potentiellement intéressant mais il n'existe pas de travaux cliniques démontrant un bénéfice spécifique dans la CMRI.

Un rythme sinusal lent permet d'optimiser la durée de remplissage ventriculaire. Les anomalies marquées de la conduction atrioventriculaire doivent être corrigées par la stimulation cardiaque afin d'optimiser le remplissage ventriculaire et corriger une bradycardie souvent mal tolérée. Les arythmies supraventriculaires doivent être prises en charge en privilégiant le contrôle du rythme pour conserver une activité mécanique atriale afin d'améliorer le remplissage. La présence de troubles du rythme ventriculaire fait discuter l'indication d'un défibrillateur. L'anticoagulation doit être systématiquement proposée aux patients en fibrillation atriale. La place de l'assistance circulatoire est discutée. La transplantation cardiaque doit être proposée en cas d'échec de l'ensemble de ces mesures pour contrôler les symptômes mais peut être limitée par une hypertension pulmonaire excessive.

Myocardites et maladies auto-immunes

Alexandre Maria, Philippe Guilpain, Loïc Guillevin

Le cœur et les vaisseaux sont une des cibles des maladies systémiques et auto-immunes. L'atteinte cardiaque est de fréquence variable selon la maladie considérée mais lorsque le myocarde est intéressé, le pronostic vital est souvent engagé à court ou à long terme. C'est pourquoi une atteinte myocardique doit être traitée rapidement, de façon intensive et adaptée, de manière collaborative entre les différents spécialistes, avec des traitements symptomatiques cardiaques et des traitements spécifiques à visée immunologique.

Nous concentrons notre propos aux atteintes myocardiques du lupus, de la sclérodermie, des vascularites et de la sarcoïdose. Nous abordons aussi les atteintes myocardiques observées au cours des maladies auto-immunes induites par les immunothérapies cancéreuses.

Lupus systémique

Description clinique

Alors que la péricardite est fréquente au cours du lupus, de traitement habituellement simple et de pronostic favorable dans la quasi-totalité des cas, l'atteinte endocardique (endocardite de Libman-Sacks, associée à la présence d'anticorps antiphospholipides) et l'atteinte myocardique sont plus rares.

La myocardite lupique concernait 90 % des cas dans les séries autopsiques historiques mais, en pratique clinique, elle représente actuellement moins de 10 % des patients. Histologiquement, il s'agit d'une atteinte interstitielle avec lésions de vascularite des petits vaisseaux ou de périvascularite. Son diagnostic est toutefois difficile et d'autres causes doivent être éliminées, dont l'exceptionnelle toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine, responsable de troubles de conduction atrioventriculaire.

La traduction clinique de la myocardite lupique n'a pas de spécificité et elle peut même être asymptomatique. Les anomalies électrocardiographiques sont présentes chez environ 10 % des patients : troubles de la repolarisation, troubles du rythme ou de la conduction intraventriculaire ou atrioventriculaire. Un syndrome du QT long a également été décrit, notamment chez des patients porteurs de l'anticorps anti-SSA/52kd [142]. En ce qui concerne les anomalies biologiques, mentionnons l'élévation possible du BNP. L'échocardiographie peut être utile au diagnostic ; enfin, une IRM cardiaque peut détecter des hypersignaux, des anomalies de la contractilité du myocarde et une diminution de la fraction d'éjection.

Cas particulier des troubles de conduction atrioventriculaire de l'adulte et du nouveau-né de mère lupique

Chez l'adulte

Le bloc atrioventriculaire (BAV) complet est rare, représentant environ 1 % des cas. Le siège peut être nodal et susceptible de régresser sous traitement. Les blocs tronculaires, fasciculaires et de branche sont irréversibles.

Exceptionnellement, des BAV (irréversibles) peuvent être dus à un traitement prolongé par les antimalariques de synthèse (essentiellement la chloroquine ou la quinacrine, l'hydroxychloroquine étant, quant à elle, rarement cardiotoxique).

Blocs atrioventriculaires congénitaux

Les BAV congénitaux (BAVC) sont rares (1/20 000 naissances) et en rapport avec les anticorps anti-SS-A (Ro) et/ou anti-SS-B (La) présents chez la mère. Ils peuvent ainsi être observés chez les nouveau-nés de mères porteuses de cet anticorps et atteintes de lupus, de syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'une connectivite mixte ou indifférenciée. Le lupus maternel est le plus souvent asymptomatique. Les conséquences pour l'enfant peuvent être sévères car les troubles de conduction peuvent être associés à une cardiomyopathie et entraîner une mort fœtale. Après l'accouchement, le nouveau-né peut présenter des manifestations lupiques transitoires. La caractéristique essentielle du BAVC est qu'il est définitif, nécessitant un appareillage. Plus tard, les enfants atteints de BAVC peuvent développer une cardiomyopathie – probable séquelle tardive de lésions survenues *in utero* – sans être pour autant porteurs des anticorps, ou atteints de lupus.

Toutefois, la plupart des patientes porteuses d'un anticorps anti-SS-A et/ou anti-SS-B accouchent d'enfants exempts de manifestations cardiaques. En outre, si une atteinte cardiaque est observée au cours d'une grossesse, la survenue de signes cardiaques au cours des grossesses précédentes ou ultérieures n'est pas systématique.

Le risque de BAV néonatal est évalué selon les études à 1 pour 20 grossesses chez les femmes lupiques ayant des anticorps anti-SS-A ou à 1 à 2 %. En cas de premier enfant né avec un BAV, le risque de BAV lors d'une seconde grossesse est évalué entre 1/6 et 1/2 [143].

Traitement

La myocardite lupique est considérée comme une manifestation sévère du lupus, nécessitant un traitement symptomatique cardiovasculaire et un traitement spécifique. La corticothérapie par voie orale (à forte dose initialement, suivie d'une décroissance rapide) est recommandée par l'HAS [144].

Les bolus de méthylprednisolone n'ont d'intérêt que dans les formes aiguës de myocardite. Un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine) peut également être proposé. Le rituximab peut être discuté, lorsque les corticoïdes associés à au moins une ligne d'immunosuppresseurs se sont montrés inefficaces. L'hydroxychloroquine complète l'arsenal thérapeutique.

En cas de BAV fœtal, les traitements sont le plus souvent inefficaces. Après la naissance, outre la pose d'un stimulateur cardiaque définitif, une surveillance de la fonction cardiaque ultérieure est conseillée.

Sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune systémique rare, qui se caractérise par une fibrose de la peau et des viscères, une vasculopathie microcirculatoire et de l'auto-immunité. La ScS est une maladie potentiellement sévère, ayant une mortalité supérieure dans les formes diffuses par rapport aux formes limitées, avoisinant 40 % à 10 ans (tableau 8.7).

Tableau 8.7

Cardiomyopathies de la sclérodermie systémique.

Classification (selon LeRoy et Medsger)	Sclérodermie systémique limitée	Sclérodermie systémique diffuse
Extension de la fibrose cutanée	En dessous des coudes/des genoux	Au-dessus des coudes/des genoux
Scl-70	±	++
CENPB	++	±
HTAP	++	+
Myocardite	±	++

CENPB : autoanticorps dirigé contre les protéines centromériques (A et B) ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; Scl-70 : autoanticorps dirigé contre la topo-isomérase 1.

La prévalence de l'atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique peut aller de 9 à 30 % dans une importante série italienne comprenant 1 012 patients [145]. Les atteintes cardiaques surviennent préférentiellement chez les patients plus âgés, et chez les sujets noirs, par ailleurs prédisposés aux formes plus sévères de ScS. Leur pronostic redoutable est bien connu. À elles seules, les atteintes cardiaques représentent la quatrième cause de mortalité toutes formes de ScS confondues et la deuxième cause (après les fibroses pulmonaires) dans les formes diffuses [146].

Description clinique

L'atteinte myocardique peut être isolée, associée à d'autres manifestations cardiaques comme une péricardite, ou à diverses atteintes viscérales. Elle peut se traduire par une insuffisance cardiaque mais aussi par des troubles du rythme et/ou de la conduction. Les blocs atrioventriculaires, lorsqu'ils sont considérés comme isolés, traduisent toujours une myocardiopathie, le plus souvent spécifique de la ScS. Les troubles rythmiques (atriaux ou ventriculaires) sont fréquents et peuvent être cause de décès.

L'échographie cardiaque permet de rechercher une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qu'elle soit primitive ou secondaire à une pneumopathie interstitielle, une cardiomyopathie gauche (qui peut aussi être impliquée dans l'hypertension pulmonaire). Les indications de l'exploration hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit sont désormais bien établies [147]. L'IRM cardiaque peut montrer un œdème myocardique et/ou des signes de fibrose.

La myocardite s'observe plus fréquemment dans les formes diffuses que dans les formes limitées, environ deux fois plus dans certaines cohortes (23 *vs* 12 %). Bien qu'aucun biomarqueur ne soit réellement utilisé en pratique courante, les anticorps anti-fibrillarin (U3RNP) seraient préférentiellement associés à la myocardite.

Traitement

Sur le plan thérapeutique, soulignons que les traitements à visée immunologique sont peu efficaces dans la ScS, y compris les immunosuppresseurs qui sont cependant proposés en cas d'atteinte myocardique. Les fortes doses de corticoïdes sont contre-indiquées dans la ScS car elles peuvent entraîner une autre complication redoutable de la maladie : la crise rénale. La greffe de cellules-souches n'est pas recommandée en présence d'une cardiomyopathie avérée.

Vascularites

Au cours des vascularites, les atteintes cardiovasculaires sont de fréquence variable, rarement au premier plan (tableau 8.8) [148].

Tableau 8.8

Myocardites des vascularites systémiques.

Classification selon le calibre des vaisseaux atteints (Chapel-Hill)	Entités pathologiques concernées		Risque de myocardite
Petit calibre	Complexes immuns	Vascularite à IgA Cryoglobulinémie Vascularite hypocomplémentémique	± ± ±
	Vascularites à ANCA	GPA PAM GEPA	+ + ++
Moyen calibre	PAN Kawasaki		± ±
Gros calibre	Horton (ACG) Takayasu		- ±

ACG : artérite à cellules géantes ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) ; GPA : granulomatose avec polyangéite (Wegener) ; IgA : immunoglobulines A ; PAM : polyangéite microscopique ; PAN : périartérite noueuse.

Maladie de Kawasaki

Cette vascularite d'étiologie inconnue touche principalement le nourrisson et le jeune enfant (moyenne d'âge : 1 an), mais aussi parfois l'adulte. Le pronostic global est bon (2 % de mortalité), malgré de fréquentes atteintes cardiaques.

Dans un contexte fébrile, apparaissent une conjonctivite, une angine, une pharyngite, un exanthème du tronc, un œdème des mains et des pieds avec érythème palmoplantaire et des adénopathies cervicales non suppuratives. Une insuffisance cardiaque, une diarrhée, une protéinurie, une méningite et une hépatite peuvent survenir. L'évolution est habituellement favorable sous traitement par immunoglobulines intraveineuses.

Le pronostic vital est dominé par l'atteinte cardiaque qui survient le plus souvent dans les premiers mois de la maladie. De nature ischémique, elle se caractérise par une coronarite, avec des anévrismes coronaires parfois multiples. Les complications cardiaques tardives sont rares mais il est recommandé de surveiller les patients sur le long terme, même guéris, afin de détecter une éventuelle maladie athéromateuse favorisée par les lésions endothéliales [149].

Périartérite noueuse

L'atteinte myocardique est le plus souvent la conséquence d'une coronarite. La fréquence de l'atteinte coronaire est moindre que dans la maladie de Kawasaki mais elle peut avoir les mêmes conséquences.

L'examen des coronaires montre une alternance de sténoses et de dilatations, localisées ou, le plus souvent, réparties de façon diffuse. Très rarement, l'atteinte coronaire se traduit par une mort subite due à un probable trouble du rythme satellite d'une cardiopathie ischémique sous-jacente. Un hémopéricarde par rupture d'un anévrisme coronaire survient exceptionnellement. L'insuffisance cardiaque peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle maligne ou sévère d'origine rénale.

Si l'évolution sous traitement se fait vers la cicatrisation des lésions et la disparition des anomalies radiologiques, la survenue tardive d'une coronaropathie peut être observée, par une athéromatose favorisée par la corticothérapie.

Vascularites associées aux ANCA

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont représentées par la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss) (GEPA), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA).

Paradoxalement, les ANCA (qui ont deux cibles antigéniques principales : la myéloperoxydase [MPO] et la protéinase 3 [PR3]) ne sont pas détectés chez tous les malades. Dans le cas particulier de la GEPA, seuls 30 % des patients ont des ANCA, essentiellement anti-MPO.

Au cours de ces maladies, l'atteinte myocardique peut être la conséquence d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules) ou d'une myocardiopathie spécifique.

C'est au cours de la GEPA que l'on observe le plus fréquemment une atteinte cardiaque : l'insuffisance cardiaque peut être sévère, inaugurale, mais révélant rarement l'angéite. Elle peut être parfois tardive et constituer une des séquelles de la maladie. La fréquence de la cardiomyopathie dans la GEPA est de 16 % dans notre série de 383 patients [150]. Les patients sans ANCA ont une fréquence plus marquée de manifestations cardiaques, dont la cardiomyopathie (19 %), que les malades avec ANCA (8 %). Ainsi, dans le cas particulier de la GEPA, la présence et l'absence d'ANCA semble déterminer deux phénotypes cliniques distincts, avec probablement des mécanismes physiopathologiques différents : rôle pathogène des ANCA sur l'endothélium dans un cas, toxicité tissulaire (notamment myocardique) des éosinophiles dans l'autre.

Cependant, la fréquence des atteintes cardiaques est probablement sous-évaluée par les investigations de dépistage et d'évaluation « standard » (échographie, ECG, paramètres biologiques). La réalisation systématique d'une IRM cardiaque a montré plus fréquemment qu'attendu une diminution de la fraction d'éjection, des hypersignaux myocardiques et, plus rarement, une hypokinésie segmentaire du myocarde. Le pronostic de la GEPA tient essentiellement à l'atteinte cardiaque. Dans notre série, la survie des patients avec une atteinte cardiaque était de 78,2 *vs* 91,6 % en l'absence d'atteinte cardiaque [150].

Pronostic et traitement

Les décès peuvent être la conséquence d'une insuffisance cardiaque survenant au cours de la phase aiguë d'une vascularite non contrôlée par le traitement. Une insuffisance cardiaque séquellaire et réfractaire peut survenir. Les décès peuvent aussi dus à un trouble du rythme. Les corticoïdes peuvent également aggraver une insuffisance cardiaque préexistante et accélérer des lésions d'athéromatose.

L'atteinte cardiaque est un des critères du *Five Factor Score* (FFS), score prédictif de la mortalité des vascularites. Lorsque le FFS est à 0, la mortalité à 5 ans est de 12 %, elle se situe autour de 50 % s'il est supérieur ou égal à 2.

En présence d'une atteinte myocardique, le traitement doit toujours comporter une corticothérapie et un immunosuppresseur, ou le rituximab dans la GPA et la PAM [151]. En cas de cardiopathie réfractaire au traitement symptomatique, si la maladie de fond a été mise en rémission complète, une transplantation cardiaque n'est pas contre-indiquée et peut être proposée.

Sarcoïdose

Dans cette granulomatose systémique, l'atteinte cardiaque a une fréquence de 2 à 3 %, mais elle est beaucoup plus élevée (de l'ordre de 20 à 30 %) dans les études autopsiques. Elle touche principalement le ventricule gauche, mais aussi le ventricule droit, les oreillettes et le péricarde. Parfois révélatrice, elle peut être à l'origine d'une insuffisance cardiaque, d'un trouble du rythme ou de la conduction découvert de manière systématique ou, plus rarement, d'un trouble rythmique aigu qui peut entraîner le décès du patient. L'atteinte cardiaque est la deuxième cause de décès après l'atteinte respiratoire et pourrait rendre compte d'environ 15 à 25 % des décès par sarcoïdose [148].

Il faut insister sur l'intérêt majeur qu'il y a à dépister une myocardite devant un élément clinique considéré comme banal (malaise, syncope) ou devant une anomalie de l'électrocardiogramme, quelle qu'elle soit. L'enregistrement électrocardiographique des 24 heures peut détecter surtout des troubles du rythme ou de conduction transitoires. L'échographie cardiaque peut montrer des anomalies segmentaires de la contractilité et/ou de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, notamment au niveau de la partie basale du septum. L'IRM peut montrer des hypersignaux avec un rehaussement tardif au gadolinium, sous-épicardique, focalisé ou multifocal, et/ou des lésions cicatricielles de précédentes poussées. Le TEP-scanner est très sensible pour détecter les lésions myocardiques actives. Enfin, le diagnostic de sarcoïdose ayant habituellement déjà été porté par d'autres moyens, la biopsie myocardique est rarement faite et montre alors de façon inconstante les lésions granulomateuses. La confirmation histologique de la sarcoïdose est donc généralement extracardiaque.

L'évolution de l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose est meilleure qu'elle ne fut grâce au traitement médical corticoïde et immunosuppresseur et aux traitements symptomatiques. La mise en place d'un stimulateur cardiaque (en cas de BAV) ou d'un défibrillateur implantable (en cas de troubles du rythme ventriculaires) a réduit le risque de mort subite.

Maladies auto-immunes induites par immunothérapies anticancéreuses

Les récents progrès de la cancérologie et l'avènement de l'immunothérapie anticancéreuse ont fait émerger de nouvelles entités pathologiques. Les molécules inhibitrices du check-point immunologique ont pour but de renforcer l'immunité antitumorale, indépendamment du type de cancer. Ce faisant, le bénéfice de cette stimulation immunologique s'accompagne parfois d'effets collatéraux, mimant des manifestations auto-immunes, spécifiques d'organe ou multiviscérales.

Parmi elles, l'atteinte myocardique a été initialement rapportée chez moins de 0,1 % des patients, avec une majoration du risque, multiplié par 5 en cas de combinaison de divers médicaments [152]. Cette toxicité survient précocement, le plus souvent dans les 3 premiers mois de traitement et aucun facteur de risque n'est pour le moment bien connu.

Le tableau clinique est très variable, avec de possibles atteintes fulminantes par choc cardiogénique, mais peut se caractériser par une simple dyspnée, une douleur thoracique, la survenue de troubles rythmiques, parfois en association avec une péricardite éventuellement compliquée de tamponnade. Le diagnostic comporte une élévation quasi constante des troponines et/ou du proBNP (tableau 8.9), alors que l'ECG, l'échocardiographie et même l'IRM peuvent être mis en défaut. Le dosage préalable et le suivi de ces biomarqueurs sous traitement sont ainsi recommandés [153].

Tableau 8.9

Myocardites auto-immunes des immunothérapies anticancéreuses.

Cible immunologique	PD-1		PD-L1		CTLA-4	Combinaison	
Molécules disponibles	Pembrolizumab	Nivolumab	Durvalumab	Atezolizumab	Ipilimumab	Ipilimumab + anti-PD-1/PD-L1	
Risque de myocardite	+	+	+	+	+	++ (< 1,5 %)	
ECG	±	±	±	±	±	±	
ETT	±	±	±	±	±	±	
Troponine, BNP	+	+	+	+	+	+	
IRM	±	±	±	±	±	±	
Histologie	Lymphocyte (CD8), macrophage, fibrose						
Mortalité	+	+	+	+	+	++	-50 %
Traitement	Corticoïdes (2 mg/kg, voire bolus) ± immunosuppresseurs ± échanges plasmatiques						

CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* ; ECG : modification de l'ECG ; ETT : altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'échocardiographie ; PD-1 : *Programmed cell-Death 1* ; PD-L1 : *Programmed cell-Death Ligand 1* ; ± : inconstant.

Conclusion

La myocardite est une manifestation sévère de nombreuses maladies auto-immunes et systémiques. Elle est heureusement peu fréquente et, traitée rapidement (traitement symptomatique et de fond de la maladie auto-immune), elle peut régresser avec plus ou moins de séquelles. Elle reste toutefois responsable d'une mortalité non négligeable.

Dysplasie arythmogène du ventricule droit

Estelle Gandjbakhch

La dysplasie/cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (D/CVDA) est une cardiomyopathie héréditaire qui se caractérise par un remplacement progressif des cardiomyocytes par du tissu fibroadipeux [154], principalement au niveau du ventricule droit. La prévalence de cette maladie rare est estimée entre 1/5 000 et 1/2 000. La maladie se traduit cliniquement par des arythmies ventriculaires provenant du ventricule droit, souvent multifocales, causes de palpitations qui sont le signe d'appel le plus fréquent, plus rarement de syncopes et de mort subite.

Anatomopathologie

La DVDA est caractérisée par le remplacement des myocytes par du tissu fibreux ou fibroadipeux, prédominant en sous-épicardique (fig. 8.22). L'atteinte se situe préférentiellement au niveau du « triangle de dysplasie » : entre la partie antérieure de l'infundibulum pulmonaire, l'apex et la paroi inféropostérieure. L'atteinte est le plus souvent segmentaire, ce qui explique que les biopsies myocardiques (en particulier septales) peuvent être faussement négatives. Des phénomènes myocarditiques peuvent également être retrouvés à type d'infiltrats inflammatoires lymphocytaires ou nécrose myocardique. L'atteinte histologique ventriculaire gauche (VG) est fréquente [155] mais le septum interventriculaire est le plus souvent respecté.

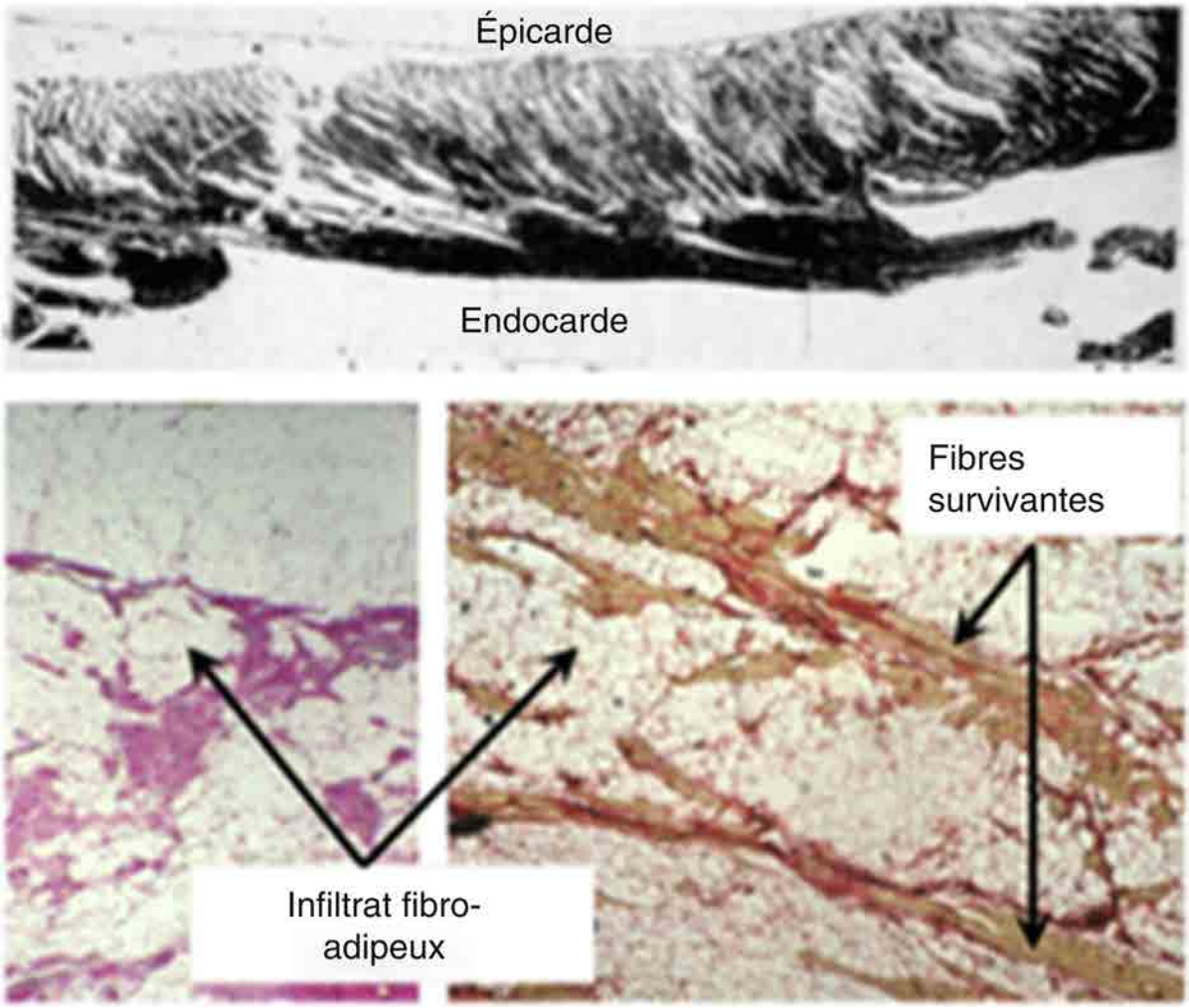


FIG. 8.22 **Aspect anatomopathologique de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène.**
Coupes histologiques montrant l'infiltration fibroadipeuse (flèches) qui prédomine en sous-épicardique.
Archives Pitié-Salpêtrière.

Génétique et physiopathologie

Gènes du desmosome cardiaque

Dans sa forme typique, la DVDA est principalement associée à des mutations dans les gènes du desmosome cardiaque (fig. 8.23). Le plus souvent, il existe une attente cardiaque isolée non syndromique de transmission généralement autosomique dominante avec pénétrance incomplète et expressivité variable. Le gène majeur de la maladie est la plakophiline-2 (*PKP2*, 50 à 90 % des mutations identifiées) [156, 157]. Des mutations sont également retrouvées dans les gènes codant la desmogléine-2 (*DSG2*, ~ 15-20 %), la desmoplakine (*DSP*, ~ 10-15 %), la desmocolline-2 (*DSC2*, ~ 5 %) et la plakoglobine (*JUP*, < 1 %). Une mutation desmosomale est identifiée dans près de 50 % des familles [157, 158]. L'association de deux mutations (hétérozygotes composites) n'est pas rare (~ 5 % des cas) et est associée à des formes plus sévères, en particulier sur le plan rythmique [156]. Les formes récessives, beaucoup plus rares, sont en rapport avec des mutations homozygotes de *DSP* et *JUP* (maladie de Naxos), se manifestant le plus souvent sous forme syndromique associant à la DVDA des anomalies cutanées (kératodermie palmoplantaire), des cheveux (cheveux laineux) et, plus rarement, dentaires.

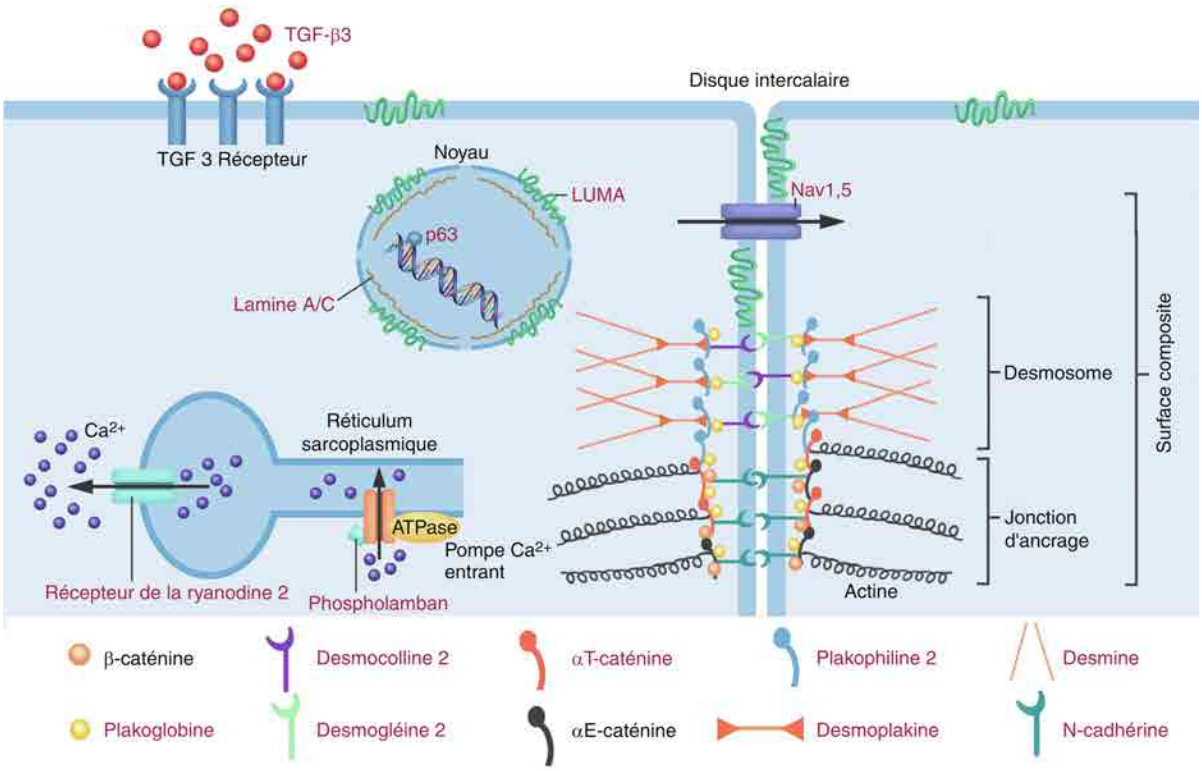


FIG. 8.23 Gènes associés à la dysplasie ventriculaire droite arythmogène.
La DVDA est principalement causée par des mutations dans les gènes codant les principaux composants du desmosome cardiaque : *PKP2* (plakophiline-2), *DSG2* (desmogléine-2), *DSP* (desmoplakine), *DSC2* (desmocolline-2) et *JUP* (plakoglobine). D'autres gènes ont également été associés comme *TMEM43* (codant pour la protéine LUMA), *LMNA* (lamine A/C), *RYR2* (recepteur de la ryanodine de type 2), *PLN* (phospholamban), *DES* (desmine), *CTNNA3* (αT-caténine), *CHD2* (N-cadhérine), *TGF-β3*. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. J Am Coll Cardiol 2018 ; 72 : 784-804.

Autres gènes et formes frontières

D'autres mutations, plus rares, ont également été décrites, comme dans les gènes du disque intercalaire *TMEM43* (LUMA), *CTNNA3* (αT-caténine) et *CDH2* (N-cadhérine) mais aussi dans des gènes habituellement associés aux cardiopathies dilatées (CMD) : *DES* (desmine), *LMNA* (lamine A/C), *PLN* (phospholamban), ces derniers gènes étant souvent associés à des formes sévères ou atypiques [156]. Ainsi, il existe des formes frontières entre CMD et DVDA, certains gènes de CMD pouvant entraîner des cardiomyopathies droites arythmogènes. À l'inverse, des mutations desmosomales, en particulier *DSP* et *DSG2*, peuvent causer des cardiomyopathies biventriculaires ou uniquement gauches mimant des CMD, en particulier *DSG2* et *DSP*. Des mutations dans les gènes classiquement associés aux canalopathies *RYR2* (récepteur de la ryanodine 2) ou *SCN5A* (Nav1.5) ont également été retrouvées dans des formes typiques ou atypiques de DVDA.

Les cardiomyopathies associées à ces gènes, desmosomaux ou non, ont en commun leur caractère fortement arythmogène, ce qui les inclut sans le cadre nosologique plus large des « cardiomyopathies arythmogènes ».

Diagnostic

Anomalies électriques

La présence d'infiltrats fibroadipeux conduit à la formation de zones de conduction lente se traduisant sur l'ECG de surface par un allongement de la durée de la partie terminale du QRS dans les dérivations précordiales droites (V1-V2) et/ou la présence d'une onde *epsilon* pouvant prendre la forme d'un bloc droit atypique (fig. 8.24) [156]. Des anomalies de repolarisation sont souvent présentes avec des ondes T négatives dans les dérivations précordiales droites (pathologiques au-delà de V2 après 14 ans). Dans les

formes évoluées, un microvoltage diffus peut apparaître. La présence de zones de conduction lente liées aux infiltrats fibroadipeux peut également être mise en évidence à l'aide d'un ECG à haute amplification sous la forme de potentiels tardifs.

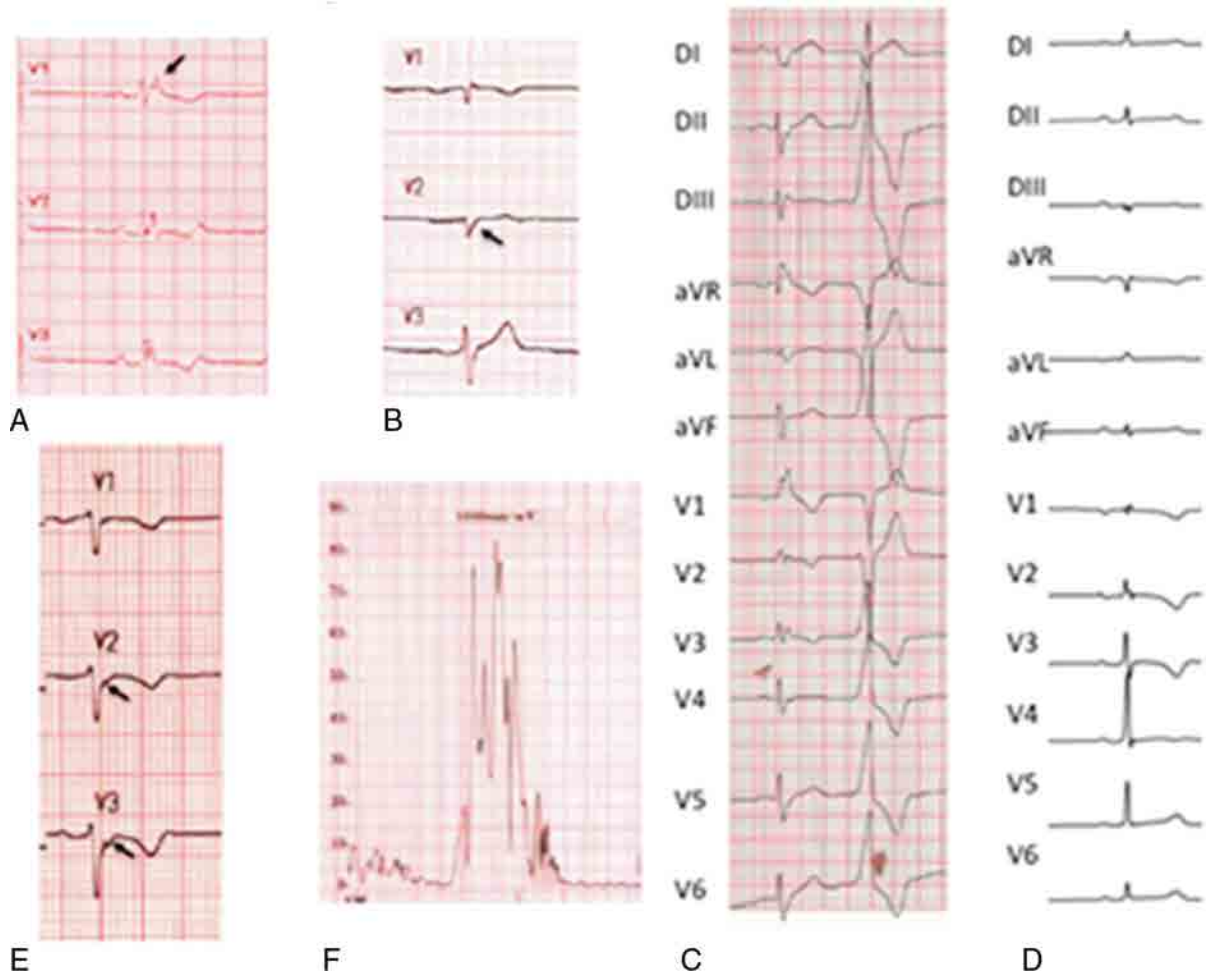


FIG. 8.24 Principales anomalies ECG de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène. Les infiltrats fibroadipeux entraînent des zones de conduction lentes se manifestant par des troubles de conduction et de repolarisation dans les dérivations précordiales droites. Les troubles de conduction peuvent prendre la forme de blocs droits atypiques (A, C), des ondes epsilon (A, E : flèche) ou des blocs pariétaux (B : flèche). La présence de potentiels tardifs est révélée par l'ECG haute amplification à 40 Hz (F). Il peut aussi exister des troubles de repolarisation avec la présence d'ondes T négative au-delà de V2 (C, D) et, en cas de DVDA évoluée, un microvoltage (D). Archives Pitié-Salpêtrière.

Anomalies morphologiques

L'atteinte morphologique ventriculaire droite (VD) se caractérise par des troubles de cinétique, souvent segmentaires et multifocaux, de degré de sévérité variables (hypokinésie, akinésie, dyskinésie) pouvant entraîner une dysfonction VD et une dilatation du VD, souvent au niveau de l'infundibulum pulmonaire mais parfois plus diffuse (fig. 8.25 et 8.26) [156].

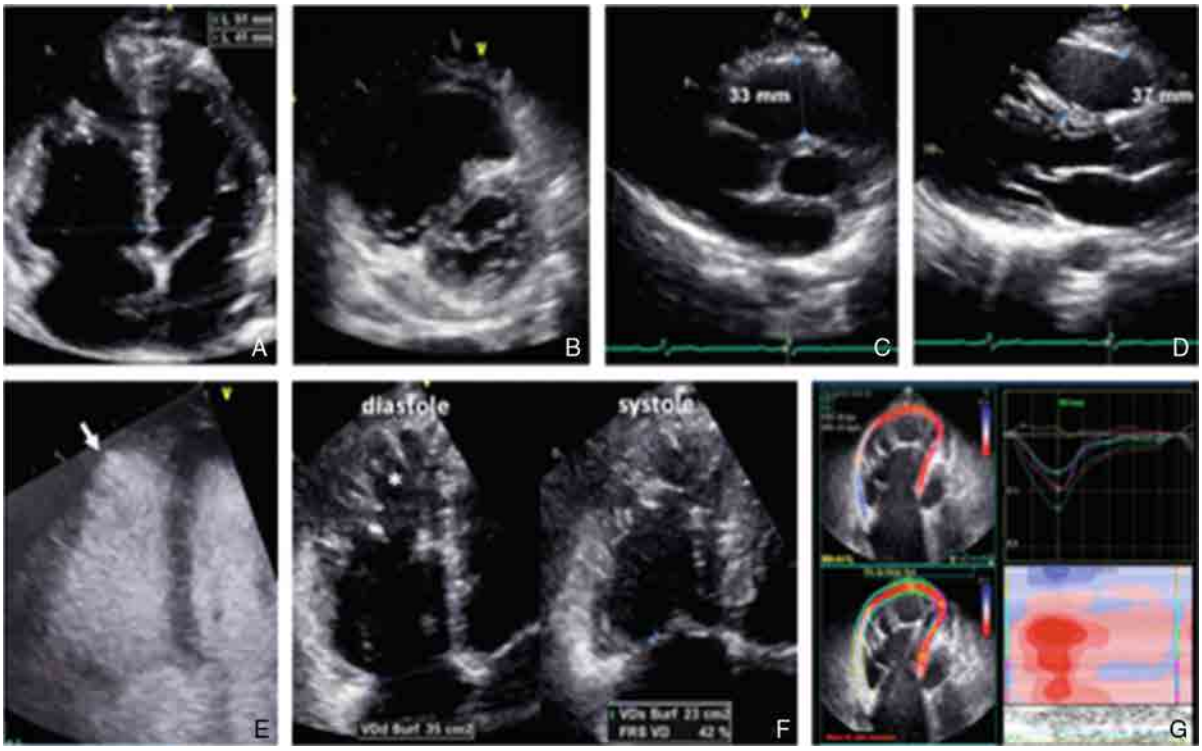


FIG. 8.25 Échocardiographie transthoracique.

Il s'agit de l'examen morphologique de 1re intention. Elle permet de mettre en évidence une dilatation du ventricule droit par la mesure du rapport ventricule droit/ventricule gauche en 4 cavités (A) et la mesure du diamètre de l'infundibulum pulmonaire en petit (C) et grand axe (D). L'injection de produit de contraste (E) peut permettre une meilleure visualisation des contours et une meilleure évaluation de la cinétique segmentaire du ventricule droit. Ici en systole : une dyskinésie de la paroi apico-latérale (flèche). La fonction ventriculaire droite s'évalue par mesure de la fraction de raccourcissement de surface du ventricule droit (F). Des trabéculations de l'apex ventriculaire droit sont souvent visualisées (F, étoile). Des techniques complémentaires comme la mesure du pic de S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire ou la mesure du pic de *strain* systolique VD (G, considéré comme pathologique si < -18 %) peuvent être utiles en complément mais ne sont pas intégrés aux critères diagnostiques actuels. Archives Pitié-Salpêtrière.

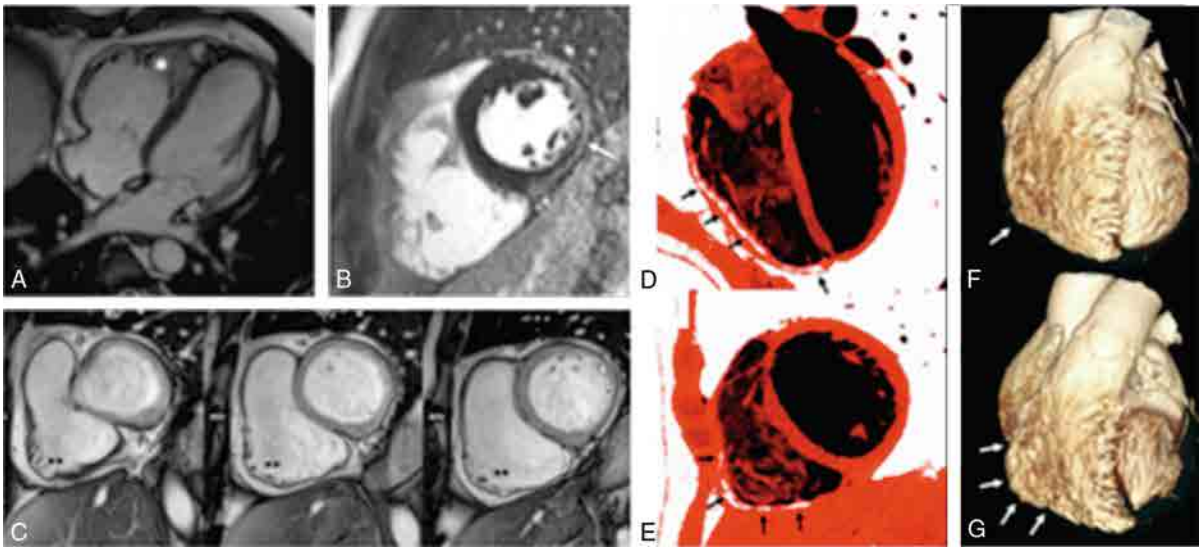


FIG. 8.26 IRM et scanner cardiaques.
L'IRM et le scanner cardiaques sont devenus deux examens de référence non invasifs pour identifier les anomalies morphologiques du ventricule droit (VD). Ils permettent de mettre en évidence la dilatation du VD par mesure du volume télédiastolique VD indexé, d'apprécier la fraction d'éjection du VD ainsi que de mettre en évidence les troubles de cinétique segmentaire du VD (images ciné). A. Coupe grand axe 4 cavités montrant la dilatation du VD ainsi que des trabéculations (étoile). B. Coupe petit axe montrant la présence de rehaussement tardif sous-épicardique au niveau de la paroi latérale du VG (flèche). C. Coupe petit axe en systole et diastole montrant la présence d'une dyskinésie de la paroi inférolatérale (doubles étoiles), le VD étant par ailleurs dilaté. D, E. Séquences scanner avec code couleur inversé montrant la présence de graisse intramyocardique au sein de la paroi du VD (en blanc, flèches). F, G. Reconstruction scanner 4D avec séquences ciné montrant la présence d'un *bulging* de la paroi inférolatérale en diastole (F, flèche) devenant une dyskinésie en systole (G, flèches). Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. J Am Coll Cardiol 2018 ; 72 : 784-804.

La visualisation de trabéculations excessives à l'apex du ventricule droit est fréquente et peut être un signe d'appel chez un sujet peu sportif. Une atteinte du ventricule gauche peut survenir dans le cadre de l'évolution de la maladie (formes biventriculaires), pouvant poser des problèmes de diagnostic différentiel avec certaines formes de CMD. Les examens morphologiques non invasifs de référence sont l'échocardiographie et l'IRM mais les anomalies du ventricule droit peuvent être difficiles à mettre en évidence, en particulier dans les formes précoces où l'atteinte reste localisée. L'utilisation de produit de contraste en échographie peut aider à mieux visualiser les troubles de cinétique ventriculaire droite (*cf.* fig. 8.25). L'identification de zones de rehaussement tardif en IRM, témoin des infiltrats de fibrose, souvent facilement visualisable au niveau du ventricule gauche, se heurte aux limites de résolution spatiale de la technique au niveau du ventricule droit, dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques millimètres. Il peut être utile de compléter le bilan par un scanner cardiaque avec séquences 4D-ciné, qui tend à remplacer l'angiographie de contraste, permettant une visualisation de la graisse intramyocardique ainsi qu'une analyse fine de la cinétique ventriculaire droite (*cf.* fig. 8.26). Dans tous les cas, une suspicion de DVDA nécessite la réalisation d'examens avec coupes centrées sur le VD et la confrontation des résultats des différents examens morphologiques. Il peut être utile de répéter les examens quelques années plus tard en cas de présence d'anomalies mineures uniquement.

Arythmies ventriculaires

Les arythmies associées à la DVDA sont essentiellement des tachycardies ventriculaires (TV) ou des extrasystoles ventriculaires (ESV) provenant du VD (à type de retard gauche). Elles ont une composante adrénergique, survenant plus volontiers à l'effort ou au stress ou lors de l'injection d'Isuprel® (isoprénaline) qui peut être utile comme test diagnostic [159]. Néanmoins, il est possible que les ESV diminuent à l'effort, posant alors le problème du diagnostic différentiel avec les ESV infundibulaires bénignes. Les TV prennent naissance au niveau des zones histologiquement anormales, siège de zones de conduction lente favorisant les mécanismes de réentrées. Les cartes électro-anatomiques, réalisées lors de l'ablation des troubles du rythme, montrent alors des zones de bas voltage au niveau du VD, de siège préférentiel sous-épicardique.

Les origines préférentielles des TV et des ESV sont ainsi l'infundibulum pulmonaire, la paroi antérieure et la région sous tricuspide. La présence de troubles du rythme multifocaux du VD est très évocatrice de la maladie [156].

Diagnostic

Le diagnostic clinique de DVDA repose sur des critères internationaux révisés en 2010 (tableau 8.10) [158]. Les critères diagnostiques sont classés en six catégories : anomalies morphologiques du VD, anatomopathologie, anomalies de repolarisation, anomalies de dépolarisation, arythmies ventriculaires et histoire familiale/génétique. Dans chaque catégorie, les critères sont classés en critères mineurs (1 point) et majeurs (2 points) en fonction de leur spécificité. Le diagnostic clinique est considéré comme « certain » pour un score supérieur ou égal à 4, comme « probable » pour un score de 3 et « possible » pour un score de 2. Néanmoins, étant donné la pénétrance incomplète de la maladie, ces critères manquent de sensibilité pour le diagnostic des apparentés ou des formes mineures de la maladie. Ainsi, seul environ un tiers des apparentés porteurs d'une mutation présente un diagnostic de DVDA selon les critères de la *Task Force*. Le diagnostic moléculaire génétique est ainsi particulièrement important pour identifier les apparentés à risque et leur proposer un suivi adapté, quand la mutation causale est connue dans la famille.

Tableau 8.10

Critères diagnostiques de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène.

Catégorie	Critères mineurs	Critères majeurs
I. Dysfonction segmentaire ou globale et anomalies structurelles	**Échographie 2D** – Akinésie segmentaire ou dyskinésie du VD – Et un critère suivant : • CCVD (grand axe) ≥ 29 et < 32 mm • CCVD (petit axe) ≥ 32 et < 36 mm • Fraction de raccourcissement > 33 % et ≤ 40 % **IRM** – Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD – Et un critère suivant : • volume télédiastolique du VD indexé ≥ 100 et < 110 mL/m^2 (homme) ou ≥ 90 et < 100 mL/m^2 (femme) • FEVD > 40 % et ≤ 45 %	**Échographie 2D** – Akinésie segmentaire, dyskinésie ou anévrisme du VD – Et un critère suivant : • CCVD (grand axe) ≥ 32 mm • CCVD (petit axe) ≥ 36 mm • Fraction de raccourcissement ≤ 33 % **IRM** – Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD – Et un critère suivant : • volume télédiastolique du VD indexé ≥ 110 mL/m^2 (homme) ou ≥ 100 mL/m^2 (femme) • ou FEVD ≤ 40 % **Angiographie** : akinésie, dyskinésie ou anévrysme du VD
II. Anatomopathologie	Myocytes résiduels de 60 à 75 % par analyse morphométrique (ou de 50 à 65 % si estimés) associés à une infiltration fibreuse de la paroi libre du VD sur ≥ 1 échantillon en présence ou non d'infiltration adipeuse	Myocytes résiduels < 60 % par analyse morphométrique (ou < 50 % si estimés) associés à un remplacement fibreux au niveau de la paroi libre du VD sur ≥ 1 échantillon avec ou sans infiltration adipeuse sur la biopsie endomyocardique
III. Anomalies de la repolarisation	– Inversion des ondes T dans les dérivations V1 et V2 chez les sujets > 14 ans en absence de BBD complet – Inversion des ondes T dans les dérivations V1, V2, V3 et V4 chez les individus > 14 ans en présence d'un BBD complet	Inversion des ondes T dans les dérivations précordiales (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les sujets > 14 ans en absence de BBD complet ≥ 120 ms
IV. Anomalies de la dépolarisation	– Présence de potentiels tardifs dans ≥ 1 critère/3 en absence de prolongation du QRS ≥ 110 ms sur l'ECG standard • Durée du QRS filtré CCVD ≥ 114 ms • Durée du QRS terminal < 40 µV ≥ 38 ms • RMS40 ≤ 20 µV – Activation terminale du QRS ≥ 55 ms (entre le nadir de l'onde S et la fin du QRS, y compris R') en V1, V2 ou V3 en absence de BBD complet	Onde epsilon dans les dérivations précordiales (V1 à V3)

Catégorie	Critères mineurs	Critères majeurs
V. Arythmies	– TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe inférieur ou inconnu – > 500 ESV/24 h (Holter)	TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe supérieur
VI. Histoire familiale	– Histoire de DVDA chez un apparenté du 1er degré chez qui il n'est pas possible de confirmer si cet individu répond aux critères diagnostiques actuels de la *Task Force* – Mort subite < 35 ans possiblement liée à une DVDA chez un apparenté du 1er degré – DVDA confirmée à l'anatomopathologie ou répondant aux critères actuels chez un apparenté du 2e degré	– DVDA confirmée chez un apparenté du 1er degré selon les critères actuels de la *Task Force* – DVDA confirmée à l'anatomopathologie (autopsie ou chirurgie) chez un apparenté du 1er degré – Identification d'une mutation pathogénique considérée comme associée ou probablement associée à la maladie chez le patient

Dans chaque catégorie, les critères sont classés en critères mineurs (1 point) et majeurs (2 points) en fonction de leur caractère spécifique. Le diagnostic est considéré comme certain en présence d'un score ≥ 4, comme probable en présence d'un score de 3 et comme possible en présence d'un score de 2. BBD : bloc de branche droite ; CCVD : chambre de chasse du ventricule droit (VD) ; ESV : extrasystole ventriculaire ; FEVD : fraction d'éjection du VD ; RMS40 : *Root Mean Square of the last 40 ms of the QRS* ; TV : tachycardie ventriculaire.

Adapté de [158].

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont les ESV/TV infundibulaires bénignes qui ne s'accompagnent pas d'anomalies structurelles du VD (ECG et examens morphologiques normaux). La myocardite et la sarcoïdose peuvent également mimer une DVDA, sachant que ces pathologies peuvent aussi lui être associées. Le cœur du sportif peut se manifester dans de rares cas sous la forme de dilatation du VD associée à des troubles du rythme ventriculaire. Dans ce cas, la réévaluation après désentraînement et les tests génétiques peuvent être utiles pour différencier les deux entités. Comme évoqué plus haut, des formes droites prédominantes de CMD peuvent mimer une DVDA. Des anomalies VD mineures peuvent également être présentes dans des formes de Brugada ou de TV catécholergique [156].

Pronostic et rôle du sport

La DVDA est une maladie progressive qui présente une expressivité variable et retardée. Les premiers symptômes et des premières anomalies cardiaques surviennent le plus souvent dans l'adolescence ou chez le jeune adulte mais peuvent se développer plus tardivement. Il est exceptionnel que la maladie se développe avant l'âge de 10 ans, sauf dans les formes syndromiques récessives. La pénétrance de la maladie augmente avec l'âge, n'excédant pas 20 % chez les porteurs de mutations de moins de 30 ans et atteignant 60 % vers 70 ans [160]. Il est fréquent que les apparentés porteurs de mutations soient asymptomatiques sans expression de la maladie. Du fait de la pénétrance incomplète, 50 % des cas-index présentent une forme apparemment sporadique. Les facteurs modifiant l'expression de la maladie ne sont pas tous connus et associent probablement des facteurs génétiques et environnementaux. La pénétrance et la sévérité de la DVDA sont plus importantes chez les hommes, les femmes étant plus volontiers « porteuses saines » de mutations. La pratique sportive intensive joue également un rôle clé dans l'expression de la maladie, les porteurs de mutation pratiquant du sport intensif ou de compétition ayant un risque plus élevé d'exprimer la maladie et de développer des formes plus sévères [161]. Les efforts intenses jouent également un rôle de *trigger* pour les arythmies ventriculaires. La DVDA est considérée comme la deuxième cause de mort subite chez les jeunes athlètes en Europe. Ces données justifient les recommandations strictes d'arrêt de la pratique

sportive intensive et de la compétition pour les patients atteints mais aussi pour certains apparentés porteurs de mutation.

La mortalité est d'environ 1 % par an chez les sujets exprimant la maladie, le risque étant significativement plus élevé chez les cas-index que chez les apparentés asymptomatiques [160, 162]. Les apparentés avec expression absente ou mineure ont un excellent pronostic. Le risque de TV est particulièrement important dans cette maladie, de l'ordre de 5 % par an chez les sujets atteints, d'autant plus élevé que la maladie est évoluée. La mort subite reste un évènement plus rare, de l'ordre de 0,5-1 % par an. Cette complication est peu prévisible et peut parfois être inaugurale. Certains facteurs prédictifs de mort subite ont été proposés comme la dysfonction VG associée, la dysfonction VD sévère et les antécédents de syncope. Les patients porteurs de mutations dans les gènes *PLN*, *TMEM43* ainsi que les porteurs de doubles mutations semblent avoir un pronostic rythmique plus sévère. Les antécédents de mort subite familiale ne constituent pas un facteur de risque. Parallèlement aux complications rythmiques, la DVDA peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque droite ou biventriculaire (1 à 2 % par an), parfois associée à des complications thromboemboliques [160, 163].

Prise en charge

La prise en charge de la DVDA a fait l'objet pour la première fois d'un consensus international d'expert en 2015 [162]. Tous les patients avec une DVDA avérée doivent bénéficier d'un traitement bêtabloquant, y compris en l'absence de troubles du rythme ventriculaire. L'arrêt de la pratique sportive intensive ainsi que du sport de compétition est également un point majeur. Un défibrillateur est recommandé en prévention secondaire et chez les individus à haut risque en prévention primaire (dysfonction ventriculaire gauche, syncopes, dysfonction VD sévère). En cas de TV bien tolérée sans autre facteur de risque, l'ablation de TV par radiofréquence peut être proposée en alternative au défibrillateur. En cas de troubles du rythme ventriculaires symptomatiques, l'ajout d'un traitement antiarythmique ou une ablation par radiofréquence (de préférence par voie épicardique au sein de centres experts) sont recommandés en cas d'échec du traitement médicamenteux. Le choix du traitement antiarythmique reste affaire d'école, aucune étude n'ayant permis d'évaluer leur efficacité. Les antiarythmiques les plus fréquemment utilisés sont le sotalol et l'association flécaïne-bêtabloquant. La stimulation ventriculaire programmée peut être utile pour stratifier le risque rythmique au moment du diagnostic ou en cas de symptômes inexpliqués. En cas de progression vers l'insuffisance cardiaque terminale, le traitement rejoint celui de l'insuffisance cardiaque avec inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ARA2 et diurétiques. Au cas par cas, une transplantation cardiaque peut être proposée. En cas de dilatation et de dysfonction VD importante, la survenue de complications thromboemboliques peut justifier d'une anticoagulation curative.

Sur le plan familial et génétique, la recherche de mutation causale est recommandée chez tous les cas index avec DVDA avérée. Il est recommandé d'orienter les patients et leurs familles vers les consultations pluridisciplinaires avec conseil génétique organisées au sein des centres de référence ou de compétence de la Filière nationale des cardiomyopathies et arythmies héréditaires *Cardiogen* (www.filiere-cardiogen.fr). Si une mutation est identifiée dans la famille, un test prédictif peut être proposé aux apparentés du 1er degré à partir de l'âge de 10 ans afin d'identifier les individus à risque et leur proposer un suivi adapté. En absence de mutation identifiée dans la famille, un suivi à vie des apparentés à partir de l'âge de 10 ans est recommandé. En absence d'expression de la maladie, on recommande aux « porteurs sains » une simple surveillance ainsi que l'arrêt du sport de compétition au cas par cas et la restriction de leurs activités sportives.

Conclusion

La DVDA est une cardiomyopathie héréditaire arythmogène de transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète (< 50 %) et expressivité variable, principalement secondaire à des mutations dans les gènes du desmosome. Le diagnostic repose sur les critères internationaux de la *Task Force* (score ≥ 4) associant des critères ECG, rythmiques, anatomopathologiques, morphologiques, génétiques et familiaux. Le bilan morphologique doit être ciblé sur l'analyse du ventricule droit : ETT (± produit de contraste), IRM, scanner cardiaque avec analyse de la graisse et séquences ciné, angiographie de contraste, avec la nécessité de coupes dédiées centrées sur le VD et de confronter les examens. L'analyse génétique est contributive dans 50 % des cas et permet d'identifier les apparentés à risque. Les facteurs de risque de mort subite connus sont entre autres : une dysfonction VG, une dysfonction VD sévère, des antécédents de syncope, la présence de certains gènes comme *LMNA*, *PLN*, *TMEM43* ou l'existence de doubles mutations. Il existe un rôle clé du sport dans l'expression de la maladie et le déclenchement d'arythmies ventriculaires. La contre-indication

du sport de compétition chez les patients atteints ainsi que la limitation sportive est fondamentale dans la prise en charge. Le traitement repose sur l'exclusion du sport intensif et de compétition, le traitement bêtabloquant, les antiarythmiques en cas de trouble du rythme ventriculaire, le défibrillateur chez les sujets à haut risque ou en prévention secondaire, l'ablation de tachycardie ventriculaire en cas d'inefficacité du traitement antiarythmique et la transplantation cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque terminale.

Cardiomyopathies non classées

Non-compaction ventriculaire gauche

Gilbert Habib

La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) est une cause rare de cardiomyopathie supposée résulter de l'arrêt de l'embryogenèse normale du myocarde et caractérisée par la persistance de trabéculations ventriculaires proéminentes séparées par des récessus profonds. L'existence de nombreux cas de NCVG familiales plaide en faveur d'une origine génétique de la maladie bien que les gènes impliqués dans cette maladie soient encore imparfaitement définis. Initialement considérée comme une cardiopathie très sévère du sujet jeune avec dysfonction ventriculaire gauche, la NCVG est en fait fréquemment associée à une fraction d'éjection VG normale, et peut s'observer à tout âge [164].

Diagnostic

Le diagnostic de NCVG repose sur l'imagerie cardiaque, essentiellement l'échocardiographie et l'IRM cardiaque. La principale caractéristique anatomique de la NCVG est l'existence de trabéculations ventriculaires myocardiques nombreuses et profondes en général localisées au niveau de l'apex du ventricule gauche (VG). Bien que de nombreux critères diagnostiques aient été proposés [165-167], à l'échographie comme à l'IRM, aucun n'est parfait, mais les critères suivants sont en général retenus pour affirmer le diagnostic :

- présence de trabéculations VG multiples ;
- présence de récessus intertrabéculaires profonds ;
- flux doppler couleur à l'intérieur des récessus et en communication avec la cavité VG ;
- absence de cardiopathie ischémique ou de valvulopathie aortique associée.

Classiquement, le diagnostic est retenu lorsque le rapport entre épaisseurs de la zone non compactée sur la zone compactée est supérieur à 2 en systole en échocardiographie [165] ou supérieur à 2,3 en diastole en IRM (fig. 8.27) [166].

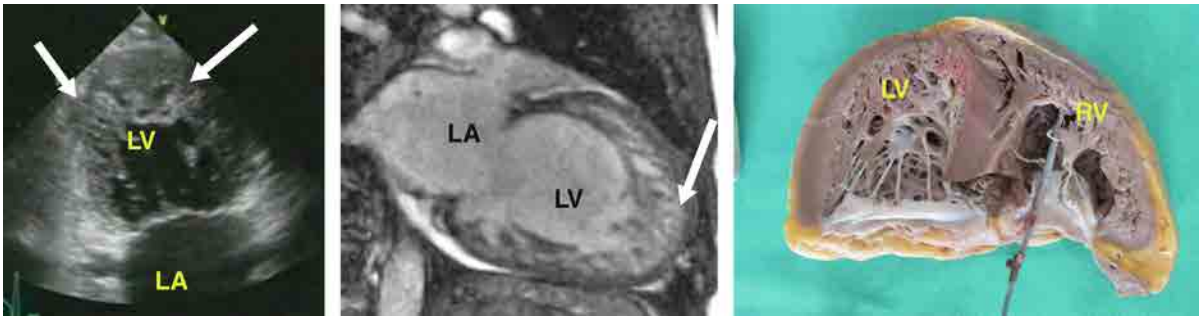


FIG. 8.27 Exemple représentatif d'un cas de non-compaction ventriculaire gauche et techniques d'imagerie permettant le diagnostic et l'évaluation.
A. Échographie transthoracique montrant des trabéculations larges séparées par des profonds récessus (flèches). B. IRM cardiaque montrant de larges trabéculations apicales (flèche). C. Corrélation anatomique sur le cœur explanté. Noter la présence d'un défibrillateur à l'apex du ventricule droit. LA : *Left Atrium* ; LV : *Left Ventricle* ; RV : *Right Ventricle*.

La définition même de la NCVG reste cependant débattue, puisque trois définitions échographiques et deux définitions IRM différentes existent, toutes fondées sur un très faible nombre de corrélations anatomiques et pouvant finalement donner une conclusion diagnostique différente chez le même patient. Une confrontation des deux techniques d'imagerie est conseillée dans les cas douteux.

Morbidité et mortalité

L'insuffisance cardiaque, les embolies systémiques et les troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires représentent les principales complications de la NCVG.

Bien que la NCVG soit réputée de plus mauvais pronostic que les autres formes de cardiomyopathies, le pronostic exact de la NCVG est mal connu car variable selon les études, et il en est de même de son évolution. Si la NCVG avec dysfonction VG s'accompagne classiquement d'un risque embolique et rythmique élevé, il n'est pas prouvé que son pronostic soit différent de celui des autres CMD.

Thérapeutique

En présence d'une dysfonction systolique VG, le traitement est identique à celui des autres CMD. À ce jour, il n'y a pas d'argument pour traiter différemment les patients porteurs d'une NCVG, notamment en termes de traitement anticoagulant ou de prévention des complications rythmiques. Les indications de mise en place d'un défibrillateur implantable obéissent aux recommandations habituelles de prise en charge des CMD. En cas d'hésitation cependant, la présence d'une NCVG est un argument supplémentaire décisif pour choisir l'implantation d'un défibrillateur.

Dépistage familial et conseil génétique

La NCVG est une affection dont l'origine génétique est fréquente, de nombreuses mutations ayant été identifiées dans cette pathologie. En raison de la possibilité de formes familiales, un dépistage échocardiographique systématique des apparentés du 1er degré est recommandé dès la naissance. Si une mutation est identifiée, une analyse génétique doit être pratiquée chez les apparentés du 1er degré et orientera ainsi leur surveillance cardiologique ultérieure.

Cardiomyopathie de stress de tako-tsubo

Nicolas Mansencal

La cardiomyopathie de stress de tako-tsubo fait partie des cardiomyopathies inclassables [168]. Les premiers cas cliniques ont été décrits dans les années quatre-vingt-dix, avant l'étude princeps de 2001 avec, depuis, de nombreuses publications initialement au Japon, et aujourd'hui à travers le monde entier. Plusieurs noms ont été proposés [169-171] : syndrome du cœur brisé, *apical ballooning*, syndrome de tako-tsubo, cardiomyopathie de stress, etc. Il convient désormais d'utiliser le terme de tako-tsubo qui est un vase de pêche, signifiant « piège à poulpe » en japonais. Dans la forme typique de la cardiomyopathie de stress de tako-tsubo, en systole, le ventricule gauche ressemble à ce vase de pêche traditionnelle.

La cardiomyopathie de stress de tako-tsubo mime un syndrome coronaire aigu et se définit par une sidération myocardique réversible [169, 170]. L'absence de récupération complète de cette dysfonction ventriculaire gauche à distance permet d'éliminer ce diagnostic. Un stress aigu est souvent retrouvé comme facteur déclenchant, mais n'est pas obligatoire.

Avant le début des années 2000, les cardiologues étaient confrontés à des patients qui présentaient un tableau clinique de syndrome coronaire aigu sans aucune lésion coronaire significative retrouvée à la coronarographie et avec une dysfonction ventriculaire gauche importante qui ne correspondait pas à un territoire coronaire. En fonction des cas, et après de vifs échanges au sein des équipes médicales, le diagnostic retenu était alors soit un infarctus à coronaires saines, soit une myocardite, soit un spasme coronaire (répartition ⅓-⅓-⅓ entre ces trois diagnostics erronés), mais avec un sentiment d'incompréhension car le tableau clinique ne correspondait jamais parfaitement avec ces diagnostics.

Définition

Plusieurs critères diagnostiques de la cardiomyopathie de tako-tsubo ont été proposés, mais il convient d'utiliser actuellement les critères de la *Mayo Clinic*, bien qu'imparfaits [170] :

- présence d'une dysfonction ventriculaire gauche transitoire touchant les portions moyennes (± les portions apicales) du ventricule gauche, ne correspondant pas à un territoire coronarien. Un facteur déclenchant (un stress) est habituel mais non obligatoire ;
- absence de lésion coronaire significative ou de rupture de plaque coronaire. Une atteinte coronarienne est possible (en raison de l'âge souvent avancé des patients), mais il est alors nécessaire que cette dysfonction systolique ventriculaire gauche ne corresponde pas au territoire de la lésion coronaire ;
- apparition de troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme et/ou élévation modérée de la troponine ;
- absence de phéochromocytome (on parle alors de tako-like) ou de myocardite.

Épidémiologie

Contrairement aux autres cardiomyopathies, il est possible de dresser un portrait-robot des patients présentant une cardiomyopathie de stress de tako-tsubo. Il s'agit préférentiellement de femmes ménopausées (dans près de 90 % des cas) [169]. L'âge moyen dans les études est de l'ordre de 70 ans. On estime que la cardiomyopathie de tako-tsubo représente entre 1 et 3 % des suspicions de syndrome coronaire aigu et son incidence est estimée à près de 30 nouveaux cas par millions d'habitants et par an en Île-de-France [172].

Présentation clinique

Le tableau clinique de la cardiomyopathie de tako-tsubo est classiquement celui d'un syndrome coronaire aigu [169, 170]. Cependant, d'autres signes peuvent être rencontrés, correspondant à des complications pouvant survenir à la phase aiguë : dyspnée (témoignant d'une insuffisance cardiaque gauche), syncope et exceptionnellement arrêt cardiorespiratoire (en cas de trouble du rythme ventriculaire). Il peut parfois s'agir d'une découverte fortuite au décours d'un stress aigu.

L'interrogatoire est essentiel car il permet de rechercher la présence d'un stress déclenchant (orientation diagnostique). Ce stress peut être émotionnel ou physique. Un tako-tsubo peut classiquement survenir après une annonce tragique (décès du conjoint ou d'un proche), une agression, un accident de la voie publique, une chute, etc. Dans près de 25 % des cas, un stress médico-chirurgical responsable de tako-tsubo est retrouvé. Toute pathologie aiguë (asthme, crise d'épilepsie, etc.) ou toute procédure médico-chirurgicale (examens complémentaires – invasifs ou non – ou chirurgie) peuvent potentiellement déclencher une cardiomyopathie de stress de tako-tsubo. Ces stress peuvent parfois être minimes, voire une succession de stress semblant anecdotiques peut précipiter la maladie (fig. 8.28). Récemment, il a été rapporté des cas de tako-tsubo joyeux (*Happy Tako*) [173], mais cela repose seulement sur une perception individuelle différente. Par exemple, une promotion professionnelle est classiquement considérée comme un évènement joyeux, gratifiant, mais pour certaines personnes ayant éventuellement une personnalité stressée ou anxieuse, cela peut être vécu comme un stress majeur en raison des nouvelles responsabilités.



FIG. 8.28 Interactions entre le stress et la susceptibilité individuelle à la cardiomyopathie de tako-tsubo.

A. Patient soumis à un stress aigu ne déclenchant pas un tako-tsubo. B. Patient soumis à un stress aigu déclenchant un tako-tsubo. C. Patient soumis à une succession de stress minimes déclenchant un tako-tsubo.

Physiopathologie

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées (spasme coronaire, obstruction intraventriculaire gauche, origine infectieuse, atteinte de la microcirculation coronaire), mais une décharge catécholergique secondaire à un stress aigu est actuellement l'hypothèse physiopathologique privilégiée [171, 174].

Même si le dosage des catécholamines ne doit pas être effectué en routine clinique, il a été démontré que les taux de catécholamines dans le tako-tsubo sont significativement plus élevés à la phase aiguë par rapport à ceux observés chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu [171]. De plus, les biopsies myocardiques ont mis en évidence des stigmates de toxicité des catécholamines, sans signe d'apoptose. Enfin, la répartition différente des récepteurs adrénergiques β1 et β2 entre l'apex et la base du cœur peut expliquer cette morphologie caractéristique du tako-tsubo.

Les œstrogènes semblent jouer un rôle cardioprotecteur avec une diminution de la réponse inotrope et chronotrope face à la décharge de catécholamines. D'ailleurs, la baisse des œstrogènes à la ménopause peut jouer un rôle facilitant dans la genèse du tako-tsubo, probablement secondaire à une dysfonction endothéliale. D'ailleurs, l'oophrectomie supprime cet effet protecteur dans les modèles précliniques et sur un modèle animal de tako-tsubo induit par le stress, la supplémentation en œstrogène à l'oophrectomie réduit la dysfonction systolique apicale observée.

Diagnostic

Le diagnostic de cardiomyopathie de stress de tako-tsubo est un diagnostic d'élimination. Devant un tableau clinique de syndrome coronaire aigu, même si le diagnostic de tako-tsubo est évoqué, il convient de considérer qu'il s'agit d'un syndrome coronaire aigu jusqu'à preuve du contraire. Ainsi, devant toute suspicion de syndrome coronaire aigu, les premiers examens complémentaires sont l'électrocardiogramme et le dosage biologique des marqueurs cardiaques (CPK, troponine).

Dans la très grande majorité des cas, l'électrocardiogramme est anormal, avec des troubles majeurs de la repolarisation : sus-décalage du segment ST (sans image en miroir), ondes T négatives et profondes, ondes Q (le plus souvent rabotage de l'onde R en V1-V4) (fig. 8.29). À la phase aiguë, l'électrocardiogramme peut se modifier quotidiennement : sus-décalage du segment ST puis régression, négativation des ondes T, puis éventuellement réapparition secondaire du sus-décalage du segment ST. Un allongement du QT peut être également présent mais, à distance, l'électrocardiogramme se normalise complètement.

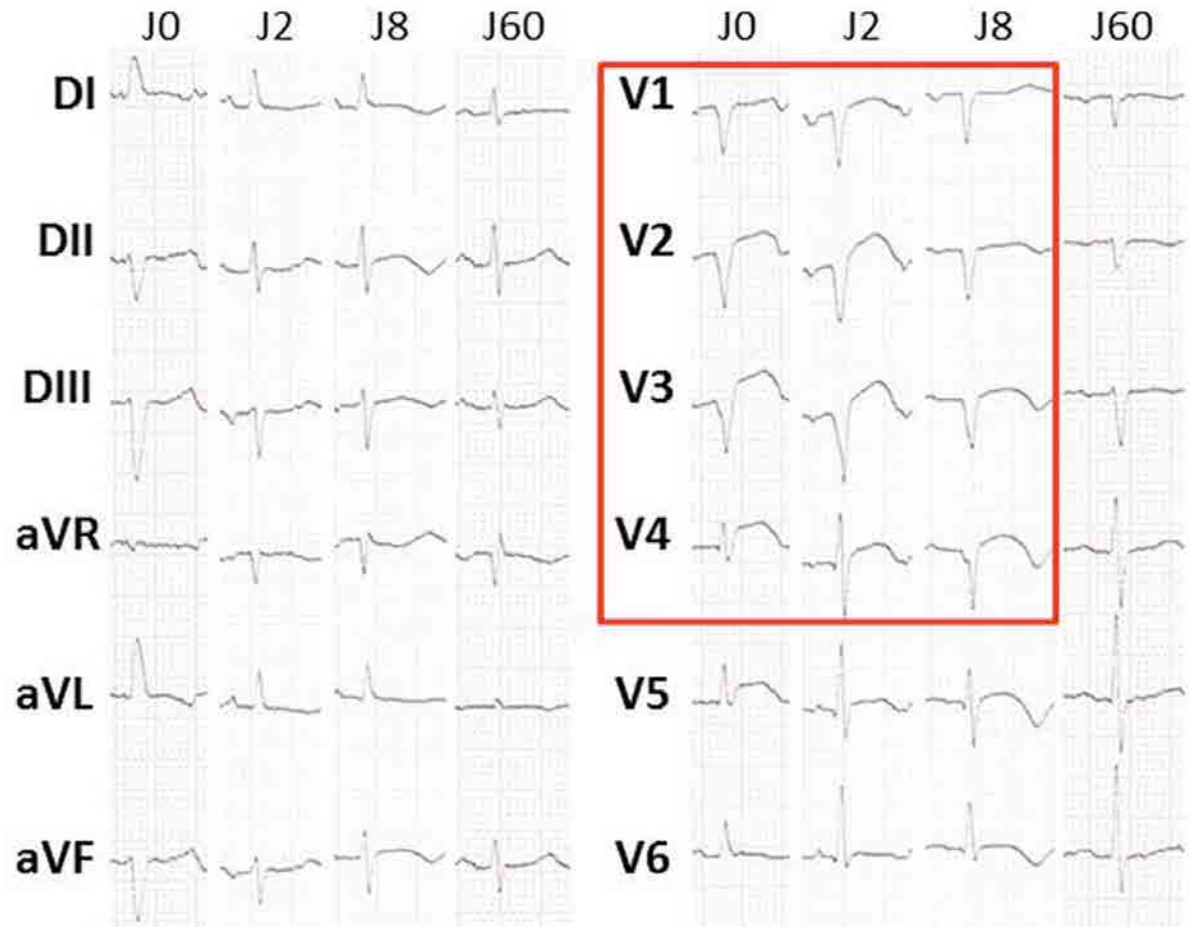


FIG. 8.29 Évolutivité habituelle de l'électrocardiogramme en cas de cardiomyopathie de tako-tsubo.
L'encadré rouge correspond aux dérivations présentant le plus de modifications à la phase aiguë.

Sur le plan biologique, il existe une élévation modérée des CPK et de la troponine, avec une discordance entre cette élévation des enzymes cardiaques et l'importance de la dysfonction systolique ventriculaire gauche. Enfin, en cas d'insuffisance cardiaque associée, le taux de BNP est élevé.

L'échocardiographie transthoracique est l'examen à pratiquer à l'admission en unité de soins intensifs de cardiologie afin de rechercher une atteinte évoquant un tako-tsubo (fig. 8.30) et une éventuelle complication. L'utilisation des techniques de déformation myocardique (*strain* longitudinal) et de l'échocardiographie de contraste améliore les performances de l'échocardiographie transthoracique. À distance de la phase aiguë, l'échocardiographie a un rôle majeur afin de s'assurer de la récupération complète de la fonction contractile globale et segmentaire ventriculaire gauche.

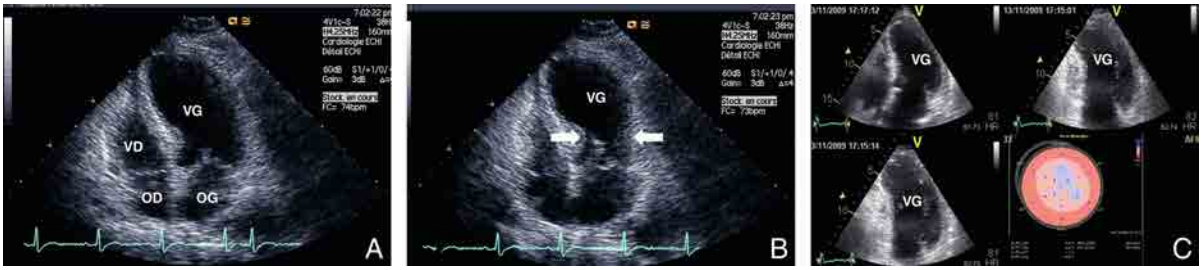


FIG. 8.30 Cardiomyopathie de tako-tsubo en échocardiographie.
A, B. Coupe apicale 4 cavités en diastole (A) et en systole (B), seule la collerette basale VG se contracte (flèches blanches). C. Déformation myocardique (*strain* longitudinal) avec altération sévère de la contractilité dans les portions médianes et apicales VG. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Étant donné que la prise en charge diagnostique du tako-tsubo est celle d'un syndrome coronaire aigu, il est important de proposer la réalisation d'une coronarographie éventuellement couplée à la réalisation de ventriculographie afin de s'assurer de l'absence de lésion coronaire et ainsi porter le diagnostic de cardiomyopathie de tako-tsubo en retrouvant l'aspect pathognomonique de dysfonction systolique ventriculaire gauche (fig. 8.31).

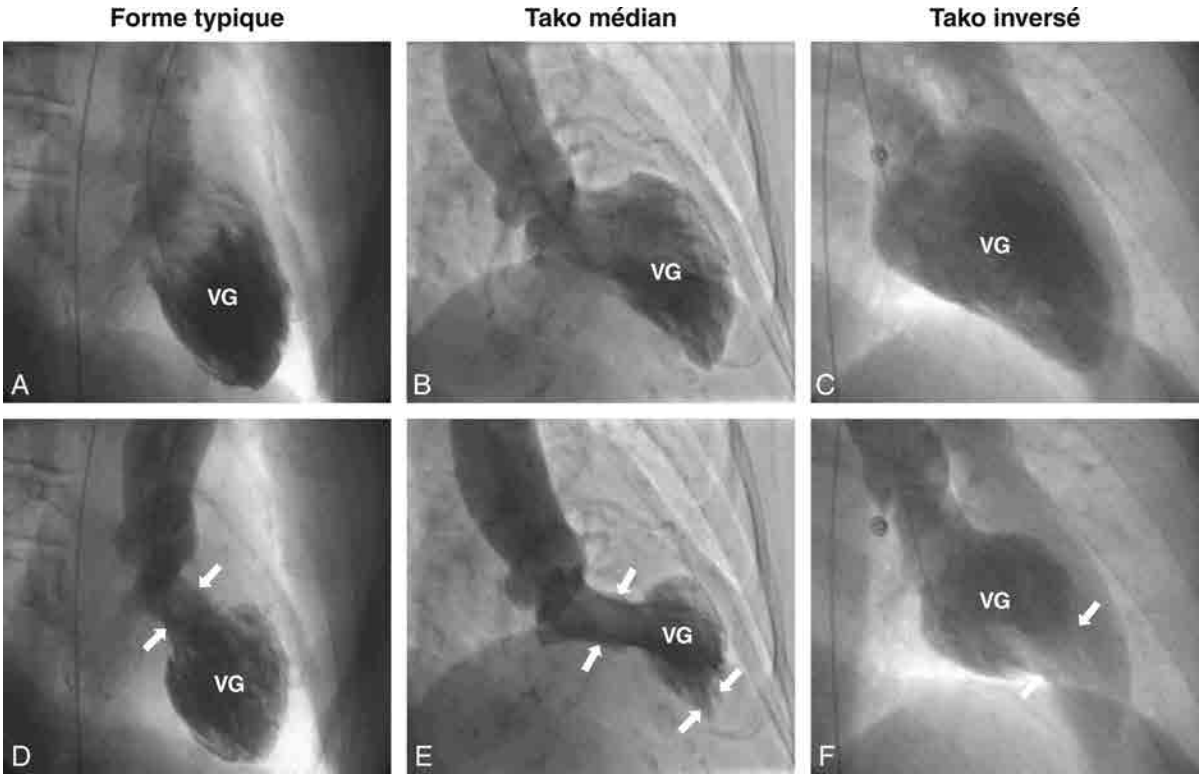


FIG. 8.31 Différentes formes de cardiomyopathie de tako-tsubo en ventriculographie.
Clichés en diastole (A, B, C) et en systole (D, E, F). Les flèches blanches correspondent aux zones ventriculaires gauches normokinétiques. VG : ventricule gauche.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également utile dans la cardiomyopathie de tako-tsubo [175]. Elle permet d'analyser précisément la dysfonction systolique ventriculaire gauche et de s'assurer de différencier une cardiomyopathie de tako-tsubo d'une cardiopathie ischémique ou d'une myocardite (absence de rehaussement tardif après injection de gadolinium). La principale limite de l'IRM est son accessibilité faible, entraînant un retard d'exécution ; ainsi, elle est souvent réalisée en pleine phase de récupération.

Le diagnostic de cardiomyopathie de tako-tsubo repose donc sur un faisceau d'arguments : clinique, électrocardiogramme, marqueurs biologiques, échocardiographie, coronarographie et ventriculographie, IRM.

Différentes formes de tako-tsubo

Trois types de cardiomyopathie de stress de tako-tsubo ont été décrits (*cf.* fig. 8.31) :

- la forme typique (70-80 % des cas) : akinésie des portions apicales et moyennes du ventricule gauche et contractilité normale de la collerette basale VG ;
- le tako-tsubo médian (20-30 % des cas) : akinésie des portions moyennes du ventricule gauche, constituant une atteinte circulaire médiane ;
- le tako-tsubo inversé (1 % des cas) : akinésie des portions basales du ventricule gauche.

Récemment, une forme focale a été décrite [176], représentant environ 1 % des tako-tsubo. Elle est cependant décriée car elle peut éventuellement correspondre à une forme médiane qui a partiellement récupéré.

Complications, évolution, pronostic

À la phase aiguë, des complications peuvent survenir et on retrouve par ordre de fréquence : l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance mitrale, la dysfonction ventriculaire droite associée, l'obstruction intraventriculaire gauche, la survenue de troubles du rythme (atrial ou ventriculaire), le choc cardiogénique et le thrombus intraventriculaire gauche (avec ses complications thromboemboliques).

La mortalité intra-hospitalière est estimée à 2 à 3 %, alors que le pronostic à long terme est encore peu connu (données contradictoires). La cardiomyopathie de stress de tako-tsubo peut récidiver et on estime que le taux annuel de récidive est de l'ordre de 1 à 2 %.

La phase de récupération débute rapidement, parfois dès le 1er jour et dure quelques semaines. À la fin de la 1re semaine, la fraction d'éjection ventriculaire gauche s'améliore habituellement et la majorité des patients ont une récupération complète à 1 mois. Chez les patients n'ayant pas complètement récupéré à 1 mois, il convient alors de proposer une échocardiographie transthoracique de contrôle.

Cependant, la persistance d'une dysfonction ventriculaire gauche séquellaire à distance doit remettre en cause le diagnostic de cardiomyopathie de tako-tsubo. Il est donc primordial d'effectuer un suivi échocardiographique des patients afin de confirmer avec certitude la récupération et ainsi le diagnostic.

Traitement

La prise en charge thérapeutique initiale des patients suspects de cardiomyopathie de stress de tako-tsubo doit être celle d'un syndrome coronaire aigu, jusqu'à ce que le diagnostic soit certain. Une fois le diagnostic posé, en raison de la dysfonction systolique ventriculaire gauche, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont largement prescrits, jusqu'à la récupération complète de la fonction contractile. En cas d'état de choc initialement sans gradient intraventriculaire gauche, la prescription d'agents inotropes positifs (dobutamine) est possible. En cas de choc cardiogénique secondaire à un gradient intraventriculaire gauche, leur utilisation est à éviter en raison du risque de majoration du gradient.

La prescription au long cours des bêtabloquants n'est actuellement pas recommandée car, jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré son intérêt sur la récidive. Des études avec un nombre limité de patients ont suggéré l'intérêt de la prescription d'IEC au long cours, mais en l'état actuel, il est difficile de préconiser leur utilisation après la récupération complète de la fonction contractile ventriculaire gauche.

Il est essentiel de bien poser le diagnostic de tako-tsubo, car un diagnostic erroné de syndrome coronaire aigu va avoir des répercussions comme la prescription d'une double antiagrégation plaquettaire pendant un an, avec un risque hémorragique important chez des patients âgés.

Conclusion

La cardiomyopathie de stress de tako-tsubo est définie par une dysfonction systolique ventriculaire gauche pathognomonique à la phase aiguë. La prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale doit être celle d'un syndrome coronaire aigu et c'est l'association de différents examens qui conduit à éliminer les diagnostics différentiels (syndrome coronaire aigu, myocardite, spasme) et à poser le diagnostic de tako-

tsubo. Un suivi échocardiographique à distance est nécessaire afin de s'assurer de la récupération complète de la fonction contractile ventriculaire gauche.

Cardiomyopathie sarcoïdosique

Nicolas Piriou, Jean-Noël Trochu

La sarcoïdose est une maladie systémique granulomateuse d'étiologie inconnue. Sur le plan histologique, elle se traduit par la présence dans les tissus atteints de granulomes sans nécrose caséeuse. La prévalence est estimée entre 4,7 et 64 cas pour 100 000 habitants à travers le monde.

Une atteinte cardiaque est présente cliniquement chez 5 % des patients ayant une sarcoïdose connue mais cette prévalence atteint 25 % dans les séries autopsiques, démontrant un nombre important d'atteintes cardiaque silencieuses avec un risque de complications graves (troubles du rythme ou de la conduction, insuffisance cardiaque). Grâce notamment aux progrès de l'imagerie cardiaque qui facilitent le diagnostic non invasif de cette pathologie, il apparaît de plus en plus que l'atteinte cardiaque peut être la première ou l'unique manifestation de la sarcoïdose. On évalue ainsi entre 16 et 35 % la proportion de cas de sarcoïdoses cardiaques chez les patients de moins de 60 ans présentant un BAV complet ou une tachycardie ventriculaire sans autre étiologie [177].

Physiopathologie

La sarcoïdose cardiaque est une cardiomyopathie inflammatoire due à la présence de lésions granulomateuses sans nécrose caséeuse qui infiltrent le myocarde du ventricule gauche et du ventricule droit et les voies de conduction. La présence de ces granulomes s'accompagne de troubles de la perfusion myocardique en rapport avec des anomalies de la microcirculation, sans atteinte des troncs coronaires épicardiques. Sans traitement spécifique immunosuppresseur, ces lésions inflammatoires et troubles perfusionnels entraînent une perte cellulaire en cardiomyocytes et laissent la place à des foyers de fibrose de remplacement.

Les formes cliniques sont variées, elles peuvent revêtir l'aspect d'une cardiomyopathie restrictive ou d'une cardiomyopathie peu ou pas dilatée hypokinétique, d'une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, plus rarement d'une cardiomyopathie hypertrophique. Certaines sarcoïdoses cardiaques s'expriment uniquement sous la forme de troubles du rythme ventriculaires ou de la conduction.

En dépit de son mécanisme inflammatoire, la sarcoïdose cardiaque est une cardiomyopathie qui s'exprime très rarement sous la forme d'une myocardite aiguë classique avec douleur thoracique, troubles de repolarisation et nécrose aiguë de cardiomyocytes avec élévation du taux sérique de troponine.

Diagnostic clinique

Patient ayant une sarcoïdose avérée

Chez un patient déjà connu pour sarcoïdose, une atteinte cardiaque doit être suspectée devant toute douleur thoracique, dyspnée inexpliquée ou autres signes d'insuffisance cardiaque, palpitations, lipothymies ou syncopes.

Un ECG et un Holter ECG doivent alors être effectués et l'atteinte cardiaque doit être recherchée par une imagerie avancée devant tout trouble de conduction de haut grade ou trouble du rythme ventriculaire, mais également en cas d'anomalies moins spécifiques telles que bloc de branche droit ou gauche, bloc fasciculaire, BAV du 1er degré, fragmentation des QRS, et plus rarement troubles de repolarisation ou pseudo-ondes Q de nécrose.

L'échocardiographie de repos doit également être réalisée dans ce contexte clinique. Elle peut être normale et n'élimine pas le diagnostic si des anomalies ECG sont présentes. Les signes évocateurs de sarcoïdose cardiaque en échocardiographie sont peu spécifiques. En dehors de l'aspect classiquement évocateur d'amincissement du septum basal (fig. 8.32), on peut rencontrer des troubles de la fonction systolique VG globale ou régionale, une insuffisance mitrale secondaire à une atteinte des piliers mitraux, assez rarement une hypertrophie modérée du ventricule gauche. L'atteinte ventriculaire droite n'est pas rare, avec des troubles de cinétique segmentaires ; elle est un diagnostic différentiel de la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit important à connaître.

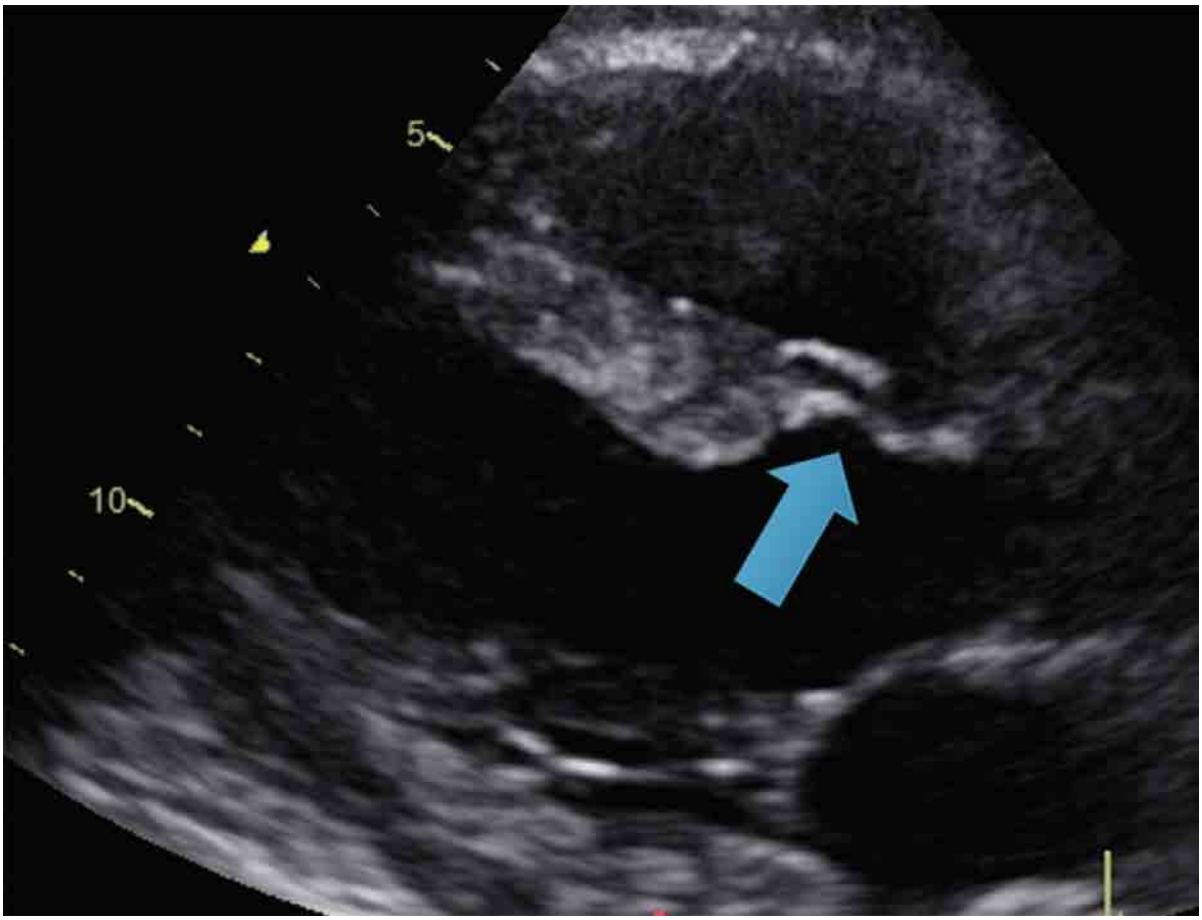


FIG. 8.32 Aspect échocardiographique très évocateur de sarcoïdose cardiaque.
Vue parasternale grande axe du ventricule gauche en télésystole : noter l'amincissement important du septum basal (flèche) dans un contexte de bloc atrioventriculaire complet.

La prévalence élevée d'atteintes cardiaques silencieuses avec complications graves doit faire réaliser systématiquement au moins une fois au cours du bilan initial un ECG, un Holter ECG et une échocardiographie de repos à la recherche de ces signes d'appel chez les patients asymptomatiques [177].

Patient n'ayant pas de sarcoïdose avérée

Chez un patient non connu pour une sarcoïdose, le diagnostic doit être évoqué en particulier en cas de troubles du rythme ventriculaire, troubles de conduction de haut grade, insuffisance cardiaque aiguë d'apparition récente avec dysfonction systolique ventriculaire gauche ou biventriculaire, sans autre explication retrouvée, notamment chez les patients de moins de 60 ans. Dans ces circonstances, l'IRM et les techniques de cardiologie nucléaire permettent de confirmer le diagnostic, d'évaluer le pronostic et de guider la décision thérapeutique et la surveillance [177, 178].

IRM cardiaque

En cas de suspicion de sarcoïdose cardiaque sur les données cliniques, ECG et échographiques, une IRM cardiaque doit être proposée en 1re intention.

L'aspect IRM le plus fréquemment rencontré est un rehaussement tardif en séquence T1 après injection de gadolinium, typiquement « en mottes », souvent transmural, sans distribution anatomique en rapport avec un territoire coronaire (fig. 8.33). Ces lésions sont fréquemment retrouvées sur le septum chez les patients ayant des troubles de conduction. Dans les formes typiques, ces foyers de rehaussement tardif correspondent à des zones d'hypoperfusion.

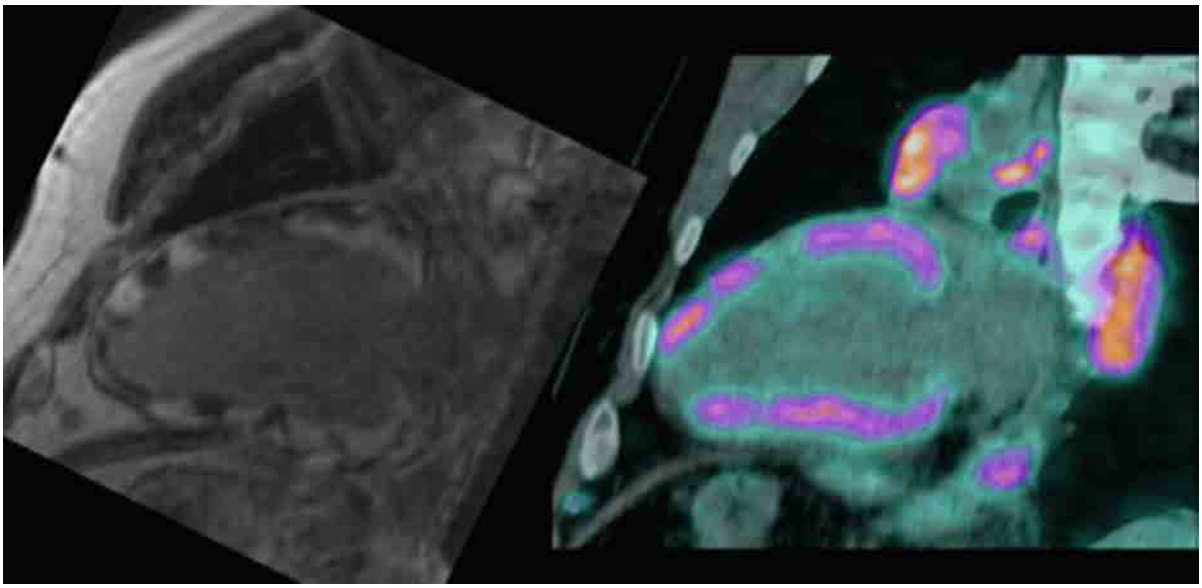


FIG. 8.33 Aspects évocateurs de sarcoïdose cardiaque – Techniques de T1 *mapping* en IRM et TEP au FDG.
À gauche, sarcoïdose cardiaque en IRM, séquence pondérée T1 de rehaussement tardif après injection de gadolinium montrant des prises de contraste focales en mottes non systématisées. À droite : coupe identique en TEP au FDG montrant un hypermétabolisme concordant dans les zones pathologiques en IRM, signant la présence de granulomes inflammatoires. Par ailleurs, adénopathies médiastinales hypermétaboliques en rapport avec la sarcoïdose.

La présence dans les mêmes territoires d'un hypersignal T2 en faveur d'un œdème myocardique oriente vers des lésions de sarcoïdose actives, inflammatoires, par opposition à des lésions séquellaires de fibrose caractérisées par un rehaussement tardif avec hypoperfusion mais sans œdème.

En pratique, les anomalies du rehaussement tardif et de la perfusion sont très sensibles pour confirmer l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose, mais la sémiologie IRM manque de spécificité pour caractériser précisément l'activité inflammatoire de la maladie et guider le traitement. C'est le rôle des techniques de cardiologie nucléaire.

Cardiologie nucléaire : tomographie par émission de positons et imagerie de perfusion myocardique

Après une préparation du patient reposant sur un régime particulier et un jeûne prolongé visant à annuler la captation physiologique du glucose par le myocarde, la TEP réalisée après injection de ^{18}F-fluorordéoxyglucose (FDG) permet de mettre en évidence un hypermétabolisme pathologique focal au sein du myocarde ventriculaire gauche et/ou ventriculaire droit correspondant aux lésions inflammatoires (*cf.* fig. 8.33).

Il est important de coupler les données TEP à une imagerie scintigraphique ou TEP de perfusion [179] : une zone d'hypermétabolisme en FDG dans un territoire hypoperfusé est spécifique d'une lésion inflammatoire active, alors qu'une zone d'hypoperfusion sans hypermétabolisme en regard correspond typiquement à une séquelle de fibrose. La TEP au ^{18}F-FDG permet dans le même temps de détecter d'éventuelles atteintes extracardiaques (*cf.* fig. 8.33).

Diagnostic histologique

La rentabilité diagnostique de la biopsie endomyocardique est aléatoire en cas de suspicion de sarcoïdose cardiaque, en raison du caractère souvent focal des lésions. Les bonnes sensibilité et spécificité de l'IRM et des techniques nucléaires permettent d'affirmer le diagnostic de sarcoïdose cardiaque lorsque la sarcoïdose a été prouvée histologiquement par ailleurs.

En cas d'atteinte cardiaque isolée, une biopsie endomyocardique guidée sur les lésions identifiées par l'imagerie doit être discutée avant de débuter les traitements spécifiques.

Prise en charge thérapeutique

Un diagnostic de sarcoïdose cardiaque avec inflammation active documentée par une TEP au FDG positive requiert un traitement immunosuppresseur par corticothérapie plus ou moins associée à une autre classe thérapeutique (méthotrextate) en fonction de la gravité initiale (dysfonction systolique notamment). Environ 3 à 6 mois après l'instauration de la corticothérapie, son efficacité doit être évaluée par une nouvelle TEP au FDG. En cas d'inflammation persistante, une 2e ligne de traitement doit être discutée.

En cas d'absence de fixation significative en FDG lors de l'examen initial traduisant un stade de fibrose sans inflammation, le traitement immunosuppresseur n'est pas nécessaire et le traitement repose sur le traitement conventionnel cardioprotecteur et symptomatique de l'insuffisance cardiaque.

En cas de trouble de conduction de haut grade, l'implantation d'un stimulateur cardiaque est recommandée, même si le trouble de conduction régresse sous corticothérapie.

La prévention de la mort subite rythmique est un enjeu majeur de la prise en charge de ces patients soumis à un risque élevé pour ce type de complication. Un défibrillateur est indiqué en prévention secondaire après une mort subite récupérée ou une tachycardie ventriculaire soutenue, même si elles surviennent avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

En prévention primaire, l'implantation d'un défibrillateur est indiquée en cas d'altération de la FEVG inférieure ou égale à 35 % malgré un traitement médical optimal et l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en cas d'inflammation. Elle est indiquée indépendamment de la FEVG en cas d'atteinte du ventricule droit se traduisant par une altération de fonction ou par une inflammation ventriculaire droite en TEP (fig. 8.34), qui sont des facteurs de mauvais pronostic reconnus, notamment en cas d'indication de stimulateur cardiaque.

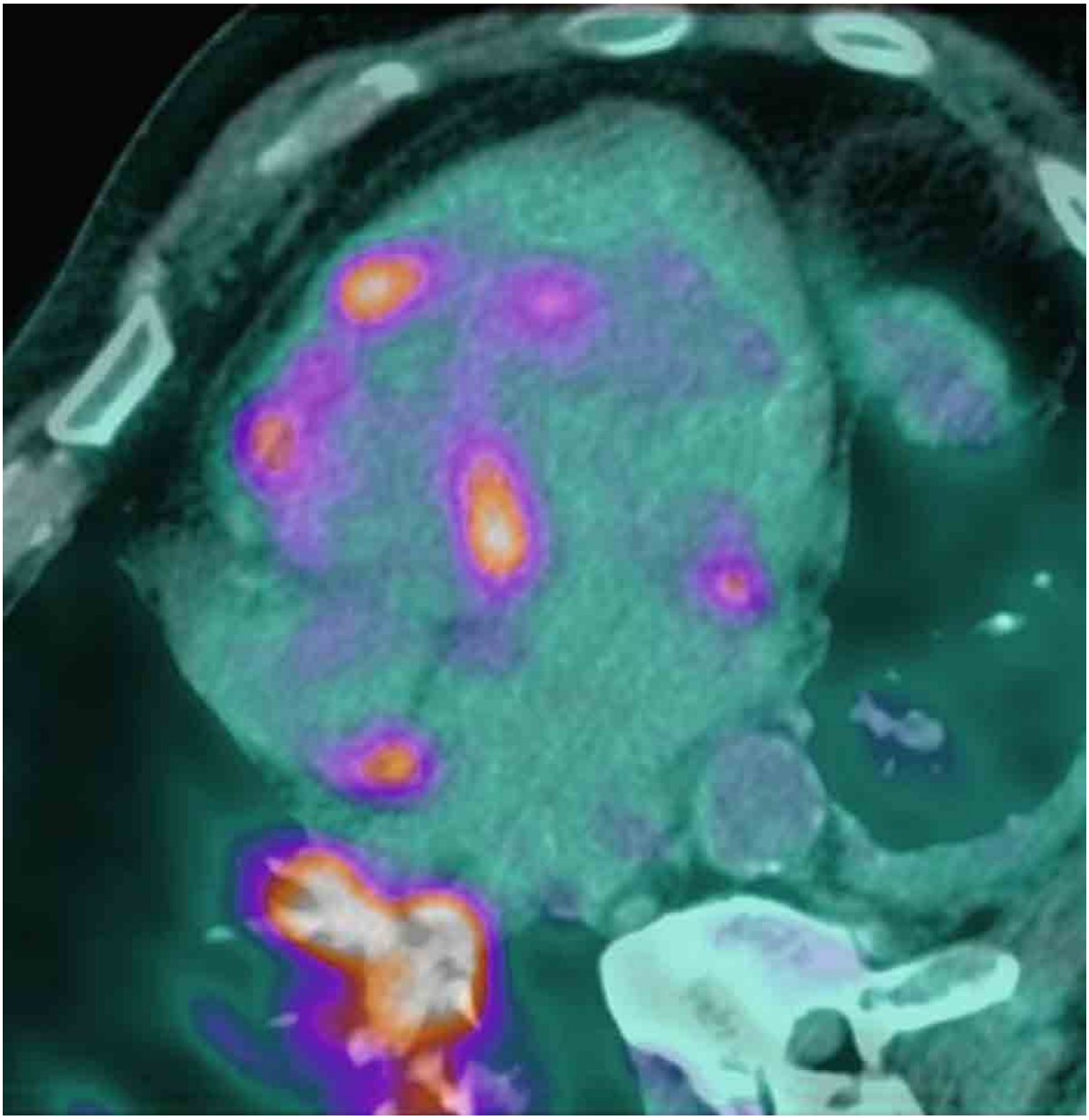


FIG. 8.34 Sarcoïdose cardiaque avec atteinte inflammatoire du ventricule droit visible sur une reconstruction TEP en coupe 4 cavités.
Cet aspect permet le diagnostic différentiel important avec une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit et est un facteur pronostique péjoratif.

Myocardites

Claire Bouleti, Guillaume Jondeau

La myocardite est une inflammation du myocarde, aiguë ou chronique, liée à une cause environnementale ou endogène. Les agents infectieux les plus fréquents des myocardites sont des virus mais d'autres agents (bactéries, champignons, parasites) peuvent également en être responsables. Les causes non infectieuses incluent la myocardite à cellules géantes, une hypersensibilité à des médicaments, des maladies auto-immunes systémiques, principalement la sarcoïdose ou le lupus érythémateux. La traduction clinique est très variable, allant du choc cardiogénique à la phase aiguë de l'atteinte myocardique à la cardiomyopathie

dilatée en apparence primitive. Il existe de plus des disparités importantes quant aux techniques diagnostiques, aux traitements et au suivi des patients. Des conférences de consensus et avis d'experts proposent des pratiques plus homogènes mais les inconnues restent importantes.

Définition

La myocardite est une inflammation du myocarde. Les critères proposés par les consensus d'expert sont des critères à fois histologiques, immunologiques et immunohistochimiques [180].

Les critères de Dallas, histologiques, comprennent la présence d'infiltrats inflammatoires myocardiques avec nécrose ou/et altération des myocytes adjacents différente des modifications typiquement observées au cours d'une ischémie myocardique due à une maladie coronaire. On décrit l'inflammation myocardique comme légère, modérée ou sévère, focale, confluente ou diffuse. Les critères immunohistochimiques ne sont pas détaillés dans la classification initiale mais un consensus d'expert de la Société européenne de cardiologie (ESC) a proposé en 2013 comme définition un infiltrat comprenant au moins 14 leucocytes/mm^2 incluant jusqu'à 4 monocytes/mm^2 avec la présence de lymphocytes T CD3 + supérieurs ou égaux à 7/mm^2 [181]. Selon cette définition, reprise par le consensus d'experts européens, le diagnostic de myocardite ne peut donc être obtenu sans preuve histologique et donc sans biopsie endomyocardique (BEM).

Le type de l'infiltrat inflammatoire (lymphocytaire, neutrophiles, éosinophiles, à cellules géantes, granulomateux ou mixte) peut être précisé et permettre le classement du type de la myocardite. L'examen histologique permet également d'identifier les causes virales en cas de PCR virale positive (avec des problèmes de spécificité que nous verrons plus loin) et les myocardites auto-immunes ou idiopathiques avec une PCR virale négative. Dans certains cas, le diagnostic est considéré comme douteux ou limite si les infiltrats inflammatoires sont trop rares et/ou l'atteinte myocytaire non visible en microscopie optique. Le diagnostic de myocardite ne peut alors pas être établi avec certitude et il est recommandé de refaire des biopsies.

Selon la présentation clinique, on différencie :

- la myocardite aiguë ;
- la myocardite chronique ou cardiomyopathie inflammatoire qui peut se révéler sous la forme d'une cardiomyopathie dilatée (CMD), souvent considérée à tort comme idiopathique.

Une cardiomyopathie inflammatoire est définie par un diagnostic histologique de myocardite associé à une dysfonction cardiaque systolique et/ou diastolique. On peut ainsi avoir une CMD et une cardiomyopathie inflammatoire.

Nous reviendrons sur la place de la BEM à l'ère de l'imagerie non invasive, qui reste sujette à controverses et représente une inadéquation majeure entre les recommandations et les pratiques.

Physiopathologie

La physiopathologie exacte de la myocardite aiguë est toujours débattue. En effet, bien que l'étiologie virale soit la plus fréquente, il est difficile de réaliser un diagnostic précoce et peu de données sont disponibles concernant l'entrée du virus dans la cellule ainsi que la réplication virale et la mort cellulaire. De plus, de nombreuses questions restent non résolues, par exemple, comment expliquer la survenue d'une myocardite aiguë par des virus cardiotropes extrêmement fréquents ? Quels facteurs sont responsables de la gravité de la myocardite à a phase aiguë puis de sa chronicisation ou de sa guérison ?

La physiopathologie est classiquement résumée en trois phases successives [182].

- ***La première phase*** est contemporaine de l'infection virale et l'atteinte myocardique est probablement la conséquence directe de la destruction myocytaire par le virus. Cela peut se traduire au maximum par une myocardite fulminante, mais cette forme est rare, et cette phase est le plus souvent silencieuse et méconnue. L'activation humorale avec mise en jeu de l'immunité innée lors de cette phase doit permettre de se débarrasser du virus, ce qui est bénéfique, mais la réponse immunitaire peut également provoquer la mort de myocytes infectés et ainsi favoriser l'altération de la fonction ventriculaire gauche. Le plus souvent, probablement, la réaction immunitaire permet d'éliminer le virus, puis la réaction immunitaire s'arrête, la myocardite est passée inaperçue, et le patient est guéri. Il est possible chez certains

patients que le virus persiste et entraîne une dégradation progressive de la fonction ventriculaire gauche.

Le modèle murin de myocardite à coxsackievirus B3 (CBV3) montre que le virus pénètre dans le cardiomyocyte par un récepteur transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines : le *Coxsackievirus and Adenovirus Receptor* (CAR). Il semble qu'il y ait une nécessité de pénétration intracellulaire du virus pour induire une myocardite car l'inactivation de ce récepteur dans le myocarde permet de prévenir la myocardite, ce qui représente ainsi une piste de recherche intéressante.

- ***Lors de la deuxième phase***, qui survient chez un faible pourcentage de patients, un phénomène auto-immun, avec mise en jeu de l'immunité acquise, déclenché par l'atteinte virale, est dirigé contre le myocarde et le détruit progressivement. Ceci conduit à une dilatation lente du ventricule gauche. L'activation immunitaire est recherchée sur les biopsies endomyocardiques (infiltration lymphocytaire). De nombreux autoanticorps différents ont été retrouvés chez les patients, dont certains dirigés contre des molécules musculaires myocardiques. Bien qu'aucune thérapeutique n'ait à ce jour démontré de bénéfice durable, deux études récentes rapportent une amélioration de la fonction ventriculaire gauche après élimination des anticorps. Ceci suggère que la réaction immunitaire peut effectivement être délétère. Les arguments pour l'auto-immunité sont le caractère protecteur de la déplétion en lymphocyte T par l'irradiation et par l'inactivation des récepteurs CD4 et CD8 dans des modèles murins de myocardite à CBV3. Il est possible que la survenue de cette deuxième phase soit favorisée par des facteurs génétiques.
- ***La troisième phase*** (qui ne survient que chez une minorité de patients) correspond à l'autonomisation de la pathologie cardiaque avec une dysfonction ventriculaire gauche qui s'auto-aggrave. Cette aggravation peut être favorisée par la persistance virale ou l'absence de régulation de la réponse immunitaire. Ainsi, la présence de virus dans les biopsies au stade tardif de CMD est de mauvais pronostic dans certaines études.

L'évolution de la myocardite aiguë vers la myocardite chronique ou même de l'infection virale vers la myocardite dépend de facteurs de susceptibilité génétiques et environnementaux à ce jour peu connus. Ainsi, une myocardite peut correspondre à une infection myocardique par un virus (ou un autre agent causant une inflammation) transitoire, qui peut guérir avec ou sans séquelle, mais peut se prolonger par une infection chronique (ou la persistance du mécanisme initiale), et peut également entraîner une réaction immunologique qui persiste (ou non) au-delà de l'infection ou de l'évènement initial. Enfin, selon le degré d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le mécanisme d'auto-aggravation de la dysfonction systolique peut également survenir. C'est la combinaison de ces facteurs qui fait la complexité de la ou des myocardites.

Épidémiologie et histoire naturelle

L'incidence et la prévalence de la myocardite sont difficiles à déterminer, le diagnostic définitif nécessitant comme on l'a vu précédemment une BEM, qui n'est en pratique pas réalisée de façon systématique, loin de là. De plus, la présentation clinique étant très hétérogène (*cf. infra*) et souvent insidieuse, le diagnostic peut ne pas être évoqué à la phase initiale mais tardivement au stade de CMD si elle survient.

Des études autopsiques de patients jeunes décédés de mort subite rapportent une prévalence très variable de 2 à 42 %, et la myocardite serait l'une des premières causes de mort subite chez les athlètes. Chez les patients adultes avec une CMD sans cause retrouvée, des BEM révèlent une myocardite dans 9-16 % des cas, cette prévalence étant encore plus élevée chez les enfants [181].

La prévalence globale estimée de la myocardite serait de 22/100 000 patients par an, soit environ 1,5 million de cas en 2013 dans le monde, mais ces chiffres sont très probablement sous-estimés pour les raisons citées précédemment. La myocardite touche principalement les hommes et leur pronostic semble également plus péjoratif, ce qui pourrait être lié à une réponse fibrotique plus intense sans pour autant d'explication physiopathologique claire.

La myocardite n'est pas une maladie bénigne avec une étude rapportant une mortalité cardiovasculaire atteignant 15 % à 5 ans chez des sujets plutôt jeunes (âge moyen 52 ans) avec une preuve histologique par BEM [183]. La myocardite aiguë guérit dans environ 50 % des cas dans les 4 premières semaines mais, jusque dans 25 % des cas environ, il peut persister une dysfonction myocardique et, dans 12 à 25 % des

cas, l'état des patients peut se détériorer et progresser vers l'insuffisance cardiaque terminale avec décès et transplantation cardiaque. Enfin, environ 20 % des patients vont évoluer de la myocardite aiguë vers la CMD ou la cardiomyopathie inflammatoire. Finalement, environ la moitié des patients ont ainsi une complication à plus ou moins long terme de leur myocardite aiguë (fig. 8.35) [181].

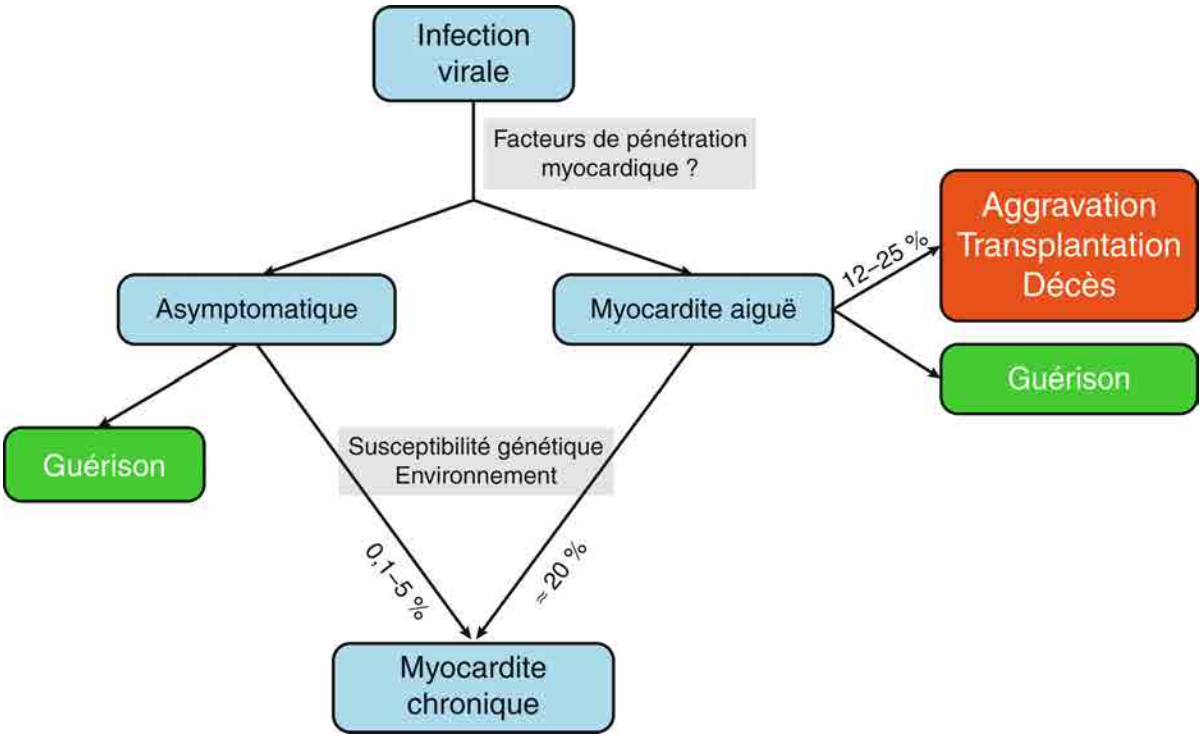


FIG. 8.35 **Histoire naturelle des myocardites.**

Étiologies

Les étiologies des myocardites sont nombreuses et comprennent des agents infectieux, des maladies auto-immunes systémiques, principalement la sarcoïdose ou le lupus érythémateux, une hypersensibilité à des médicaments, des drogues et des toxines. Certaines causes bactériennes comme la diphtérie et la maladie de Lyme, ou parasitaires comme la maladie de Chagas, doivent être évoquées dans les zones d'endémie, mais l'étiologie la plus fréquente en Amérique du Nord et en Europe, et que nous traiterons plus particulièrement, est la myocardite virale. Il faut cependant savoir que le bilan étiologique de la myocardite revient souvent négatif, malgré les différents examens pratiqués.

Dans le cadre des myocardites virales, les génomes viraux le plus souvent retrouvés sur les BEM sont ceux des parvovirus B19, *Enterovirus*, adénovirus, virus *influenza* (principalement la souche H1N1), virus humain de l'herpès-6 (HHV-6), virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, échovius et virus de l'hépatite C. Jusque dans les années quatre-vingt-dix, les virus le plus souvent en cause étaient les *Enterovirus*, en particulier les virus coxsackie. Depuis 20 ans, le parvovirus B19 est devenu la cause virale prédominante des myocardites (prévalence de 19 à 64 % sur les BEM).

Nous détaillons ci-après quelques étiologies particulières des myocardites.

Myocardite à cellules géantes

Le diagnostic repose sur la mise en évidence, à la biopsie myocardique, de nécrose et d'inflammation diffuses avec infiltrats lymphocytaires, histiocytaires et éosinophiles. Les cellules géantes sont des cellules polynucléées retrouvées en périphérie des zones de nécrose, sans granulome (à la différence de la sarcoïdose qui est un diagnostic différentiel). C'est une affection rare, qui touche toutes les tranches d'âge et les 2 sexes, avec des signes d'insuffisance cardiaque grave ou des arythmies souvent ventriculaires, difficiles à contrôler.

D'autres manifestations auto-immunes sont retrouvées chez 20 % des patients. Le pronostic est sombre (survie à 5 ans < 20 %), mais a été amélioré par les immunosuppresseurs et l'assistance mécanique.

Myocardites associées au VIH

La cardiomyopathie dilatée secondaire à l'infection par le VIH survient assez tard dans le développement de la maladie lorsque le taux de CD4 est bas. Sur le plan histologique, il existe une fibrose endocardique avec hypertrophie myocytaire et fibrose périmyocytaire non spécifiques. On pense que de multiples facteurs peuvent participer à l'apparition de cette pathologie : l'infection par le VIH, mais aussi par d'autres virus, favorisée par l'immunosuppression.

Myocardites bactériennes

Toutes les bactéries peuvent altérer le myocarde, soit directement, soit du fait de l'effet des toxines. L'effet des toxines est particulièrement marqué dans les infections par le bacille de la diphtérie, lors desquelles l'atteinte cardiaque est présente dans 50 % des cas, et représente la principale cause de décès. La toxine inhibe la synthèse protéique et induit un bloc atrioventriculaire dont le pronostic est sombre. La gravité de l'atteinte cardiaque justifie l'utilisation précoce de sérum antitoxine.

La maladie de Lyme, secondaire à *Borrelia budgoferi*, est causée par une morsure de tique. L'atteinte cardiaque se manifeste essentiellement par un bloc atrioventriculaire, qui peut être complet. Ce bloc est probablement la conséquence d'une infection directe par le spirochète qui peut être retrouvé sur des biopsies. Le traitement est symptomatique et repose sur la surveillance scopique avec au besoin stimulation ventriculaire.

Myocardites fongiques

Toutes les infections fongiques généralisées peuvent se localiser au myocarde. Elles surviennent généralement sur terrain immunodéprimé. Elles peuvent également résulter d'une infection par contiguïté en cas d'atteinte médiastinale.

Myocardites secondaires aux protozoaires

La plus fréquente est la maladie de Chagas, secondaire à une infection par *Trypanosoma cruzi*, que l'on retrouve principalement en Amérique centrale et du Sud. Elle évolue classiquement en trois phases :

- l'infection survient généralement chez un sujet jeune, avec une myocardite clinique dans 10 % des cas, parfois mortelle. Le reste du tableau comprend de la fièvre, des myalgies, une hépatosplénomégalie, et la guérison spontanée est la règle ;
- la phase de latence peut durer plusieurs dizaines d'années, pendant laquelle surviennent des anomalies cardiaques discrètes (modifications ECG) ;
- puis un tiers des patients entrent en phase chronique : séropositivité, anomalies ECG, altération de la fonction systolique avec troubles du rythme ventriculaire, de la conduction, douleurs thoraciques atypiques et emboles d'origine cardiaque. La cardiomyopathie touche les 4 cavités avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite prédominants, et peut provoquer une mort subite.

Tableaux cliniques

Les tableaux cliniques peuvent associer :

- les stigmates d'une infection virale ;
- les signes d'une cardiomyopathie dilatée d'évolution plus ou moins rapide qui peut toucher toutes les cavités ou non avec ou sans signes cliniques de décompensation cardiaque ;
- des signes d'atteinte myocardique ;
- des signes de péricardite.

Les signes révélateurs de la cardiomyopathie dilatée sont des signes d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique (signes congestifs, dilatation ventriculaire, galop, etc.) ou des troubles rythmiques le plus souvent.

La myocardite aiguë se présente habituellement sous forme de douleur thoracique ou de dyspnée. Un syndrome viral, comme une atteinte des voies respiratoires ou du tractus gastro-intestinal, précède souvent le syndrome clinique de quelques jours à semaines. Certains cas de myocardite aiguë réalisent des tableaux pseudo-infarctoïdes avec douleur thoracique brutale, destruction myocardique dont témoignent l'élévation des enzymes cardiaques, des anomalies ECG avec sus-décalage de ST contemporain de l'élévation enzymatique, mais des coronaires saines. La myocardite aiguë représente en effet 75 % des cas de douleur thoracique avec élévation de troponine mais sans lésion coronaire significative [184].

La présentation clinique est ainsi extrêmement variable, allant de la forme a ou paucisymptomatique avec des douleurs thoraciques modérées, des palpitations, des modifications électriques transitoires, aux formes mettant en jeu le pronostic vital avec choc cardiogénique et/ou arythmies ventriculaires sévères. Cette diversité de présentations nécessite donc d'évoquer le diagnostic myocardite devant des tableaux variés et il n'existe aucun signe clinique ou symptôme spécifique d'une myocardite aiguë ou chronique.

Diagnostic

Lorsqu'une myocardite est suspectée, le diagnostic nécessite des examens complémentaires, certains classiques et obligatoires, comme l'ECG, l'échographie cardiaque transthoracique et la biologie (CRP, troponine), d'autres plus controversés comme les sérologies virales, la recherche d'anticorps cardiaques sériques, et enfin les deux examens les plus spécifiques que sont l'IRM myocardique, et l'examen de référence invasif, la biopsie endomyocardique.

Sérologies virales

Elles sont d'une utilité très limitée au diagnostic de myocardite virale car la prévalence d'anticorps IgG circulants antivirus cardiotropes est élevée dans la population générale en l'absence de toute pathologie cardiaque. De plus, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les résultats des sérologies virales et des BEM. La réalisation de sérologies virales n'est donc pas recommandée en routine, mais peut être utile en cas de suspicion d'hépatite C, de rickettsiose, de maladie de Lyme dans les zones endémiques, et de VIH pour les patients à haut risque, car il existe des traitements spécifiques à mettre en œuvre.

Autoanticorps cardiaques sériques (aacs)

La détection de ces aacs en cas d'absence d'ADN génomique viral dans les BEM suggère le caractère auto-immun de la myocardite. Dans ce contexte, les aacs de type IgG peuvent être utilisés comme biomarqueurs et orienter le patient vers des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou vers l'immunoadsorption en cas de troubles hémodynamiques. Cependant, aucun test validé de dépistage de ces aacs n'est actuellement commercialisé et l'intérêt en pratique courante est donc limité, ce d'autant qu'aucune des thérapeutiques citées ici n'est vraiment validée.

Échocardiographie

Elle ne retrouve pas d'argument pour une autre cause d'insuffisance cardiaque et peut objectiver différents degrés de dysfonction ventriculaire, avec parfois des troubles localisés de la cinétique pouvant mimer une cardiopathie ischémique. À la phase aiguë, l'œdème peut se traduire par un simple épaississement du myocarde, diffus ou non, et peut s'y associer un épanchement péricardique en cas de péricardite associée. L'atteinte du ventricule droit est assez fréquente en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère et a une valeur pronostique importante [185]. Un thrombus intraventriculaire gauche peut être présent.

IRM cardiaque

C'est actuellement la méthode le plus utilisée pour le diagnostic de myocardite car le recours aux biopsies est limité, même si une preuve histologique est nécessaire selon les recommandations. L'IRM met en évidence une inflammation du myocarde mais ne permet pas de classer le type de myocardite (ni étiologique ni le type d'infiltrat cellulaire) et ne peut donc guider des thérapeutiques immunomodulatrices.

Les trois critères IRM de Lake Louise ont été établis par un consensus d'experts internationaux [186] : œdème myocardique, hyperhémie, rehaussement tardif après injection de gadolinium (LGE pour *Late*

Gadolinium Enhancement). Le LGE a une topographie typiquement sous-épicardique et apparaît comme le marqueur le plus sensible et le plus spécifique de myocardite. En présence d'au moins 2 de ces 3 critères, l'IRM est considérée comme compatible avec le diagnostic de myocardite. L'IRM a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 87 % en comparaison avec les résultats des BEM considérés comme la référence.

La performance d l'IRM est maximale pour les formes de myocardites aiguës qui miment un infarctus du myocarde. De nouvelles techniques appelées *native mapping sequences* permettent le diagnostic de myocardite avec de meilleures sensibilité et spécificité, de l'ordre de 90 %. Cependant, même avec ces nouvelles séquences, l'IRM doit être réalisée précocement (dans les 14 jours après la survenue des symptômes aigus) pour être performante. À l'inverse, en cas d'atteinte chronique, l'IRM a une sensibilité de 63 % et une spécificité de 40 %.

L'IRM donne également des éléments pronostiques : la présence de LGE est associée à une augmentation du risque d'arythmie sévère ou de décès cardiovasculaire. Sa présence multiplie la possibilité d'implantation et/ou le risque de décès cardiovasculaire par un facteur pouvant aller jusqu'à 10 [183].

Sur le plan thérapeutique, le diagnostic probable de myocardite obtenu par l'IRM suffit à lui seul à déconseiller la pratique sportive en compétition durant 3 à 6 mois selon le rapport scientifique de l'AHA (et 6 mois selon le consensus d'expert européen de 2013) [181, 187].

Coroscanner

Il n'a pas de place dans les recommandations actuellement mais pourrait permettre d'éliminer de manière non invasive une atteinte coronaire qui est le principal diagnostic différentiel des myocardites, en particulier dans cette population de patients jeunes.

Biopsie endomyocardique

La BEM est considérée comme le gold standard diagnostique mais est assez rarement réalisée en pratique courante, notamment en France, en dehors du cas particulier des myocardites fulminantes, en l'absence de conséquences pratiques et du fait de son caractère invasif.

Il existe quatre situations pour lesquelles, la BEM doit être réalisée systématiquement et rapidement en cas de suspicion de myocardite :

- instabilité hémodynamique nécessitant un support inotrope ou une assistance circulatoire (myocardite fulminante) ;
- troubles de conduction sévères à partir du BAV 2 type Mobitz 2 ;
- tachycardie ventriculaire symptomatique ou soutenue ;
- non-réponse après 1 à 2 semaines de prise en charge médicale selon les recommandations.

Dans ces cas, qui ne représentent qu'une minorité des myocardites aiguës, la BEM est nécessaire avec une classe de recommandation I et un niveau de preuve B [187]. Dans les autres cas, les consensus d'experts divergent :

- pour l'ESC (consensus de 2013) : « *dans tous les cas de suspicion clinique de myocardite, une coronarographie et une BEM devrait être envisagée* » [181] ;
- tandis que pour l'AHA (consensus de 2016) : les BEM peuvent être utiles mais l'IRM myocardique peut être envisagée en premier pour le diagnostic d'inflammation (fig. 8.36) [187].

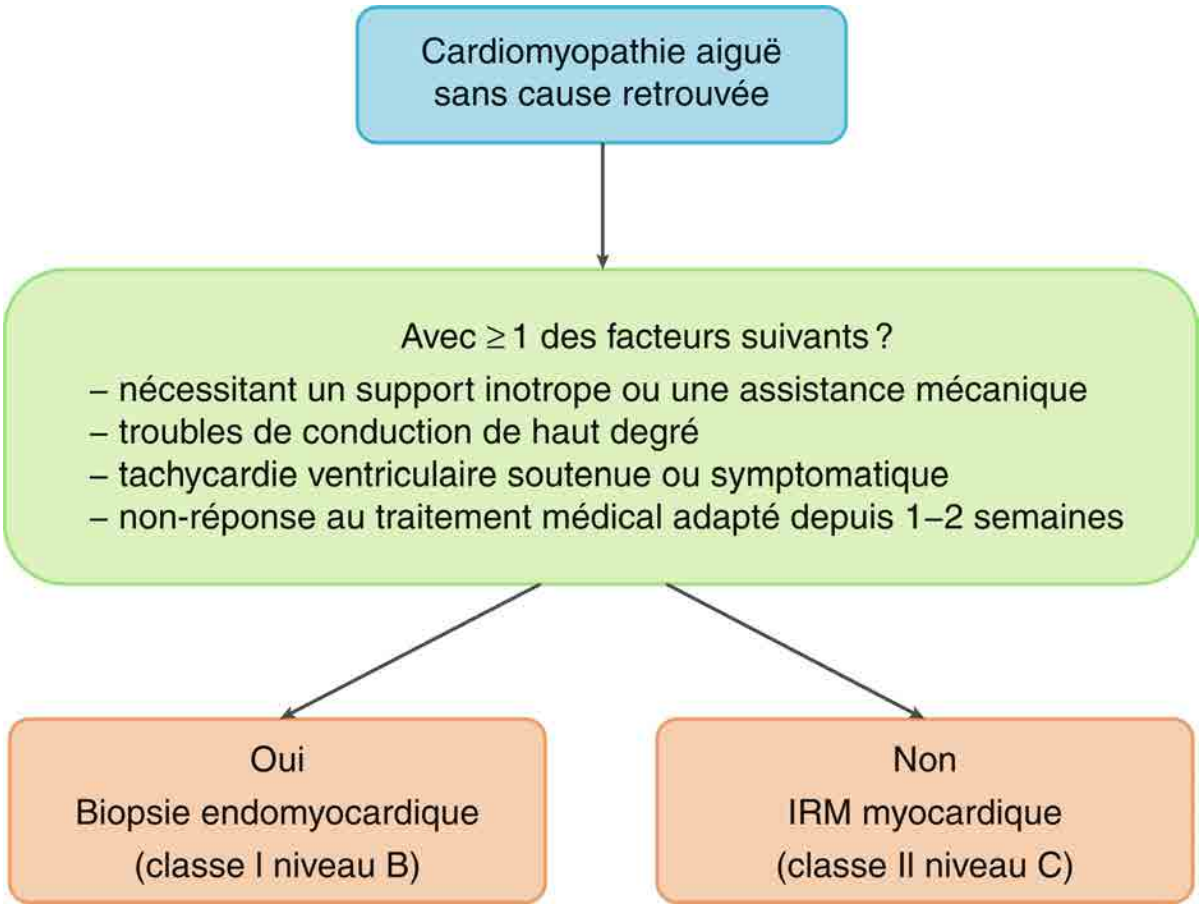


FIG. 8.36 **Algorithme décisionnel pour le diagnostic de myocardite aiguë.**

Cependant, les BEM sont peu utilisées en pratique courante, notamment en raison de l'expertise nécessaire à une bonne évaluation des critères histologiques et donc d'une variabilité interobservateur. Par ailleurs, la mise en évidence d'une myocardite suppose que les biopsies soient faites dans une zone active, et le processus de myocardite est en règle focal, avec une sensibilité des BEM limitée de l'ordre de 20 %. La sensibilité augmente cependant avec le nombre de prélèvements, le caractère biventriculaire des biopsies, si les biopsies sont réalisées au début de la maladie et en cas de gestes guidés par l'électro-anatomie ou par l'imagerie, notamment le rehaussement tardif en IRM. Dans ce cas, en effet, jusqu'à 90 % des biopsies reviennent positives lorsqu'elles sont faites dans le territoire du LGE.

Enfin, les BEM ne sont pas dénuées de risques tels que des troubles du rythme ou de la conduction, des perforations myocardiques avec tamponnade pouvant mener au décès. Le risque est faible (entre 0 et 0,8 % selon le consensus d'experts européen) mais non nul, et augmente avec le nombre de prélèvements.

L'argument principal en faveur de la réalisation d'une BEM est la possibilité de différencier les différents types de myocardite et ainsi de proposer des thérapies adaptées. La myocardite à cellules géantes, par exemple, ne répond pas aux thérapeutiques usuelles de l'insuffisance cardiaque. La sensibilité de la BEM pour le diagnostic de myocardite à cellules géantes est de 80 % environ. Les myocardites à éosinophiles et la sarcoïdose cardiaque comme autres formes spécifiques de myocardites nécessitent également, pour un traitement optimal, un diagnostic formel que seule la BEM peut apporter.

Il faut cependant noter que l'histologie seule selon les critères de Dallas est insuffisante. Dans les myocardites virales, différentes techniques peuvent être combinées sur les lames de BEM : RT-PCR pour la détection virale, hybridation *in situ* pour sa localisation, immunohistochimie ou microscopie à balayage laser pour la localisation des protéines virales et l'expression des récepteurs viraux, dont l'interprétation est délicate du fait de la présence de nombreux marqueurs viraux dans des cœurs normaux.

Traitement

Traitements généraux

Le traitement de la dysfonction ventriculaire dépend de la gravité des signes cliniques : la prise en charge de l'insuffisance cardiaque peut nécessiter une stimulation inotrope positive dans les formes fulminantes, ou une assistance mécanique qui peut permettre de passer une phase critique ou en transition vers la transplantation cardiaque. Le traitement de la dysfonction ventriculaire gauche chez les patients stables hémodynamiquement n'est pas spécifique et correspond aux recommandations ESC dédiées (IEC et bêtabloquant principalement, antialdostérone en cas de persistance des symptômes).

À la phase aiguë, une surveillance monitorée est recommandée largement, en raison d'une aggravation possible mettant en jeu le pronostic vital avec troubles de conduction ou du rythme graves de manière imprévisible.

Le traitement rythmologique n'est pas spécifique non plus et correspond aux recommandations de l'ESC dédiées. Une sonde d'entraînement ventriculaire peut être nécessaire temporairement en cas de bloc atrioventriculaire complet. La Lifevest, plus que l'implantation d'un défibrillateur automatique, est proposée devant des troubles du rythme ventriculaires sévères à la phase aiguë, car la myocardite peut guérir totalement sans séquelle.

Le traitement anti-inflammatoire (AINS, aspirine) n'est pas recommandé et a été associé dans des études murines à une augmentation de la nécrose et de l'inflammation avec une mortalité accrue [182].

L'exercice physique est contre-indiqué à la phase aiguë et pendant 6 mois selon le consensus d'experts de l'ESC (3 à 6 mois selon l'AHA) chez les athlètes et, par extension, chez les non-athlètes [181, 187]. Une réévaluation doit être réalisée avant d'envisager la reprise sportive.

Traitements spécifiques à visée curative

La thérapeutique curative dépend logiquement de la phase d'évolution de la maladie. Éradiquer le virus est la seule thérapeutique dans la phase 1 et peut être utile dans la phase 2 si le virus persiste à faible taux et est responsable d'une activation de la réaction immunitaire ou de la mort des myocytes. Arrêter la réaction immunitaire peut être bénéfique dans la phase 2, lors de laquelle elle peut être dirigée contre les cellules myocardiques et non contre l'organisme causal, mais il est logique de la renforcer quand la réaction cytotoxique est adaptée et dirigée contre les cellules infectées par le virus, sous réserve que la nécrose générée ne soit pas totale.

Seule la BEM peut permettre de guider un traitement étiologique, personnalisé et spécifique, mais les modalités ne sont pas établies.

Thérapeutiques antivirales

Il semble que la persistance du génome de virus responsable de la myocardite mis en évidence par PCR sur BEM répétées soit associée à une dégradation de la fonction ventriculaire, alors que sa disparition spontanée est associée à une amélioration de la fonction systolique. En effet, une étude observationnelle de 2013 a suivi un petit nombre de patients avec une myocardite chronique à *Enterovirus* sur plus de 10 ans : la survie était inférieure à 50 % chez les 21 patients non traités avec une persistance virale sur les BEM, et supérieure à 80 % chez les 47 patients non traités mais avec une clairance virale spontanée [188].

Les *Enterovirus* et adénovirus semblent être sensibles à un traitement par interféron bêta, en particulier dans les formes chroniques. Dans l'étude citée précédemment, la survie était de 100 % chez les 28 patients traités par interféron bêta. Différents travaux ont indiqué des résultats positifs de l'interféron bêta, dont l'essai BICC publié récemment (sur des tests de présence de génome viral mais pas sur l'évolution de la fraction d'éjection) [189]. Il y a donc quelques indices suggérant que ce traitement pourrait se révéler intéressant pour les myocardites à entéro et adénovirus mais il n'y a pas d'indication d'efficacité contre le parvovirus B19 qui est le premier pourvoyeur de myocardites virales. Des résultats préliminaires encourageants ont été rapportés avec la telbivudine pour les myocardites à parvovirus B19, qui nécessitent d'être confirmés.

Traitements immunosuppresseurs

La thérapie immunosuppressive chez les patients avec une infection virale active prouvée par l'analyse des BEM semble délétère et n'est pas indiquée. L'étude TIMIC a évalué de façon prospective randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo un traitement par prednisone et azathioprine durant 6 mois chez 85 patients avec une myocardite prouvée histologiquement, une insuffisance cardiaque chronique (> 6 mois) ne répondant pas au traitement médical conventionnel et absence de génome viral sur les BEM [190]. Les

43 patients traités par immunosuppresseurs ont eu une amélioration significative de leur FEVG (de 26 à 46 %), du remodelage VG et de la classe fonctionnelle NYHA à 6 mois, tandis que les 42 patients du groupe placebo avaient une aggravation de tous ces paramètres, mais ces résultats n'ont pas été reproduits. Le bénéfice de ces traitements devra être confirmé par des études prospectives de taille suffisante, et ils ne sont à l'heure actuelle pas recommandés, à quelques exceptions près, notamment la myocardite à cellules géantes, mais ouvrent des perspectives intéressantes. Les BEM doivent être réalisées dans la myocardite à cellules géantes afin de :

- confirmer le diagnostic ;
- vérifier l'absence d'atteinte virale active.

Immunoadsorption

De nombreux aacs ont été détectés chez les patients présentant une myocardite aiguë ou chronique et, pour certains, un rôle pathogène est suspecté. Ainsi, par analogie avec les maladies auto-immunes, la neutralisation de ces autoanticorps par immunoadsorption a été proposée pour les myocardites auto-immunes. De petites études randomisées monocentriques chez des patients avec CMD ont montré une amélioration de la FEVG et une diminution de l'inflammation myocardique sous ce traitement. Un large essai randomisé est en cours en Europe et dans l'attente de ses résultats, ce traitement n'est pas recommandé.

Immunoglobulines intraveineuses à fortes doses

Ce traitement est utilisé dans de nombreuses maladies auto-immunes systémiques et s'est accompagné d'une amélioration de la FEVG dans certains cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Cependant, il n'a pas montré d'efficacité dans l'essai contrôlé IMAC sur les CMD, parmi lesquelles 15 % étaient des myocardites prouvées par BEM [21]. Ce traitement a pu être discuté dans les myocardites auto-immunes ou virales ne répondant pas à un traitement conventionnel, en particulier en présence d'autoanticorps, mais il n'existe pas de recommandation particulière pour l'utilisation de ce traitement actuellement.

Suivi

Il est recommandé que tous les patients avec une myocardite soient suivis à long terme, avec examen clinique, ECG et échographie cardiaque.

Il n'y a cependant pas de suivi standardisé proposé, que ce soit sur la fréquence des examens ou l'adaptation des traitements, du fait de la multitude des tableaux cliniques qui peuvent se présenter. La décroissance, voire l'arrêt des traitements en cas de normalisation de la FEVG chez les patients initialement en insuffisance cardiaque ne sont pas codifiés. La réalisation de BEM ou d'IRM de suivi n'est pas non plus codifiée.

Génétique des cardiomyopathies familiales

Philippe Charron

Les progrès de la génétique moléculaire dans les cardiomyopathies ont permis de reconnaître l'origine très fréquemment mendélienne de ces pathologies, de mieux comprendre leur physiopathologie, de redécouvrir leur histoire naturelle, et de proposer de nouveaux outils diagnostiques *via* le test génétique.

Le rôle du clinicien est triple : pouvoir apporter au patient et à sa famille l'information la plus pertinente, organiser l'enquête familiale, préconiser la réalisation d'un test génétique, afin d'utiliser les résultats pour optimiser la prise en charge du patient et de sa famille. Dans le même temps, les différentes dimensions de l'impact d'un test génétique, telles que psychologique, sociale, éthique et médico-légale, doivent être reconnues et prises en compte, au mieux dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire.

Conseil génétique et principes généraux

Le conseil génétique consiste à prendre en compte l'origine génétique de la maladie pour optimiser la prise en charge médicale et psychosociale du patient et de sa famille [191]. En pratique, la première étape

consiste à recueillir méticuleusement l'histoire familiale et à construire l'arbre généalogique de façon à déterminer la part génétique de la maladie dans la famille, le mode de transmission et, par conséquent, définir les apparentés à risque. Dans les cardiomyopathies, le mode autosomique dominant est le plus fréquent (tableau 8.11), avec par conséquent un risque de 50 % de transmission à chaque apparenté du 1er degré.

Tableau 8.11

Principaux gènes responsables des cardiomyopathies.

Pathologies	Mode de transmission	Principaux gènes
Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)	Autosomique dominant	*MYBPC3* (protéine C cardiaque), *MYH7* (chaîne lourde bêta de la myosine), *TNNT2* (troponine T), *TNNI3*, *MYL2*, *TPM1*
	Autosomique dominant *(+ WPW)*	*PRKAG2* (protéine-kinase AMPc gamma 2)
	Lié à l'X	*GLA* (alphagalactosidase)
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	Autosomique dominant	*TTN* (titine), *MYH7* (chaîne lourde β de la myosine)
	Autosomique dominant *(+ troubles de conduction ou myopathie)*	*LMNA* (lamines A/C)
	Lié à l'X	*DYS* (dystrophine)
Cardiomyopathie restrictive (CRM)	Autosomique dominant	*TNNI3* (troponine I), *TTR* (transthyrétine), *DES* (desmine)
	Autosomique récessif	*HFE*
Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA)	Autosomique dominant	*PKP2* (plakophiline-2), *DSP* (desmoplakine), *DSG2* (desmogléine-2), *DSC2* (desmocolline-2)
	Autosomique récessif (*maladies de Naxos/Carvajal)*	*JUP* (plakoglobine), *DSP* (desmoplakine)
Non-compaction du myocarde (NCVG)	Autosomique dominant	*TTN* (titine), *MYH7* (chaîne lourde bêta de la myosine), *ZASP/LDB3* (*Lim domain binding 3*)
	Lié à l'X	*G4.5/TAZ* (taffazine)

Parfois, le caractère familial et génétique n'est pas soupçonné, en l'absence de données moléculaires, devant un cas apparemment isolé dans une famille. Ceci peut s'expliquer par une néomutation ou mutation *de novo* (la mutation est absente chez les deux parents, la paternité étant vérifiée, et la mutation est survenue chez l'enfant), ou encore par une pénétrance parfois incomplète chez le parent transmetteur (un parent porteur de la mutation mais n'ayant pas déclaré la cardiomyopathie). L'une des informations essentielles à donner aux familles, et qui va guider l'enquête cardiologique chez les apparentés, concerne l'histoire naturelle de la maladie. Celle-ci est mieux connue depuis les études moléculaires et elle est appréhendée par la notion de « pénétrance » d'une mutation, c'est-à-dire le pourcentage de porteurs de mutation qui exprime le phénotype (ici la maladie du myocarde). Dans les formes autosomiques récessives, la pénétrance est souvent complète (~ 100 %) dès l'enfance. Quand la transmission est autosomique dominante, la pénétrance augmente progressivement avec l'âge (l'âge de début est variable, souvent à l'adolescence ou bien seulement

à l'âge adulte) et elle est maximale à environ 60 ans, souvent complète (≥ 90-95 % dans la CMH par exemple) ou restant incomplète (< 80 % dans la CVDA par exemple).

Enquête familiale cardiologique

Devant l'origine génétique très fréquente des cardiomyopathies (> 90 % des CMH et CVDA, > 30 % des CMD, CMR, NCVG), l'un des objectifs majeurs est d'organiser le dépistage familial cardiologique (d'emblée en parallèle du test génétique chez le propositus, premier patient atteint dans la famille) chez les apparentés identifiés comme à risque d'avoir hérité la maladie [191, 192].

Le dépistage d'une cardiomyopathie chez un apparenté asymptomatique va permettre d'organiser une prise en charge thérapeutique précoce et optimale en vue de prévenir l'apparition des complications. Selon les maladies, le diagnostic de la cardiomyopathie chez un apparenté asymptomatique peut justifier d'instaurer d'emblée un traitement médicamenteux (dans la CMD par exemple), ailleurs il permet d'approfondir le risque rythmique et de discuter un traitement préventif au cas par cas (dans la CMH et la CVDA par exemple). Dans tous les cas, la restriction d'activité sportive est engagée et l'extension de la surveillance cardiologique à la génération suivante est également préconisée.

Du fait de l'expression cardiaque retardée de ces maladies, la normalité du bilan initial ne permet pas d'exclure la possibilité d'une expression cardiaque ultérieure et justifie la poursuite d'une surveillance cardiologique, jusqu'à l'âge où la pénétrance est considérée comme complète (~ 60 ans). Dans la plupart des cardiomyopathies, la préconisation est de réaliser un bilan cardiaque avec échocardiographie et ECG chez les apparentés à partir de l'âge de 10 ans, le refaire tous les 1-3 ans puis espacer tous les 2-5 ans entre 18 et 60 ans [191]. Dans la NCVG, le bilan est débuté dès la naissance.

Indications des tests génétiques moléculaires

Le test génétique s'est rapidement développé dans les laboratoires diagnostiques du fait des connaissances des gènes sous-jacents (*cf.* tableau 8.11 pour les principaux gènes) [193-195]. L'impact clinique est grand et a conduit à un haut niveau de recommandations des sociétés savantes [191, 192]. Les applications principales sont l'intégration dans le bilan étiologique et la surveillance familiale (fig. 8.37). D'autres applications sont possibles au cas par cas.

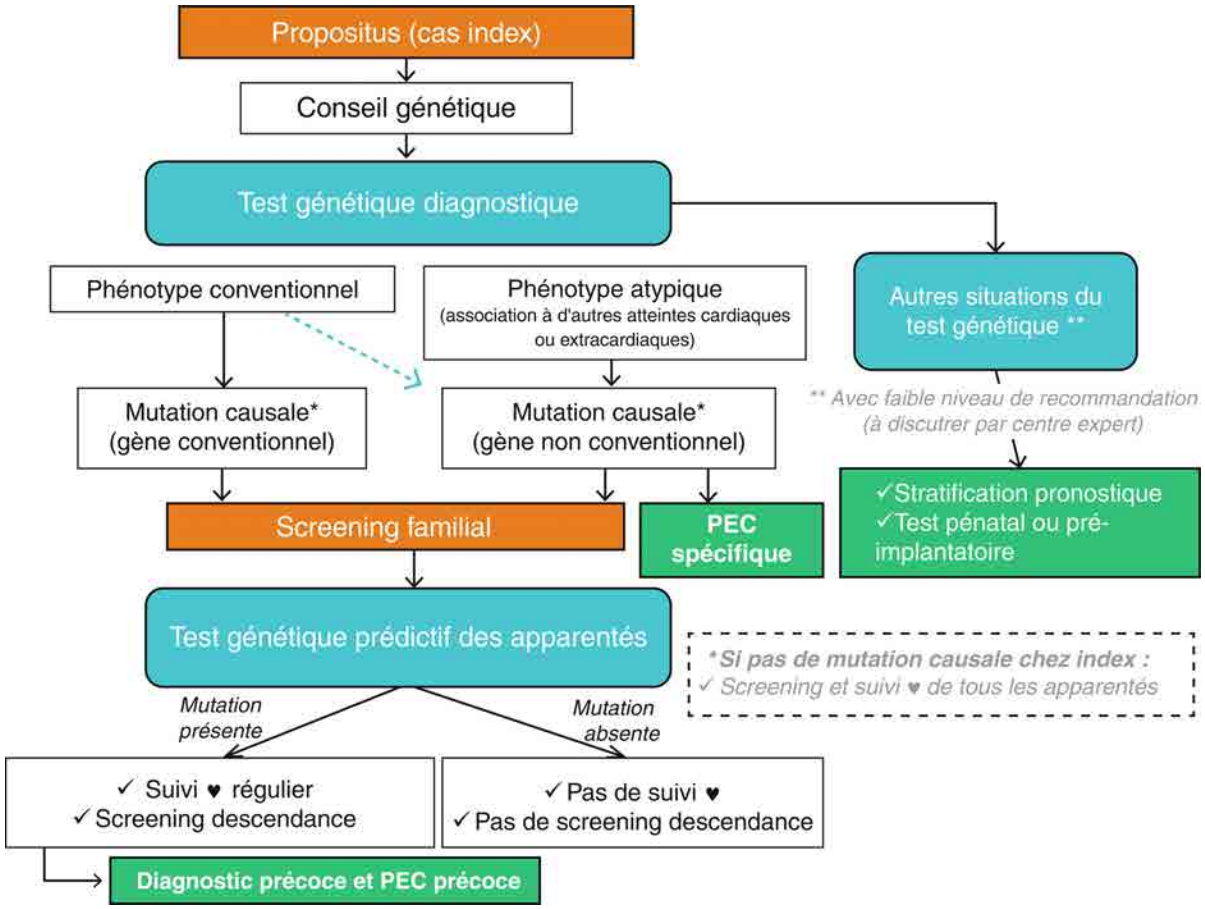


FIG. 8.37 **Indications du test génétique dans les cardiomyopathies.**
PEC : prise en charge.

L'apparition du séquençage à haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*) a permis le développement de panels « cardiomyopathies » avec l'analyse simultanée d'un grand nombre de gènes impliqués dans les divers types de cardiomyopathies (panels de niveaux 1 ou 2, avec plus de 80 gènes pour les panels les plus complets) [196, 197]. L'analyse d'un apparenté fait appel à un séquençage ciblé d'une mutation précise *via* une technologie conventionnelle (Sanger).

La prescription du test génétique est encadrée par divers textes de lois (loi de bioéthique révisée en juillet 2011, décrets du 23 juin 2000, 20 juin 2013) de façon d'une part à permettre un usage raisonné du test et, d'autre part, à préserver le consultant de répercussions négatives éventuelles. Le test génétique pose en effet des problèmes spécifiques, touchant l'individu dans sa nature intime et dans ses liens avec sa famille. Il peut avoir des répercussions personnelles et familiales, et être source de discriminations. En pratique, le test est prescrit chez un propositus (premier patient avéré dans la famille) par un clinicien ayant une expertise particulière dans la thématique et le test prédictif chez un apparenté doit être prescrit au sein d'une équipe pluridisciplinaire déclarée comme telle à l'Agence de biomédecine.

Test génétique diagnostique

Affirmer le diagnostic d'une cardiomyopathie ne nécessite habituellement pas de preuve moléculaire. Dans quelques cas, cependant, le test peut être utile. Il peut s'agir de patient avec anomalies modérées pouvant faire discuter un cœur d'athlète (le diagnostic différentiel avec une CMH ou une CVDA est crucial), ou de patient avec une cardiomyopathie avérée mais sans contexte familial et donc sans certitude sur l'origine mendélienne.

Test génétique à visée étiologique ou pronostique

L'identification de l'étiologie précise d'une cardiomyopathie représente l'une des indications majeures du test génétique, en raison de l'impact potentiel du diagnostic d'une maladie génétique rare avec prise

en charge distincte pouvant inclure un mode de transmission différent, des complications distinctes à rechercher ou parfois une thérapeutique spécifique. C'est le cas par exemple des maladies lysosomales par déficit enzymatique traitées par enzymothérapie substitutive (maladie de Pompe, de Fabry), des maladies mitochondriales, des amyloses génétiques à la transthyrétine (TTR). Dans certains cas, il existe aussi pour une cardiomyopathie « commune » des mutations particulières qui sont associées à un surrisque rythmique et conduisent à préconiser précocement l'implantation d'un défibrillateur, comme les mutations du gène *LMNA* dans la CMD ou certaines mutations de *TNNT2* dans la CMH.

Test génétique prédictif

Quand la mutation est identifiée chez le propositus d'une famille donnée, alors un test génétique prédictif, ou présymptomatique, peut être proposé aux apparentés asymptomatiques ayant un bilan cardiologique normal pour déterminer leur statut génétique et orienter ainsi la prise en charge. La démarche concerne surtout les maladies autosomiques dominantes, du fait de l'expression cardiaque volontiers retardée. En l'absence de mutation chez l'apparenté, la surveillance cardiologique peut être stoppée, et le risque de transmission aux descendants est nul. Chez l'apparenté porteur de la mutation, la poursuite d'une surveillance cardiologique est impérative. D'autres mesures peuvent être discutées au cas par cas mais sans consensus à ce stade précoce (restriction sportive par exemple).

Par ailleurs, l'impact psychologique du test ne doit pas être négligé [191, 192, 194]. L'annonce d'une mutation peut conduire à une angoisse importante, liée à la quasi-certitude de développer la maladie et au risque de la transmettre. Conformément aux dispositions légales, les enjeux médicaux, socioprofessionnels et psychologiques doivent être abordés largement avec le consultant au sein d'une équipe pluridisciplinaire, préalablement au test, et c'est lui qui prendra la décision finale vis-à-vis du test.

Chez l'enfant, les enjeux sont plus complexes encore. La législation est plus restrictive et réserve le test aux cas où celui-ci ou sa famille « *peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates* ». Le test prédictif chez l'enfant est habituellement autorisé à partir de l'âge où le bilan cardiologique est préconisé.

Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Certains couples souhaitent réaliser un diagnostic prénatal (analyse du statut génétique du fœtus en début de grossesse par une amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) pour envisager une interruption médicale de grossesse en cas de mutation. La législation précise que la démarche ne peut s'envisager que si l'affection recherchée est « *d'une particulière gravité et reconnue comme incurable* ». Les enjeux sont complexes dans les cardiomyopathies, car l'expression cardiaque peut être très tardive ou l'évolution variable avec un risque modéré absolu de décès, et il existe habituellement un traitement efficace (médicamenteux, défibrillateur). Le diagnostic prénatal est donc discuté au cas par cas, au sein d'une commission pluridisciplinaire (CPDPN), et il est rarement retenu en fin de compte. Les alternatives doivent être expliquées : l'adoption, la procréation avec don de gamètes, plus récemment le diagnostic préimplantatoire (fécondation *in vitro* avec sélection et implantation d'un un œuf non porteur de la mutation) et enfin le choix de prendre le risque d'un enfant et de le faire suivre.

Limites et perspectives

Le test génétique présente quelques limites dont il faut être conscient [196, 197] :

- le fait que nos connaissances sont encore incomplètes et qu'une mutation n'est pas toujours identifiée chez un propositus ;
- la difficulté d'interprétation des analyses de larges panels de gènes en cas de variants de signification incertaine ;
- enfin, le délai d'identification de plusieurs mois chez le propositus (mais seulement quelques semaines pour une analyse ciblée chez l'apparenté).

Les perspectives sont très enthousiasmantes, non seulement en raison du progrès croissant de la technologie de séquençage et de l'interprétation bio-informatique, mais aussi et surtout parce que les connaissances de la physiopathologie des cardiomyopathies, grâce à la génétique, conduisent actuellement à de multiples développements de l'industrie pharmaceutique avec plusieurs molécules en phase 3 (dans la

CMH sarcomérique, les laminopathies, l'amylose cardiaque) ainsi que diverses stratégies visant à corriger tout ou partie du défaut génétique.

Sources d'information complémentaire

- Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Paris (label du ministère de la Santé) : www.cardiogen.aphp.fr
- Filière nationale de santé CARDIOGEN : www.filiere-cardiogen.fr
- Orphanet (site de l'Inserm fournissant diverses informations pratiques sur les maladies orphelines) : www.orpha.net
- Ligue contre la cardiomyopathie (association des patients atteints de cardiomyopathies) : www.ligue-cardiomyopathie.com

Maladies du péricarde

Thibaut Pommier, Mélanie Jeanmichel, Hermann Yao, Audrey Sagnard, Clémence Vernay, Thibault Leclercq, Alexandre Cochet, Yves Cottin

Anatomie

Le péricarde est un sac à double feuillet épais de moins de 2 mm, inextensible, contenant le cœur et la racine des grands vaisseaux. Le feuillet externe, fibreux, est en continuité avec l'adventice des gros vaisseaux de la base. Il est essentiellement constitué de fibres de collagène tapissées de courtes fibrilles élastiques. Le feuillet interne ou couche séreuse viscérale (péricarde pariétal ou épicardique) est composé d'une monocouche de cellules mésothéliales tapissant la face interne du péricarde fibreux. Entre les deux feuillets se trouve la cavité péricardique, virtuelle, pouvant contenir moins de 30 mL d'un ultrafiltrat de plasma afin de faciliter le glissement d'un feuillet sur l'autre. Une quantité variable de graisse péricardique se situe entre l'épicarde et le myocarde. Elle est plus importante en regard des sillons atrioventriculaire et interventriculaire, du ventricule droit, mais peu épaisse autour du ventricule gauche. Le péricarde enveloppe l'ensemble du cœur et forme des lignes de réflexion du feuillet pariétal en son feuillet viscéral autour des gros vaisseaux formant le sinus oblique ou cul-de-sac de Haller entre les veines pulmonaires et le sinus transverse ou de Theile sous le tronc de l'artère pulmonaire et l'aorte. Il engaine le tronc de l'artère pulmonaire jusqu'à la bifurcation avec les deux artères pulmonaires et l'aorte sur les 5-6 premiers centimètres. Il est vascularisé par des branches artérielles directes issues de l'aorte descendante, des artères mammaires internes et des artères musculophréniques. Il est drainé par les voies lymphatiques *via* les ganglions médiastinaux inter-trachéo-bronchiques, puis le canal thoracique. Il est le lieu de passage d'éléments nerveux issus du nerf vague par la branche du nerf laryngé gauche issu mais aussi sympathique *via* le ganglion stellaire et est pourvu d'afférences sensitives véhiculées par le nerf phrénique pénétrant la corde spinale de C4 à C6.

Le péricarde a deux fonctions essentielles :

- une anatomique et mécanique, permettant la protection du cœur des infections ou inflammations et des frottements avec les autres organes, mais aussi par la contention mécanique issue de sa fixation aux gros vaisseaux, au sternum, au rachis au diaphragme afin de prévenir déplacement ou torsion lors des changements de position du corps ;
- l'autre hémodynamique, par la limitation de l'expansion des cavités cardiaques, permettant une optimisation des volumes/pressions intracavitaires.

Les pathologies péricardiques sont multiples et en pratique clinique, les principaux syndromes péricardiques rencontrés comprennent la péricardite (aiguë, subaiguë, chronique et récurrente), l'épanchement péricardique, la tamponnade cardiaque, la péricardite constrictive et les masses péricardiques [198].

Péricardite aiguë

Elle est définie par une inflammation aiguë du sac péricardique, associée ou non à un épanchement péricardique.

Il s'agit d'une pathologie fréquente, responsable d'environ 5 % des consultations aux urgences. Les données d'un registre national finlandais ont montré une incidence des hospitalisations pour péricardite aiguë de 3,32/100 000 personnes-années [199]. Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme dont l'âge est le plus souvent entre 16 et 65 ans. La mortalité hospitalière est rare (1,1 %), liée à des facteurs aggravants comme l'âge ou l'immunosuppression. La principale complication est la récidive.

Dans les dernières recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC), une classification étiologique simple est proposée : infectieuse ou non infectieuse (encadré 8.6) [198]. Les auteurs soulignent que dans les pays industrialisés, l'étiologie virale est la plus fréquente, alors que dans les pays en voie de développement, la tuberculose reste la cause la plus retrouvée, en particulier en association avec le VIH.

Encadré 8.6

Étiologie des pathologies du péricarde

Causes infectieuses

- **Virales (fréquentes)** : *Enterovirus* (*Coxsackie*, échovirus), herpès virus (EBV, CMV, HHV-6), adénovirus, parvovirus B19.
- **Bactéries** : *Mycobacterium tuberculosis* (fréquente), *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* (rare), pneumocoque, méningocoque, gonocoque, streptocoque, staphylocoque, *Haemophilus*, *Chlamydia*, mycoplasme, légionelles, *Leptospira*, *Listeria*, *Providencia stuartii*.
- **Fongiques** (très rares) : aspergillose, candidose.
- **Parasitaires** (très rares) : *Echinococcus*, *Toxoplasma*.

Causes non infectieuses

- **Auto-immunes** (fréquentes) : pathologies auto-immunes systémiques ou inflammatoires (lupus, syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde, sclérodermie), vascularites systémiques (Ghurg-Strauss, Horton, Takayasu, Behçet), sarcoïdose, syndrome méditerranéen, maladie de Still.
- **Néoplasies** : primaires (rares : mésothéliome, sarcome, fibrome, etc..), secondaires (fréquentes, en particulier néoplasie du poumon et du sein, lymphome).
- **Métaboliques** : hyperuricémie, myxœdème, anorexie.
- **Traumatique et iatrogène** (rare) :
  - apparition rapide (rare) : perforation mécanique, perforation œsophagienne ou gastrique lésions directes ou indirectes ;
  - apparition secondaire : syndrome post-infarctus, syndrome post-péricardectomie, syndrome post-traumatique incluant l'iatrogénie (angioplastie, pacemaker et ablation par radiofréquence) ;
  - associée à des drogues (rares) : syndrome lupique-like (hydralazine, méthyldopa, procaïnamide, etc.), chimiothérapie (doxorubicine, 5-fluoro-uracile, cyclophosphamide, etc.), pénicilline avec hypersensibilité péricardique et hyperéosinophilie, amiodarone, thiazidiques, streptomycine, ciclosporine, bromocriptine, anti-TNF, vaccins (variole, grippe, etc.).
- **Autres** :
  - fréquentes : amylose, dissection aortique, hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance cardiaque chronique ;
  - rares : absence complète ou partielle du péricarde congénitale.

Adapté d'après [198].

EBV : *Epstein-Barr Virus* ; CMV : cytomégalovirus ; TNF : *Tumor Necrosis Factor* ; HHV : *Human Herpes Virus*.

Présentation clinique

Le diagnostic clinique peut être établi quand deux des quatre critères suivants sont présents :

- une douleur thoracique péricarditique évocatrice (aiguë et pleurétique, soulagée par la position assise ou l'antéflexion), présente dans plus de 85-95 % des cas ;
- un frottement péricardique (≤ 33 % des cas), de siège mésocardiaque, localisé, superficiel et surtout sans irradiation, de timbre rude évoquant le « cuir neuf » ou doux évoquant le « papier de soie » ;
- un sus-décalage du segment ST diffus (dans plus de 60 % des cas) ou un sous-PQ diffus.

Les troubles de la repolarisation sont :

- au stade I : un sus-décalage du segment ST à concavité supérieure, en général peu marquée ;
- au stade II : un retour du segment ST à la ligne isoélectrique avec onde T aplatie en quelques heures ou quelques jours ;
- au stade III : ondes T négatives, inversées ;
- au stade IV : normalisation de l'onde T en quelques semaines ou mois. Il faut souligner que les anomalies ECG du segment ST comportent trois caractéristiques majeures à rechercher systématiquement : elles sont concordantes, diffuses et sans image en miroir ;
- un épanchement péricardique (récent ou une aggravation) (fig. 8.38 à 8.40).

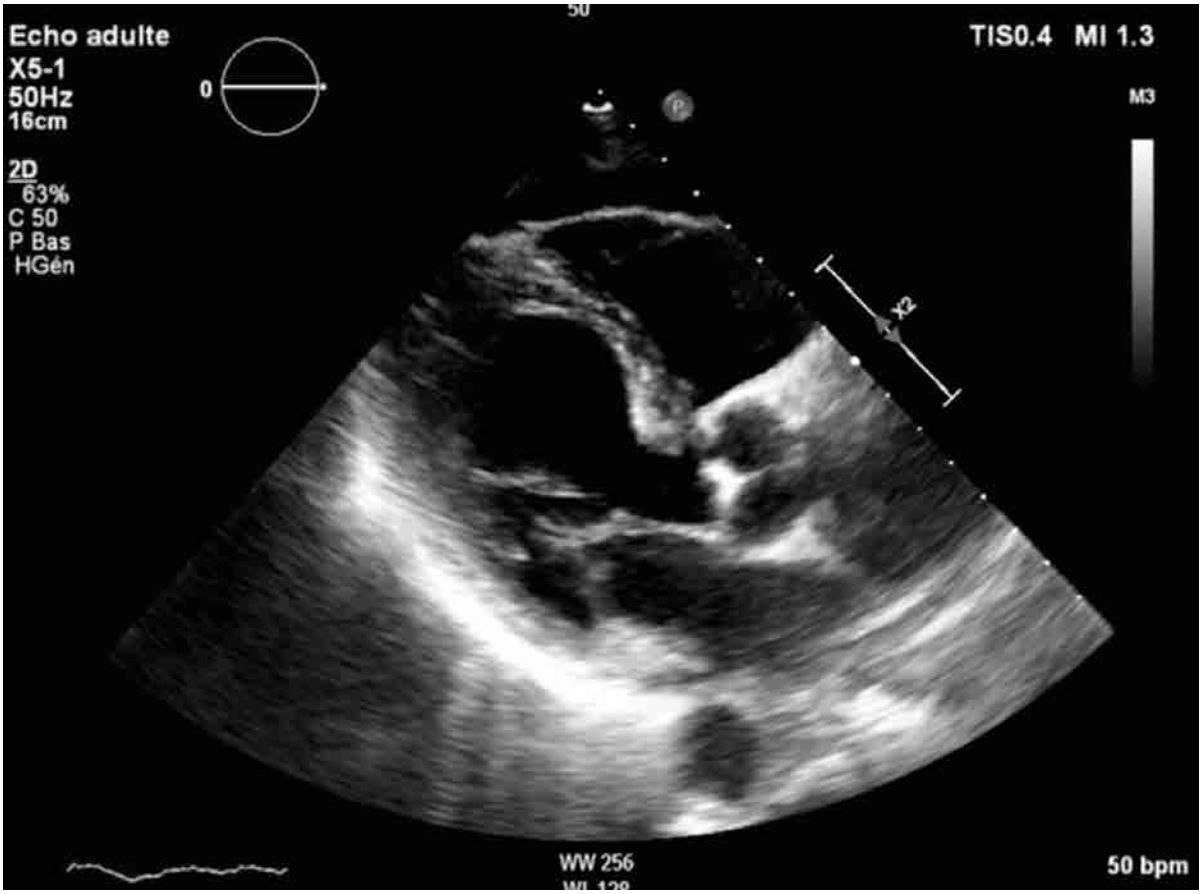


FIG. 8.38 **Échographie 3 cavités.**

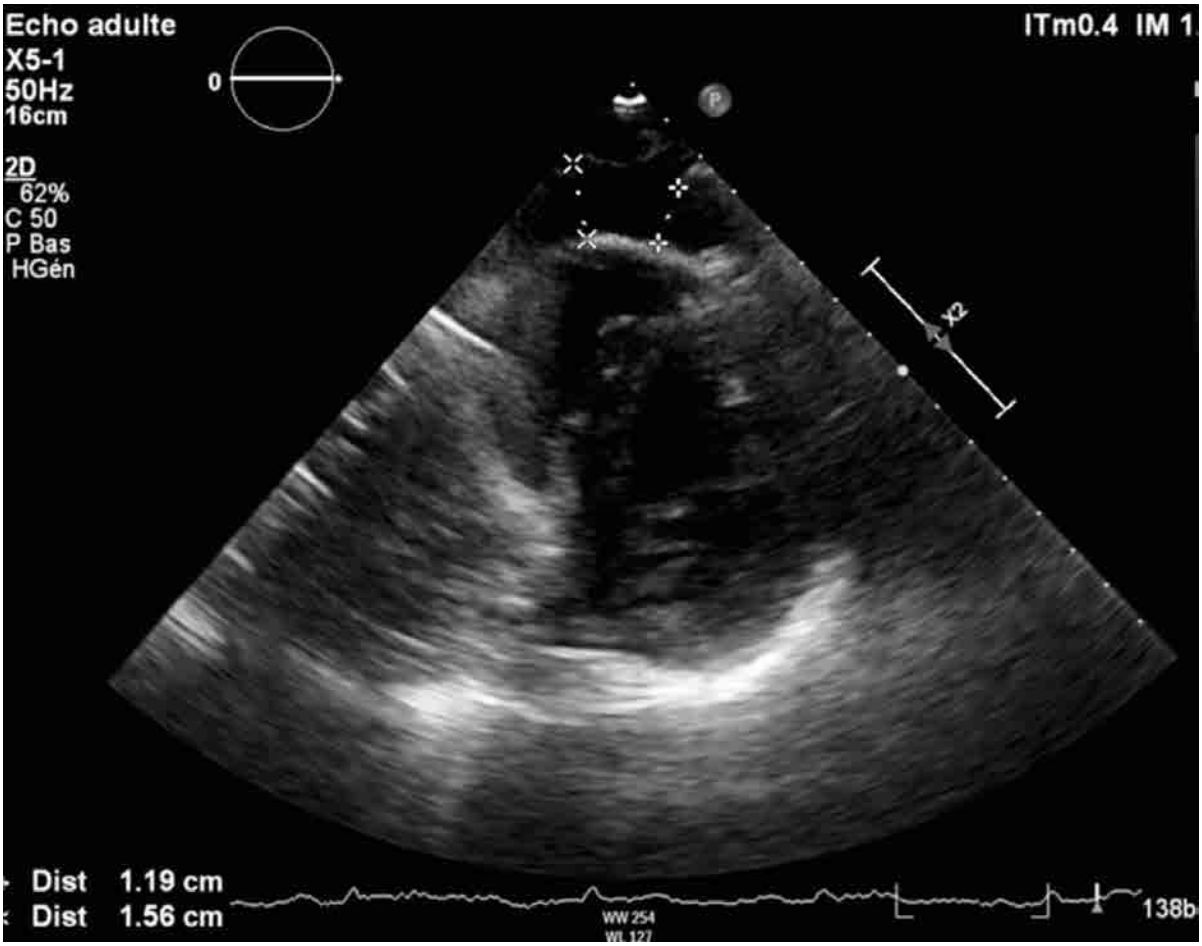


FIG. 8.39 **Échographie en coupe parasternale petit axe.**

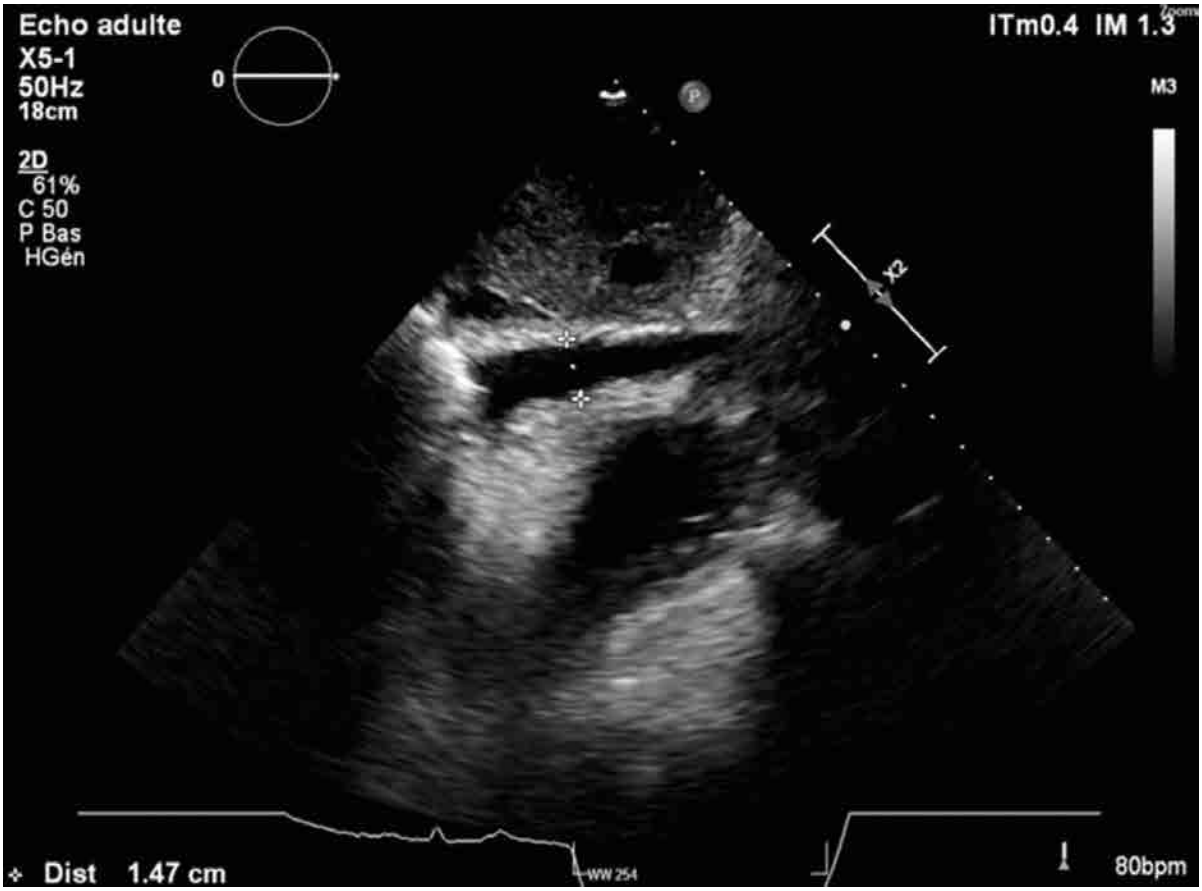


FIG. 8.40 **Échographie cardiaque : vue sous-xiphoïdienne.**

Dans le cadre d'une péricardite aiguë, des signes additionnels peuvent exister tels qu'une élévation des marqueurs de l'inflammation (CRP, VS ou hyperleucocytose) ou la mise en évidence d'un péricarde inflammatoire par des techniques d'imagerie comme le scanner ou l'IRM (*cf. infra*).

Dans le cas d'une péricardite subaiguë avec atteinte du myocarde adjacent par contiguïté, une élévation significative des biomarqueurs tels que la créatine-kinase ou la troponine sont possibles : on parle de myopéricardite.

Prise en charge

Parmi les examens complémentaires possibles, les recommandations de l'ESC préconisent la réalisation d'une radiographie pulmonaire (Ic) à titre systématique qui permet d'éliminer les épanchements péricardiques importants avec un aspect en « carafe » détectable à partir de 250 mL, mais aussi de rechercher des anomalies pleuropulmonaires associées, des calcifications ou des arguments pour un diagnostic différentiel.

La recherche d'une étiologie chez tous les patients n'est pas recommandée en dehors de signe d'appel, en particulier dans les pays où la prévalence de la tuberculose est faible, en raison du caractère généralement bénin associé aux causes communes de péricardite (*cf.* encadré 8.6). En effet, les péricardites liées à la tuberculose sont retrouvées dans 70 % des cas en Afrique contre seulement 1 % des cas en Europe (tableau 8.12) [200-203].

Tableau 8.12

Fréquence des étiologies des péricardites rapportées dans les séries publiées [200-203].

Étiologies	Fréquence
Idiopathiques	15 % en Afrique et 80 à 90 % en Europe
Infectieuse – Virale – Bactérienne : • tuberculose • purulente – Autre cause infectieuse	 Inconnue 70 % en Afrique et 1 à 4 % en Europe 2 à 3 % en Afrique et < 1 % en Europe Inconnue
Non infectieuse – Néoplasie – Auto-immune – Autre	 5 à 35 % en Europe 2 à 24 % Inconnue

L'identification des patients à haut risque est indispensable et nécessite une prise en charge initiale en milieu hospitalier (IB). Cette stratification du risque est possible par la recherche systématique de certaines caractéristiques associées à un haut risque de complications au cours du suivi (tamponnade, récidive et constriction) [200]. Ces dernières sont classées en critères majeurs et mineurs. Les quatre critères majeurs de gravité qui imposent une hospitalisation et qui ont été validés par analyse statistique multivariée sur une série de 453 patients [204] sont :

- une fièvre > 38 °C ;
- une apparition subaiguë de l'épisode ;
- un épanchement péricardique important (> 20 mm) ou une tamponnade ;
- une absence de réponse clinique à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) après une semaine de traitement.

Les critères mineurs de risque de complication établis par un consensus d'expert et sur la revue de la littérature doivent aussi être pris en compte dans la décision d'une hospitalisation : la prise de traitement immunosuppresseur ou anticoagulant oral, la péricardite post-traumatique et la myopéricardite.

Dans tous les cas, une réévaluation de la réponse aux anti-inflammatoires est recommandée après une semaine de traitement (classe IB). De plus, chez les patients dont la cause identifiée n'est pas virale, une prise en charge spécifique et appropriée est indispensable car cette population est plus exposée à un risque de complication.

La première stratégie thérapeutique non pharmacologique est une réduction de l'activité physique jusqu'à disparition des symptômes et normalisation de la CRP. Ce point est particulièrement important chez les sportifs chez qui l'interdiction du sport de compétition est d'au moins 3 mois [205].

Le traitement de la péricardite idiopathique, virale et immunologique repose sur la prescription d'anti-inflammatoires. Il faut souligner que les données concernant les AINS reposent uniquement sur des études conduites chez les patients présentant un syndrome post-péricardectomie après chirurgie cardiaque [206]. Les corticoïdes qui étaient la référence en cas d'épanchement péricardique ou de récurrence après un traitement par aspirine ou AINS sont de plus en plus discutés (tableau 8.13) [207]. Cependant, les données concernant la colchicine sont de plus en plus nombreuses. La méta-analyse publiée par Lotrionte en 2010, qui a inclus 451 patients (péricardite virale, idiopathique ou syndrome post-péricardectomie), a mis en évidence que la colchicine était associée à une réduction de 70 % des échecs thérapeutiques et de 60 % des récidives (tableau 8.13) [208]. En revanche, l'utilisation de la colchicine était associée à une augmentation significative des effets secondaires, en particulier les diarrhées et les arrêts de traitement. L'étude d'Imazioi sur 240 patients ayant récidivé au moins deux fois sous traitement conventionnel par anti-inflammatoires (aspirine, ibuprofène ou indométacine) [209] a randomisé les patients en deux bras : placebo ou colchicine pendant 6 mois (0,5 mg × 2/j chez les patients de plus de 70 kg et 0,5 mg × 1/j si le poids était inférieur à 70 kg) [209]. Ce travail a mis en évidence une réduction significative des récidives sous colchicine : 21,6 % *versus* 42,5 % (p = 0,0009), sans différence sur les effets secondaires ou les arrêts du traitement.

D’autres thérapeutiques sont à l’épreuve et quelques observations publiées ont mis en évidence l'intérêt de la Salazopyrine® (sulfasalazine) ou des immunoglobulines en cas de récidive de péricardite.

Tableau 8.13

Traitement anti-inflammatoire de la péricardite aiguë d'après l'ESC [198[1]].

Molécule	Posologie usuelle	Durée	Adaptation de posologie
Aspirine	750-1 000 mg toutes les 8 heures	1-2 semaines	Baisse par paliers de 250-500 mg toutes les 1-2 semaines
Ibuprofène	600 toutes les 8 heures	1-2 semaines	Baisse par paliers de 200-400 mg toutes les 1-2 semaines
Colchicine	0,5 mg × 1/j (< 70 kg) 0,5 mg × 2/j (≥ 70 kg)	3 mois	Non nécessaire

Le tableau 8.13 résume les posologies anti-inflammatoires les plus fréquemment utilisées. Les recommandations européennes rappellent que la durée doit être adaptée à l'évolution des symptômes et de la CRP, généralement par paliers de 1 à 2 semaines dans les cas non compliqués. Une protection gastrique associée est recommandée. La colchicine doit être associée aux posologies préconisées d'aspirine ou d'ibuprofène.

L'algorithme thérapeutique est présenté dans la figure 8.41. Les posologies de corticoïdes recommandées sont de 0,2 à 0,5 mg/kg/j de prednisone ou équivalent pour une durée de 2 à 4 semaines, suivies d'une baisse progressive. La posologie d'azathioprine est de 1,5 à 2,5 mg/kg/j pendant plusieurs mois. Concernant les immunoglobulines en intraveineuse, la posologie est de 400 à 500 mg/kg/j pour une durée de 5 jours.

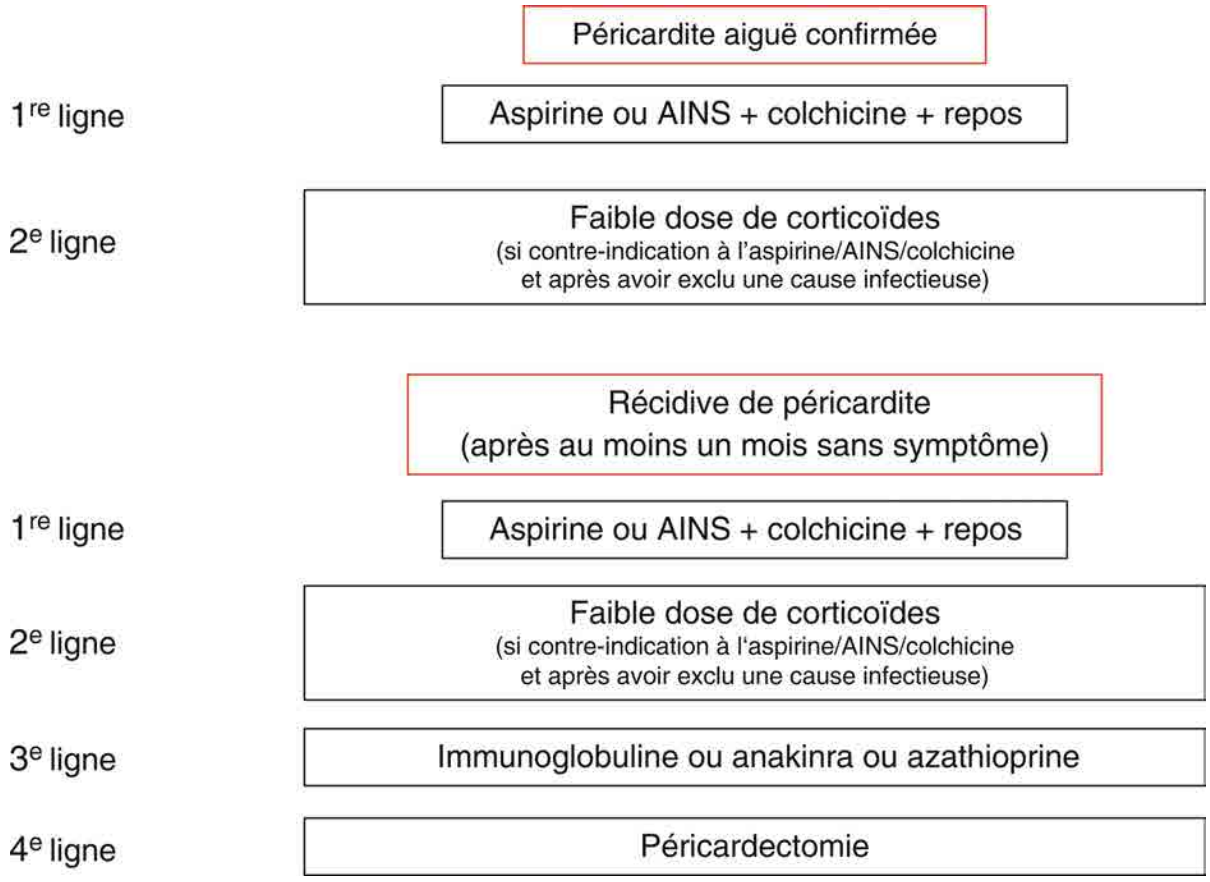


FIG. 8.41 **Algorithme de traitement de la péricardite et de la récidive de l'ESC [198[1]].**

Le drainage péricardique lors d'une péricardite aiguë n'est pas indiqué du fait de données limitées disponibles concernant l'apport diagnostique de l'analyse de l'épanchement. Trois indications de péricardiocentèse font cependant exception :

- la tamponnade, dans le cadre d'une thérapeutique d'urgence ;
- l'épanchement péricardique symptomatique ne répondant pas au traitement médical ;
- la suspicion forte d'une étiologie bactérienne ou néoplasique, impliquant l'initiation d'une thérapeutique spécifique sans retard.

Pronostic

Les péricardites aiguës idiopathiques ont un meilleur pronostic. Or, le registre italien des péricardites aiguës qui a inclus 453 patients (de 17 à 90 ans), avec un suivi moyen de 31 mois, a montré qu'une cause spécifique n'était retrouvée que chez 17 % des patients avec respectivement une étiologie auto-immune, néoplasique, tuberculeuse ou purulente chez 7,3, 5,1, 3,8 et 0,7 % des patients [204]. Ces patients sont plus à risque et les complications sont plus fréquentes (21 % des patients) avec 18,3 % de récidive, 3,1 % de tamponnade et 1,5 % de constriction. Il faut souligner que péricardite et myocardite coexistent dans 20 à 30 % des cas. La myopéricardite est associée à un haut risque de complications, en particulier de dysfonction ventriculaire gauche ou d'insuffisance cardiaque. Un travail récent ayant inclus 389 myopéricardites avec un suivi de 30 mois a décrit une altération de la fonction ventriculaire gauche chez 3,5 % des patients, un taux de récidive de 13,0 % et un taux de tamponnade ou de constriction inférieur à 1 % [210]. Pour rappel, le diagnostic de myopéricardite impose une hospitalisation pour le diagnostic et le monitorage avec, en particulier, la réalisation d'une IRM (classe IC). Il est nécessaire d'observer dans ce cas spécifique un repos et une limitation des activités physiques prolongée pendant 6 mois.

La récidive étant la complication la plus fréquente, les dernières recommandations de l'ESC ont établi des termes sémiologiques précis avec des définitions strictes. Ainsi, le diagnostic de la **péricardite récurrente** repose sur la présence de trois critères :

- une péricardite confirmée ;
- un intervalle libre avec l'absence de symptôme pendant 4 à 6 semaines ou plus ;
- une récidive avec les mêmes critères diagnostiques que l'épisode aigu.

Concernant les patients sans période asymptomatique (< 4 semaines), la proposition des experts est l'utilisation du terme **péricardite incessante**.

Épanchements péricardiques

Le péricarde normal contient entre 10 et 50 mL d'un ultrafiltrat plasmatique permettant la lubrification des deux feuillets péricardiques. Les épanchements péricardiques sont classés selon :

- le caractère aigu, subaigu ou chronique (> 3 mois) ;
- le volume évalué selon l'épaisseur mesurée en échographie (faible < 10 mm, modéré de 10 à 20 mm ou important > 20 mm) ;
- la distribution circonférentielle ou localisée ;
- la composition (transsudat ou exsudat).

Les symptômes cliniques observés sont la dyspnée jusqu'à l'orthopnée ainsi que les douleurs thoraciques.

Il faut souligner que chez environ 50 % des patients, les épanchements péricardiques sont de découverte fortuite lors de la réalisation d'une échographie ou d'une imagerie du thorax pour une autre raison, généralement des cancers (10-25 %), des infections (15-30 %) et des causes iatrogènes (15-20 %) [199]. Quand un épanchement péricardique est détecté, il est indispensable d'évaluer son étendue et surtout ses conséquences hémodynamiques afin d'éliminer de façon formelle une tamponnade.

Prise en charge

Elle repose sur le traitement étiologique car dans 60 % des cas, l'épanchement péricardique est associé à une pathologie connue. De plus, il faut souligner que l'épanchement péricardique associé à une péricardite relève de la même stratégie thérapeutique [199]. En revanche, en l'absence d'inflammation, les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes ne sont généralement pas efficaces et à ce jour, aucune autre thérapeutique n'a démontré un bénéfice.

La place de la ponction péricardique (péricardiocentèse), en dehors de la tamponnade, doit être discutée dans deux situations :

- si l'épanchement devient symptomatique en l'absence d'inflammation ;
- si les thérapeutiques anti-inflammatoires sont inefficaces.

L'imagerie par échocardiographie peut être complétée par une IRM ou un scanner dont les objectifs sont :

- de détecter l'épanchement liquidien et son importance ;
- de caractériser la nature du liquide (transsudat *versus* exsudat) ;
- de déterminer son retentissement sur l'hémodynamique cardiaque ;
- d'éventuellement guider une évacuation ou un drainage.

Dans ce cadre, l'IRM ou le scanner sont plus sensibles que l'échocardiographie pour détecter la présence et la distribution de l'épanchement intrapéricardique (*cf. infra*).

Tamponnade

La tamponnade cardiaque, la complication aiguë de l'épanchement péricardique, apparaît selon la rapidité de la constitution de l'épanchement, l'abondance et la distensibilité du péricarde. C'est une urgence médicale qui peut être facilement corrigée avec une intervention appropriée.

Diagnostic

Le diagnostic hémodynamique de la tamponnade cardiaque nécessite des preuves cliniques de réduction du débit cardiaque et du volume d'éjection systémique avec augmentation des pressions de remplissage et du tonus sympathique. Les caractéristiques hémodynamiques de la tamponnade sont à analyser en considérant les effets de la contrainte péricardique (encadré 8.7). L'examen clinique au lit du patient est indispensable mais reste très difficile. La dyspnée est le signe clinique le plus commun mais reste très peu spécifique. Les autres signes de tamponnade sont la tachycardie, la dilatation des veines jugulaires, le pouls paradoxal ou encore la diminution des bruits mais restent également peu sensibles et peu spécifiques. Ainsi, dans une revue, la dilatation jugulaire n'est mise en évidence que chez 76 % des patients [211]. Néanmoins, la recherche d'un pouls paradoxal doit être systématique et cette dernière est en faveur d'une atteinte hémodynamique significative si une baisse de la pression systolique supérieure à 10 mmHg durant l'inspiration est observée [212]. Les signes de choc ne sont pas systématiques dans la tamponnade comme le montre une revue récente qui met en évidence que 27 à 43 % des patients en tamponnade présentent une hypertension. Cette situation est liée soit à une pathologie hypertensive sous-jacente, soit à une réponse sympathique et donc au niveau de catécholamines circulantes répondant au stress hémodynamique [211].

Encadré 8.7

Causes des épanchements péricardiques ou augmentation des pressions juxtacardiaques, et tamponnade [213]

Augmentation des pressions intrapéricardiques

- Hémopéricarde
- Dissection aortique (incluant l'étiologie traumatique)
  - Rupture ventriculaire (le plus fréquemment post-infarctus)
  - Post-thoracotomie/post-péricardectomie
  - Post-TAVI
- Post-infarctus (syndrome de Dressler), post-cardiotomie
- Épanchement néoplasique
- Insuffisance rénale
- Maladie inflammatoire (lupus, polyarthrite rhumatoïde, connectivites, etc.)
- Infection (virale, tuberculose, purulente)
- Hypothyroïdie
- Épanchement péricardique idiopathique

Augmentation des pressions extra-péricardiques

- Épanchement pleural
- Ventilation mécanique
- Pneumothorax
- Augmentation des pressions intra-abdominales

Échographie

En présence d'un épanchement péricardique abondant, certains signes échographiques doivent faire évoquer une tamponnade :

- la compression des cavités droites : le collapsus proto et mésodiastolique du ventricule droit, lié à l'élévation de la pression dans le sac péricardique dépassant la pression de remplissage du ventricule droit. Ce phénomène est observé dans 94 % des cas de tamponnade. Le collapsus de l'oreillette droite, télédiastolique, est présent dans 76 % des cas. Il faut remarquer que le collapsus de l'oreillette droite est un signe précoce suggestif de tamponnade ;

- la variation importante de la dimension ventriculaire à l'inspiration ;
- l'hyperkinésie cardiaque réalisant l'aspect classique de *swinging heart* ;
- la disparition des variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure. Un collapsus inspiratoire < 50 % de la veine cave inférieure traduit une élévation de la pression de l'oreillette droite.

Analyse doppler

À l'analyse doppler, on observe :

- l'augmentation respiratoire des vélocités des flux pulmonaire (40 ± 25 %) et tricuspidien (80 ± 35 %) ;
- la diminution inspiratoire de vélocité du flux mitral : onde E (43 ± 9 %), onde A (25 ± 12 %) ;
- la baisse (surtout inspiratoire) des vélocités maximales du flux aortique (20 % ± 6 %) ;
- l'allongement inspiratoire du temps de relaxation isovolumétrique (TRIV) du ventricule gauche (85 % ± 14 %) ;
- la réduction du temps d'éjection aortique (21 % ± 3 %) ;
- la disparition, voire une inversion du flux diastolique dans la veine cave inférieure et les veines sus-hépatiques.

Dans certains cas, le diagnostic peut être particulièrement difficile à poser chez les patients avec hypertension pulmonaire et/ou insuffisance ventriculaire droite car ils présentent fréquemment un épanchement péricardique et, dans cette situation, la compression des cavités gauches est décrite comme un indice important de la présence d'une tamponnade car le collapsus atrial et ventriculaire droit peut être masqué par des pressions de remplissage élevées.

Il existe un score proposé par l'ESC pour essayer de répondre à la difficulté diagnostique et donc à l'enjeu thérapeutique (fig. 8.42) [199, 214]. Un score supérieur ou égal à 6 impose un drainage en urgence en dehors de contre-indication (INR ≥ 1,5, thrombopénie sévère, etc.). Attention, ce score est applicable seulement chez les patients stables hémodynamiquement. En cas de dégradation hémodynamique avant le drainage, le problème de la prise en charge reste épineux et à ce jour, aucune stratégie n'est établie. En particulier, le remplissage n'a pas démontré de bénéfice. Néanmoins et sans retarder la péricardiocentèse transcutanée ou chirurgicale, l'analyse physiopathologique tend à préconiser le maintien d'une pression veineuse centrale élevée pour éviter le collapsus pariétal, d'autant qu'il est notoire que l'hypovolémie aggrave sévèrement l'hémodynamique. La tachycardie est à respecter car elle est le seul moyen de maintenir un débit cardiaque correct du fait d'un volume systolique bas et fixe. Enfin, en dernier recours avant le geste de sauvetage, le maintien de l'hémodynamique peut passer par l'admission d'amines vasopressives.

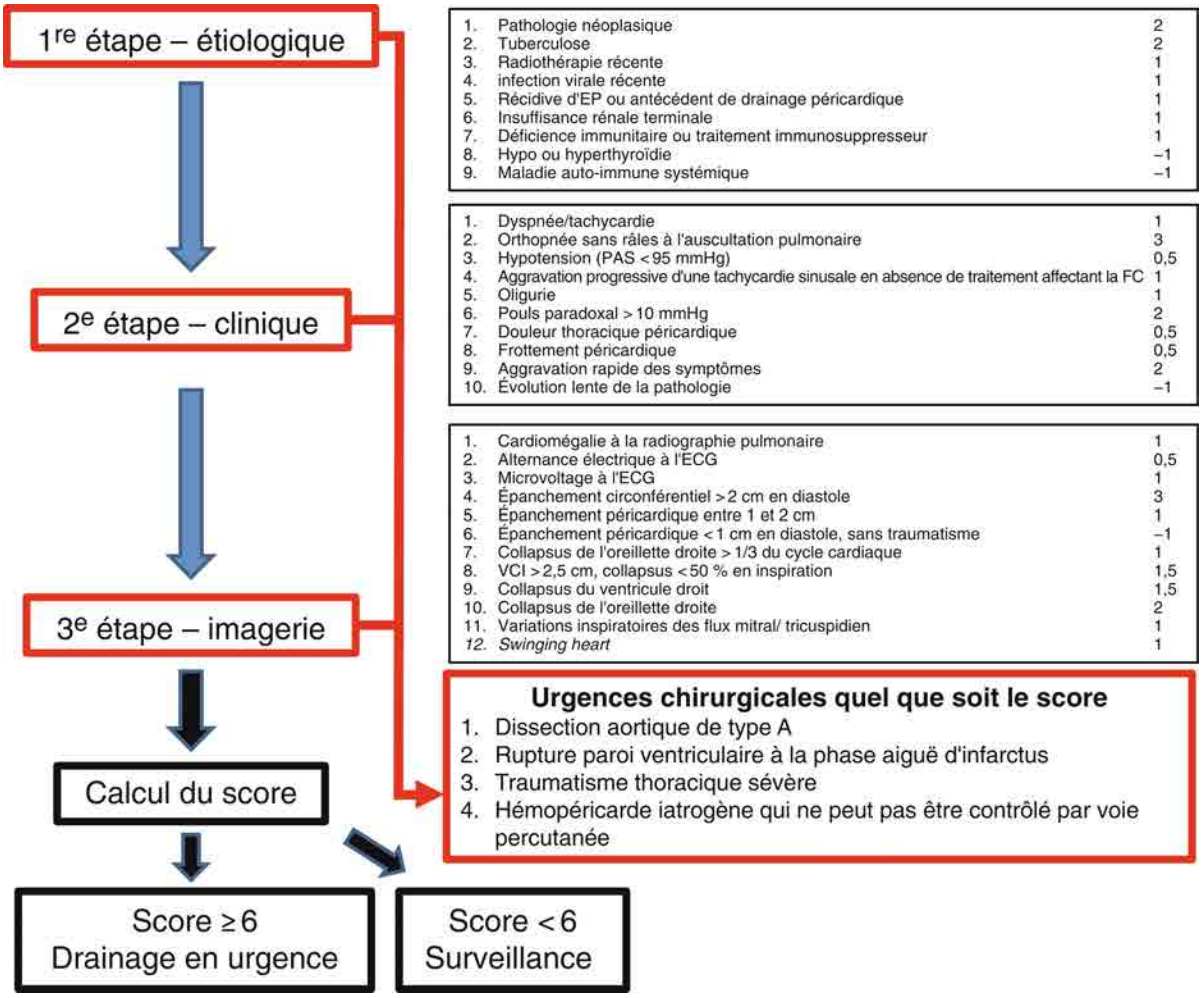


FIG. 8.42 Algorithme de la suspicion de tamponnade en trois étapes [215].
Un score supérieur à 6 doit faire discuter un drainage en urgence. EP : embolie pulmonaire ; FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique.

Prise en charge

Le drainage péricardique est un geste thérapeutique d'un réel apport pour le diagnostic étiologique. Le liquide péricardique évacué doit systématiquement faire l'objet d'une étude mycologique, virale et bactériologique en incluant la recherche du bacille de Koch. Des analyses cytologiques et biochimiques sont réalisées de principe dans tous les cas. L'abord transcutané doit être favorisé lorsqu'il existe un enjeu vital. Il est réalisable sous anesthésie locale et peut s'appliquer dans le cas particulier où une induction par une anesthésie générale est problématique. La voie sous-xiphoïdienne est la voie de référence en visant l'épaule gauche avec un angle d'environ 20° par rapport au plan cutané. Un cathéter est introduit par la méthode de Seldinger et peut être laissé en place pour assurer un drainage par siphonage. La voie intercostale est recommandée en 2e intention, il s'agit d'une solution intéressante pour les épanchements cloisonnés avec une répartition complexe. Un faible volume (50 mL) suffit le plus souvent à faire diminuer rapidement et suffisamment la pression pour obtenir un remplissage ventriculaire satisfaisant avec récupération d'une hémodynamique convenable [216]. Il faut souligner que l'approche chirurgicale, avec une incision verticale d'environ 5 cm en sous-xiphoïdien, permet, en plus du drainage, de réaliser une inspection de la cavité péricardique et des biopsies du péricarde, souvent utiles au diagnostic étiologique.

Le drainage péricardique doit être prolongé, jusqu'à un débit inférieur à 30 mL/24 h, afin de limiter les adhérences et une nouvelle accumulation de liquide. Cependant, les preuves à l'appui de cette indication reposent sur des cas cliniques et des avis d'experts.

Péricardite chronique constrictive

La péricardite chronique constrictive entraîne un tableau d'insuffisance cardiaque droite non spécifique avec, comme principal diagnostic différentiel, la cardiopathie restrictive (fig. 8.43).

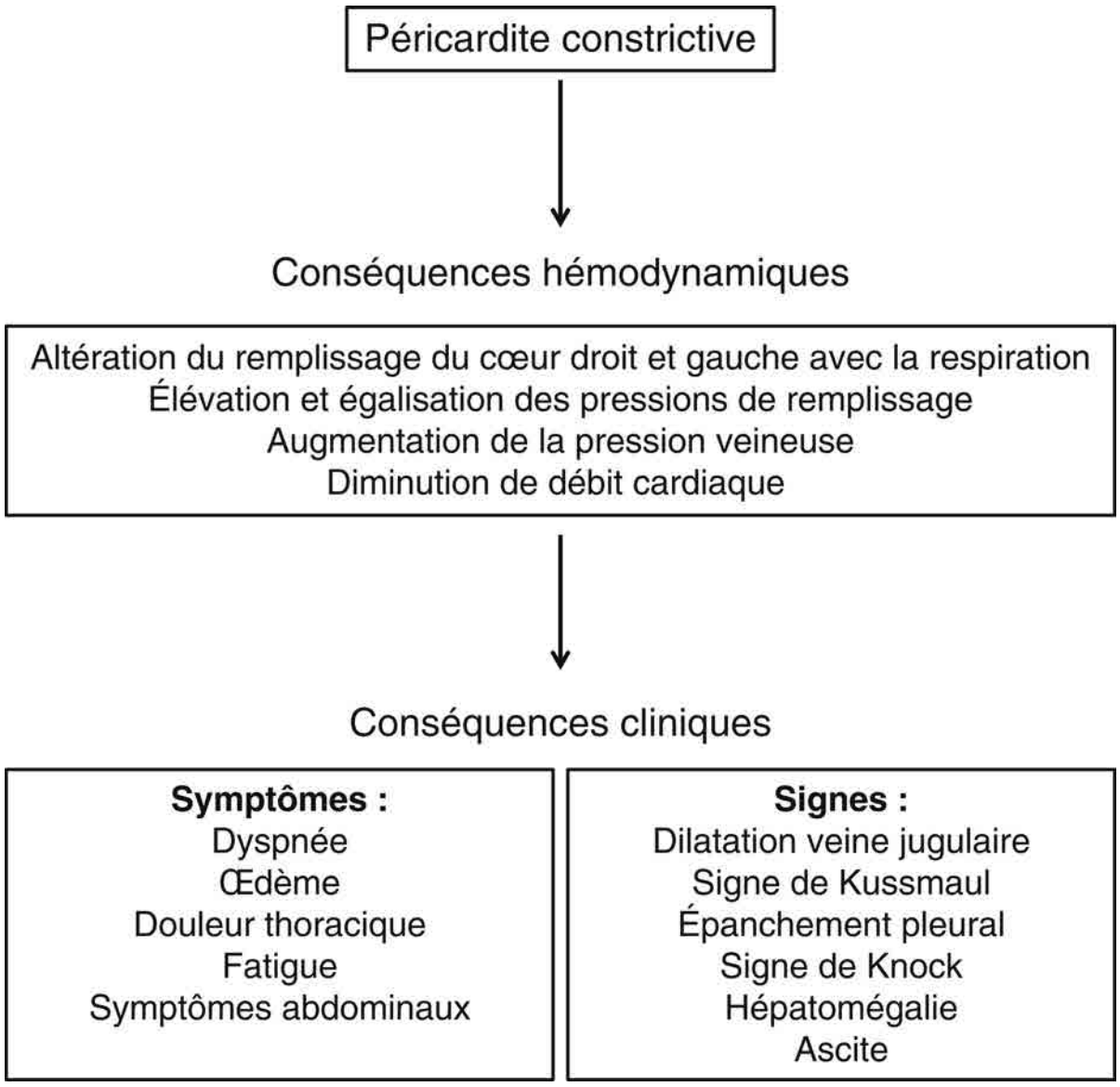


FIG. 8.43 **Péricardite constrictive : physiopathologie des symptômes.**

L'interrogatoire est centré sur la recherche d'antécédent de péricardite aiguë, de chirurgie cardiaque ou de radiothérapie.

L'examen clinique dévoile de manière inconstante un syndrome de Pick (associant hépatomégalie, ascite et œdèmes des membres inférieurs), un tableau d'insuffisance cardiaque droite ou une dyspnée. Certains signes cliniques, bien que rares, doivent être recherchés systématiquement :

- le signe de Kussmaul (augmentation de la pression veineuse jugulaire à l'inspiration) ;
- la présence d'un pouls paradoxal (baisse inspiratoire de la PA > 15 %).

L'auscultation révèle parfois un son diastolique précoce, appelé « knock péricardique », qui correspond à l'arrêt brutal du remplissage ventriculaire, ainsi qu'une vibrance péricardique, pathognomonique des calcifications, due à l'impact de la colonne sanguine sur une paroi ventriculaire inextensible.

L'ECG montre le plus souvent des anomalies non spécifiques telles que l'hémibloc antérieur gauche, un microvoltage dans un quart des cas, des troubles de la repolarisation. Une fibrillation atriale est rapportée chez 20-40 % des patients.

La radiographie thoracique (classe Ic) et le scanner cardiaque (classe Ic) mettent en évidence les calcifications péricardiques dans 27 % des cas.

Sur le plan biologique, le NT-proBNP est peu élevé, à la différence des cardiopathies restrictives.

Échocardiographie

C'est l'examen d'imagerie central chez les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs de constriction [217].

Analyse morphologique

Elle recherche :

- une dilatation modérée des deux oreillettes qui contraste avec des ventricules de taille normale ou diminuée ;
- un épaississement péricardique > 3 mm sur l'échocardiographie transœsophagienne, signe à la fois sensible et spécifique pour la détection d'un péricarde épaissi [218]. L'adhérence du péricarde viscéral et pariétal peut aboutir à un attachement, une constatation souvent appréciée sur la paroi libre du ventricule droit à partir des vues sous-costales ou apicales [219]. L'identification d'un péricarde calcifié avec distorsion du contour ventriculaire est peu fréquente mais suggère fortement une péricardite chronique constrictive [219]. Les calcifications péricardiques sont beaucoup mieux appréciées par la radiographie thoracique ou la tomodensitométrie (TDM) : scanner thoracique ou scanner cardiaque sans injection ;
- le mouvement du septum interventriculaire, à la fois en mode TM et en échocardiographie bidimensionnelle, qui évalue l'interdépendance ventriculaire avec le mouvement inspiratoire vers la gauche du septum et le décalage vers la droite en expiration. Ce déplacement septal en fonction des phases respiratoires est habituellement le premier signe échocardiographique du diagnostic de péricardite chronique constrictive. Au-delà de ce mouvement, un « rebond » septal, également appelé « tremblement » ou « contrôle diastolique », peut être présent à chaque battement, se traduisant par une encoche septale en « racine carrée » protodiastolique en mode TM. Le mécanisme de ce « rebond » est une combinaison de temporisation différentielle de remplissage (favorisée par la systole atriale) et de contrainte péricardique, conduisant à un arrêt rapide du remplissage. Ce mécanisme peut également être visualisé sur les séquences cinétiques en IRM cardiaque (voire sensibilisé par les séquences *tagging*). La surcharge ventriculaire en scanner cardiaque ou thoracique est définie par un rapport diamètre ventricule droit/ventricule gauche supérieur à 0,7 (*cf.* fig. 12.20) ;
- la dilatation de la veine cave inférieure et des veines pulmonaires ;
- l'écrasement inspiratoire du ventricule gauche qui est un critère de gravité majeur.

Analyse hémodynamique

L'évaluation hémodynamique par analyse doppler est essentielle au diagnostic de la péricardite chronique constrictive et de la cardiomyopathie restrictive [220, 221] et peut être suffisante pour confirmer la péricardite chronique constrictive sans cathétérisme hémodynamique chez de nombreux patients. L'évaluation met en évidence :

- un profil mitral (et tricuspide) en doppler pulsé reflétant un remplissage ventriculaire rapide précoce avec des vitesses diastoliques précoces (onde E) et un temps de décélération court (flux transmitral de type III, restrictif, avec un rapport E/A > 2 et un TDE (temps de décroissance de l'onde E) court, < 150 ms, flux tricuspide restrictif également avec un E/A > 2) ;
- un flux veineux pulmonaire avec une onde D supérieure à l'onde S, une onde A augmentée en taille et en durée ;
- un aspect de pic-plateau du flux d'insuffisance pulmonaire, suggérant une élévation de la pression diastolique du ventricule droit ;

- une abolition, voire une inversion télésystolique de l'onde S du flux de la veine cave inférieure (et de la veine sus-hépatique), un pic protodiastolique et une inversion du flux mésodiastolique, une onde A augmentée ;
- en doppler tissulaire (DTI), des vélocités subnormales sur les anneaux mitral et tricuspide (E' > 8 cm/s, E/e' < 15, onde S normale).

Variations respiratoires

Une différence majeure entre la péricardite chronique constrictive et la CMR est la présence de la variation du débit respiratoire dans la péricardite chronique constrictive, qui est absente dans la CMR. Le doppler transmitral montre une variation respiratoire de supérieure à 25 % dans la péricardite chronique constrictive, avec des vitesses accrues pendant l'expiration [217]. Les observations initiales de la variation respiratoire ont mis en évidence dans la péricardite chronique constrictive une augmentation du flux tricuspide (> 40 %) à l'inspiration et une diminution du flux mitral de 25 à 30 % [217], mais des études ultérieures ont montré chez un tiers des patients une absence de variation respiratoire, portant bien porteurs de péricardite chronique constrictive (tableau 8.14) [219]. En conséquence, l'absence de variation respiratoire ne doit pas exclure le diagnostic de péricardite chronique constrictive. Une variation respiratoire en doppler est observée de manière similaire dans les veines pulmonaires, avec un pic de débit diastolique supérieur à 18 %, suggérant une péricardite chronique constrictive [217]. L'analyse doppler des veines sus-hépatiques montre une augmentation de l'inversion diastolique du flux lors de l'expiration. Enfin, l'examen montre une absence de variation respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure.

Tableau 8.14

Caractéristiques échocardiographiques de la péricardique constrictive confirmée chirurgicalement [219].

Variable	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Variables individuelles				
N° 1. Mouvement septal	93	69	92	74
N° 2. Variation onde E ≥ 14,6 %	84	73	92	55
N° 3. Vélocité médiane onde e' ≥ 9 cm/s	83	81	94	57
N° 4. Vélocité médiane e'/Vélocité latérale e' ≥ 0,91	75	85	95	50
N° 5. Inversion diastolique du flux lors de l'expiration ≥ 0,79 (**veines hépatiques**)	76	88	96	49
Associations des variables n° 1, 3, 5*				
N° 1 (avec ou sans n° 3 et 5)	93	69	92	74
N° 1 et 3 (avec ou sans n° 5)	80	82	97	56
N° 1 et n° 3 ou 5	87	91	97	65
N° 1 et n° 3 et 5	64	97	99	42

E : flux mitral précoce en doppler ; e' : flux mitral précoce en doppler tissulaire ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

* Associations limités aux facteurs significatifs du modèle multivariable finlement sélectionné. Les seuils des variables continues ont été sélectionnés à partir de l'analyse ROC (*Receiver Operating Characteristic*) : mouvement septal, vélocité médiane onde e' (≥ 9 cm/s) et inversion diastolique du flux lors de l'expiration (≥ 0,79) (veines hépatiques).

L'analyse des déformations par *speckle tracking* (2D *strain*) montre des déformations longitudinales non perturbées mais des déformations circonférentielles altérées.

L'échocardiographie 3D, en pleine émergence, commence à trouver sa place dans la péricardite constrictive pour l'évaluation du péricarde et de l'épanchement, mais également dans l'évaluation des

rapports des deux feuillets péricardiques. Les données échocardiographiques peuvent être complétées par une TDM et/ou une IRM (*cf. infra*).

Il faut souligner que si la présence d'une fibrillation atriale entraîne une variation de la longueur du cycle cardiaque et une modification concomitante des vitesses au niveau mitral, et si cela rend l'évaluation difficile, l'inversion du flux veineux hépatique et l'évaluation doppler tissulaire à l'anneau demeurent des paramètres fiables pour l'évaluation de la péricardite constrictive [217].

Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme permet de mettre en évidence les anomalies hémodynamiques présentes dans la péricardite chronique constrictive et montre un tableau d'adiastolie avec [222, 223] :

- une pression moyenne de 20 mmHg dans l'oreillette droite avec des creux X et Y prononcés (en W) ;
- un aspect de dip plateau (ou racine carrée) des courbes de pressions ventriculaires diastoliques droite (ventricule droit) et gauche (ventricule gauche), un remplissage diastolique rapide et bref jusqu'à 20 mmHg (pression dans l'oreillette droite) avec un arrêt brusque du fait de la contrainte péricardique ;
- un rapport PTDVD/pression systolique ventriculaire droite supérieur à 1/3 ;
- artères pulmonaires : pressions normales, diastolique élevée = PTDVD ;
- une Pcap élevée à 20 mmHg ;
- une égalisation des pressions télédiastoliques ventriculaires droite et gauche (différence < 5 mmHg), qui traduit à nouveau la limitation du remplissage ventriculaire par le péricarde.

Mais ce qui différencie la péricardite chronique constrictive de la restriction, c'est **l'interdépendance ventricule droit – ventricule gauche** due à la dissociation des pressions intrathoraciques et intracardiaques, caractérisées, au pic de l'inspiration, par une augmentation de la pression systolique du ventricule droit et une diminution concomitante de la pression systolique du ventricule gauche. La physiopathologie est la même que celle de la variation respiratoire des flux à l'échocardiographie décrite ci-dessus (fig. 8.44).

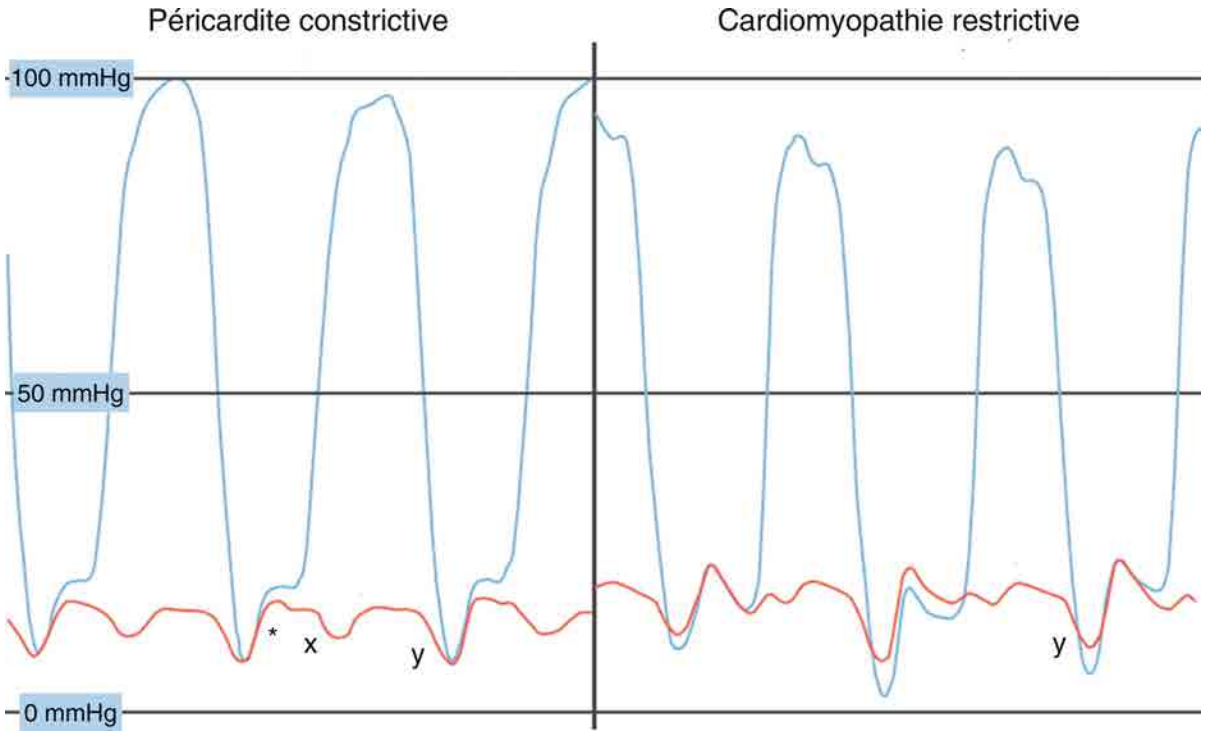


FIG. 8.44 Tracés hémodynamiques ventriculaires gauches (VG, bleu) et atrial droite (AG, orange) dans la péricardite constrictive et la cardiomyopathie restrictive [217].
À gauche : les descentes proéminentes « x » et « y » sont présentes avec un signe de racine carrée (étoile). À droite : une descente proéminente « y » est présente, mais la descente « x » est émoussée.

Traitement

Bien que la chirurgie soit un pilier du traitement de la péricardite chronique constrictive, le traitement médical joue un rôle important dans trois situations :

- la prise en charge médicale spécifique et le traitement préventif en fonction de l'étiologie pour éviter la progression vers la constriction (quadri-antibiothérapie anti-tuberculinique en cas de tuberculose, avec une réduction du risque de 80 à 10 % sous traitement) ;
- les anti-inflammatoires, qui peuvent diminuer la constriction dans 10 à 20 % des cas en quelques mois, en prévention de la péricardectomie ;
- le traitement médical indiqué dans les cas avancés ou lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou à très haut risque et en cas de contrôle des symptômes de congestion.

La péricardectomie reste le traitement de référence de la péricardite chronique constrictive chez les patients symptomatiques (classe III/V de la NYHA). Cependant, la chirurgie doit être envisagée avec prudence car la mortalité opératoire estimée est de 6 à 12 %. La péricardectomie doit être aussi complète que possible et effectuée par des chirurgiens expérimentés [223].

Place de l'IRM et de la tomodensitométrie dans les maladies du péricarde

L'échographie transthoracique constitue la technique d'imagerie de 1re intention pour explorer le péricarde, tant sur le plan structural que pour son évaluation physiologique [220, 221, 224]. Le tableau 8.15 résume les avantages, les limites et les indications respectives du scanner et de l'IRM, par rapport à l'échographie pour explorer le péricarde, d'après les travaux de Bogaert [224].

Tableau 8.15

Analyse morphologique et analyse fonctionnelle en échocardiographie, scanner et IRM [224].

	Échocardiographie	Scanner	IRM
Morphologie			
– Épaisseur	+	+++	+++
– Calcifications	++	+++	–
– Inflammation	+	++	+++
– Adhésion des feuillets	++	+	+++
– Quantification de l'épanchement	+/++	+++	+++
– Caractérisation de l'épanchement	+	++	+++
– Masses	+	+	++/+++
Fonction			
Fonction systolique	++	± *	+++
Fonction diastolique	+++	–	++
Mouvement septal	+++	± *	+++

* Uniquement sur un scanner thoracique avec synchronisation ECG et acquisition rétrospective (protocole le moins utilisé en routine clinique).

L'exploration du péricarde par TDM impose des machines avec multidétecteurs permettant des acquisitions volumétriques de haute résolution, synchronisées à l'ECG (fig. 8.45 et 8.46). Les principales limites de la technique sont, à côté des inconvénients classiques, l'utilisation de rayons X et de produits de contraste iodés, la nécessité d'une tenue de l'apnée et une hémodynamique stable. Enfin, une évaluation fonctionnelle par TDM n'est possible que sur des séquences (rétrospectives ou prospectives) synchronisées, signifiant une dose de RX plus importante et une résolution temporelle sous-optimale. Le protocole technique en IRM dépend des attentes (*cf.* tableau 8.15 ; fig. 8.47 à 8.49) [224].

- Les séquences en pondération T1 et en ciné-IRM sont utilisées pour l'étude morphologique du cœur, du médiastin et du péricarde.
- Les séquences en pondérations T2, T1 sans puis après injection de contraste (passages précoce et tardif) et le ciné-IRM sont utilisés pour l'évaluation des feuillets péricardiques et la caractérisation d'un épanchement liquidien.
- La mobilité et l'indépendance des feuillets péricardiques sont étudiées par le ciné-IRM et le *tagging*.
- La fonction cardiaque diastolique est évaluée par le contraste de phase avec étude valvulaire mitrale.
- Le couplage ventriculaire est étudié en ciné-IRM en temps réel et en contraste de phase.

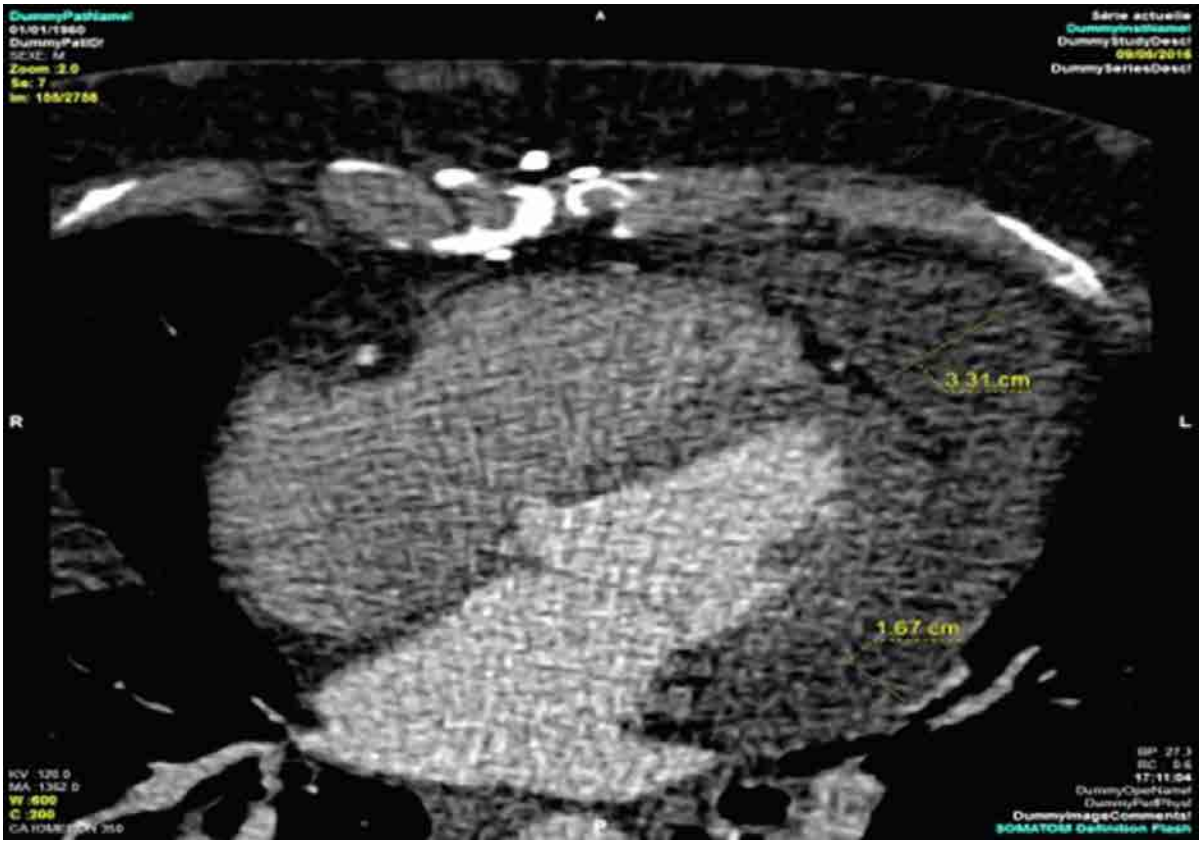


FIG. 8.45 **Scanner cardiaque avec injection au temps artériel, coupe axiale 4 cavités : isodensité circonférentielle.**



FIG. 8.46 **Scanner cardiaque avec injection au temps artériel, coupe axiale, 4 cavités : isodensité circonférentielle.**

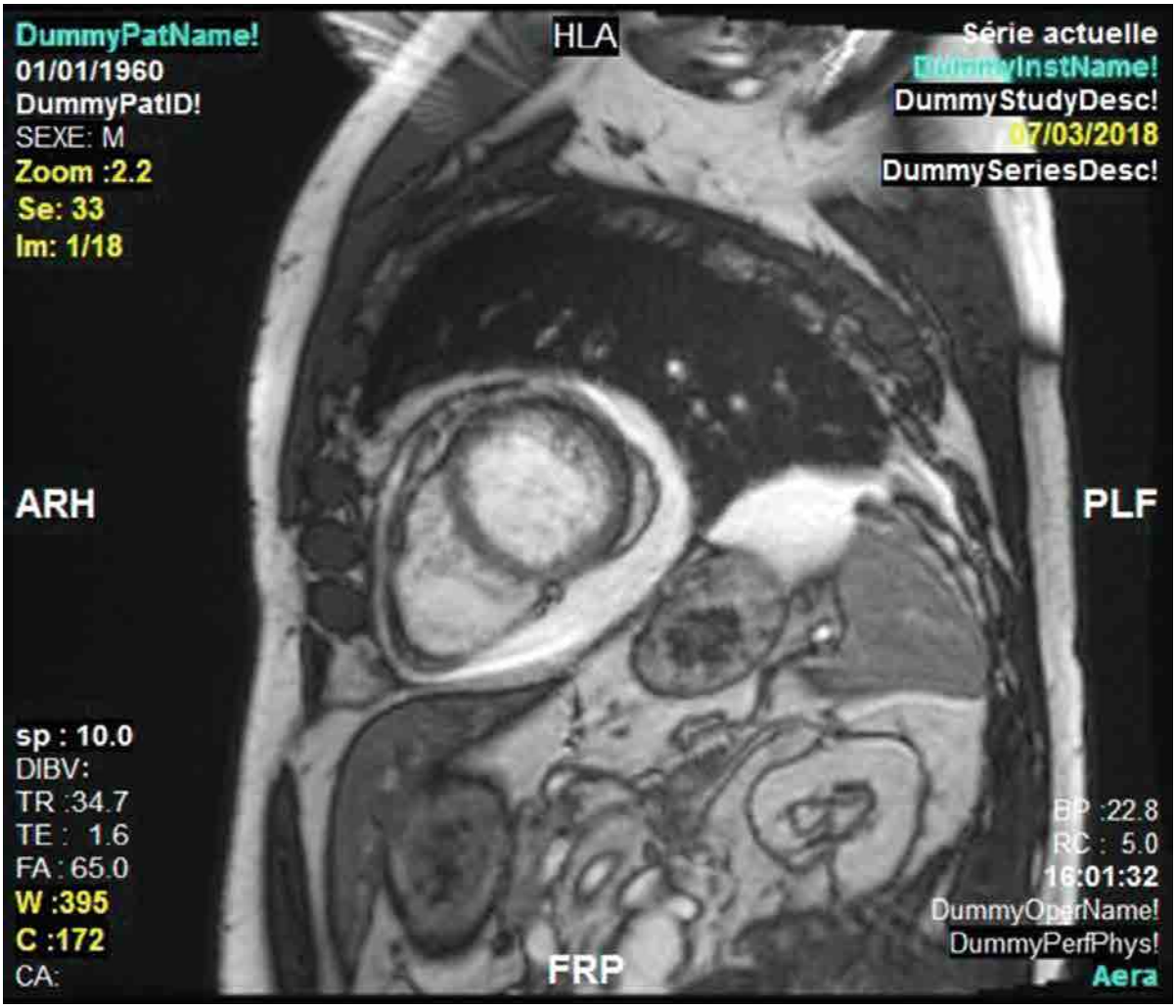


FIG. 8.47 **IRM cardiaque, coupe petite axe, séquence ciné-SSFP : hypersignal circonférentiel.**

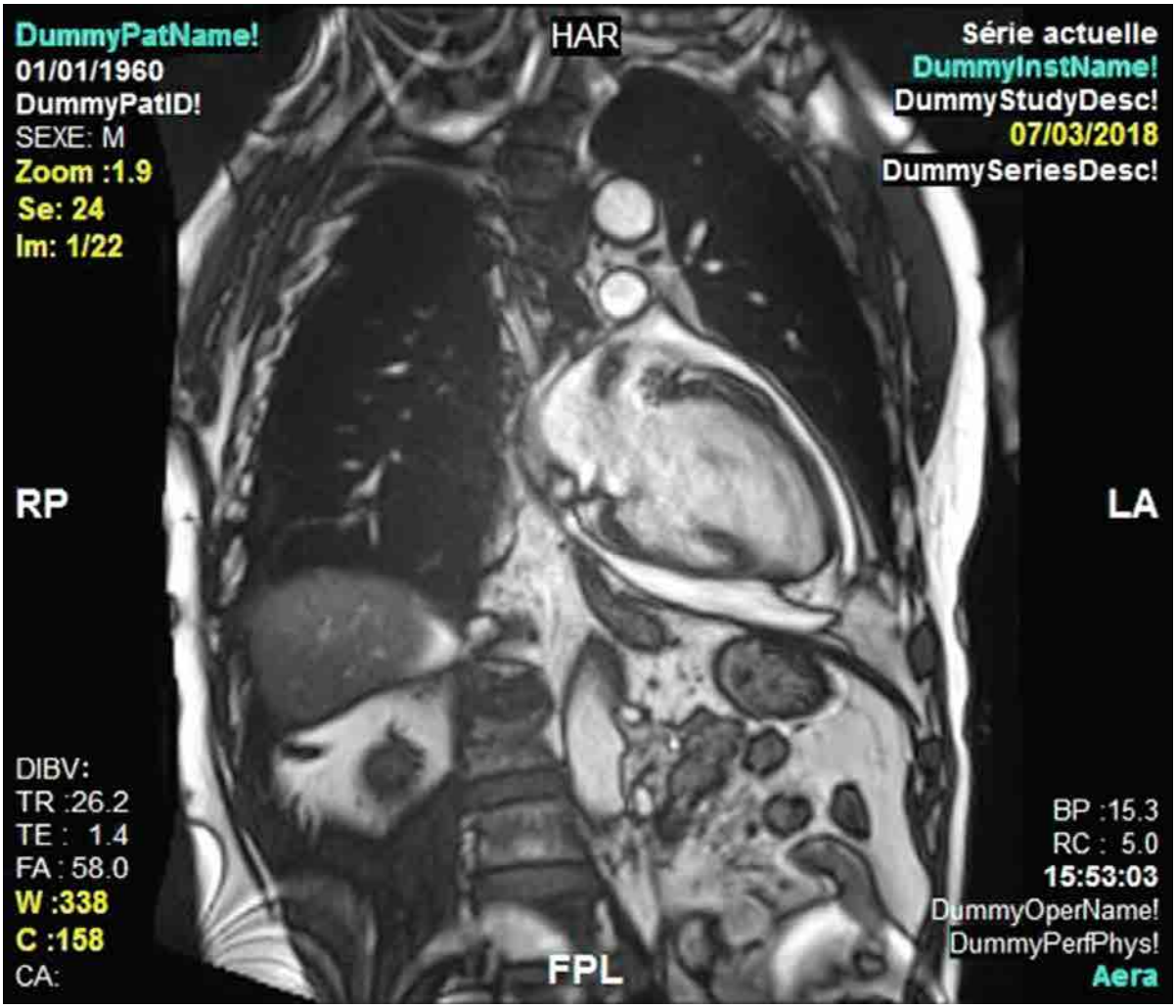


FIG. 8.48 **IRM cardiaque, coupe 2 cavités, grand axe vertical, séquence ciné-SSFP : hypersignal circonférentiel.**

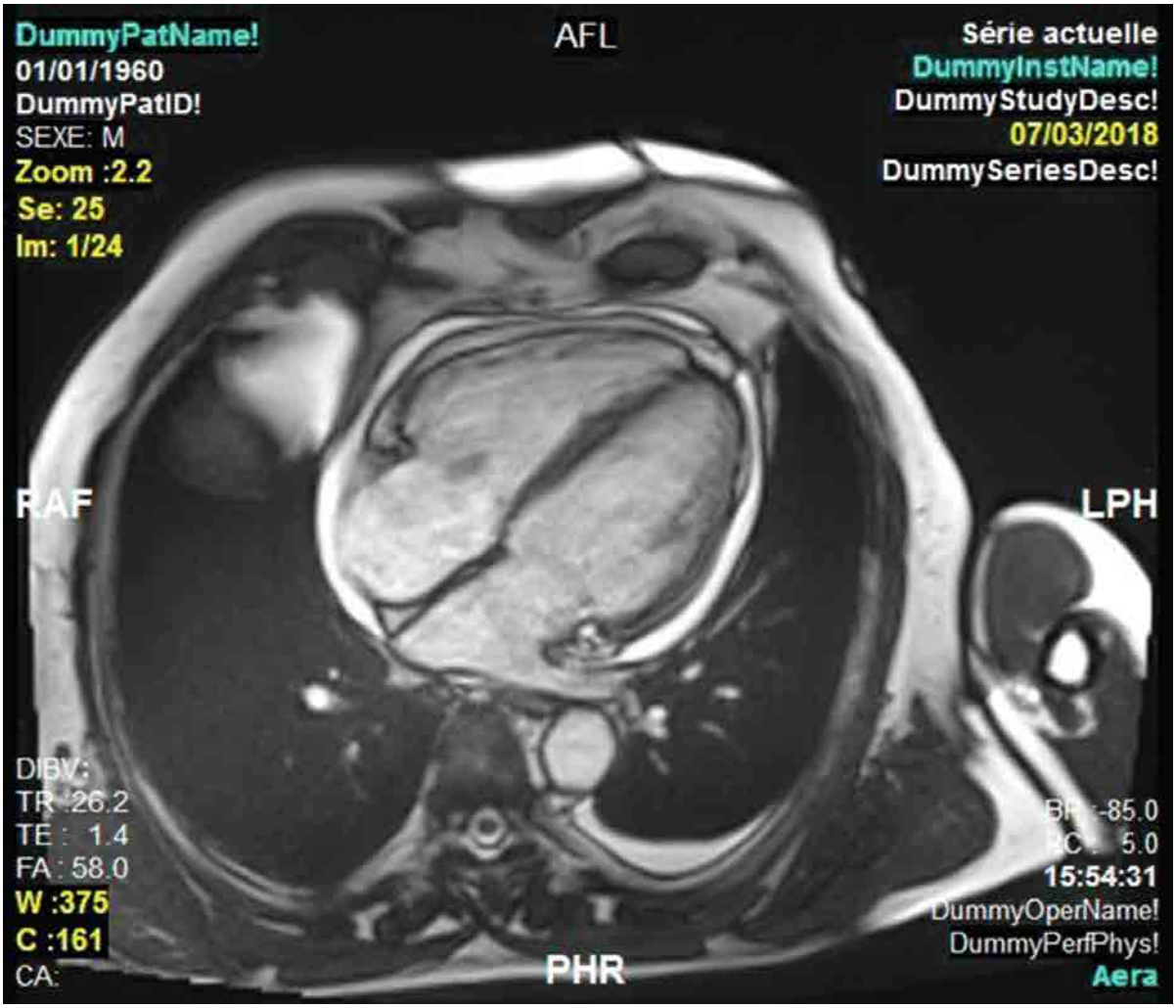


FIG. 8.49 **IRM cardiaque, coupe 4 cavités, grand axe horizontal, séquence ciné-SSFP : hypersignal circonférentiel.**

De plus, l'évaluation du péricarde doit être complétée par des séquences permettant la caractérisation tissulaire du myocarde afin de détecter des séquelles de nécrose, des pathologies infiltratives ou de surcharge (séquences T1 « tardives » après injection d'agent de contraste gadoliné, séquences T1 *mapping*) (fig. 8.50 et 8.51).

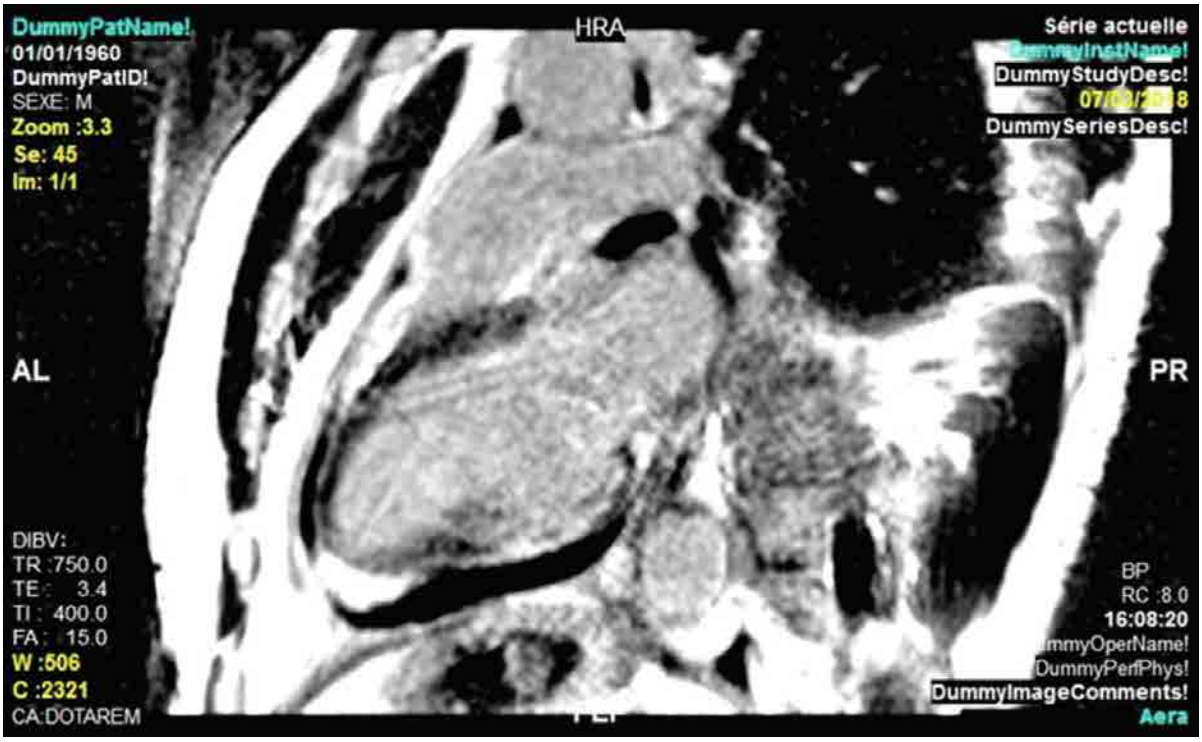


FIG. 8.50 **IRM cardiaque, séquence PSIR au temps tardif, coupe 2 cavités grand axe vertical : absence de signal.**

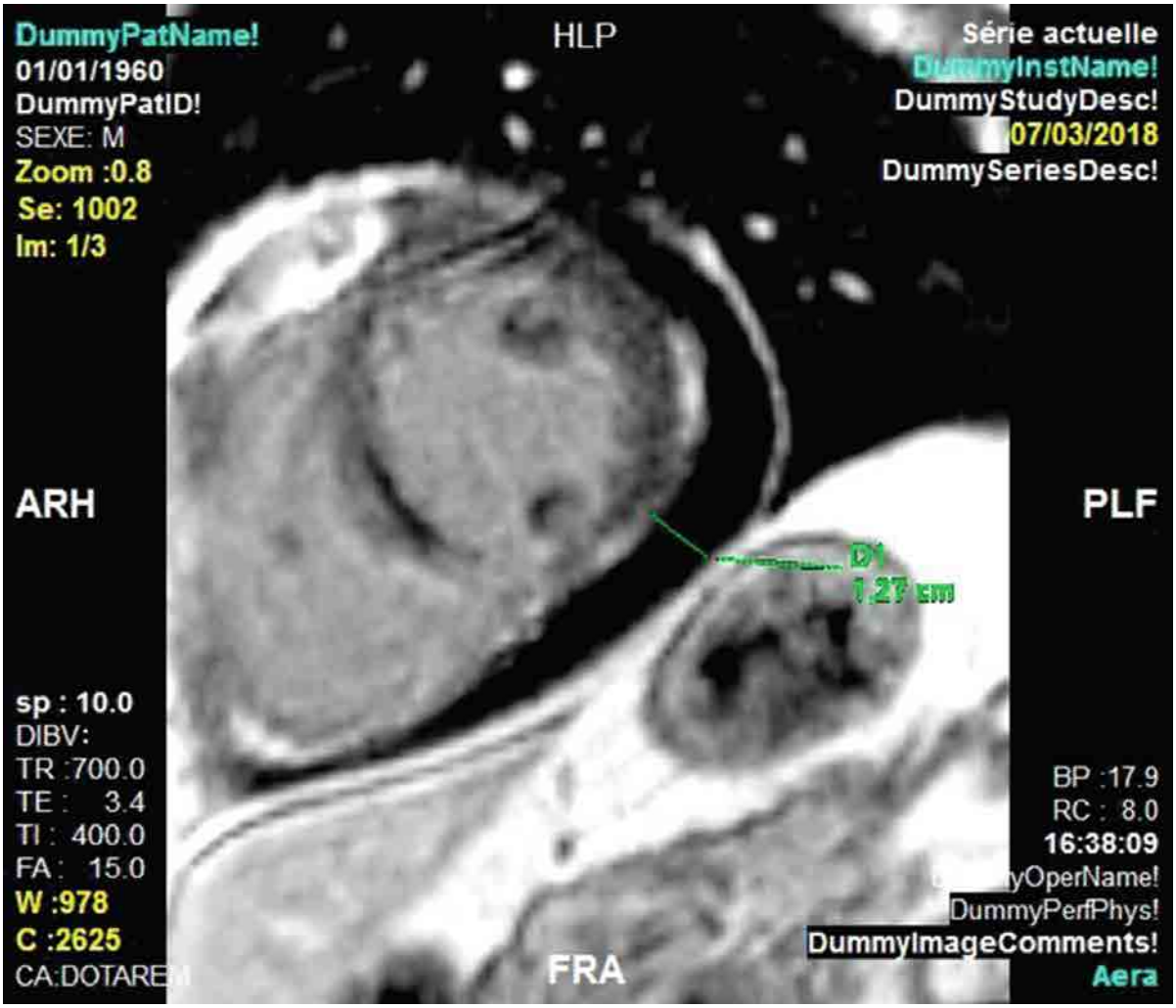


FIG. 8.51 **IRM cardiaque, séquence PSIR au temps tardif, coupe petit axe : absence de signal.**

Dans la péricardite

La TDM et l'IRM peuvent être un apport important dans le cadre des péricardites sèches ou liquidiennes :

- pour confirmer le diagnostic devant les tableaux de douleur thoracique atypique, contribuant au diagnostic différentiel avec l'ischémie myocardique, la dissection aortique et l'embolie pulmonaire ;
- pour préciser l'association fréquente entre péricardite et myocardite (myopéricardite ou périmyocardite selon l'étendue de l'atteinte myocardique).

Les recommandations proposent la réalisation d'une TDM et/ou d'une IRM dans le cadre des péricardites aiguës et récurrentes en cas de tableaux cliniques complexes [220], en particulier :

- si l'échographie cardiaque est non contributive ;
- en l'absence de réponse aux anti-inflammatoires ;
- en cas de suspicion de péricardite constrictive ;
- en cas de traumatisme associé ;
- en cas de péricardite survenant au cours d'un infarctus du myocarde, d'une pathologie tumorale, d'une infection pulmonaire ou d'une pancréatite.

Dans les épanchements péricardiques et la tamponnade

L'IRM et la TDM sont plus sensibles que l'échographie pour détecter la présence d'épanchement et la distribution des fluides intrapéricardiques (*cf.* tableau 8.15), ainsi que des valeurs d'atténuation supérieures à celles de l'eau en TDM qui peuvent être dues à un hémopéricarde, une péricardite maligne, un exsudat purulent, ou dans un contexte d'hypothyroïdie. Les épanchements de densité négative en TDM sont en faveur d'un chylopéricarde. En IRM, les transsudats apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2, alors que les exsudats sont en hypersignal T1 et hyposignal T2 (contenu protéique et cellulaire). L'hémopéricarde est un épanchement en hypersignal T1 et inhomogène en ciné-IRM. L'IRM permet une analyse fine de l'épaisseur du péricarde et de sa composition, ce qui permet de différencier un simple épanchement péricardique d'un épanchement inflammatoire ou malin, en particulier grâce la présence d'un rehaussement significatif après injection de gadolinium. Dans le cadre de la tamponnade, la TDM et/ou IRM peuvent trouver leur intérêt pour la différencier d'une péricardite constrictive liquidienne, mais aussi à la recherche d'arguments en faveur d'une constriction survenant après péricardosynthèse ou dans le cadre d'épanchements organisés.

Dans la péricardite constrictive

La TDM a pour avantage d'objectiver les calcifications et l'épaississement typiquement généralisé, plus prononcé autour du cœur droit et souvent irrégulier. Une prise de contraste du péricarde est en faveur d'une inflammation résiduelle répondant généralement bien aux anti-inflammatoires, alors qu'en phase tardive, il n'existe pas de rehaussement. En IRM, l'épaississement et le rehaussement sont analysés et cette technique permet une évaluation fonctionnelle des effets de la respiration sur le remplissage cardiaque, retrouvant le septum faseillant ou inversé, similaire à la sémiologie échographique. Le *tagging* permet d'analyser correctement la fibrose péricardique et son extension au myocarde, alors que l'imagerie de phase permet d'analyser la valve tricuspide, le flux dans la veine cave et les variations du remplissage ventriculaire en fonction de la respiration (contribuant au diagnostic différentiel avec les cardiomyopathies restrictives).

Dans les situations particulières

Kyste péricardique

C'est une anomalie de développement embryonnaire, le plus souvent situé dans les angles cardiophréniques et en particulier l'angle droit. Ce kyste est parfois mobile au changement de position et de taille variable dans le temps. Il peut communiquer avec la cavité péricardique, la dénomination est dans ce cas « diverticule péricardique » et correspond alors à des défects acquis ou congénitaux localisés au niveau du péricarde pariétal. En TDM, la masse est de densité liquidienne, sans paroi visible, sans rehaussement après injection et sans cloison interne. En IRM, la masse est bien limitée en hyposignal T1 (sauf contenu riche en protide = hypersignal T1) et hypersignal T2, sans rehaussement après gadolinium.

Agénésies du péricarde

Elles sont le plus fréquemment partielles et du côté gauche, et sont extrêmement rares et souvent asymptomatiques. Elles exposent aux risques de hernie cardiaque et de collapsus. L'IRM permet de les identifier et surtout de réaliser une dynamique de la contraction myocardique en cas de hernie.

Bilan de masse cardiaque en échocardiographie

Il doit être complété par une imagerie TDM et/ou IRM pour une meilleure caractérisation tissulaire d'une masse cardiaque et la détection de métastases si une malignité est suspectée [220]. L'IRM ou/et la TDM peuvent apporter des arguments en faveur d'un envahissement direct (cancer bronchique, etc.), veineux (tumeur du rein, hépatocarcinome) ou hématologique (mélanome, lymphome, cancer du sein) en objectivant une interruption focalisée des tuniques péricardiques, à partir du cœur ou du médiastin. De plus, le ciné-IRM permet d'affirmer un envahissement associé du myocarde.

Ces techniques d'imagerie apportent également des arguments en faveur de l'identification de pseudo-masses (hématomes du péricarde, de corps étrangers ou de la nécrose de graisse péricardique) [225].

Références

[1] Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J. 1980;44:672–673.

[2] Mc Kenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification Epidemiology and global Burden of cardiomyopathies. Cir Res. 2017;121:722–730.
[3] Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841–842.
[4] Thiene G., Corrado D., Basso C., et al. Cardiomyopathies : is it time for a molecular classification ?. Eur Heart J. 2004;25:1172–1175.
[5] Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council of Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Circulation. 2006;113:1807–1816.
[6] Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29:270–276.
[7] Elliott P. Is the 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies the gold standard ?. Circ Heart Fail. 2008;1:77–80.
[8] Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L.P. Diagnostic work-up in cardiomyopathies : bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. Eur Heart J. 2013;34:1448–1458.
[9] Arbustini E., Narula N., Dec G.W., et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy. J AQm Coll Cardiol. 2013;62:2046–2072.
[10] Pasotti M. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathie : more questions than answers ?. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2584.
[11] Burkett E.L., Hershberger R.E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;45:969–981.
[12] Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice : a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37:1850–1858.
[13] Dec G.W., Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 1994;331:1564–1575.
[14] Charron P., Elliott P.M., Gimeno J.R., et al. Cardiomyopathy Registry Investigators E.O.R.P. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology : baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. Eur Heart J. 2018;39:1784–1793.
[15] Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29:270–276.
[16] Crispell K.A., Hanson EL Coates K., et al. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1503–1507.
[17] Ware J.S., Cook S.A. Role of titin in cardiomyopathy : from DNA variants to patient stratification. Nat Rev Cardiol. 2018;15:241–252.
[18] Patel A.R., Kramer C.M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:1180–1193.
[19] Mahon N.G., Murphy R.T., MacRae C.A., et al. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopthy reveals preclinical disease. Ann Intern Med. 2005;143:108–115.
[20] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[21] McNamara D.M., Starling R.C., Cooper L.T., et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy : results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1112–1118.
[22] Merlo M., Pyxaras S.A., Pinamonti B., Barbati G., Di Lenarda A., Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1468–1476.
[23] Merlo M., Caiffa T., Gobbo M., Adamo L., Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy : Insights and future perspectives. Int J Cardiol Heart Vasc. 2018;18:52–57.
[24] Kirkpatrick J.N., St John Sutton M. Assessment of ventricular remodeling in heart failure clinical trials. Curr Heart Fail Rep. 2012;9:328–336.
[25] St John Sutton M., Cerkvenik J., Borlaug B.A., et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Remodeling and Contractile Function : Results From Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE). J Am Heart Assoc. 2015;4: e002054.
[26] Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S., et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF) : an open-label, pilot, randomized trial. Lancet. 2019;393:61–73.
[27] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[28] Kober L., Thune J.J., Nielsen J.C., et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016;375:1221–1230.
[29] Bozkurt B., Colvin M., Cook J., et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies : A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e579–e646.
[30] Gopinathannair R., Etheridge S.P., Marchlinski F.E., Spinale F.G., Lakkireddy D., Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies : Mechanisms, Recognition, and Management. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1714–1728.
[31] Vaillant C., Martins R.P., Donal E., et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1089–1095.
[32] Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines : The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:2768–2801.
[33] Ware J.S., Amor-Salamanca A., Tayal U., et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2293–2302.
[34] Vest A.R., Patel P., Schauer P.R., et al. Clinical and echocardiographic outcomes after bariatric surgery in obese patients with left ventricular systolic dysfunction. Circ Heart Fail. 2016;9: e002260.
[35] Lazarus A., Varin J., Babuty D., Anselme F., Coste J., Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing : a multicenter diagnostic pacemaker study. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1645–1652.

[36] Wahbi K., Meune C., Porcher R., et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA. 2012;307:1292–1301.
[37] Wahbi K., Babuty D., Probst V., et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. Eur Heart J. 2017;38:751–758.
[38] Bassez G., Lazarus A., Desguerre I., et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2004;63:1939–1941.
[39] Duboc D., Meune C., Pierre B., et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy : 10 years' follow-up. Am Heart J. 2007;154:596–602.
[40] Duboc D., Meune C., Lerebours G., Devaux J.Y., Vaksmann G., Bécane H.M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2005;45:855–857.
[41] Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F., Bonne G., Pinto Y.M., Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med. 2006;354:209–210.
[42] van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M., et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:493–500.
[43] Wahbi K., Bougouin W., Béhin A., et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. Eur Heart J. 2015;36:2886–2893.
[44] Wahbi K., Béhin A., Charron P., et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations : a 10-year longitudinal study. Neuromuscul Disord. 2012;22:211–218.
[45] Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy : a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010;12:767–778.
[46] Patten I.S., Rana S., Shahul S., et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature. 2012;485:333–338.
[47] Duran N., Gunes H., Duran I., Biteker M., Ozkan M. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101:137–140.
[48] Fett J.D., Sannon H., Thelisma E., Sprunger T., Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. Int J Gynaecol Obstet. 2009;104:125–127.
[49] Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D., Veltmann C., Coats A.J., Crespo-Leiro M.G., et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy : practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2016;1:1096–1105.
[50] Mouquet F., Mostefa Kara M., Lamblin N., Coulon C., Langlois S., Marquie C., et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy : impact of cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2012;14(5):526–529.
[51] Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D., et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy : practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2018;20(6):951–952.
[52] Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., Maron B.J. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1249–1254.

[53] Maron B.J., Maron M.S. The 25-year genetic era in hypertrophic cardiomyopathy : revisited. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:401–404.
[54] Ho C.Y., Charron P., Richard P., Girolami F., Van Spaendonck-Zwarts K.Y., Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies : state of the art. Cardiovasc Res. 2015;105:397–408.
[55] Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
[56] Veselka J., Anavekar N.S., Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2017;389:1253–1267.
[57] Charron P., Dubourg O., Desnos M., et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. Circulation. 1997;96:214–219.
[58] Hagège A.A., Bruneval P., Levine R.A., Desnos M., Neamatalla H., Judge D.P. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy : old versus new concepts. J Cardiovasc Transl Res. 2011;4:757–766.
[59] Rowin E.J., Maron B.J., Olivotto I., Maron M.S. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:1374–1386.
[60] Rowin E.J., Maron B.J., Haas T.S., et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm : Implications for risk stratification and management. J Am Coll Cardiol. 2017;69:761–773.
[61] Sadoul N., Prasad K., Elliott P.M., Bannerjee S., Frenneaux M.P., McKenna W.J. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1997;96:2987–2991.
[62] Weng Z., Yao J., Chan R.H., et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM : A meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:1392–1402.
[63] Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:655–668.
[64] Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1915–1928.
[65] Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in children, adolescents, and young adults associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. Circulation. 2016;133:62–73.
[66] Rowin E.J., Maron M.S., Chan R.H., et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017;120:2256–2264.
[67] O'Mahony C., Tome-Esteban M., Lambiase P.D., et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2013;99:534–541.
[68] Olivotto I., Cecchi F., Casey S.A., Dolara A., Traverse J.H., Maron B.J. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2001;104:2517–2524.
[69] Rowin E.J., Hausvater A., Link M.S., et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2017;136:2420–2436.
[70] Maron M.S., Rowin E.J., Olivotto I., et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1399–1409.
[71] Maron B.J., Rowin E.J., Udelson J.E., Maron M.S. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6:353–363.

[72] Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2006;114:216–225.
[73] Lewis B., Maron B.J. Clinical and morphologic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients ≥ 65 years of age. Am J Cardiol. 1994;73:1105–1111.
[74] Kato T.S., Noda A., Izawa H., et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. Circulation. 2004;110:3808–3814.
[75] Pelliccia A., Caselli S., Sharma S., et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement : recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. Eur Heart J. 2018;39:1949–1969.
[76] Ommen S.R., Maron B.J., Olivotto I., et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;46:470–476.
[77] Daubert C., Gadler F., Mabo P., Linde C. Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy : an update and future directions. Europace. 2018;20:908–920.
[78] Rowin E.J., Maron B.J., Kiernan M.S., et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy : under-recognized subset of candidates for heart transplant. Circ Heart Fail. 2014;7:967–975.
[79] Guttmann O.P., Rahman M.S., O'Mahony C., Anastasakis A., Elliott P.M. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy : systematic review. Heart. 2014;100:465–472.
[80] Maron B.J., Maron M.S. Contemporary strategies for risk stratification and prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2016;13:1155–1165.
[81] Spirito P., Autore C., Rapezzi C., et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2009;119:1703–1710.
[82] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 2005;352:225–237.
[83] Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1915–1928.
[84] Chinnery P.F. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J., et al., eds. GeneReviews(®). Seattle: University of Washington Seattle; 2014.
[85] Munnich A., Rötig A., Rio M. Defects of the respiratory chain. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Berlin: Springer; 2012.223–238.
[86] Scaglia F., Towbin J.A., Craigen W.J., et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics. 2004;114:925–931.
[87] Finsterer J., Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. Int J Cardiol. 2014;177:754–763.
[88] Meyers D.E., Basha H.I., Koenig M.K. Mitochondrial cardiomyopathy : pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2013;40:385–394.
[89] de Beaurepaire I., Grévent D., Rio M., et al. High predictive value of brain MRI imaging in primary mitochondrial respiratory chain deficiency. J Med Genet. 2018;55:378–383.
[90] Brunel-Guitton C., Levtova A., Sasarman F. Mitochondrial Diseases and Cardiomyopathies. Can J Cardiol. 2015;31:1360–1376.
[91] El-Hattab A.W., Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. Front Cardiovasc Med. 2016;3:25.
[92] Malfatti E., Laforêt P., Jardel C., et al. High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m.3243A > G mutation. Neurology. 2013;80:100–105.

[93] Kabunga P., Lau A.K., Phan K., et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy. Int J Cardiol. 2015;181:303–310.
[94] Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson Jr. W.H., Saul J.P., Perez-Atayde A.R., et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2005;352:362–372.
[95] Sugie K., Yamamoto A., Murayama K., Oh S.J., Takahashi M., Mora M., et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology. 2002;58:1773–1778.
[96] Kishnani P.S., Howell R.R. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004;144:S35–S43.
[97] Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArmey S.L., Heller J., Benjamin D., Young S., et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. Mol Genet Metab. 2010;99:26–33.
[98] Messinger Y.H., Mendelsohn N.J., Rhead W., Dimmock D., Hershkovitz E., Champion M., et al. Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. Genet Med. 2012;14:135–142.
[99] Yang C.F., Yang C.C., Liao H.C., Huang L.Y., Chiang C.C., Ho H.C., et al. Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes. J Pediatr. 2016;169:174–180.
[100] Germain D.P., Brand E., Burlina A., Cecchi F., Garman S.C., Kempf J., et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease : A multicenter Fabry Registry study. Mol Genet Genomic Med. 2018 Apr 12.
[101] Hagège A.A., Caudron E., Damy T., Roudaut R., Millaire A., Etchecopar-Chevreuil C., et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test : the FOCUS study. Heart. 2011;97:131–136.
[102] Doheny D., Srinivasan R., Pagant S., Chen B., Yasuda M., Desnick R.J. Fabry Disease : prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018;55:261–268.
[103] Ferreira S., Ortiz A., Germain D.P., Viana-Baptista M., Caldeira-Gomes A., Camprecios M., et al. The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype : data from individual patients and family studies. Mol Genet Metab. 2015;114:248–258.
[104] Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
[105] Echevarria L., Benistan K., Toussaint A., Dubourg O., Hagege A.A., Eladari D., et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 2016;89:44–54.
[106] Senechal M., Germain D.P. Fabry disease : a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. Clin Genet. 2003;63:46–52.
[107] Sené T., Lidove O., Sebbah J., Darondel J.M., Picard H., Aaron L., et al. Cardiac device implantation in Fabry disease : A retrospective monocentric study. Medicine (Baltimore). 2016;95: e4996.
[108] Germain D.P., Weidemann F., Abiose A., Patel M.R., Cizmarik M., Cole J.A., et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β : data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013;15:958–965.
[109] Germain D.P., Hughes D.A., Nicholls K., Bichet D.G., Giugliani R., Wilcox W.R., et al. Treatment of Fabry's Disease with the pharmacologic chaperone Migalastat. N Engl J Med. 2016;375:545–555.

[110] Merlini G., Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. N Engl Med. 2003;349:583–596.
[111] Mohty D., Damy T., Cosnay P., et al. Cardiac amyloidosis : updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:528–540.
[112] Damy T., Costes B., Hagège A.A., et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016;37:1826–1834.
[113] Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R., et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med. 1997;336:466–473.
[114] Galat A., Guellich A., Bodez D., et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis : the chicken or the egg ?. Eur Heart J. 2016;37:3525–3531.
[115] Ternacle J., Bodez D., Guellich A., et al. Causes and consequences of longitudinal myocardial dysfunction assessed by 2D-strain echocardiography in patients with cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:126–138.
[116] Deux J.F., Damy T., Rahmouni A., et al. Noninvasive detection of cardiac involvement in patients with hereditary transthyretin associated amyloidosis using cardiac magnetic resonance imaging : a prospective study. Amyloid. 2014;21:246–255.
[117] Gillmore J.D., Maurer M.S., Falk R.H., et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404–2412.
[118] Galat A., Rosso J., Guellich A., et al. Usefulness of 99mTc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. Amyloid. 2015;22:210–220.
[119] Feng D., Edwards W.D., Oh J.K., et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation. 2007;116:2420–2426.
[120] Kremastinos D.T., Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. Circulation. 2011;124:2253–2263.
[121] Pereira N.L., Grogan M., Dec G.W. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies : Part 2 of a 2-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1149–1166.
[122] Cohen A., Belmatoug N. Cœur et médecine interne. Paris: Estem; 1915–1940. 2002;II.
[123] Aronow W.S. Management of cardiac hemochromatosis. Arch Med Sci AMS. 2018;14:560–568.
[124] Kremastinos D.T., Tsiapras D.P., Tsetsos G.A., Rentoukas E.I., Vretou H.P., Toutouzas P.K. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. Circulation. 1993;88:1127–1135.
[125] Kirk P., Roughton M., Porter J.B., Walker J.M., Tanner M.A., Patel J., et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation. 2009;120:1961–1968.
[126] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010;53:3–22.
[127] Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V., Powell L.W., Tavill A.S. Diagnosis and management of hemochromatosis : 2011 Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatol Baltim Md. 2011;54:328–343.
[128] HAS. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). In: Consensus formalise. 2005 juillet.
[129] Wongjaikam S., Kumfu S., Chattipakorn S.C., Fucharoen S., Chattipakorn N. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy. Eur J Pharmacol. 2015;765:86–93.
[130] Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29:270–276.

[131] Arbustini E., Narula N., Dec G.W., et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy : endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:2046–2072.
[132] Pereira N.L., Grogan M., Dec G.W. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies : Part 1 of a 2-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 13;71(10):1130-1148.
[133] Ammash N.M., Seward J.B., Bailey K.R., Edwards W.D., Tajik A.J. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. Circulation. 2000;101:2490–2496.
[134] Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J. Genetics of restrictive cardiomyopathy. Heart Fail Clin. 2010;6:179–186.
[135] Gallego-Delgado M., Delgado J.F., Brossa-Loidi V., et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67:3021–3023.
[136] Burke M.A., Cook S.A., Seidman J.G., Seidman C.E. Clinical and mechanistic insights Into the genetics of cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2871–2886.
[137] Charron P., Arad M., Arbustini E., et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies : a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2010;31:2715–2726.
[138] Garcia M.J. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy ?. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2061–2076.
[139] Habib G., Bucciarelli-Ducci C., Caforio A.L.P., et al. EACVI Scientific Documents Committee, Indian Academy of Echocardiography. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies : An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1090–1121.
[140] Welch T.D., Ling L.H., Espinosa R.E., et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis : Mayo Clinic criteria. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:526–534.
[141] Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease : a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28:3076–3093.
[142] Bourre-Tessier J., Clarke A.E., Huynh T., et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:1031–1037.
[143] Capone C., Buyon J.P., Friedman D.M., Frishman W.H. Cardiac manifestations of neonatal lupus : a review of autoantibody-associated congenital heart block and its impact in an adult population. Cardiol Rev. 2012;20:72–76.
[144] HAS. Lupus systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. janvier 2017.
[145] Ferri C., Valentini G., Cozzi F., et al. Systemic sclerosis : demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore). 2002;81:139–153.
[146] Elhai M., Meune C., Boubaya M., et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1897–1905.
[147] HAS. Sclérodermie systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017.
[148] Comarmond C., Cacoub P. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases. Autoimmun Rev. 2017;16:811–816.
[149] Newburger J.W., Takahashi M., Burns J.C. Kawasaki Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1738–1749.
[150] Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M., et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : clinical characteristics and long-term followup of the 383

patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum. 2013;65:270–281.
[151] HAS. Vascularites nécrosantes systémiques. Protocole national de diagnostic et de soins. novembre 2007.
[152] Yang S., Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Curr Probl Cancer. 2018;42:42 32.
[153] Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., Atkins M.B., Brassil K.J., Caterino J.M., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36:1714–1768.
[154] Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G., et al. Right ventricular dysplasia : a report of 24 adult cases. Circulation. 1982;65:384–398.
[155] Corrado D., Basso C., Thiene G., et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1512–1520.
[156] Gandjbakhch E., Redheuil A., Pousset F., Charron P., Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia. J Am Coll Cardiol. 2018;72:784–804.
[157] Fressart V., Duthoit G., Donal E., et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy : spectrum of mutations and clinical impact in practice. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol. Eur Soc Cardiol. 2010;12:861–868.
[158] Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010;31:806–814.
[159] Denis A., Sacher F., Derval N., et al. Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:590–597.
[160] Quarta G., Muir A., Pantazis A., Syrris P., et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : impact of genetics and revised task force criteria. Circulation. 2011;123:2701–2709.
[161] Corrado D., Zorzi A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sports activity. Eur Heart J. 2015;36:1708–1710.
[162] Corrado D., Wichter T., Link M.S., et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia : An International Task Force Consensus Statement. Circulation. 2015;132:441–453.
[163] Hulot J.S., Jouven X., Empana J.-P., Frank R., Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation. 2004;110:1879–1884.
[164] Habib G., Charron P., Eicher J.C., et al. Working Groups 'Heart Failure and Cardiomyopathies' and 'Echocardiography' of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in adults : clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. Eur J Heart Fail. 2011;13:177–185.
[165] Jenni R., Oechslin E., Schneider J., et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction : a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001;86:666–671.
[166] Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., et al. Left ventricular non-compaction : insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46:101–105.

[167] Jacquier A., Thuny F., Jop B., et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur Heart J. 2010;31:1098–1104.
[168] Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the European Society Of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008;29:270–276.
[169] Pilgrim T.M., Wyss T.R. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome : A systematic review. Int J Cardiol. 2008;124:283–292.
[170] Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy) : a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2008;155:408–417.
[171] Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med. 2005;352:539–548.
[172] Mansencal N., Auvert B., N'Guetta R., et al. Prospective assessment of incidence of Tako-Tsubo cardiomyopathy in a very large urban agglomeration. Int J Cardiol. 2013;168:2791–2795.
[173] Ghadri J.R., Sarcon A., Diekmann J., et al. Happy heart syndrome : role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. Eur Heart J. 2016;37:2823–2829.
[174] Pelliccia F., Kaski J.C., Crea F., Camici P.G. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. Circulation. 2017;135:2426–2441.
[175] Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P., et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. JAMA. 2011;306:277–286.
[176] Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373:929–938.
[177] Bimie D.H., Nery P.B., Ha A.C., Beanlands R.S.B. Cardiac Sarcoidosis. JACC. 2016;68:411–421.
[178] Slart R., Glaudemans A., Lancellotti P., et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis : from the Cardiovascular and Inflammation and Infection Committees of the EANM, EACVI, and ASNC. Eur Heart J Cardiovascular Imaging. 2017;18:1073–1089.
[179] Blankstein R., Osborne M., Naya M., et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessment of patients with suspected cardiac sarcoidosis. JACC. 2014;63:329–336.
[180] Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841–842.
[181] Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis : a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34:2636–2648 48a-48d.
[182] Pollack A., Kontorovich A.R., Fuster V., Dec G.W. Viral myocarditis – diagnosis, treatment options, and current controversies. Nat Rev Cardiol. 2015;12:670–680.
[183] Grun S., Schumm J., Greulich S., et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis : predictors of mortality and incomplete recovery. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1604–1615.
[184] Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'Armellina E., et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR : comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:1048–1058.
[185] Mendes L.A., Dec G.W., Picard M.H., Palacios I.F., Newell J., Davidoff R. Right ventricular dysfunction : an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. Am Heart J. 1994;128:301–307.

[186] Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis : A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1475–1487.
[187] Bozkurt B., Colvin M., Cook J., et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies : A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e579–e646.
[188] Kuhl U., Lassner D., von Schlippenbach J., Poller W., Schultheiss H.P. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1295–1296.
[189] Schultheiss H.P., Piper C., Sowade O., et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial : Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. Clin Res Cardiol. 2016;105:763–773.
[190] Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy : the TIMIC study. Eur Heart J. 2009;30:1995–2002.
[191] Charron P., Arbustini E., Arad M., et al. Genetic counselling and testing in Cardiomyopathies : A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2010;31:2715–2726.
[192] Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies : this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011;8:1308–1339.
[193] Dadson K., Hauck L., Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. Clin Sci (Lond). 2017;131:1375–1392.
[194] Ho C.Y., Charron P., Richard P., et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies : state of the art. Cardiovasc Res. 2015;105:397–408.
[195] Walsh R., Thomson K.L., Ware J.S., et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. Genet Med. 2017;19:192–203.
[196] Mogensen J., van Tintelen J.P., Fokstuen S., et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions : a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. Eur Heart J. 2015;36:1367–1370.
[197] Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants : a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17:405–424.
[198] Adler Y., Charrin P., Imazio M., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015;36:2921–2964.
[199] Kytö V., Sipilä J., Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. Circulation. 2014;130:1601–1606.
[200] Imazio M., Gaita F., LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis : a systematic review. JAMA. 2015;314:1498–1506.
[201] Imazio M., Spodick D.H., Brucato A., et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation. 2010;121:916–928.
[202] LeWinter M.M. Acute pericarditis. N Engl J Med. 2014;371:2410–2416.
[203] Gouriet F., Levy P.Y., Casalta J.P., et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. Am J Med. 2015;128:784.e1 784.

[204] Imazio M., Cecchi E., Demichelis B., et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation. 2007;115:2739–2744.
[205] De Pelliccia A., Corrado D., Bjørnstad H.H., et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:876–885.
[206] Horneffer P.J., Miller R.H., Pearson T.A., et al. The effective treatment of postpericardiotomy syndrome after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990;100:292–296.
[207] Scardapane A., Brucato A., Chiarelli F., Breda L. Efficacy of interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. Pediatr Cardiol. 2013;34:1989–1991.
[208] Lotrionte M., Biondi-Zoccai G., Imazio M., et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. Am Heart J. 2010;160:662–670.
[209] Imazio M., Belli R., Brucato A., et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2). Lancet. 2014;383:2232–2237.
[210] Imazio M., Brucato A., Spodick D.H., Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined de from previously published reports. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014;15:835–839.
[211] Imazio M., Adler Y., Ristic A.D., Charron P. A new scoring system for the triage of cardiac tamponade. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13:237–238.
[212] Argulian E., Messerli F. Misconceptions and Facts about pericardial effusion and tamponade. Am J Med. 2013;126:858–861.
[213] Kearns M.J., Walley K.R. Tamponade. Hemodynamic and echocardiographic diagnosis. Chest. 2018;153:1266–1275.
[214] Bertog S.C., Thambidorai S.K., Parakh K., et al. Constrictive pericarditis : etiology and cause specific survival after pericardiectomy. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1445–1452.
[215] Ristić A.D., Imazio M., Adler Y., Anastasakis A., Badano L.P., Brucato A., et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2014;35:2279–2284.
[216] Spodic D.H. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med. 2003;349:684–690.
[217] Geske J.B., Anavekar N.S., Nishimura R.A., Oh J.K., Gersh B.J. Differentiation of Constriction and Restriction : Complex Cardiovascular Hemodynamics. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2329–2347.
[218] Ling L.H., Oh J.K., Tei C., et al. Pericardial thickness measured with transesophageal echocardiography : feasibility and potential clinical usefulness. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1317–1323.
[219] Welch T.D., Ling L.H., Espinosa R.E., et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis : Mayo Clinic criteria. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:526–534.
[220] Klein A.L., Abbara S., Agler D.A., et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease : endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:965 1012.e15.
[221] Ha J.W., Oh J.K., Ommen J.R., et al. Diagnostic value of mitral annular velocity for constrictive pericarditis in the absence of respiratory variation in mitral inflow velocity. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:1468–1471.
[222] Talreja D.R., Nishimura R.A., Oh J.K., et al. Constrictive pericarditis in the modern era : novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. J Am Coll Cardiol. 2008;51:315–319.

[223] Welch T.D. Constrictive pericarditis : diagnosis, management and clinical outcomes. Heart. 2018;104:725–731.
[224] Bogaert J., Francone M. Pericardial diseases : value of CT and MR imaging. Radiology. 2013;267:340–356.
[225] Pineda V., et al. Epipericardial fat necrosis : Radiologic diagnosis and follow-up. AJR. 2005;185:1234–1236.

[1] Avec la permission d'Oxford University Press.

CHAPITRE 9

Endocardite infectieuse

Coordination : Bernard Iung

PLAN DU CHAPITRE

- Épidémiologie
  - Épidémiologie globale de l'endocardite infectieuse
  - Présentation de l'endocardite infectieuse
  - Incidence selon la cardiopathie sous-jacente
  - Évolution de l'épidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
  - Diagnostic clinique
  - Présentation clinique
  - Interrogatoire
  - Examen clinique
- Bactériologie et biologie
  - État des lieux
  - Démarche diagnostique
  - Hémocultures
  - Sérologies
  - Exploitation du tissu valvulaire chez les patients opérés
- Échocardiographie
  - Quand pratiquer une échocardiographie ?
  - Signes échocardiographiques
  - Limitations
  - Valeur pronostique
  - Suivi de l’endocardite infectieuse
- Autres examens d’imagerie
  - Tomographie par émission de positons
  - Scintigraphie aux leucocytes marqués
  - Scanner cardiaque
  - Choix de la modalité d’imagerie
  - Perspectives
- Critères diagnostiques et leur valeur
  - Critères cliniques
  - Critères micro/biologiques
  - Critères histopathologiques

- Critères d’imagerie
- Critères de Duke

Complications cardiaques et extracardiaques et leur impact pronostique
- Complications cardiaques
- Complications extracardiaques
- Pronostic

Formes cliniques
- Endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire
- Fréquence
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement

Endocardites infectieuses du cœur droit
- Fréquence
- Microbiologie
- Diagnostic et complications
- Traitement : antibiothérapie

Endocardites infectieuses sur sonde intracardiaque
- Physiopathologie
- Microbiologie
- Diagnostic
- Prise en charge thérapeutique

Traitement
- Antibiothérapie
- Durée de traitement
- Actualisation de la place de certains antibiotiques dans le traitement des endocardites infectieuses
- Antibiothérapie probabiliste, avant documentation microbiologique
- Principaux schémas d'antibiothérapie dans les endocardites infectieuses documentées microbiologiquement
- Traitement chirurgical
- Méthodes
- Indications

Prévention
- Estimation du risque d’endocardite et cardiopathies à risque
- Responsabilité des gestes dentaires dans la genèse de l’endocardite infectieuse
- Gestes à risque de bactériémie, prophylaxie
- Foyers infectieux bucco-dentaires et hygiène orale
- Correction des cardiopathies prédisposantes
- Recommandations actuelles et modalités d’administration de l’antibioprophylaxie
- Lutte contre les portes d’entrée
- Prévention des endocardites liées aux soins
- Stimulateurs et défibrillateurs cardiaques
- Remplacement et plastie valvulaires
- Présence de prothèses valvulaires
- Piercing, tatouage

Conclusion

L'endocardite infectieuse (EI), constamment mortelle avant l'ère des antibiotiques, demeure une pathologie grevée d'une morbimortalité élevée, non seulement durant la période hospitalière, mais aussi à distance. Malgré les progrès dans les méthodes et les classifications diagnostiques, l'optimisation de l'antibiothérapie et le recours à la chirurgie valvulaire, la mortalité hospitalière demeure autour de 20 % et n'a pas diminué pas au cours du temps. La gravité de l'EI justifie des efforts visant à un diagnostic plus précoce, un traitement médical et chirurgical adapté et enfin une prévention rigoureuse, dont les modalités ont évolué.

Ce chapitre est une revue des données recentes concernant l'epidemiologie, le diagnostic, le traitement et la prévention de l'EI, en particulier en ce qui concerne les innovations et les modifications intervenues dans les recommandations.

Épidémiologie

Bernard Iung

L'épidémiologie de l'EI est désormais mieux connue grâce à des études en population générale permettant des estimations d'incidence non biaisées. Le risque associé aux différentes cardiopathies est mieux précisé, de même que les évolutions de la présentation de l'EI.

Épidémiologie globale de l'endocardite infectieuse

L'enquête épidémiologique française a été menée en 1991, 1999 et 2008 selon la même méthodologie comportant une validation de chaque cas. En 2008, l'incidence annuelle estimée à partir du tiers de la population française adulte était de 34 cas d'EI certaines par million d'habitants [1]. Une estimation récente effectuée en Angleterre entre 2000 et 2015 rapportait une incidence annuelle très proche de 36 cas par million d'habitants [2]. Dans les deux études, l'incidence augmentait avec l'âge, avec un maximum entre 70 et 80 ans, avec une franche prédominance masculine. Des estimations concordantes ont été rapportées en Italie, en Australie et aux États-Unis avec des incidences annuelles entre 30 et 90 cas par million d'habitants [3, 4]. La mortalité hospitalière de l'EI est rapportée entre 14 et 23 % dans les études en population générale [1, 3].

Présentation de l'endocardite infectieuse

Les patients atteints d'EI ont un âge moyen entre 60 et 70 ans, avec comme conséquence la fréquence des comorbidités, présentes chez la moitié des patients [1, 2]. Les EI sur prothèse représentent 13 à 21 % des cas [1-3]. Dans l'enquête française, 21 % des EI survenaient sur des prothèses valvulaires et 13 % sur des dispositifs électroniques implantables (DEI) ; 6,4 % des patients avaient un antécédent d'EI [1].

Le staphylocoque est désormais le micro-organisme le plus souvent à l'origine des EI [1, 3, 4]. Dans l'enquête française, 36 % des cas d'EI étaient dus à un staphylocoque (26 % à un staphylocoque doré), 19 % à un streptocoque bucco-dentaire, 12 % à un streptocoque d'origine digestive et 11 % à un entérocoque [1].

Malgré le manque de données épidémiologiques spécifiques de l'EI dans les pays en voie développement, il existe des différences de présentation avec les pays occidentaux. L'EI atteint surtout des adultes jeunes, ce qui correspond aux caractéristiques des valvulopathies rhumatismales. Le streptocoque est le micro-organisme le plus souvent responsable dans les pays en voie de développement [5].

Incidence selon la cardiopathie sous-jacente

Des analyses de l'incidence de l'EI par sous-groupes ont été effectuées à partir de bases de données administratives nationales en Angleterre et au Danemark (tableau 9.1) [2, 6, 7]. Malgré certaines différences d'origine méthodologique, ces études confirment l'incidence nettement accrue de l'EI parmi les cardiopathies considérées à haut risque. L'antécédent d'EI confère un risque particulièrement élevé.

L'augmentation du risque par rapport à une population sans cardiopathie était nettement plus élevée dans l'étude anglaise que dans l'étude danoise, mais la définition des témoins différait : ils étaient représentés par la population générale dans l'étude anglaise alors qu'ils étaient appariés sur l'âge et le sexe dans l'étude danoise. Les EI survenant sur un DEI s'associent à une localisation infectieuse tricuspide dans environ un tiers des cas et le risque d'EI augmente avec le nombre de procédures antérieures, le nombre de sondes et la présence d'un défibrillateur [6].

Tableau 9.1

Incidence de l'endocardite infectieuse (en cas par million et par an) selon le type de cardiopathie préexistante dans deux études en population générale.

	Thornhill et al. [2]		Østergaard et al. [6, 7]	
	Incidence	*Odds ratio* [1] [IC 95 %]	Incidence	*Hazard ratio* [2] [IC 95 %]
Haut risque				
Antécédent d'endocardite	14 359	265,5 [244,2-288,2]	16 100	65,4 [43,1–99,1]
Remplacement valvulaire	4 637	70,1 [65,8-74,7]	6 000	19,1 [15,0–24,4]
Plastie valvulaire avec matériel prothétique	4 710	76,7 [68,3-85,8]	–	–
Risque intermédiaire				
Valvulopathies	2 798		1 560	8,7 [6,4-12,0]
– rhumatismales	3 045	51,4 [47,9-55,0]	–	–
– non rhumatismales	2 732	41,5 [39,6-43,6]	–	–
– congénitales	2 383	66,4 [54,4-80,1]	–	–
Cardiomyopathies hypertrophiques	1 675	32,8 [23,3-44,6]	710	6,6 [2,3-18,6]
Stimulateurs/défibrillateurs				
	678	9,7 [9,0-10,6]	1 890	6,6 [4,4-10,0]

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

1. Comparativement à la population générale du Royaume-Uni.

2. Comparativement à des témoins sans cardiopathie, appariés pour l'âge et le sexe.

L'incidence de l'EI chez les adultes atteints d'une cardiopathie congénitale a été estimée à 1 333 cas par million et par an [8]. Le risque des cardiopathies cyanogènes non corrigées semble plus proche des cardiopathies à risque intermédiaire, alors que le risque d'EI est plus élevé en présence de shunts palliatifs ou de tubes prothétiques [2, 8].

Évolution de l'épidémiologie

Entre les années 1960 et 2000, l'âge moyen des patients a augmenté de plus de 10 ans et la proportion des EI sur prothèses s'est accrue [9]. Ces modifications correspondent à l'épidémiologie générale des valvulopathies, caractérisée par la prédominance des valvulopathies dégénératives dont la prévalence augmente avec l'âge [3].

Le pourcentage des EI à staphylocoque doré a augmenté au détriment des EI à streptocoque. L'accroissement de fréquence des EI à staphylocoque doré est surtout rapporté à celui des EI liées aux soins, dont le pronostic est nettement plus péjoratif que celui des EI d'origine communautaire [4].

Les 3 enquêtes épidémiologiques françaises réalisées en 1991, 1999 et de 2008 ont également mis en évidence une augmentation de l'âge, de la fréquence des EI sur prothèse et de celles dues au staphylocoque [10]. Il n'était pas observé de diminution significative de la mortalité hospitalière, ce qui peut être rapporté au profil de risque plus élevé des patients (âge, EI à staphylocoque).

De nombreuses études ont évalué l'évolution de l'incidence de l'EI au cours des dernières décennies afin d'évaluer l'impact de la restriction des indications de l'antibioprophylaxie [11]. La plupart de ces études reposent sur l'analyse de bases de données administratives et conduisent parfois à des conclusions discordantes, ce qui peut être notamment rapporté à une prise en compte insuffisante des facteurs de confusion.

Physiopathologie

Claire Bouleti

L'endothélium valvulaire normal est résistant à l'infection par d'éventuels micro-organismes circulants. En revanche, la survenue d'une bactériémie sur un endothélium valvulaire lésé déclenche des interactions complexes entre le micro-organisme, l'endothélium valvulaire et les réactions immunologiques de défense de l'hôte [12]. Les lésions de l'endothélium valvulaire secondaires à une valvulopathie native ou la présence d'un matériel prothétique exposent la matrice extracellulaire sous-endothéliale thrombogène, provoquant une agrégation plaquettaire rapidement suivie d'une colonisation du thrombus par les micro-organismes circulants. Les propriétés d'adhésion des micro-organismes jouent un rôle important dans cette phase initiale, ce qui est une des raisons contribuant à la prédominance des germes *cocci* Gram positifs dans l'EI [13]. La colonisation bactérienne attire et active les monocytes circulants qui sécrètent des cytokines et du facteur tissulaire. Les micro-organismes circulants adhèrent également aux cellules endothéliales qu'ils vont infecter. La prolifération des micro-organismes peut s'associer à la formation d'un biofilm qui est un agrégat bactérien stabilisé par des protéines et des mucopolysaccharides. Le biofilm participe à la résistance des bactéries aux défenses immunitaires et aux antibiotiques, en particulier en cas d'infection sur matériel étranger. Des modèles animaux ont montré que des bactériémies de fable inoculum, mais répétitives, étaient susceptibles de coloniser des tissus valvulaires lésés et de causer une EI presque aussi souvent qu'un inoculum bref mais intense [14]. Le territoire valvulaire infecté est ensuite envahi par les polynucléaires neutrophiles. La rapidité et l'intensité des mécanismes dépendent de la virulence des micro-organismes, particulièrement marquée lors des infections à staphylocoque doré. Ces interactions initient les mécanismes à l'origine des principales conséquences de l'EI [12, 13] :

- les cytokines activent la coagulation et favorisent la croissance de la végétation, qui peut contenir des concentrations élevées de bactéries difficilement accessibles aux réactions immunitaires et aux antibiotiques ;
- l'activation des cellules inflammatoires et les protéases libérées par les micro-organismes dégradent la matrice extracellulaire, provoquant des perforations ou déchirures valvulaires ou des lésions périvalvulaires (abcès) ;
- la stimulation du système immunitaire peut entraîner la formation de complexes immuns circulants à l'origine de lésions auto-immunes, en particulier dans les EI subaiguës.

Les végétations sont localisées sur le versant d'amont des feuillets valvulaires ou des shunts, correspondant aux zones de basse pression en présence d'un flux valvulaire turbulent. Le risque embolique clinique augmente lorsque la longueur de la végétation excède 10 mm mais il existe en fait une relation continue entre le volume des végétations et l'étendue des lésions ischémiques correspondantes. Ainsi, les lésions ischémiques de petite taille détectées par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale sont associées à des végétations de taille supérieure à 4 mm [15]. L'embolisation de végétations du cœur gauche est à l'origine de lésions ischémiques évoluant vers l'infarctus, le plus souvent cérébrales, plus rarement d'infections secondaires. L'embolisation de végétations du cœur droit est à l'origine de pneumonies ou d'abcès pulmonaires.

Les mutilations valvulaires sont la cause de régurgitations aiguës causant une surcharge de volume brutale dans un ventricule gauche non dilaté. Contrairement aux régurgitations chroniques, les régurgitations aiguës entraînent une augmentation précoce et marquée de la pression télédiastolique ventriculaire gauche [16]. De plus, l'absence de dilatation ventriculaire gauche ne permet pas l'augmentation du volume d'éjection systolique susceptible de compenser le volume régurgitant.

Les destructions périvalvulaires se traduisent par des abcès ou des fistules. Les abcès peuvent être l'origine de régurgitations lorsqu'ils sont fistulisés dans les cavités cardiaques adjacentes. Les abcès sont plus

fréquents en présence d'une prothèse valvulaire ou lorsque l'EI est causée par des germes virulents, comme le staphylocoque doré.

Les lésions vasculaires les plus fréquentes sont les embolies secondaires à la migration des végétations. Les complications hémorragiques, en particulier cérébrales, peuvent résulter de la transformation hémorragique d'une lésion initialement ischémique ou d'un saignement primaire, notamment par rupture d'un anévrisme mycotique. Les anévrismes mycotiques sont la conséquence d'embolies septiques dans la paroi vasculaire ou les vasa vasorum [17]. Ils pourraient également être favorisés par une vascularite immunologique.

Les phénomènes d'auto-immunité sont à l'origine de lésions cutanées comme les nodosités d'Osler et de glomérulonéphrites. Ils ont également des conséquences biologiques comme la positivité du facteur rhumatoïde ou la présence d'anticorps antineutrophiles cytoplasmiques [18].

L'infection systémique peut causer un choc septique dans les formes les plus graves. Le choc septique est notamment associé à une EI à staphylocoque doré, un diabète, la présence de végétations volumineuses et des signes d'infection persistante [19].

Diagnostic

Diagnostic clinique

Gilbert Habib

Malgré des progrès considérables dans les domaines de la bactériologie et de l'échocardiographie, le diagnostic d'EI reste difficile et fréquemment retardé [20]. Cette apparente contradiction peut être expliquée par sa survenue chez des patients plus âgés [10], chez qui la présentation clinique est fréquemment trompeuse, chez des patients porteurs de matériel intracardiaque, chez qui le diagnostic est plus difficile et volontiers tardif, ou encore en raison de l'émergence de nouveaux micro-organismes [21-23]. Ce retard au diagnostic est d'autant plus regrettable qu'il conditionne l'importance des lésions valvulaires et périvalvulaires, et donc le pronostic du patient atteint d'EI.

Présentation clinique

Le diagnostic d'EI doit être évoqué devant des signes d'appel très variés, des localisations secondaires qui peuvent être au premier plan, ou des complications révélatrices. L'intensité des symptômes et leur évolution dans le temps sont très variables, allant des formes aiguës septicémiques, d'évolution brutale sur quelques jours, à des formes très lentes, évoluant sur plusieurs semaines ou mois. Devant la grande diversité clinique de l'EI, de nombreuses situations doivent faire évoquer ce diagnostic et imposent des hémocultures et un dépistage échocardiographique (encadré 9.1).

Encadré 9.1

Situations cliniques devant lesquelles le diagnostic d'endocardite infectieuse doit être évoqué

- Syndrome fébrile associé à :
  - une modification auscultatoire (souffle apparu ou modifié)
  - la présence d'une cardiopathie à risque (prothèse valvulaire, valvulopathie)
  - la présence d'un matériel de perfusion, pacemaker, défibrillateur
  - un accident embolique, notamment cérébral
  - une septicémie inexpliquée
  - un trouble conductif
  - une insuffisance cardiaque
  - des manifestations cutanées évocatrices (faux panaris, purpura)
  - une altération de l'état général
  - des situations à risque de bactériémie (soins dentaires)

– un terrain à risque (antécédents d'endocardite, toxicomanie, VIH, dialyse, traitements immunosuppresseurs)
– des manifestations ostéoarticulaires (spondylodiscite)

- Fièvre isolée prolongée inexpliquée
- Embolie périphérique ou pulmonaire
- Dysfonction isolée de prothèse valvulaire, hémolyse
- Extériorisation de pacemaker

Interrogatoire

Il a plusieurs objectifs : caractériser le syndrome fébrile, son ancienneté, l'évolution dans la journée et la semaine de la fièvre, l'existence de symptômes associés. Il doit s'enquérir de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente et de la présence de matériel intracardiaque ou intravasculaire (DEI, prothèse valvulaire, cathéter de perfusion), rechercher une éventuelle porte d'entrée (lésions cutanées, piercing, intervention chirurgicale récente, coloscopie), l'existence de soins dentaires précédant le syndrome fébrile, des antécédents d'EI, de néoplasie, d'immunodépression, de toxicomanie, d'infection par le VIH, ainsi que la prise récente d'antibiotiques.

Examen clinique

Syndrome fébrile

La fièvre est le symptôme majeur et elle est pratiquement toujours présente [23-27]. Elle peut revêtir diverses formes, allant des clochers thermiques avec frissons dans les formes aiguës à une fébricule prolongée pendant plusieurs semaines dans les formes chroniques. La fièvre peut être absente ou minime chez le sujet âgé, lors d'EI à germes peu virulents ou après antibiothérapie [26], ou au contraire au premier plan, responsable de tableaux septiques parfois sévères (hyperthermie sévère, choc septique), en particulier dans les formes nosocomiales, les EI à germes très virulents et les EI précoces sur prothèses valvulaires. La splénomégalie est présente dans 20 à 40 % des cas et peut être douloureuse en cas d'embolie splénique ou d'infarctus splénique.

Quelles que soient les caractéristiques du syndrome fébrile, toute fièvre chez un patient porteur d'un souffle cardiaque ou d'une cardiopathie à risque doit faire évoquer le diagnostic d'EI et pratiquer des hémocultures et une échocardiographie.

Signes cardiaques

L'apparition ou la modification d'un souffle cardiaque constitue le second signe clinique majeur de l'EI, surtout s'il s'agit d'un souffle de régurgitation. L'association d'un souffle et d'un syndrome fébrile garde une valeur majeure pour le diagnostic d'EI. Les souffles les plus fréquents sont ceux d'insuffisance mitrale et d'insuffisance aortique. La présence d'un souffle est plus rare dans les EI du cœur droit et d'interprétation plus délicate chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. La présence d'un souffle impose d'emblée la recherche de critères de sévérité comme l'existence de signes d'insuffisance cardiaque ou l'élargissement de la pression artérielle différentielle dans l'insuffisance aortique.

Signes extra-cardiaques

Ils sont très fréquents dans l'EI et traduisent à la fois le caractère systémique de l'EI et la fréquence de ses complications emboliques.

Manifestations cutanées

Elles sont très fréquentes, observées dans 47 % des cas de la série de von Reyn et al. [24], 28 % dans la série de Hasbun et al. [27]. Les signes cutanéomuqueux sont inconstants mais ont une grande valeur diagnostique (fig. 9.1) : les plus fréquents et les plus spécifiques sont les « faux panaris d'Osler », nodosités rougeâtres siégeant au niveau de la pulpe des doigts ou des orteils. Fugaces, elles ne sont parfois que suspectées par l'interrogatoire car elles sont douloureuses. Les placards érythémateux de Janeway et l'hippocratisme digital sont plus rares. Enfin, le purpura pétéchial est assez fréquent, mais très peu spécifique. Il peut être observé

au niveau oculaire (purpura conjonctival) où l'on peut également observer des hémorragies et exsudats (taches de Roth).



FIG. 9.1 Manifestations cutanées de l'endocardite infectieuse.
A. Faux panaris d'Osler (cardiomyopathie obstructive compliquée d'endocardite staphylococcique). B. Lésions purpuriques sévères (endocardite sur sonde de pacemaker). C. Hippocratisme digital (une endocardite streptococcique chronique).

Manifestations articulaires

Elles sont fréquentes : arthralgies ou lombalgies, myalgies, surtout chez le sujet âgé ; le diagnostic d'EI doit particulièrement être évoqué devant la présence d'une spondylodiscite.

Manifestations neurologiques

Elles constituent parfois le symptôme révélateur de l'EI et ont une valeur pronostique péjorative. Elles imposent un bilan exhaustif incluant scanner cérébral, IRM et, parfois, artériographie cérébrale.

Autres tableaux cliniques

Les manifestations cliniques de l'EI peuvent être particulièrement trompeuses dans les circonstances suivantes :

- en cas d'antibiothérapie inadaptée préalable, pouvant masquer le syndrome fébrile ;
- en cas de manifestation embolique révélatrice ;
- dans les EI du cœur droit au cours desquelles le souffle est souvent absent ;
- dans les EI sur prothèses valvulaires et sur sonde de pacemaker et de défibrillateur, qui sont probablement celles dont la présentation clinique est la plus trompeuse.

Il est donc capital de garder en mémoire l'extrême polymorphisme clinique de l'EI, le fait qu'aucun signe clinique n'est ni totalement sensible, ni totalement spécifique, et qu'il faut savoir penser à l'EI devant des tableaux cliniques très variés (*cf.* encadré 9.1). Dans tous les cas, des examens complémentaires sont indispensables pour étayer le diagnostic d'EI.

Bactériologie et biologie

Sarrah Boukthir, Matthieu Revest, Vincent Cattoir, Pierre Tattevin

État des lieux

Parmi les 497 cas d'EI certaines selon les critères de Duke [28], inclus dans l'étude portant sur un tiers de la population française en 2008, 451 (90,7 %) ont été documentés par hémocultures, 26 (5,2 %) n'ont pu être documentés, et 20 (4,1 %) l'ont été par amplification génique (PCR : *Polymerase Chain Reaction*) à partir de tissus valvulaires et/ou de sang (n = 8), par culture de valve (n = 5), de sondes intracardiaques (DEI : n = 3), de liquide articulaire (n = 2), de sérologie (n = 1), ou de sérologie associée à la PCR sur tissu valvulaire (n = 1) [1]. Cette faible proportion d'EI qui restent non documentées (environ 5 %) représente un

net progrès par rapport aux études plus anciennes, et s'explique par un meilleur accès à du tissu valvulaire et l'amélioration des techniques diagnostiques, y compris en cas d'antibiothérapie préalable. En effet, la biologie moléculaire (notamment la PCR) permet d'identifier des pathogènes même en faible quantité et non viables. À l'inverse, dans certains pays, lorsque la prise d'antibiotiques précède le prélèvement des hémocultures dans la majorité des cas, les EI restent le plus souvent non documentées [29].

La place des biomarqueurs dans le diagnostic des EI reste mal précisée, en dehors de l'intérêt pronostique de la C-réactive protéine (CRP) à J7 du début de traitement (*odds ratio* d'échec = 10,3 si > 122 mg/L, correspondant au dernier tertile [30]). De fait, ce texte sur le diagnostic biologique est limité à la microbiologie.

Démarche diagnostique

Le diagnostic étiologique des EI repose sur une démarche clinicobiologique rigoureuse, comportant la recherche de porte(s) d'entrée (dentaire, cutanée, urinaire, digestive), et de localisations secondaires infectieuses qui peuvent permettre des diagnostics rapides et peu invasifs (examen cytobactériologique des urines, ponction articulaire). Le terrain est également à préciser, notamment pour évoquer les endocardites fongiques (usagers de drogues intraveineuses, immunodépression, etc.) et les zoonoses (*Bartonella* spp. et *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q).

Hémocultures

Dans ce domaine, les pratiques ont été simplifiées au cours des 2 dernières décennies :

- il n'y a quasiment plus d'indication d'ensemencement de flacons spécifiques ;
- aucun réensemencement systématique n'est recommandé en cours de culture ;
- les indications de prolongation de l'incubation des flacons ne sont posées qu'au-delà de la 48e heure, si les cultures restent stériles. Cette simplification des pratiques, bien explicitée dans les recommandations européennes, découle des constats suivants :
  - les performances des systèmes automatisés à détection continue utilisés en routine actuellement permettent d'isoler la grande majorité des pathogènes susceptibles de pousser (notamment *Candida* spp., *Gemella* spp., *Granulicatella* spp., *Abiotrophia* spp., anciennement appelés « streptocoques déficients », les bactéries du groupe HACEK) [31], tant que les volumes ensemencés respectent les recommandations du fournisseur (idéalement 10 mL par flacon) [32],
  - avec ces systèmes, l'incubation des flacons d'hémocultures au-delà de 5 jours n'a pas d'intérêt, même pour les bactéries à croissance lente (ex. groupe HACEK, *Brucella* spp.). Ainsi, une évaluation du système BacT/Alert (bioMérieux) avait montré que, sur 464 paires d'hémocultures ayant permis d'identifier un micro-organisme d'importance clinique, 458 (98,7 %) s'étaient positivées au cours des 5 premiers jours [33],
  - l'évaluation d'un protocole complexe d'ensemencement systématique des hémocultures sur de multiples milieux et pendant des durées prolongées a montré une très faible rentabilité de ces mesures additionnelles. Sur 215 patients suspects d'EI, un possible pathogène non obtenu par les cultures habituelles (système automatisé Bactec™ [Becton Dickinson], incubation de 5 jours), a été détecté dans 3 cas seulement : *Mycobacterium avium* (n = 2) et *Legionella* spp. (n = 1) [34]. De même, une enquête réalisée auprès de 11 centres experts aux États-Unis pratiquant les cultures prolongées systématiques en cas d'EI à hémocultures négatives avait montré que, avec une expérience cumulée de plus de 80 ans et plusieurs centaines de milliers de flacons ensemencés, les cultures prolongées n'avaient permis un diagnostic que dans 4 cas : *Histoplasma capsulatum*, *Streptococcus* du groupe *viridans*, *Cutibacterium* (anciennement *Propionibacterium*) *acnes* et *Cardiobacterium hominis* (JM Miller, ClinMicroNet 1999, données non publiées),
  - les principaux pathogènes responsables d'EI en France sont schématiquement les staphylocoques (35 % des cas), l'ensemble des streptocoques (35 %) et les entérocoques (10 %) [1]. Ces pathogènes sont presque toujours identifiés en moins de 48 heures. À titre d'exemple, la médiane de délai de positivité des

bactériémies à *S. aureus* est < 15 heures [35]. De fait, et compte tenu de la très faible valeur ajoutée des incubations au-delà de J5 [33], les recommandations européennes 2009 proposaient que les cliniciens ne demandent une incubation prolongée des flacons prélevés que dans les rares cas où les cultures restent négatives à 48-72 heures (fig. 9.2), et que le diagnostic d'EI reste évoqué [36]. Cette proposition a disparu des recommandations 2015 au profit d'investigations d'emblée plus complexes et coûteuses, sans réelle justification [20].

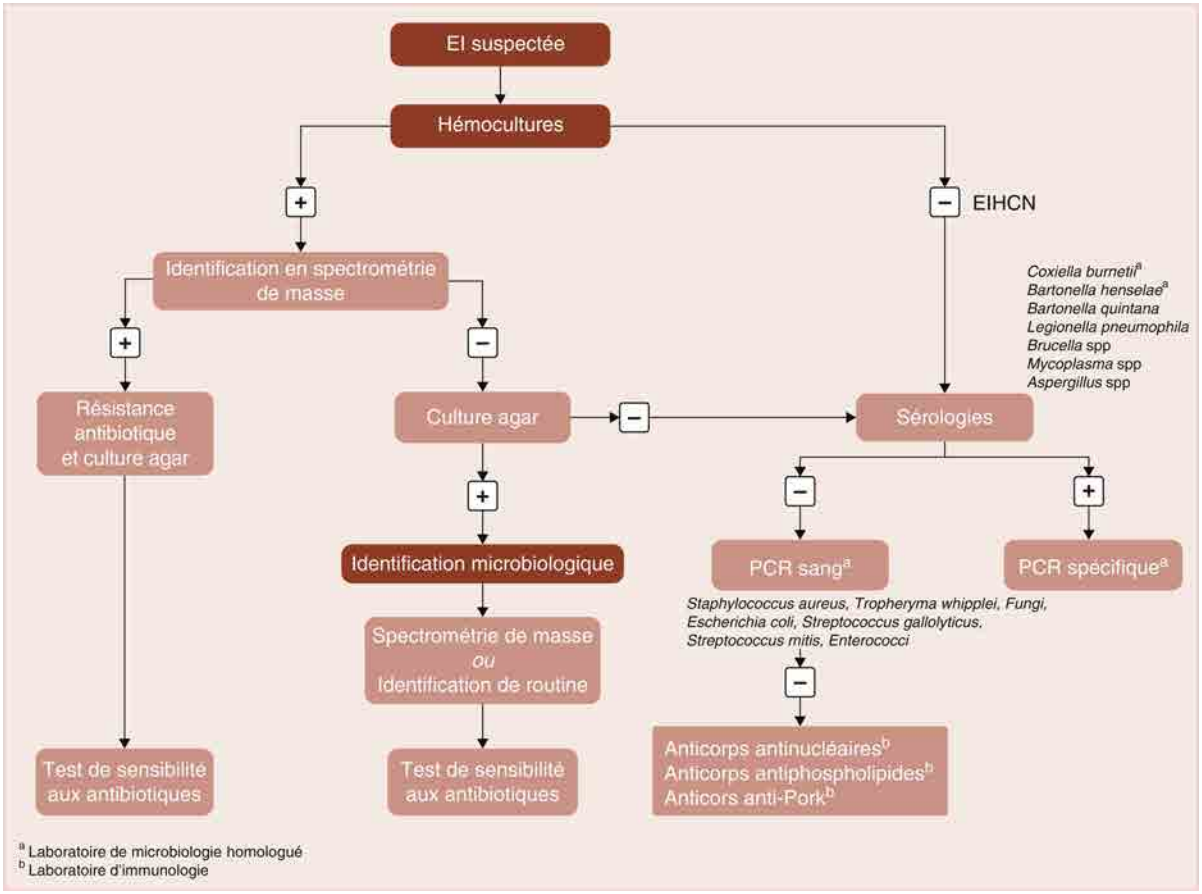


FIG. 9.2 Algorithme des investigations microbiologiques à réaliser devant une suspicion d'endocardite infectieuse : recommandations 2009 de la Société européenne de cardiologie [36[1]]. EI : endocardite infectieuse; EIHCN : endocardite infectieuse à hémocultures négatives ; PCR : *Polymerase Chain Reaction.*

Les critères microbiologiques majeurs pour le diagnostic d'EI sont détaillés plus loin dans le tableau 9.4 [23, 28].

Pour les endocardites fongiques, le diagnostic microbiologique peut être obtenu en répétant les hémocultures avec incubation prolongée, et/ou par des tests antigéniques sériques (galactomannane, mannane/anti-mannane et β-(1,3)-D-glucane) [37]. On retiendra néanmoins que l'incidence des endocardites fongiques est en nette diminution dans les pays où l'accès à du matériel d'injection à usage unique est proposé aux usagers, comme en France : 6 endocardites fongiques (toutes à *Candida* spp.) ont été documentées parmi les 497 cas inclus dans l'enquête 2008, soit 1,2 % du total [1]. Le tableau 9.2 résume les caractéristiques des principales causes d'EI à hémocultures négatives.

Tableau 9.2

Caractéristiques des principales causes d'endocardites à hémocultures négatives.

Étiologies	Caractéristiques	Diagnostic
Endocardites infectieuses avec hémocultures décapitées par une antibiothérapie préalable		
Staphylocoques (35 %) Streptocoques (35 %) Entérocoques (10 %)	Idem endocardites à hémocultures positives	Si patient opéré : – PCR ARNr 16S sur valve – Examen direct de valve après coloration Gram
Endocardites causées par des pathogènes de croissance fastidieuse		
Bactéries du groupe HACEK[1]	Porte d'entrée dentaire	– Prolongation d'incubation des hémocultures > J5 – PCR ARNr 16S sur valve si patient opéré
« Streptocoques » déficients[2]	Évolution torpide Valve native	– Prolongation d'incubation des hémocultures > J5 – PCR ARNr 16S sur valve si patient opéré
Candida spp.	Nécessité de facteurs prédisposants (drogues injectables, voie veineuse centrale prolongée, cancer)	– Prolongation d'incubation des hémocultures > J5 – Histologie + PCR sur valve si patient opéré – Tests antigènes sériques : galactomannane, mannane/anti-mannane, β-(1,3)-D-glucane
Authentiques endocardites infectieuses à hémocultures négatives		
Coxiella burnetii (fièvre Q)	Zoonose (ovins, caprins, bovins, etc.).	– PCR ARNr 16S ou spécifique *C. burnetii* sur valve – Sérologie (Ig phase I)
Bartonella sp.	Contage chats pour *B. henselae* (maladie des griffes du chat) Précarité pour *B. quintana* (agent fièvre des tranchées)	– PCR ARNr 16S ou PCR spécifique *Bartonella* spp. sur valve si patient opéré – Sérologies
Tropheryma whipplei	Homme, 60 ans, signes extra-cardiaques, évolution torpide	PCR ARNr16S ou PCR spécifique *T. whipplei* sur valve si patient opéré
Endocardites non infectieuses		
Endocardite de Behçet	Homme jeune, insuffisance aortique	Avis interniste
Endocardite lupique (de Libman-Sacks)	Épaississement/fibrose mitrale, manifestations immunologiques, syndrome antiphospholipides	Avis interniste
Endocardite marastique	Multiples petites végétations (3 mm), cœur gauche	Avis oncologue, recherche cancer primitif (sein, poumon, prostate, colon)

[1] *Haemophilus* spp. (à noter que *H. aphrophilus* est aujourd'hui *Aggregatibacter aphrophilus*), *Aggregatibacter* (ex-*Actinobacillus*) *actinomycetemcommitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

[2] *Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp., *Gemella* spp., *Aerococcus* spp.

À noter que l'identification au niveau de l'espèce bactérienne ou fongique est devenue très précise (et donc plus diversifiée) grâce à l'avènement de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. En effet, cette nouvelle technologie permet l'identification rapide et fiable d'environ 80 à 90 % des bactéries, y compris les espèces à croissance fastidieuse [38]. En revanche, celle-ci ne se substitue pas à la réalisation de l'antibiogramme.

Le bilan microbiologique initial peut se limiter à la prescription de 3 à 6 paires d'hémocultures avec un bon remplissage des flacons, avant toute antibiothérapie.

Sérologies

Historiquement, la liste des sérologies à réaliser en cas d'EI à hémocultures négatives comportait 6 sérologies : *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii* et *Bartonella* spp. Cette liste s'est allégée, par la suite, pour les raisons suivantes :

- deux séries majeures émanant du centre de référence des rickettsioses ont montré que seules les sérologies *Bartonella* spp. et *C. burnetii* ont un intérêt dans la grande majorité des cas : parmi les 348 suspicions d'EI à hémocultures négatives investiguées par ce centre entre 1983 et 2001, le diagnostic a été documenté par sérologie dans 268 cas (77 %), dont 266 à *C. burnetii* (n = 167) ou à *Bartonella* spp. (n = 99) [39]. Une seconde série de la même équipe, portant cette fois sur 745 suspicions d'EI à hémocultures négatives ayant bénéficié d'un panel de sérologies entre 2001 et 2009, retrouvait ce « monopole » des fièvres Q et des bartonelloses : parmi les 356 cas documentés par sérologie, 354 étaient positives à *C. burnetii* (n = 274) ou à *Bartonella* spp. (n = 80) [40]. Autrement dit, en se limitant aux sérologies *Bartonella* spp. et *C. burnetii*, seulement 4 diagnostics auraient été méconnus sur les 624 obtenus par sérologie dans ces travaux ;
- une revue des EI causées par des pathogènes à croissance fastidieuse montre que les EI à *Mycoplasma* spp. sont exceptionnelles (< 10 observations convaincantes publiées à ce jour, le plus souvent dues à *M. hominis*), tout comme les EI à *Legionella* spp. [41]. Par ailleurs, la plupart des EI supposées à *C. pneumoniae* sont probablement des réactions croisées avec les sérologies *Bartonella* spp. (aucun cas documenté avec identification directement sur du tissu valvulaire) ;
- enfin, la brucellose est considérée comme éradiquée en France depuis 2005. Ce diagnostic ne doit être évoqué qu'en cas de séjour en zone d'endémie, notamment dans le pourtour méditerranéen.

De fait, en 2018, les seules sérologies systématiquement recommandées en cas d'EI à hémocultures négatives sont les sérologies fièvre Q et bartonelloses [42]. La sérologie de brucellose peut être rajoutée en cas de facteur de risque (séjour en zone d'endémie, exposition professionnelle, consommation de produits laitiers non pasteurisés). Le tableau 9.3, qui liste les principales causes infectieuses identifiées au cours des EI à hémocultures négatives, montre :

- l'hétérogénéité de la rentabilité des enquêtes diagnostiques (20 à 80 % de cas non documentés, selon les séries) ;
- la place prépondérante prise par la fièvre Q et, à une moindre échelle, par les bartonelloses ;
- la place non négligeable prise par les 2 principales causes d'EI (staphylocoques et streptocoques), qu'il ne faut donc pas négliger parmi les causes d'EI à hémocultures négatives, cette situation correspondant en général à des patients ayant reçu une antibiothérapie avant les prélèvements d'hémocultures.

Tableau 9.3

Épidémiologie des endocardites à hémocultures négatives [43].
Les données sont présentées en pourcentage du total des cas investigués.

Pathogène	Royaume-Uni 1975-2000 n = 63	France 1983-2001 n = 348	France 1991 n = 88	Algérie 2000-2003 n = 62	France 2001-2009 n = 740
Bartonella spp.	9,5	28,4	0	22,6	12,4
Brucella spp.	0	0	0	1,6	0
Chlamydophila spp.	1,6	0	2,2	0	0
Corynebacterium spp.	0	0	1,1	1,6	0,5
Coxiella burnetii	12,7	48	7,9	3,2	37,0
Entérobactéries	0	0	0	0	0,5
Groupe HACEK	0	0	0	3,2	0,5
Staphylococcus spp.	11,1	0	3,4	6,4	2,0
Streptococcus spp.	6,3	0	1,1	3,2	4,4
Tropheryma whipplei	0	0,3	0	0	2,6
Autres bactéries	1,6	1,1	1,1	1,6	3,0
Endocardite fongique	6,3	0	0	1,6	1,0
Pas de documentation	50,8	22,1	82,9	54,8	36,5

HACEK : *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (ex-*Actinobacillus*) *actinomycetemcommitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Exploitation du tissu valvulaire chez les patients opérés

Le recours plus fréquent au remplacement valvulaire à la phase aiguë des EI et l'avènement des techniques de biologie moléculaire ont révolutionné le diagnostic des EI à hémocultures négatives : les techniques de PCR bactérienne universelle fondées sur la détection et le séquençage de l'ARN ribosomal 16S ont démontré leurs excellentes sensibilité et spécificité, tout comme les PCR ciblées sur les bactéries plus particulièrement rencontrées dans les EI à hémocultures négatives, comme *Bartonella* spp., *C. burnetii* et *Tropheryma whipplei* [43].

Par ailleurs, l'examen direct des valves après coloration de Gram et mise en culture peut apporter des informations importantes, non seulement pour l'identification du pathogène impliqué lorsque cette donnée n'était pas disponible en préopératoire, mais aussi sur sa viabilité au moment du remplacement valvulaire, qui va impacter sur la durée de traitement post-remplacement [36, 42]. À l'inverse, l'analyse histologique des valves peut confirmer le diagnostic d'EI mais sa valeur ajoutée n'a pas été prouvée en routine [44], même si certains diagnostics rares bénéficient d'une analyse fine du tissu valvulaire, comme dans la description *princeps* des EI sur bioprothèse de porc médiées par une allergie aux protéines porcines [45].

Échocardiographie

Gilbert Habib

À côté des hémocultures, l'échocardiographie apporte le second critère majeur pour le diagnostic d'EI. Elle occupe une place centrale dans l'EI, à la fois pour son rôle diagnostique, pour sa valeur pronostique, et pour sa place dans la décision thérapeutique et le suivi sous traitement spécifique (encadré 9.2).

Encadré 9.2

Place de l'échocardiographie dans l'endocardite infectieuse

- Pour le diagnostic, les échocardiographies transthoracique et transœsophagienne sont complémentaires pour la mise en évidence des critères majeurs d'endocardite infectieuse.
- Pour l'évaluation immédiate du pronostic et du risque d'embolie systémique, si le risque embolique est clairement lié à la présence, à la taille et à la mobilité de la végétation, la prédiction individuelle de ce risque reste difficile.
- Pour la détection précoce de ses complications et leur prise en charge thérapeutique.
- Pour sa surveillance sous traitement, conduisant fréquemment à un traitement chirurgical précoce.
- Pour la surveillance per et postopératoire de ces patients, particulièrement importante vu l'essor actuel de la chirurgie réparatrice dans l'endocardite infectieuse.

Quand pratiquer une échocardiographie ?

L'EI peut être suspectée devant un grand nombre de situations cliniques différentes : insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, fièvre isolée ou infection de loge de pacemaker par exemple [1]. Une échocardiographie doit être pratiquée dans toutes ces situations, ainsi qu'en cas de fièvre associée à un souffle cardiaque ou de bactériémie isolée, ou associée à un accident embolique inexpliqué. L'échocardiographie doit être pratiquée rapidement afin d'éviter un retard diagnostique potentiellement préjudiciable.

La figure 9.3 représente l'algorithme proposé par la Société européenne de cardiologie (ESC) pour la pratique de l'échocardiographie en cas d'EI suspectée [20]. L'échocardiographie transthoracique (ETT) doit être pratiquée en premier. Puis l'échocardiographie transœsophagienne (ETO) est pratiquée en cas d'ETT douteuse, de prothèse valvulaire ou autre matériel intracardiaque, mais également en cas d'ETT positive, en raison de sa meilleure sensibilité pour le diagnostic d'abcès périvalvulaire et de sa plus grande précision pour la mesure de la taille des végétations. La seule situation dans laquelle une ETO n'est pas nécessaire est celle où une ETT de bonne qualité est négative dans un contexte de probabilité *a priori* faible d'EI. L'échocardiographie tridimensionnelle fait aujourd'hui partie de l'évaluation courante de ces patients [46], permettant notamment de présenter les lésions valvulaires et périvalvulaires de façon « anatomique » au chirurgien.

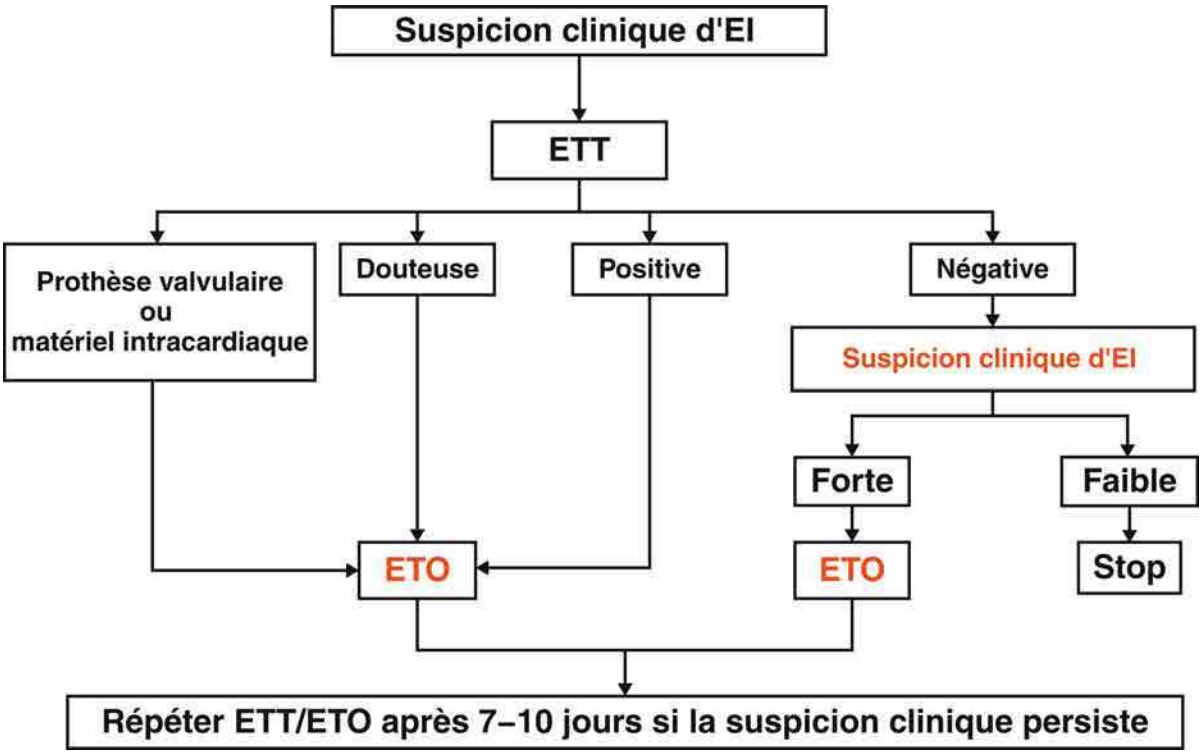


FIG. 9.3 Indications de l'échocardiographie dans le diagnostic et l'évaluation des endocardites infectieuses : recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie.
EI : endocardite infectieuse ; ETO : échocardiographie transœsophagienne ; ETT : échocardiographie transthoracique. D'après [20[2]].

Signes échocardiographiques

Trois aspects échocardiographiques sont évocateurs d'EI [23].

Végétation

C'est une masse dense, appendue à une structure valvulaire (le plus souvent le versant atrial des valves atrioventriculaires et le versant ventriculaire des valves semi-lunaires), dont la cinétique est indépendante de la structure à laquelle elle est appendue (fig. 9.4). Cependant, la végétation peut aussi se présenter comme une masse non oscillante et peut être localisée sur l'endocarde pariétal ou sur l'appareil sous-valvulaire. L'ETT a une sensibilité de l'ordre de 75 % pour le diagnostic de végétation. Néanmoins elle reste limitée pour mettre en évidence des végétations de très petite taille, et dans les situations générant une atténuation du signal ultrasonore (obésité, période postopératoire précoce, prothèses valvulaires). Dans ces situations, en cas d'ETT douteuse et chaque fois qu'un abcès est suspecté, l'ETT doit être complétée par un examen transœsophagien. La valeur diagnostique de l'ETO est supérieure à celle de l'ETT, avec une sensibilité de l'ordre de 90 % [46]. La spécificité de l'ETT et de l'ETO est de l'ordre de 90 %.

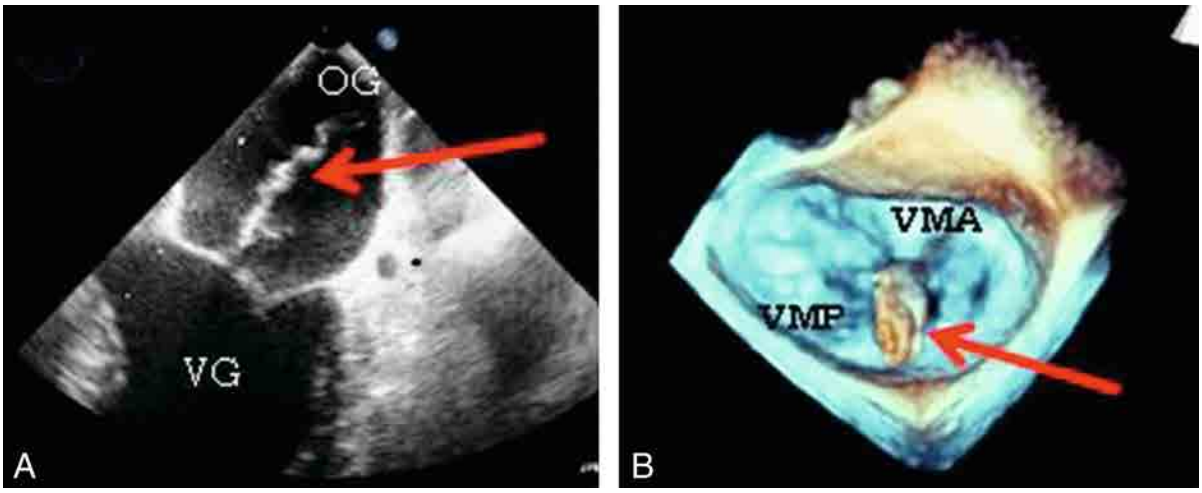


FIG. 9.4 Volumineuse végétation mitrale très mobile en échocardiographie transœsophagienne (ETO) (flèche).
A. ETO 2D. B. ETO 3D. OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; VMA : valve mitrale antérieure ; VMP : valve mitrale postérieure.

Abcès périvalvulaire

C'est le deuxième grand signe échocardiographique de l'EI. Le diagnostic en est facile dans les abcès de grande taille, qui se manifestent sous la forme d'une zone périvalvulaire vide d'échos, le plus souvent au niveau du manchon aortique (fig. 9.5). Il peut être beaucoup plus difficile, voire impossible dans les abcès débutants, marqués par un simple épaississement du manchon aortique, dans les abcès de petite taille, et dans les abcès sur prothèses valvulaires. De même, les abcès mitraux sont de diagnostic plus difficile que les abcès aortiques. L'apport de l'ETO est ici beaucoup plus important que pour le diagnostic de végétation : la sensibilité de l'ETT pour le diagnostic d'abcès est de l'ordre de 50 %, celle de l'ETO de 90 % [25, 47, 48], alors que la spécificité des 2 examens est de 90 %. L'ETO est également nettement supérieure à l'ETT pour le diagnostic des autres atteintes périvalvulaires, perforations et anévrismes de la grande valve mitrale, faux anévrismes et fistules.

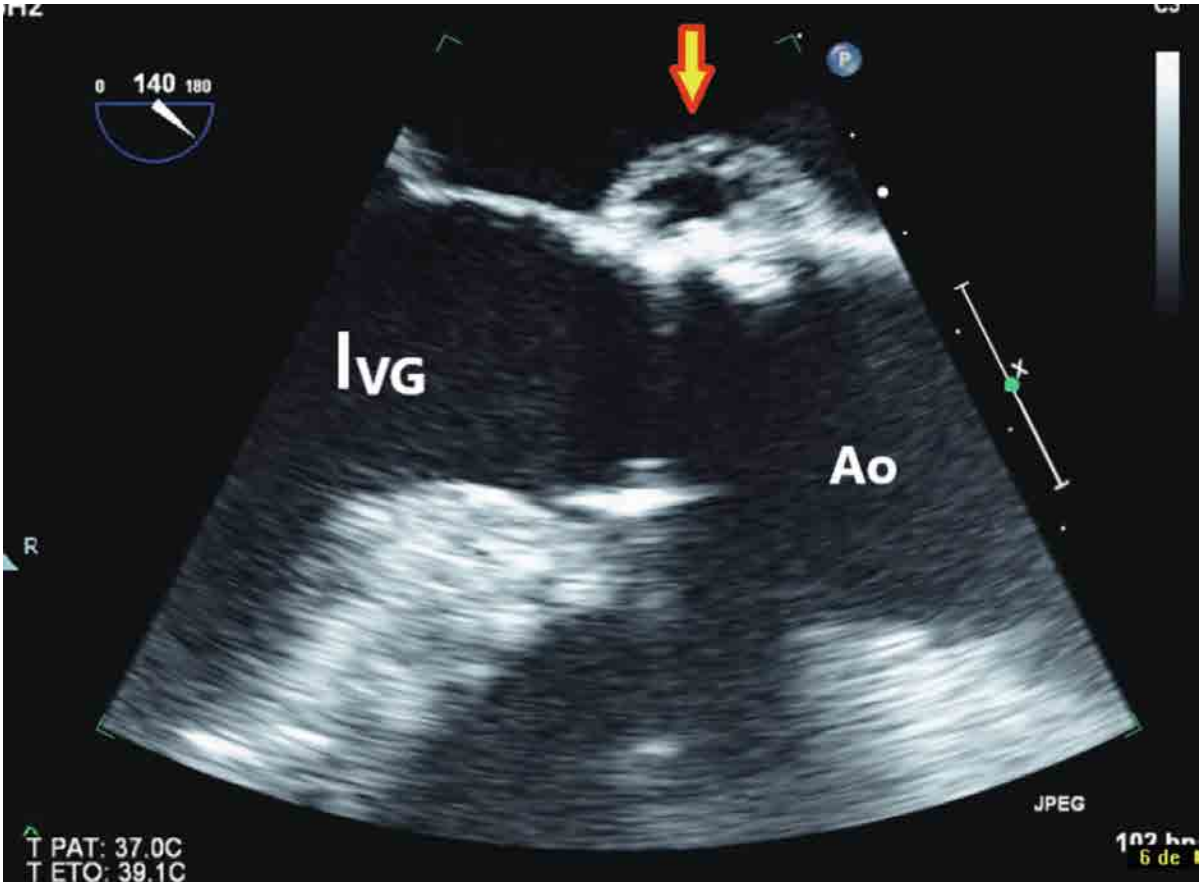


FIG. 9.5 **Abcès aortique postérieur en échocardiographie transœsophagienne (flèche).**
Ao : aorte ; VG : ventricule gauche.

Apparition d'une nouvelle fuite périprothétique

Ce signe, de moindre valeur diagnostique que les deux précédents, nécessite pour être considéré comme critère majeur d'être certain que la fuite est réellement d'apparition récente [23], d'où l'intérêt de disposer d'un examen échographique de référence. Toutefois, l'apparition d'une nouvelle fuite périprothétique doit alerter le clinicien sur la possibilité d'une EI, et faire pratiquer des hémocultures systématiques, même en l'absence de contexte clinique évocateur.

Limitations

Bien que l'échocardiographie joue un rôle important dans le diagnostic de l'EI et donne un diagnostic de certitude dans une majorité de cas, les résultats atypiques ou douteux ne sont pas rares, en particulier au stade initial de la maladie, et chez les patients présentant des matériels intracardiaques.

Le clinicien doit garder en mémoire que [46] :

- la sensibilité et la spécificité de l'ETT et de l'ETO ne sont pas de 100 % ;
- un examen échocardiographique négatif n'élimine pas une EI ;
- il peut être nécessaire de répéter ETT et/ou ETO ;
- les résultats de l'étude échocardiographique doivent être interprétés avec prudence, tenant compte de la présentation clinique et de la probabilité de l'EI ;
- l'échocardiographie peut être utilement complétée par d'autres techniques d'imagerie comme le scanner cardiaque et la tomographie par émission de positons (TEP), en particulier dans les cas douteux ou/et en cas de suspicion d'EI sur prothèse valvulaire [20].

L'échocardiographie peut être faussement négative dans environ 15 % des EI. Les causes les plus fréquentes sont les végétations très petites ou la présence des lésions sévères préexistantes (prolapsus valvulaire mitral, lésions dégénératives et valves prothétiques) [46]. De même, le diagnostic peut être plus difficile quand les végétations sont non oscillantes et/ou de localisation atypique, à la phase précoce de la maladie, quand des végétations ne sont pas encore présentes ou trop petites pour être identifiées. Il est recommandé de répéter cet examen au bout de 8 à 10 jours en cas d'examen initial négatif et de forte probabilité clinique [20, 46].

De même, le diagnostic d'un abcès peut être difficile, même avec l'utilisation de l'ETO, en cas de petits abcès, quand l'échocardiographie est exécutée très tôt au cours de la maladie, pendant la période postopératoire immédiate, ou quand l'échogénicité est réduite. Le diagnostic d'un abcès peut être particulièrement difficile dans les formes localisées, les abcès mitraux ou proches de calcifications importantes [46].

La spécificité de l'échographie est également imparfaite : il est parfois difficile de différencier une végétation d'un thrombus, de délabrements valvulaires, d'une rupture de cordage, d'une dégénérescence de bioprothèse, ce qui souligne l'importance de tenir compte du contexte clinique. Ces difficultés diagnostiques sont d'autant plus importantes qu'il existait préalablement à l'EI des lésions valvulaires échographiques. Les endocardites thrombotiques abactériennes ou marastiques sont marquées par la présence de végétations valvulaires non infectieuses, impossibles à distinguer par l'échographie des végétations bactériennes [46]. Elles peuvent être suspectées en présence de végétations petites et multiples, se modifiant d'un examen à l'autre, sans destruction valvulaire associée et sans abcès.

Valeur pronostique

En dehors de son rôle diagnostique, l'échographie occupe également une place fondamentale pour l'évaluation pronostique des patients porteurs d'une EI [20]. Plusieurs paramètres échocardiographiques ont ainsi été associés à un plus mauvais pronostic, incluant la présence d'une atteinte périvalvulaire, une fuite ou une sténose valvulaire sévère, une dysfonction ventriculaire gauche, et une hypertension pulmonaire. La taille de la végétation, l'existence d'une fermeture mitrale prématurée ou de pressions de remplissage élevées au doppler ont également une valeur pronostique péjorative. L'échocardiographie, pratiquée à l'arrivée du patient, a ainsi un rôle majeur non seulement pour le diagnostic mais pour prévoir le risque d'embolie et de décès, et donc proposer une attitude plus agressive si nécessaire [20, 46].

Les embolies constituent une complication fréquente et grave (20 à 40 % des cas) de l'EI et sont associées à une morbimortalité élevée [49-51]. Elles peuvent cependant être silencieuses dans 20 % des cas, et doivent être recherchées par des examens non invasifs systématiques. La prédiction du risque embolique est un enjeu majeur dans l'EI, car elle peut conduire à proposer un traitement chirurgical précoce pour prévenir ce risque. Dans l'EI, les embolies surviennent préférentiellement dans les 2 premières semaines suivant le diagnostic et le début du traitement [50-52]. Ce risque diminue fortement dès lors que l'antibiothérapie est débutée, ne représentant alors plus que 8 à 15 % de nouveaux évènements emboliques sous traitement [51].

Plusieurs facteurs ont été associés à un risque accru d'embolie : des marqueurs échographiques (taille, mobilité, localisation, échogénicité, évolution sous traitement de la végétation) mais également biologiques ou bactériologiques [49, 50]. Cependant, la taille de la végétation est le marqueur pronostique le plus puissant. Une végétation de plus de 10 mm très mobile est associée à un risque embolique majoré, une végétation très volumineuse de plus de 15 mm est également un marqueur pronostique indépendant de mortalité à 1 an [20].

Les recommandations ESC prennent en compte la taille de la végétation et la survenue d'une embolie clinique ou silencieuse comme critères d'indication opératoire afin de prévenir une embolie (*cf. infra* Recommandations actuelles) [20]. Dans tous les cas, si une indication chirurgicale est envisagée, l'attitude la plus logique est d'opérer précocement car le risque embolique est observé surtout dans les 2 premières semaines du traitement.

L'échographie est également précieuse pour le diagnostic et l'évaluation des autres complications de l'EI : péricardite, obstruction coronaire responsable de troubles de la cinétique ventriculaire, ou myocardite, plus fréquente anatomiquement qu'à l'échographie [46].

Suivi de l'endocardite infectieuse

L'échocardiographie est l'instrument de choix pour le suivi non invasif des EI, en conjonction avec le suivi clinique. La fréquence de répétition des examens est déterminée au cas par cas. Un examen échographique hebdomadaire est impératif durant le traitement antibiotique pour dépister la régression des végétations ou,

au contraire, l'apparition de complications, et pour apprécier le retentissement des fuites valvulaires. Après la fin de l'antibiothérapie, un suivi échocardiographique régulier reste nécessaire. Les recommandations ESC conseillent un suivi régulier par ETT à 1, 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement antibiotique [20].

Autres examens d'imagerie

François Rouzet

L'imagerie des EI a beaucoup évolué ces dernières années et illustre la complémentarité entre les différentes modalités d'imagerie. Outre l'échocardiographie qui reste la modalité de 1re intention, le scanner fournit une imagerie morphologique alternative en présence d'artefacts générés notamment par les alliages des prothèses valvulaires. Par ailleurs, une approche fonctionnelle par TEP au ^{18}F-fluorodéoxyglucose (FDG) ou par la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) est une avancée majeure dans le diagnostic et le bilan d'extension de l'EI.

Tomographie par émission de positons

Le FDG est un analogue du glucose marqué au fluor-18, qui s'accumule après injection dans les cellules proportionnellement à leur activité métabolique, qu'il s'agisse d'un processus infectieux, inflammatoire ou néoplasique. La TEP est une modalité d'imagerie 3D permettant de balayer l'ensemble du corps. Appliquée à l'EI, la TEP au FDG nécessite une préparation spécifique des patients destinée à supprimer la captation physiologique de FDG par le myocarde. Elle consiste à éliminer tout apport d'hydrates de carbone la veille et le jour de l'examen par un régime spécifique (incluant la perfusion de sérum glucosé), suivi d'un jeûne supérieur à 12 heures. Dans ces conditions, le myocarde utilise les acides gras libres comme substrat énergétique majoritaire et l'hyperfixation du FDG liée à un processus infectieux peut être correctement identifiée.

Plusieurs travaux ont montré une sensibilité allant de 85 à 100 % de la TEP au FDG pour la recherche d'emboles septiques ou de localisations septiques secondaires [53], ainsi que pour l'identification de la porte d'entrée de l'infection. Les principaux sites emboliques sont ostéoarticulaires pour les EI du cœur gauche (fig. 9.6) et les poumons pour les EI du cœur droit (incluant les EI sur sondes de DEI) (fig. 9.7). L'extension du champ d'acquisition aux membres inférieurs permet de mettre en évidence des emboles artériels ou des anévrismes mycotiques [54]. La fixation physiologique intense du FDG par le cerveau limite sa valeur diagnostique à ce niveau et l'IRM doit être privilégiée pour rechercher des complications cérébrales. L'inclusion du cerveau dans le champ d'acquisition de la TEP permet cependant de détecter la présence d'abcès ou d'accidents ischémiques étendus éventuellement associés à une transformation hémorragique.

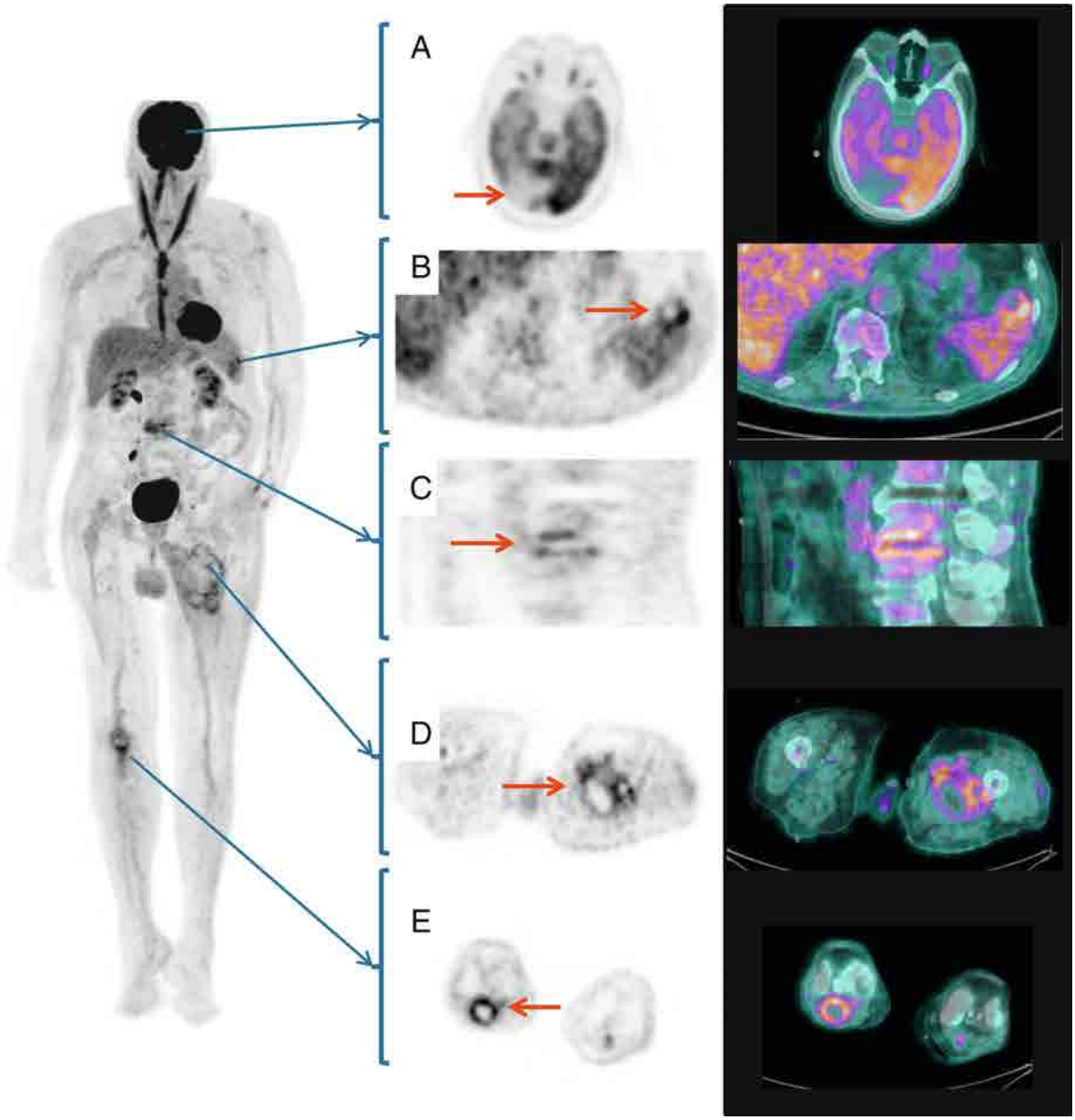


FIG. 9.6 **TEP au FDG dans une endocardite à *Streptococcus gallolyticus* sur valve mitrale native.** Le plan valvulaire n'est pas analysable en l'absence de régime adapté mais le bilan d'extension met en évidence : un accident ischémique occipital droit (A), un abcès splénique (B), une spondylodiscite L3-L4 (C), un probable anévrisme mycotique rompu fémoral gauche (D) et poplité droit (E).

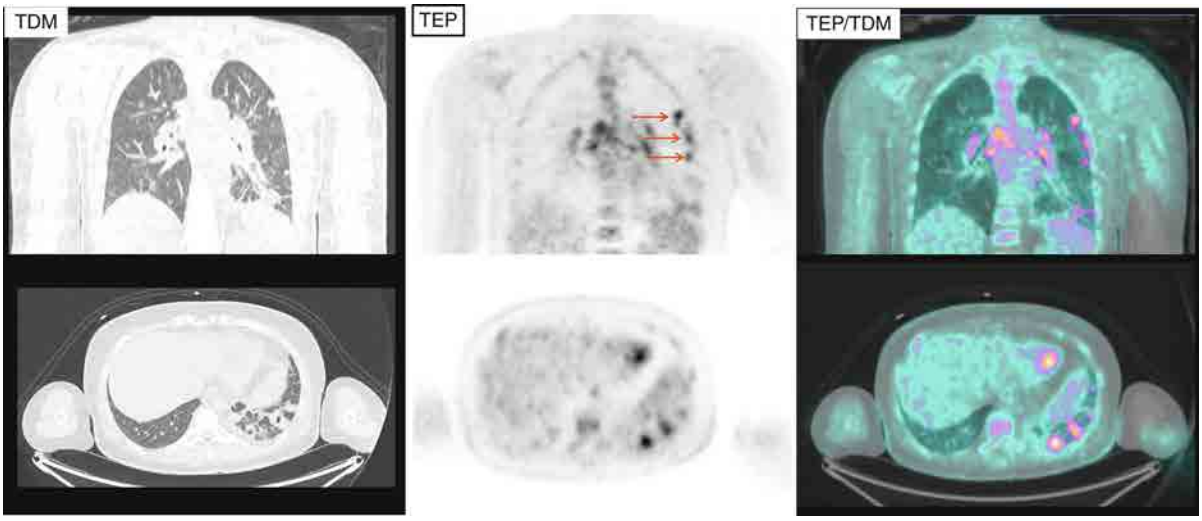


FIG. 9.7 Endocardite tricuspide à *Staphylococcus aureus* chez une patiente toxicomane.
Il existe sur la TEP au FDG de multiples foyers hyperfixants pulmonaires, périphériques et prédominant aux bases, associés pour certains à des zones de condensation alvéolaire.

Lorsque la préparation adéquate a été appliquée, la TEP au FDG possède une bonne valeur diagnostique chez des patients ayant une suspicion d'infection prothèse valvulaire [55]. La présence d'une fixation anormale du FDG au contact d'une prothèse valvulaire a été retenue comme critère majeur dans les recommandations européennes de 2015 [20]. Il faut cependant noter qu'une réaction de l'hôte contre le matériel prothétique se traduisant par une hyperfixation de FDG peut persister des années après l'implantation (fig. 9.8), et qu'elle peut être intense chez les patients ayant un antécédent de vascularite [56]. Le caractère hétérogène avec extension au-delà de l'anneau valvulaire permet généralement de discriminer une infection et une fixation non spécifique (fig. 9.9) [56].

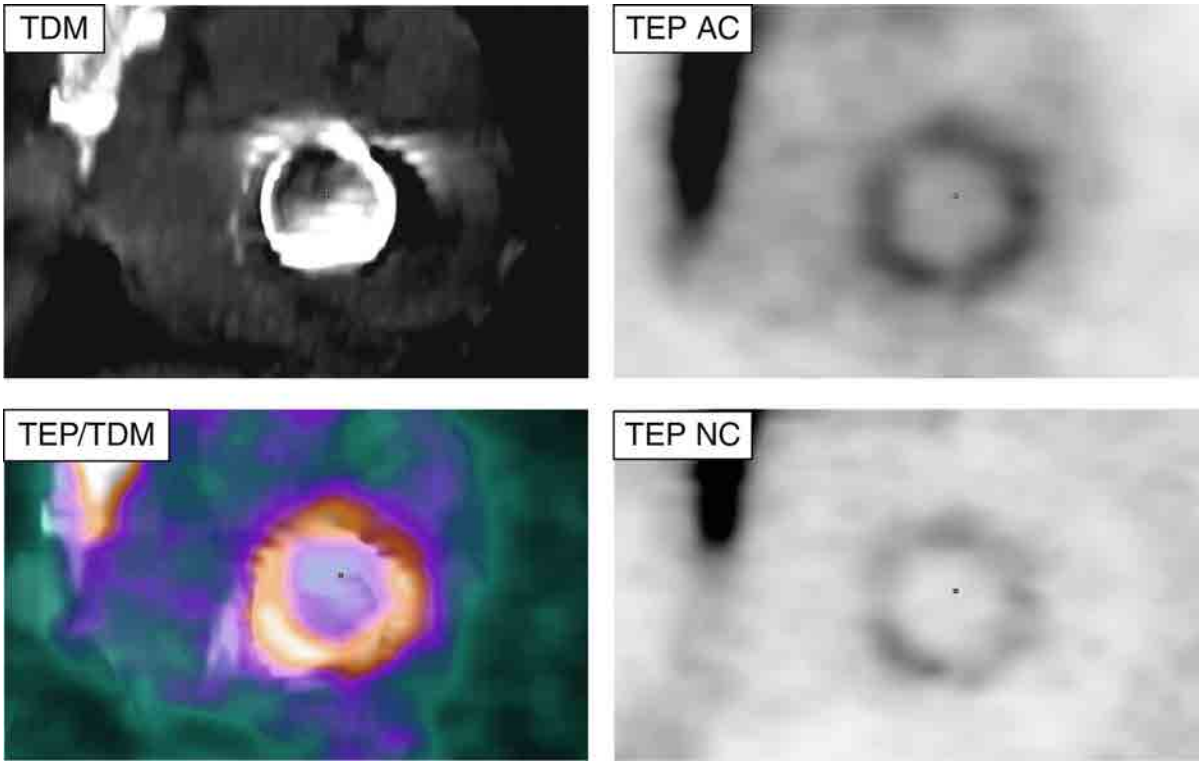


FIG. 9.8 TEP au FDG dans les suites d'un remplacement valvulaire mitral par prothèse mécanique, sans argument pour une infection de la prothèse.
Il existe une hyperfixation d'intensité modérée (SUV_{max} : 4,03), homogène, limitée à l'anneau prothétique, ce qui est un aspect banal pour une prothèse valvulaire non infectée.

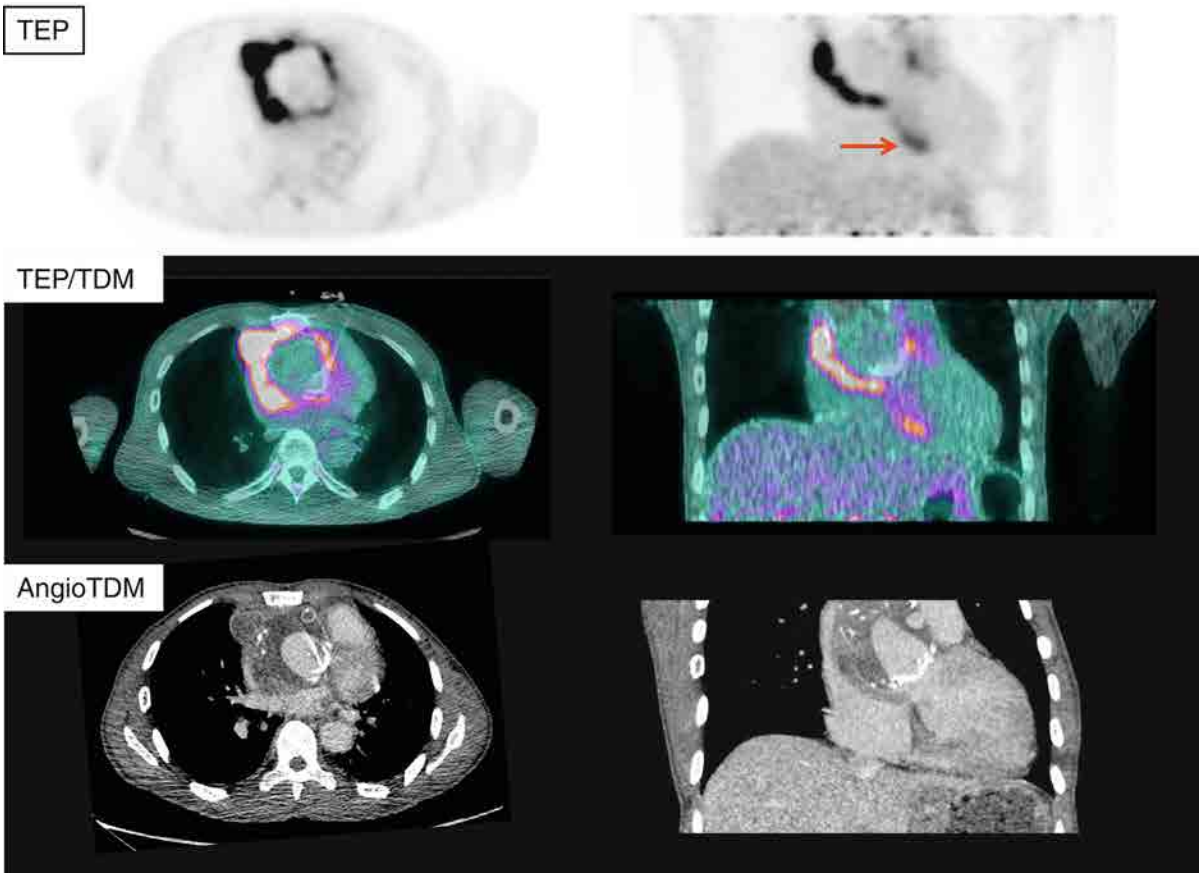


FIG. 9.9 Fièvre et hémocultures positives à *Streptococcus gordonii* chez un patient ayant un antécédent de chirurgie de Bentall 10 ans auparavant.
Hyperfixation hétérogène du FDG autour du tube et de la valve traduisant la présence d'un abcès. L'hyperfixation du FDG se prolonge vers le septum basal (flèche).

Scintigraphie aux leucocytes marqués

La SLM est une technique d'imagerie de l'infection qui repose sur la détection d'un signal provenant de leucocytes autologues du patient qui ont été marqués par du technétium 99m. Après réinjection, ces leucocytes marqués s'accumulent progressivement au niveau des sites septiques. Il est possible de séparer les polynucléaires des lymphocytes avant marquage pour cibler spécifiquement les infections bactériennes. La SLM n'est pas disponible dans tous les centres car la procédure de marquage est assez lourde et nécessite un équipement permettant la manipulation de produits dérivés du sang. L'acquisition centrée sur le thorax est réalisée 4 et 24 heures après la réinjection, et la présence d'un foyer valvulaire dont l'intensité augmente entre les 2 temps est spécifique d'une infection (fig. 9.10).

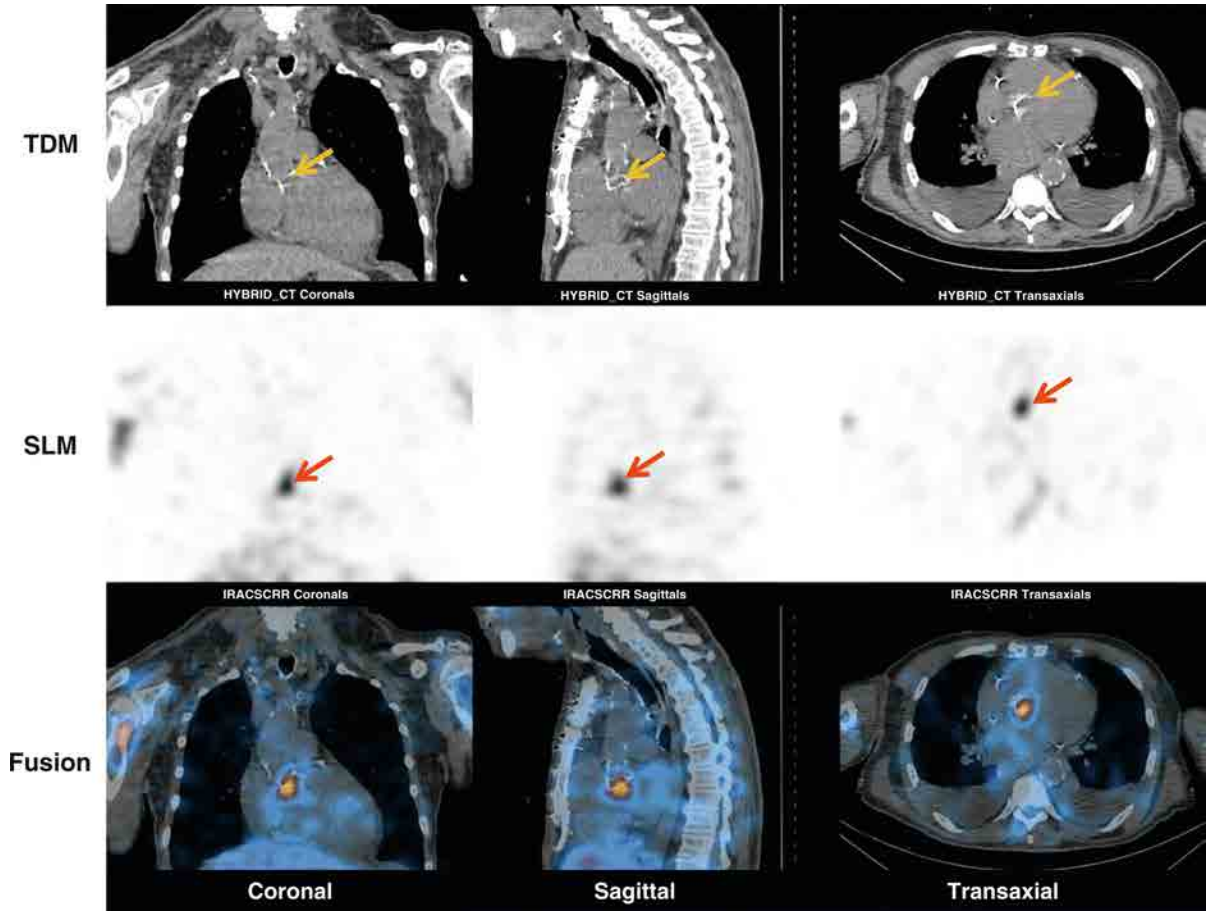


FIG. 9.10 Fièvre et épaississement du trigone aortomitral chez un patient de 67 ans ayant un antécédent de remplacement valvulaire aortique par une bioprothèse 2 ans auparavant.
La scintigraphie aux leucocytes (SLM) marqués au technétium-99m (acquisition 24 heures après réinjection) montre une hyperfixation (flèches rouges) se projetant en regard de la bioprothèse aortique (flèches orange). TDM : tomodensitométrie.

Une étude effectuée chez des patients suspects d'EI sur valve native ou prothétique retrouvait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 100 % [57]. Contrairement à la TEP au FDG qui peut s'avérer faussement positive au décours d'un geste chirurgical en raison des processus cicatriciels, la SLM reste spécifique. En revanche, la résolution spatiale de cette technique est inférieure à celle de la TEP et la faible activité résiduelle après 24 heures de décroissance radioactive contribue à expliquer que sa sensibilité est inférieure à celle de la TEP. Dans une série de 39 patients suspects d'infection de prothèse valvulaire, la comparaison des performances diagnostiques de la SLM et de la TEP au FDG a montré une sensibilité respectivement de 64 et 94 % alors que la spécificité était respectivement de 100 et 71 % [58].

Scanner cardiaque

L'angioscanner cardiaque apporte une information morphologique de résolution spatiale élevée. Son acquisition doit être réalisée sur un système comportant au minimum 64 coupes, synchronisée à l'ECG et associée à l'injection de produit de contraste. Il permet de caractériser la structure des valves et d'analyser le tissu périvalvulaire ou périprothétique à la recherche notamment d'un abcès, d'une déhiscence ou d'un pseudo-anévrisme [59, 60]. Il permet en outre une analyse fine du trigone aortomitral, de l'aorte ascendante et du réseau coronaire. Il est généralement utilisé lorsque l'ETO n'est pas réalisable ou non contributive. Une acquisition retardée sur le champ thoraco-abdomino-pelvien a pour but de rechercher la présence d'emboles septiques. Le scanner cérébral permet d'écarter les principales complications hémorragiques, mais l'IRM est plus sensible et permet de réaliser une exploration cérébrale complète incluant l'angiographie.

Un scanner haut de gamme est disponible sur certaines caméras TEP, offrant la possibilité de réaliser en même temps l'angioscanner cardiaque et la TEP au FDG. Sur les autres systèmes, un scanner non injecté et

de faible intensité est réalisé au cours de la procédure d'imagerie isotopique. Cette information est utilisée pour le repérage anatomique des foyers détectés en scintigraphie et pour la correction d'atténuation.

Choix de la modalité d'imagerie

Lorsque l'échocardiographie n'apporte pas la preuve morphologique d'une EI, les autres modalités d'imagerie ont un rôle à présent bien établi [20] :

- la TEP au FDG apparaît comme la technique de 1re ligne en raison de ses performances diagnostiques incluant le bilan d'extension et la recherche de la porte d'entrée, de sa disponibilité et de l'absence de contre-indication en dehors de la grossesse ;
- la SLM peut être indiquée en 1re intention si le délai suivant une chirurgie valvulaire est < 3 mois, ou surtout en 2e intention pour confirmer le caractère septique d'un foyer identifié sur la TEP ;
- par ailleurs, l'angioscanner cardiaque peut aider à la visualisation de la valve et du tissu périvalvulaire et lorsque la TEP au FDG est considérée douteuse, il peut permettre d'identifier une cause alternative à l'infection [59].

Dans tous les cas, l'imagerie doit être programmée précocement car les performances diagnostiques diminuent avec la durée de l'antibiothérapie.

Compte tenu de la gravité potentielle de l'EI, un diagnostic précoce est nécessaire. Comme pour l'échographie, les performances diagnostiques des autres modalités d'imagerie dépendent en grande partie de l'expérience du site dans la prise en charge des EI. Enfin, les informations fournies par l'imagerie doivent s'intégrer à une approche multidisciplinaire de manière à proposer la modalité la plus adaptée en fonction du contexte clinique.

Perspectives

Dans le but d'améliorer la spécificité de la TEP, de nouveaux agents d'imagerie spécifiques des micro-organismes sont en cours de développement. Les plus prometteurs reposent sur l'utilisation de substrats énergétiques spécifiques des bactéries, dont l'accumulation dans les micro-organismes permettrait de les différencier les cellules de l'hôte. En ce qui concerne la SLM, la possibilité d'utiliser des isotopes émetteurs de positons de période longue doit permettre de compenser la faible sensibilité de l'examen sur les acquisitions tardives.

Critères diagnostiques et leur valeur

Patrizio Lancellotti, Stella Marchetta

Les critères de Duke modifiés restent la pierre angulaire du diagnostic de l'EI et ont été récemment revus par l'ESC (tableau 9.4) [20, 23, 28]. Ces critères reposent sur la collecte des données cliniques, échographiques, d'imagerie (nucléaire, radiologique) et biologiques. On distingue des critères majeurs et une série de critères mineurs, qui permettent de classer l'EI comme « certaine », « possible » ou « rejetée ». Les critères diagnostiques et leurs valeurs sont ici détaillés (tableau 9.5).

Tableau 9.4

Critères de Duke modifiés, adaptés aux recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie [20[2]].

Critères majeurs		Critères mineurs
Microbiologie	**Imagerie**	
1. Micro-organismes typiques mis en évidence sur 2 prélèvements séparés : – streptocoques *viridans*, *bovis*, groupe HACEK, staphylocoque doré – Entérocoque (sans foyer primaire) ou 2. Micro-organismes compatibles avec : – ≥ 2 hémocultures positives à > 12 h d'intervalle – un ensemble de 3 à 4 hémocultures séparées (avec 1 h d'intervalle entre le 1er et le dernier échantillon) ou 3. Une seule hémoculture positive pour *Coxiella burnetii* ou un taux d'anticorps IgG en phase I > 1/800	1. Échographie positive : – végétations – abcès, pseudo-anévrysmes, fistule intracardiaque – perforation valvulaire ou anévrisme – déhiscence de prothèse 2. Activité anormale sur le site d'une prothèse valvulaire détectée par TEP au FDG (après 3 mois de la date implantatoire) ou par la scintigraphie aux leucocytes marqués 3. Lésions périvalvulaires décrites au scanner cardiaque	1. Pathologies cardiaques prédisposantes ou toxicomanie intraveineuse 2. Fièvre > 38 °C 3. Phénomènes vasculaires (incluant ceux détectés uniquement par l'imagerie) : embolie artérielle, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, lésion de Janeway 4. Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrites, nodule d'Osler, tache de Roth, facteur rhumatoïde 5. Hémocultures positives ne remplissant pas les critères majeurs ou sérologies compatibles
L'EI est confirmée par : – la preuve histologique – 2 critères majeurs – 1 critère majeur et 3 mineurs – 5 critères mineurs **L'EI est possible par :** – 1 critère majeur et 1 critère mineur		

Critères majeurs		Critères mineurs
Microbiologie	Imagerie	
– 3 critères mineurs **L'EI rejetée par :** – autre pathologie identifiée – résolution des symptômes suggérant une EI avec une antibiothérapie ≤ 4 jours – absence d'évidence d'EI à la chirurgie ou à l'autopsie avec une antibiothérapie ≤ 4 jours – – ne répondant pas aux critères d'EI possible		

EI : endocardite infectieuse ; FDG : fluorodéoxyglucose ; HACEK : *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* ; TEP : tomographie par émission de positons.

Tableau 9.5

Comparaison des différentes techniques d'imagerie dans l'endocardite infectieuse.

Technique	Sensibilité (%)			Spécificité (%)		
	Valve native	Prothèse	DEI	Valve native	Prothèse	DEI
ETT	50-90	40	–	50-90	40	–
ETO	> 90	85	–	> 90	40	–
Scanner cardiaque	97	93	–	88	83	–
TEP FDG avec scanner non injecté	14-34	73-100	Poche : 87-91 Sonde : 24-100	93	71-100	Poche : 93-100 Sonde : 79-100
TEP FDG avec scanner injecté	91	91	–	96	96	–
Scintigraphie aux leucocytes marqués	90	90	94	100	100	100

DEI : dispositif électronique implantable ; ETT : échocardiographie transthoracique ; ETO : échocardiographie transœsophagienne ; FDG : fluorodéoxyglucose ; TEP : tomographie par émission de positons.

Critères cliniques

L'histoire clinique de l'infection est hautement dépendante du type de germe, de l'existence d'une pathologie cardiaque sous-jacente et de la présence d'une valve prothétique ou d'un dispositif étranger. Toutefois, en cas de forte suspicion clinique, même sans certitude, l'antibiothérapie doit être débutée le plus vite possible après la réalisation des hémocultures. Le mode de présentation est extrêmement protéiforme. Il peut être aigu, rapidement progressif avec fièvre, frissons et altération de l'état général ou inversement, subaigu, chronique avec peu de fièvre et des symptômes non spécifiques. Dans ce cas, les diagnostics différentiels sont ceux d'une pathologie rhumatismale, immunologique, neurologique ou oncologique. Dans les critères de Duke, les symptômes cliniques sont des critères mineurs en dehors de l'apparition d'un nouveau souffle cardiaque qui est un critère majeur.

Critères micro/biologiques

Certains tests sanguins orientent le diagnostic (CRP, vitesse de sédimentation, globules blancs, hématurie microscopique) mais leur spécificité est faible. La présence d'hémocultures positives (60-85 % des EI) reste la pierre angulaire du diagnostic (critère majeur) [20, 61]. Les EI à hémocultures négatives représentent 2,5 à 31 % des cas [20]. Dans ces conditions, les sérologies aident au diagnostic. En pratique, les sérologies de *Bartonella* et de *Coxiella burnetii* constituent 77 % des cas d'EI à hémocultures négatives en France. La PCR à large spectre sur prélèvement sanguin suivie d'un séquençage ou spécifique du pathogène trouve sa place

pour confirmer le diagnostic d'EI avec une sensibilité de 40 % et une spécificité de 100 % en cas de négativité des hémocultures. Les PCR à large spectre sont recommandées en cas de sérologies négatives tandis que les PCR spécifiques apportent un degré de certitude complémentaire en cas de sérologies positives [61].

Critères histopathologiques

L'histologie des valves réséquées ou d'un fragment embolique peut confirmer le diagnostic d'EI (critère majeur) [28]. La mise en culture des valves excisées peut faciliter le diagnostic étiologique mais elle se révèle onéreuse, peu sensible (13 %), en raison essentiellement d'une contamination durant la procédure. Les techniques moléculaires par PCR sont également utilisées sur le tissu valvulaire, elles sont plus sensibles que sur les prélèvements sanguins en raison de l'abondance relative de l'ADN bactérien localement. Dans l'EI à *Bartonella*, la sensibilité rapportée de la PCR sur le tissu valvulaire est de 92 % contre 33 et 36 % dans le sang et le sérum respectivement.

Critères d'imagerie

Échocardiographie

L'ETT et surtout l'ETO sont les techniques de choix pour le diagnostic et le suivi des patients [28, 62]. Les images typiques d'EI retenues comme critères majeurs de Duke sont la végétation (signe principal), l'abcès ou le pseudo-anévrisme, la nouvelle déhiscence de prothèse, les fistules et les perforations valvulaires [28]. L'ETT est l'examen initial de choix, même si sa sensibilité est affectée par la taille de la végétation (25 % des végétations < 5 mm sont détectées et 70 % de celles entre 6-10 mm), la présence de lésions valvulaires préexistantes (prolapsus de la valve mitrale, lésions dégénératives et valves prothétiques) et le contexte clinique ; la sensibilité de l'ETO est de l'ordre de 90 %. Pour la détection d'un abcès, la sensibilité est nettement plus élevée en ETO, alors que la spécificité des deux examens est proche de 90 %. La sensibilité est aussi meilleure pour la détection des abcès aortiques que mitraux (42 *vs* 9 % pour l'ETT et 86 *vs* 57 % pour l'ETO). La sensibilité pour le diagnostic de végétation sur valve prothétique est de 36-69 % pour l'ETT et de 86 à 94 % pour l'ETO. Dans les EI du cœur droit, l'ETO n'améliore pas la valeur diagnostique apportée par l'ETT, sauf en cas d'atteinte de la valve pulmonaire. En cas d'infection sur DEI, la sensibilité de l'ETO est supérieure à celle de l'ETT (94 *vs* 23 %). Ces différences s'expliquent par la meilleure résolution spatiale (1-2 mm) de l'ETO, l'utilisation de transducteurs à haute fréquence, et la proximité de la sonde avec les structures cardiaques, ainsi que la possibilité de mieux suivre le trajet des sondes du stimulateur cardiaque (de la veine cave supérieure jusqu'à la veine cave inférieure) [62]. La valeur diagnostique de l'ETO est en revanche affectée par les compétences de l'opérateur, la présence d'artefacts (calcifications, réverbérations de structures métalliques) et le stade de la maladie. Étant donné le manque de sensibilité dans les formes précoces, l'ETT/ETO doit être répétée dans les 5-7 jours en cas de forte suspicion clinique. L'ETO doit aussi être systématique en 1re intention en cas de suspicion d'EI sur prothèse valvulaire.

Scanner cardiaque multicoupe

La sensibilité du scanner cardiaque pour détecter les végétations est de l'ordre de 97 % sur valve native et sur prothèse [20, 63]. Sa valeur prédictive négative dépend toutefois de la taille des végétations (100 % de valeur prédictive négative si > 1 cm et 71 % si < 1 cm). Le scanner permet, entre autres, de détecter la présence d'abcès ou de pseudo-anévrismes avec une précision comparable à l'ETO, se révélant même supérieur (résolution spatiale de l'ordre du millimètre) dans les infections de prothèse aortique (> 95 %) ou en cas de valves calcifiées. Il se révèle, en revanche, moins sensible pour les perforations valvulaires, les EI du cœur droit ou sur DEI, et en cas de végétation très mobile (une seule phase du cycle cardiaque étant examinée). La combinaison ETO + scanner cardiaque chez les patients avec EI sur prothèse aortique permet d'atteindre une excellente correspondance (Kappa de 0,88) avec les observations chirurgicales (abcès, végétation, déhiscence), alors que la concordance chute si l'on considère une seule technique d'imagerie isolément (Kappa de 0,79 pour l'ETO seule, et de 0,66 pour le scanner seul). Le scanner cardiaque permet également une évaluation des artères coronaires, de l'aorte, du poumon et du médiastin. Certaines équipes utilisent le protocole scanner EI du corps entier pour la recherche de foyer métastatique (critère mineur de Duke) et d'anévrisme mycotique. L'arythmie, l'allergie au produit de contraste iodé, l'insuffisance rénale et l'irradiation sont les facteurs limitants de la technique [63].

Imagerie nucléaire

L'imagerie nucléaire fonctionnelle par TEP au FDG, avec ou sans injection de contraste, ou par SLM est particulièrement intéressante en cas d'EI sur prothèse ou sur DEI [57,64-66].

En association avec les critères de Duke, la valeur prédictive négative de la TEP au FDG est proche de 100 %. En cas d'EI sur valve native, sa valeur prédictive est toutefois limitée (sensibilité 14 à 39 %, spécificité 93 %). Cet examen permet aussi d'identifier les métastases infectieuses extracardiaques (sensibilité 14 à 100 %, spécificité 80 %, valeur prédictive négative 100 %), voire des lésions cancéreuses associées aux EI (dans 6,5 % des cas) et d'évaluer la réponse thérapeutique [64]. La fixation du ^{18}F-FDG est observée non seulement en cas de processus infectieux mais également en cas de thrombi actifs, de vascularite, de tumeur cardiaque, de métastase, d'inflammation post-chirurgicale (< 3 mois), d'hypertrophie lipomateuse du septum interatrial, ou de granulome cardiaque en cas de sarcoïdose. En pratique, il reste encore à déterminer le meilleur protocole de préparation du patient, d'acquisition des images, le moment de sa réalisation par rapport à la suspicion clinique d'EI (< 6 jours : 79 % *vs* > 6 jours : 91 % de foyers extracardiaques mis en évidence), ainsi que l'intérêt d'une analyse quantitative de la captation [20, 64].

La SLM est plus spécifique que la TEP mais moins sensible, en particulier en cas foyer infectieux inférieur à 6 mm et de certaines infections non pyogènes. En raison de sa complexité, cette imagerie est assez peu utilisée en pratique [57, 64, 65].

Imagerie par résonance magnétique nucléaire cérébrale

L'IRM peut aussi être utilisée pour le bilan d'extension des localisations secondaires (reclassifiant 28 % des EI comme certaines) [20, 67]. Le scanner corps entier étant plus facilement accessible, il est le plus souvent utilisé dans cette indication. L'IRM cérébrale est plus sensible que le scanner pour le diagnostic des lésions cérébrales. Elle augmente la probabilité de détecter des dommages cérébraux, sous forme de petites lésions ischémiques et, plus rarement, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'abcès ou d'anévrisme mycotique. En l'absence de symptôme neurologique, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale, bien que non recommandée, participe aux critères mineurs de Duke. Le rapport coût/bénéfice d'une telle approche doit encore être déterminé. Les résultats de l'IRM cérébrale sont à l'origine d'une modification du diagnostic ou du traitement chez 28 % des patients [68]. La mise en évidence de *microbleeds* (microhémorragies par extravasation d'érythrocytes) est fréquente mais n'appartient pas aux critères de Duke. Il s'agit de petites lésions arrondies (< 10 mm) hypo-intenses (vues uniquement sur les séquences d'écho de gradient T2*), ne témoignant pas d'une hémorragie cérébrale active, et ne compromettant pas le pronostic neurologique des patients après intervention valvulaire.

Critères de Duke

Les critères de Duke établis en 1994 et modifiés en 2000 et 2015 restent la référence pour le diagnostic d'EI [20, 23, 28]. En se fondant sur les données cliniques, microbiologiques et échocardiographiques, ils permettent le diagnostic d'EI sur valve native avec une sensibilité et une spécificité de 80 % lorsqu'ils sont examinés à distance de la phase précoce. Ils sont, en revanche, moins rentables dans l'EI sur prothèses valvulaires, sur DEI, en cas d'EI du cœur droit ou d'EI à hémocultures négatives. L'extension des critères d'imagerie dans les recommandations de l'ESC de 2015 a permis d'améliorer leur valeur prédictive (sensibilité diagnostique > 90 % pour le matériel prothétique).

Ils englobent 3 nouveaux critères d'imagerie :

- la visualisation d'un faux anévrisme, d'une fistule intracardiaque, d'une perforation ou d'un anévrisme valvulaire en échocardiographie ou par le scanner cardiaque (critère majeur) ;
- la présence d'une hyperfixation en imagerie fonctionnelle nucléaire autour du site d'implantation prothétique (seulement si implanté depuis plus de 3 mois) (critère majeur) ;
- l'identification d'un événement embolique ou d'un anévrisme mycotique (critère mineur).

La valeur pronostique du recours à l'imagerie multimodalité chez l'ensemble des patients présentant une suspicion d'EI reste, toutefois, à confirmer. Actuellement, le choix de l'imagerie additionnelle dépend des conditions cliniques, du terrain de survenue (valve native ou prothèse), de l'existence d'une contre-indication à l'un des examens, de la disponibilité des examens et de leurs coûts. Rappelons aussi que l'ensemble de ces critères ne remplacent pas le jugement clinique.

Complications cardiaques et extracardiaques et leur impact pronostique

Christine Selton-Suty, François Goehringer, Clément Venner, Olivier Huttin

Du fait de sa physiopathologie, l'EI a des répercussions à la fois locales et générales. L'adhésion et le développement des bactéries sur l'endocarde valvulaire lésé ou sur du matériel intracardiaque sont à l'origine des atteintes cardiaques. La dissémination de l'infection se fait ensuite par le biais d'emboles septiques et de greffes infectieuses métastatiques vers les organes périphériques avec manifestations extracardiaques, qui sont souvent révélatrices de l'infection [13].

Les complications cardiaques et extracardiaques grèvent considérablement le pronostic de l'EI, qui reste une maladie sévère avec une mortalité hospitalière de l'ordre de 20 %, une mortalité à 5 ans de 40 % et une morbidité non négligeable [20, 69, 70].

Complications cardiaques

Les lésions initiales de l'EI sont essentiellement valvulaires, et peuvent se compliquer d'une extension périvalvulaire [46].

Lésions anatomiques

La végétation est le premier stade de l'infection qui progresse localement au niveau de la valve initialement atteinte, avec majoration de la taille et du nombre des végétations, délabrement et destruction des tissus valvulaires, mais aussi par contiguïté aux structures adjacentes et par extension distante sur le trajet des fuites.

L'évolution locale peut se faire vers un anévrisme valvulaire avec ou sans perforation dans la structure anévrismale. Les perforations peuvent aussi être liées à l'érosion ou à une déchirure tissulaire en rapport avec le mouvement des végétations et/ou l'impact d'un jet de fuite.

L'extension périvalvulaire de l'infection se fait notamment à l'anneau valvulaire, avec création possible d'un abcès (cavité contenant du matériel purulent ou nécrotique), qui peut évoluer vers un pseudo-anévrisme lorsqu'il se rompt et se vide vers les cavités intracardiaques, créant ou non un trajet fistuleux entre différentes cavités. Les abcès sont plus fréquents au niveau périaortique où ils peuvent se drainer dans une des 4 cavités cardiaques en fonction de leur localisation.

En cas de prothèse valvulaire, l'infection atteint les éléments mobiles (*cusps* des bioprothèses, ailettes ou disques des prothèses mécaniques) mais surtout la zone périprothétique, zone de suture de l'anneau prothétique avec désinsertion plus ou moins étendue de celui-ci.

Les atteintes périvalvulaires sont assez fréquentes, de l'ordre de 20 à 40 % des cas, davantage au niveau aortique et en présence d'une prothèse valvulaire [71, 72]. Les trajets fistuleux sont plus rares, diagnostiqués dans environ 3 % des cas [73].

Retentissement hémodynamique

Ces différentes lésions anatomiques sont à l'origine de dysfonctionnements hémodynamiques avec apparition de fuites valvulaires, et plus rarement d'obstruction (surtout sur prothèses) ou de shunts gauche-droit sur trajets fistuleux. Les fuites sont le plus souvent centrales lorsque la végétation entrave la coaptation valvulaire. En cas de perforation, elles sont excentrées et naissent à distance de la zone de coaptation valvulaire. Au niveau du cœur gauche, leur retentissement clinique évolue habituellement sur un mode aigu avec une tolérance médiocre du fait de la rapidité d'installation des lésions.

L'insuffisance cardiaque est la complication la plus fréquente de l'EI, liée à l'inadaptation du ventricule gauche à la surcharge volumique induite par les fuites. Sa présentation clinique peut aller de la simple dyspnée au choc cardiogénique. Elle est présente chez un tiers des 4 075 cas de la cohorte de l'*International Collaboration on Endocarditis* (ICE) et parmi eux, deux tiers sont en classe III ou IV de la *New York Heart Association* [74]. L'insuffisance cardiaque est l'indication la plus fréquente de chirurgie valvulaire dans l'EI.

Autres complications cardiaques

Citons aussi les troubles de la conduction qui apparaissent lorsqu'un abcès périannulaire aortique envahit le septum et les zones de passages des voies de conduction, l'épanchement péricardique peu fréquent, et le syndrome coronarien aigu soit par extension aux coronaires du processus infectieux périaortique, soit par embole coronaire direct.

Complications extracardiaques

Tous les organes peuvent être affectés par l'EI par le biais de phénomènes d'ordre vasculaire et/ou immunologique. Nombre de ces manifestations extracardiaques sont des critères mineurs dans les classifications diagnostiques de l'EI [20, 23, 28].

Complications emboliques

Les complications emboliques sont liées à la migration de toute ou partie de la végétation. Leur fréquence varie selon que les études prennent en compte les manifestations asymptomatiques ou non, et donc selon le caractère systématique ou non d'imagerie à leur recherche et selon le type d'examen. Les emboles peuvent toucher tous les territoires, cerveau, rate et rein le plus souvent pour les EI gauches, poumons pour les EI du cœur droit, et seraient plus fréquents lors des atteintes mitrales qu'aortiques [1, 75, 76].

Dans l'étude française, 87 % des 497 patients ont eu une imagerie complémentaire, montrant un épisode embolique chez 45 %, symptomatique dans 2/3 des cas [1]. Leur fréquence de survenue par rapport à la date de début de l'antibiothérapie décrit une courbe en cloche avec une augmentation de fréquence les jours précédents (accidents emboliques souvent révélateurs de l'EI) et une décroissance rapide les jours suivants. Ainsi, parmi 1 437 EI du cœur gauche, 15 % ont eu un accident vasculaire cérébral symptomatique dont seulement 3 % après une semaine d'antibiothérapie (fig. 9.11) [76].

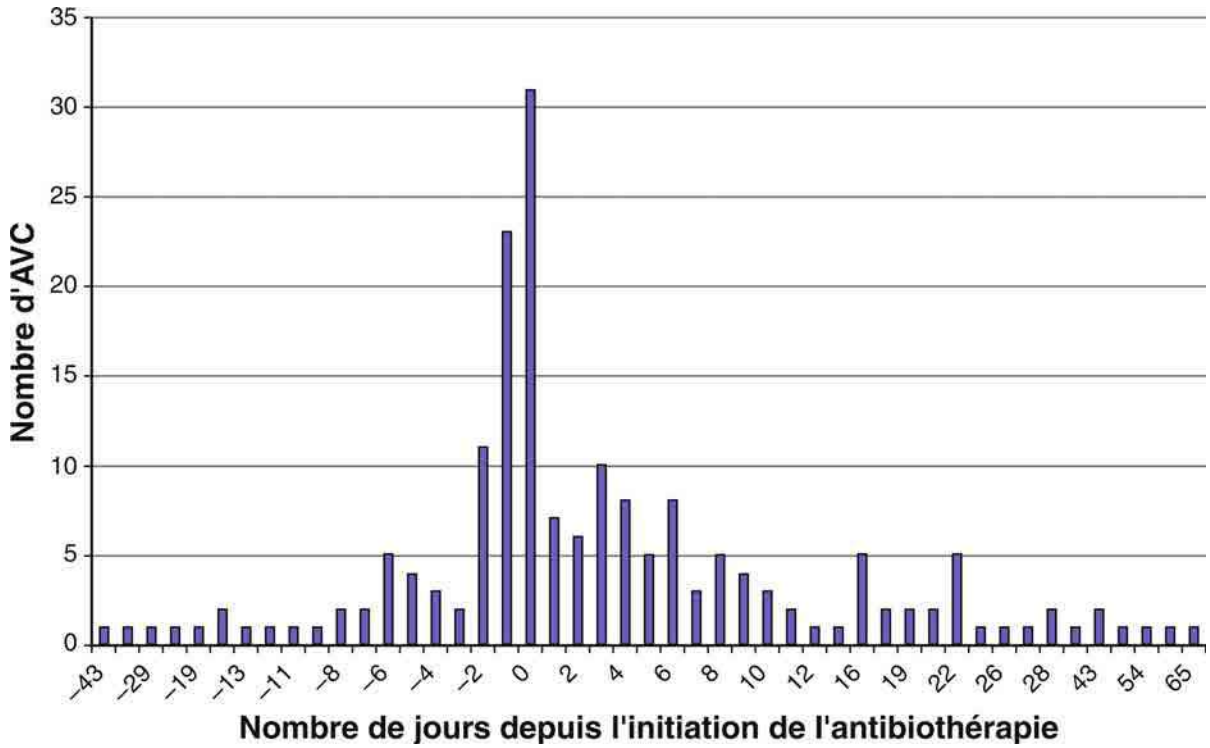


FIG. 9.11 Relation entre l'initiation du traitement antimicrobien et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) dans l'endocardite infectieuse dans la cohorte ICE [76].

De nombreux facteurs prédictifs du risque embolique ont été identifiés, liés à l'EI (taille et mobilité de la végétation, localisation mitrale, surtout sur le feuillet antérieur, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus bovis* en tant que micro-organisme responsable, épisode embolique préexistant, etc.) et au terrain (âge, EI sur

prothèse, fibrillation atriale, etc.) [51, 77]. Certains marqueurs biologiques ont aussi été mis en évidence (anticorps antiphospholipides, métalloprotéases, etc.) [78, 79]. Néanmoins, l'estimation du risque à l'échelon individuel reste difficile, même si certains calculateurs ont été élaborés et validés [51].

La prévention du risque embolique passe par un diagnostic et une antibiothérapie précoces. Le traitement chirurgical avec exérèse de la végétation à risque embolique a montré son efficacité dans le seul essai randomisé sur la chirurgie [20, 52], mais de nombreux points sont discutés en termes d'indication (taille de végétation, risque des interventions redux, etc.) et de délai de réalisation de la chirurgie. Enfin, l'intérêt des traitements antiagrégants, voire des statines, n'a pas été démontré à ce jour [80-82].

Complications neurologiques

Ce sont les plus redoutées car elles sont entachées d'une mortalité et d'une morbidité importantes. Les accidents emboliques sont les plus fréquents des troubles neurologiques et représentent la deuxième cause de mortalité dans l'EI, après l'insuffisance cardiaque.

L'IRM cérébrale est la référence pour la détection des complications neurologiques symptomatiques et asymptomatiques. Sa réalisation systématique chez 130 patients avec EI dont seulement 12 % avaient des symptômes a révélé des anomalies dans 82 % des cas, principalement ischémiques (71 %) mais aussi hémorragiques (intracérébrales 8 %, sous-arachnoïdiennes 8 %, anévrismes mycotiques 8 % et *microbleeds* 58 %) et infectieuses (abcès 6 %) [68].

La mise en évidence d'une lésion neurologique à l'imagerie influence la décision chirurgicale (indication dans le cadre de la prévention de la récidive embolique, contre-indication temporaire ou définitive en cas de lésion sévère) et le pronostic. Ainsi, dans l'étude française, les patients avec une complication neurologique asymptomatique étaient plus souvent opérés et avaient un meilleur pronostic que les patients avec complication neurologique symptomatique, mais aussi que ceux avec imagerie normale [83].

- Les embolies cérébrales représentent plus de 50 % des accidents emboliques, rapportées dans 10 à 35 % des cas, et touchent le plus souvent le territoire de l'artère cérébrale moyenne. À noter que si la thrombolyse est *a priori* contre-indiquée dans ce cas du fait d'un surrisque hémorragique, la thrombectomie mécanique a récemment été proposée avec succès [84, 85].
- Les hémorragies cérébrales sont plus rares (2 à 12 % des cas). Elles peuvent être intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes, et liées soit à une transformation hémorragique d'un accident ischémique initial, soit à une rupture d'anévrisme mycotique ou d'artérite pyogénique. Elles aggravent significativement le pronostic [86].
- Les méningites bactériennes ou non (2 à 5 % des cas) et les véritables abcès cérébraux sont plus rares.
- Enfin, des troubles psychiques à des degrés divers (léthargie, dépression, confusion, coma, etc.) peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées.

Anévrismes mycotiques

Les anévrismes mycotiques sont une complication classique mais rare de l'EI. Ils résultent de l'embolisation septique de végétations soit dans le vasa vasorum artériel, soit dans la lumière artérielle, avec diffusion secondaire de l'infection au travers de l'intima et de la paroi du vaisseau atteint. Ils atteignent par ordre de fréquence décroissante les artères cérébrales, viscérales et des membres. Ils peuvent être asymptomatiques, provoquer des symptômes dits de prérupture, ou se révéler de manière aiguë, à l'occasion de leur rupture qui peut être gravissime, notamment au niveau cérébral.

La recherche d'anévrismes mycotiques cérébraux, souvent sous-diagnostiqués, justifie aussi la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale, injectée si possible. Selon les études, on retrouve des anévrismes asymptomatiques dans 8 à 32 % des cas [68, 87, 88]. La conduite à tenir face à ces anévrismes asymptomatiques n'est pas codifiée et se discute alors l'arrêt d'un éventuel traitement anticoagulant et la prise en charge spécifique de l'anévrisme. Si certains sont suivis par imagerie et évoluent favorablement sous antibiothérapie, d'autres nécessitent une prise en charge préventive, éventuellement avant chirurgie cardiaque, et si possible par technique d'embolisation endovasculaire plutôt que par neurochirurgie [89].

Non-contrôle de l'infection

Le non-contrôle de l'infection se traduit par la persistance de la fièvre et de la positivité des hémocultures au-delà de 7 jours d'antibiothérapie. Ceci peut être en rapport avec des micro-organismes résistants ou avec une atteinte locale ou périphérique non contrôlée, telle qu'abcès intracardiaque ou localisation secondaire

embolique abcédée. Il faut alors réadapter l'antibiothérapie conjointement avec les infectiologues et discuter une chirurgie le cas échéant.

Autres complications

Les myalgies et arthralgies non spécifiques font fréquemment partie des manifestations cliniques de l'EI. Les localisations infectieuses spécifiques (ostéoarthrites) sont plus rares (environ 5 % des cas), atteignant alors plus fréquemment la colonne vertébrale avec spondylodiscite ou ostéomyélite vertébrale [90].

L'atteinte rénale est multifactorielle dans l'EI, liée soit à un infarctus rénal, évoluant rarement vers un abcès rénal, soit à une glomérulonéphrite d'origine vasculaire ou immunologique, soit à une toxicité médicamenteuse [91].

Les manifestations cutanéomuqueuses (purpura, faux panaris d'Osler, érythème de Janeway, hémorragies conjonctivales, etc.) semblent associées à un plus haut risque de complications extracardiaques [92].

Pronostic

La mortalité hospitalière reste stable dans le temps aux alentours de 15 à 25 % selon les séries, et la mortalité à 5 ans est de 40 % environ [69]. Elle varie selon les sous-groupes, plus basse dans les EI du cœur droit du toxicomane, les EI non compliquées à streptocoques et plus élevée chez les personnes âgées, les patients porteurs de prothèse, en choc septique, avec des complications neurologiques symptomatiques et dans les EI à staphylocoques. Ainsi, les EI sur prothèses aortiques implantées par cathéter (TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) atteignent une mortalité hospitalière de 36 % et de 67 % à 2 ans [93].

De nombreux facteurs pronostiques ont été soulignés, liés au terrain et notamment à l'âge [94], aux complications cardiaques et extracardiaques, aux micro-organismes responsables et/ou au traitement chirurgical. Dans l'enquête française, les 4 facteurs prédictifs de mortalité hospitalière étaient l'âge, l'infection à *S. aureus*, l'existence de complications cérébrales et l'insuffisance cardiaque [1]. Les comorbidités, dont le diabète ou la dialyse, aggravent elles aussi le pronostic [95, 96].

Les progrès de la chirurgie cardiaque font que la gravité anatomique de l'atteinte cardiaque assombrit moins le pronostic à l'heure actuelle. Ainsi, l'abcès aortique ne fait plus partie des facteurs significativement prédictifs de mortalité, mais est plutôt prédictif du recours à la chirurgie [71]. Malgré la chirurgie, l'insuffisance cardiaque garde un pronostic défavorable. Dans la série de l'ICE, la mortalité hospitalière était de 24 % chez les patients avec *vs* 13 % chez les patients sans insuffisance cardiaque, avec une mortalité à 1 an plus importante chez les patients non opérés que chez les opérés (58 *vs* 29 %) [74].

L'impact pronostique de la chirurgie reste discuté mais il a bien été démontré que, selon les méthodologies statistiques prenant en compte ou non la propension à être opéré, la date de la chirurgie et la durée de suivi, les résultats des études pouvaient varier [97]. La plupart des études montrent un effet bénéfique de la chirurgie dans les EI sur valves natives chez les patients avec indication vraie, surtout hémodynamique. Le bénéfice de la chirurgie dans les EI sur valves prothétiques est probablement en partie contrebalancé par le plus haut risque opératoire, mais est néanmoins prouvé dans le plus haut quintile de propension à la chirurgie [98]. Enfin, le seul essai randomisé sur le délai de réalisation de la chirurgie chez 76 jeunes patients avec EI sur valve native a montré un effet bénéfique de la chirurgie très précoce (dans les 48 heures), essentiellement aux dépens d'une réduction des évènements emboliques [52].

La morbidité de l'EI est non négligeable [70]. La présence de séquelles cardiaques (fuites résiduelles, valve prothétique) et extracardiaques (neurologiques notamment) affecte le pronostic ultérieur. Il existe un risque de rechute de l'ordre de 3 % ou de récidive ultérieure estimé entre 0,3 et 2,5 % par année-patient, globalement de l'ordre de 11 % [99, 100]. Ces différents éléments imposent donc un suivi régulier au long cours de tout patient traité pour EI.

L'évaluation rapide du risque vital et du risque de complications sévères, notamment emboliques, par l'échocardiographie et les autres techniques d'imagerie doit se faire de manière urgente dès le diagnostic suspecté, car c'est à ce moment que l'on a la possibilité d'agir sur ces risques grâce aux antibiotiques et à la chirurgie, et ainsi d'améliorer le pronostic.

Formes cliniques

Endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire

Sylvestre Maréchaux, Christophe Tribouilloy

L'EI sur valve prothétique est plus rare que sur valve native. Elle présente des particularités microbiologiques, diagnostiques et pronostiques qui déboucheront sur une prise en charge thérapeutique spécifique.

Fréquence

L'EI sur prothèse est rare (1 à 6 % des prothèses valvulaires implantées, 20 % des EI, soit une incidence de 0,3 à 1,2 % par année-patient) mais grave. En effet, la mortalité hospitalière est plus élevée qu'en cas d'EI sur valve native (20 à 25 %), malgré les améliorations du traitement antibiotique et des techniques chirurgicales.

L'EI sur prothèse peut survenir précocement ou à distance de l'implantation d'une prothèse par voie chirurgicale. On distingue classiquement les EI sur prothèse précoces survenant dans l'année (essentiellement dans les 3 premiers mois dans la majorité des cas) et les EI sur prothèse tardives (> 1 an après la chirurgie) [101-103]. L'EI sur prothèse de TAVI surviendrait avec une incidence de 0,3 à 1,2 % par année-patient, comparable à ce qui est observé après remplacement valvulaire chirurgical [93, 102]. Ceci justifie d'appliquer strictement avant TAVI des mesures d'éradication des foyers infectieux dentaires ou ORL similaires à celles que l'on préconise quand on implante une prothèse par voie chirurgicale. Les prothèses percutanées implantées en position pulmonaire semblent être particulièrement à risque d'EI [104]. La survenue d'une EI semble plus rare après plastie mitrale et a été décrite après implantation d'un MitraClip®.

Physiopathologie

Les micro-organismes pathogènes colonisent le matériel thrombotique situé dans ou autour de la prothèse, ce qui explique une fréquence élevée d'abcès annulaires dans les EI sur prothèse. L'EI sur bioprothèse peut être responsable de déchirure ou de perforation de cuspides et/ou de végétations. Si l'EI est précoce, l'infection est souvent située entre l'anneau suturé et l'anneau natif, et donc souvent responsable d'abcès périvalvulaire, de déhiscence, de pseudo-anévrismes et de fistules, notamment ventricule gauche – aorte en cas d'EI sur prothèse aortique.

Diagnostic

Diagnostic clinique

Classiquement, le diagnostic d'EI est suspecté devant une fièvre ou un syndrome inflammatoire inexpliqué chez un patient porteur d'un substitut valvulaire. Un tiers des patients présentent des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Les hémorragies cérébrales sont plus fréquentes dans l'EI sur prothèse que valve native, probablement en raison de l'anticoagulation fréquemment associée.

Diagnostic microbiologique

Des différences en termes d'épidémiologie bactérienne sont observées entre les EI sur prothèse survenant dans l'année suivant sa mise en place et celles observées plus tardivement. L'infection staphylococcique est la forme la plus fréquente d'EI sur prothèse valvulaire.

- Pendant la 1re année, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus* coagulase négatif, fréquemment résistant à la méticilline, sont responsables de la majorité des EI :
  - l'infection à *Staphylococcus aureus* est liée non seulement aux infections nosocomiales directes du site opératoire mais aussi aux infections liées aux soins (ponctions et cathéters intraveineux) [105] ;
  - les *Staphylococcie* coagulase négatifs sont responsables dans la 1re année d'une fréquence élevée d'abcès intracardiaques et d'une augmentation de la mortalité [106, 107].

Les hémocultures peuvent être négatives, notamment pendant les 2 mois qui suivent l'implantation de la prothèse (17 % des cas) [105]. En cas d'hémocultures négatives pendant cette période, une recherche de champignons est réalisée, notamment *Candida* spp. et *Histoplasma capsulatum*.

- Après 1 an, l'épidémiologie bactérienne de l'EI sur prothèse rejoint celle de l'EI sur valve native avec une augmentation de la fréquence des *Enterococcie* et *Streptococcie* oraux mais aussi *bovis*. Les hémocultures sont positives dans environ 90 % des cas d'EI sur prothèse tardive comme dans l'EI native.

Les EI sur TAVI semblent survenir plutôt dans la 1re année après l'implantation, en particulier pendant la phase « intermédiaire » (entre 2 mois et 1 an) [108] L'épidémiologie bactérienne paraît similaire à celle observée après chirurgie.

Imagerie cardiaque

L'échocardiographie est l'examen de 1re intention en cas de suspicion d'EI. Les végétations valvulaires peuvent être retrouvées sur la collerette des prothèses mécaniques et sur tous les composants des bioprothèses. Les anomalies périvalvulaires observées incluent les abcès, les fistules entre cavités et les régurgitations valvulaires pathologiques. Les lésions périvalvulaires sont plus fréquentes en cas d'EI sur prothèse que sur valve native. Toutefois, l'interprétation de l'échocardiographie est plus difficile lorsqu'une EI est suspectée sur une prothèse. En effet, la partie postérieure d'une prothèse aortique est non ou mal visualisée à l'ETT en raison du cône d'ombre lié au matériel prothétique. À l'inverse, cette même portion postérieure est bien visualisée en ETO alors que la partie antérieure est mal visualisée. Les échos de réverbérations de la prothèse peuvent rendre également difficile l'interprétation des images en ETO. Tout ceci justifie la combinaison des deux approches (ETT et ETO) et l'exploration de fenêtres multiples en cas de suspicion d'EI sur prothèse valvulaire. Des exemples d'anomalies échocardiographiques caractéristiques sont illustrés figures 9.12 à 9.16.

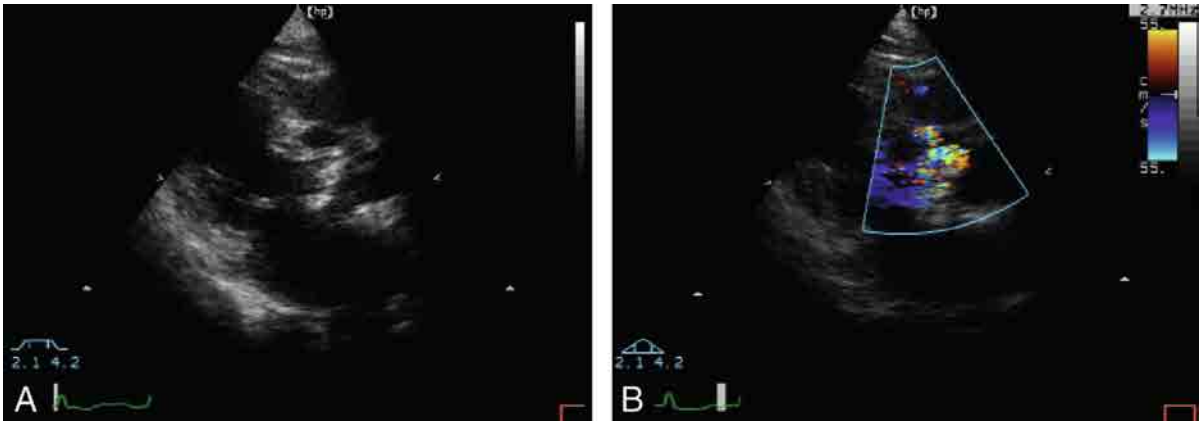


FIG. 9.12 Insuffisance aortique périprothétique (bioprothèse) antérieure.
Coupe parasternale grand axe en échocardiographie transthoracique sans (A) et avec (B) doppler couleur. Les anomalies retrouvées en A et B ne sont retrouvées que par voie transthoracique.

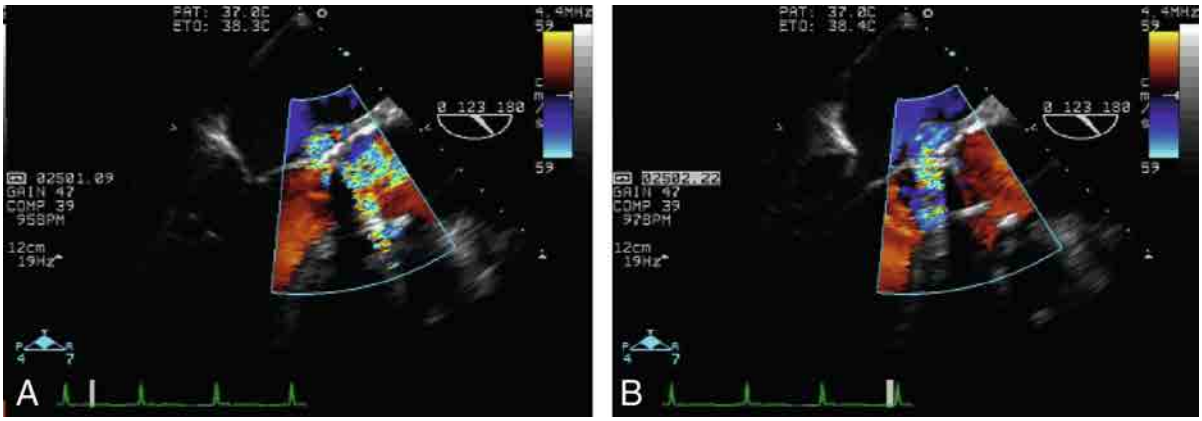


FIG. 9.13 Abcès postérieur en échocardiographie transœsophagienne à 120° chez un patient porteur d'une bioprothèse aortique.
Expansion systolique de l'abcès (A) avec une insuffisance aortique diastolique en regard (B). Les anomalies retrouvées ne sont retrouvées que par transœsophagienne.

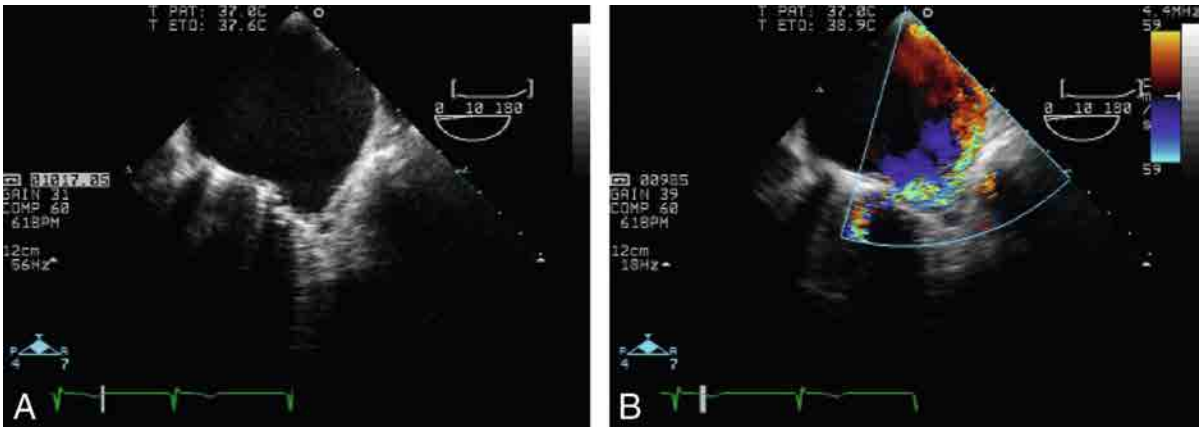


FIG. 9.14 Présence d'une désinsertion de prothèse mécanique mitrale en échocardiographie transœsophagienne à 10° sans (A) et avec couleur (B) s'accompagnant d'une insuffisance mitrale périprothétique sévère.

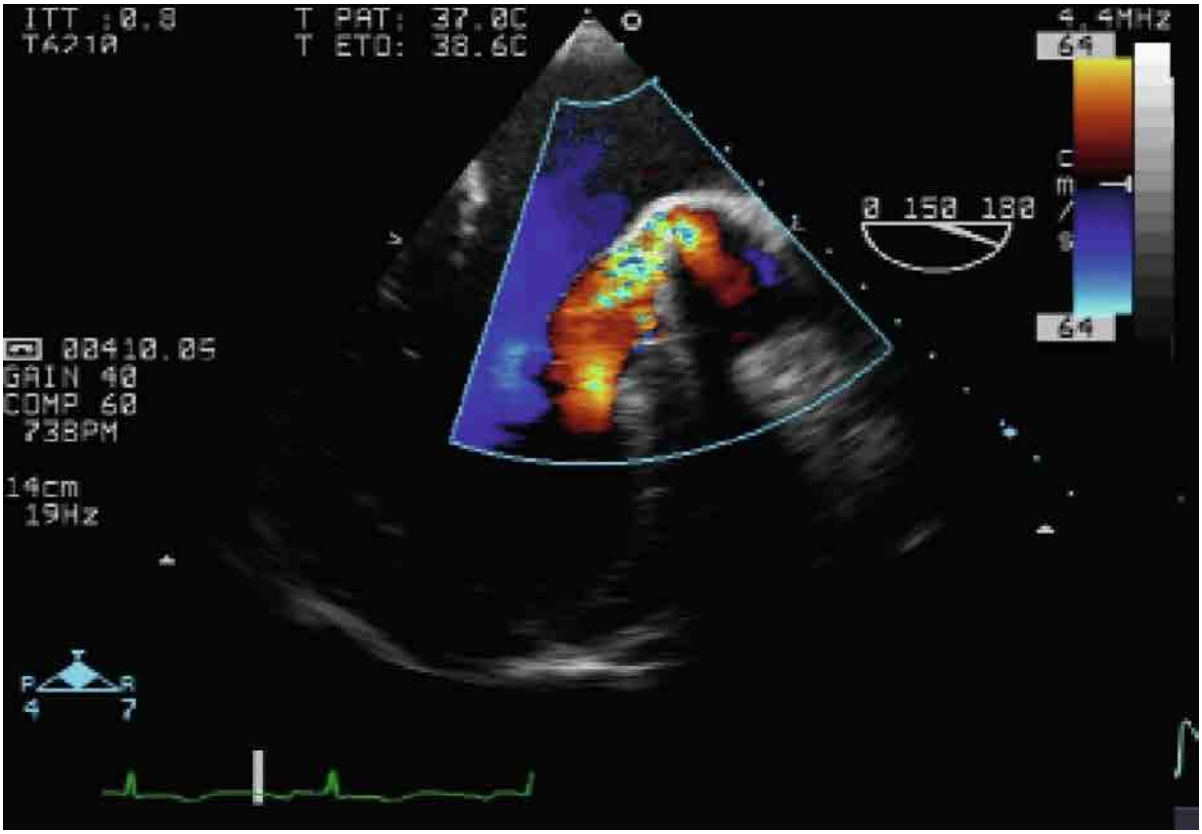


FIG. 9.15 **Insuffisance aortique périprothétique postérieure.**
Bioprothèse aortique en échocardiographie transœsophagienne à 150°.

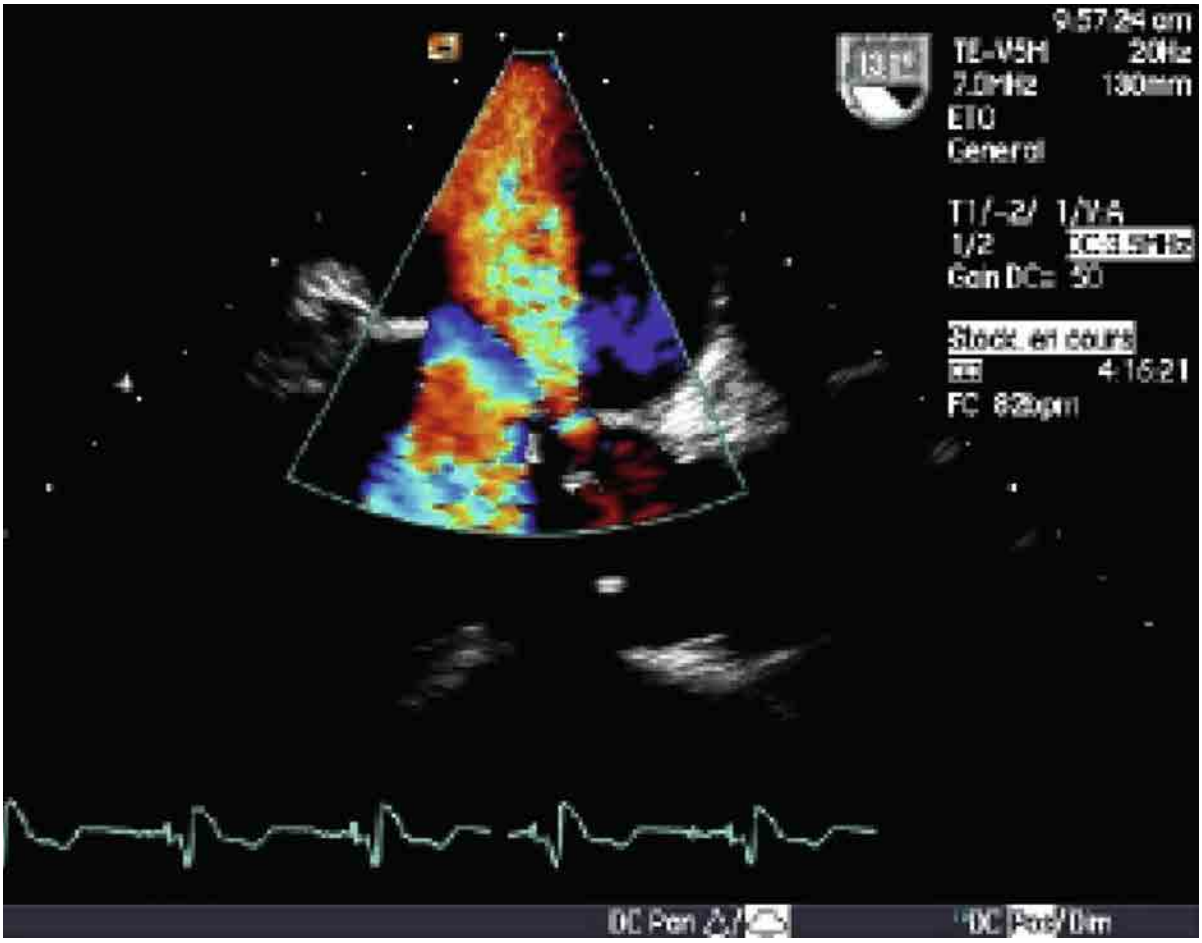


FIG. 9.16 **Fistule aorte – oreillette gauche en échocardiographie transœsophagienne (130°) chez un patient porteur d'une bioprothèse mitrale.**

En cas de TAVI, le diagnostic échocardiographique est plus difficile, du fait de l'absence de décalcification de l'anneau aortique et du maintien de la valve native. Ces valves implantées par cathéter sont particulièrement pourvoyeuses de cône d'ombre et de réverbérations du fait de leur structure métallique, ce qui augmente le risque de faux négatifs. Les lésions les plus fréquemment trouvées sont localisées au niveau de la prothèse (cuspides et stent) ou autour (lésions périannulaires aortiques). L'atteinte de la valve mitrale est relativement fréquente ; les fistules aorte – oreillette gauche et aorte – oreillette droite sont moins fréquentes. L'atteinte de la valve tricuspide semble peu fréquente. La figure 9.17 illustre le cas d'un patient présentant une EI sur TAVI.

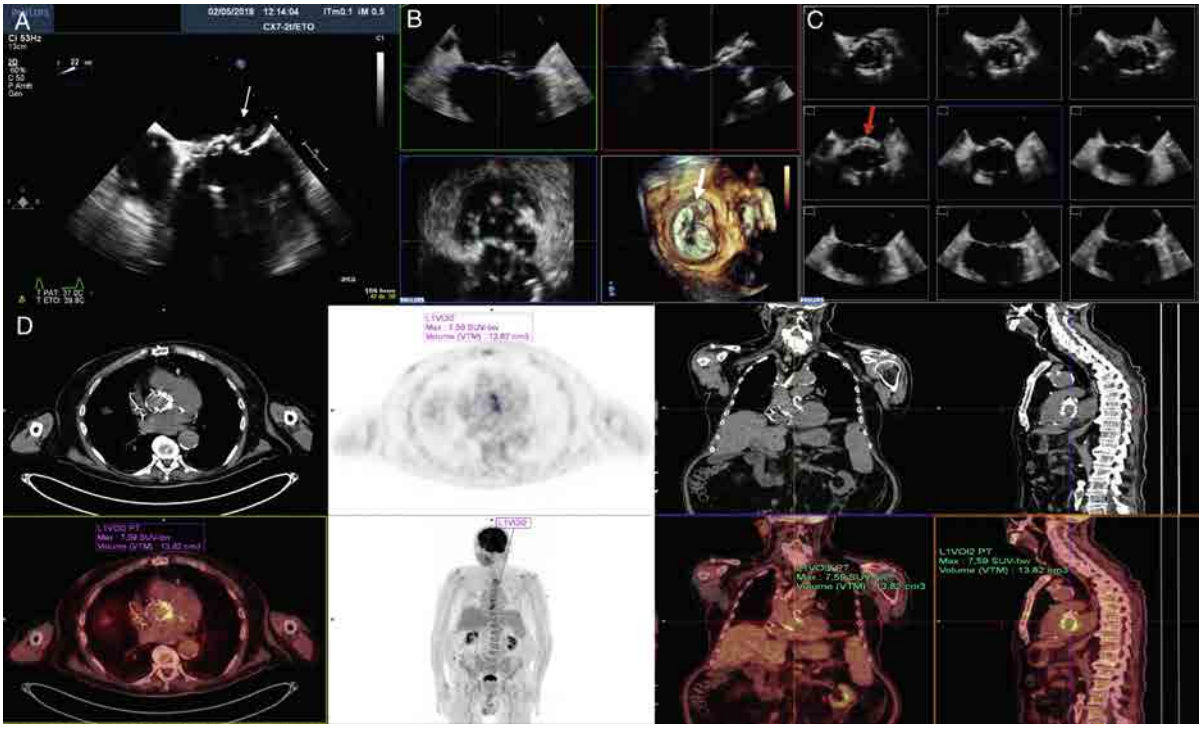


FIG. 9.17 Endocardite sur TAVI (prothèse Edwards Sapien®).
Une végétation (flèche blanche) est visualisée au niveau du trigone mitroaortique (A, échocardiographie transœsophagienne à 20 °). Celle-ci est très bien visualisée en 3D temps réel (B, flèche blanche épaisse). Les reconstructions tomométriques (C) réalisées à partir du volume 3D permettent de mettre en évidence un probable abcès périprothétique postérieur (flèche rouge épaisse) qui se prolonge par la végétation. D. TEP scanner avec une fixation intense anormale autour de la prothèse (SUV_{max} 7,59).

Les limites de l'échocardiographie dans le cadre de l'EI sur prothèse ont conduit au développement d'autres outils diagnostiques. Ainsi, une fixation anormale du FDG autour de la prothèse lors d'une TEP est un argument diagnostique majeur en faveur d'une EI sur prothèse [55, 59]. Le seuil de quantification de la fixation anormale (SUV_{max}) permettant de retenir ou de rejeter ce diagnostic d'EI sur prothèse varie d'une étude à l'autre. Cet examen ne peut donc être utilisé à lui seul pour le diagnostic, mais être intégré aux autres critères cliniques, biologiques et échocardiographiques comme cela est préconisé dans les recommandations européennes [20]. Un bilan d'extension de l'EI sur prothèse peut être réalisé lors du même examen par la recherche d'autres foyers infectieux ou emboliques, ou en localisant une éventuelle porte d'entrée (infectieuse ou cancéreuse). La plupart des atteintes cérébrales ne peuvent toutefois pas être documentées par cette technique en raison de la forte fixation glucidique du cerveau. En cas de suspicion d'EI sur prothèse dans les 3 mois postopératoires, il est recommandé plutôt de réaliser une SLM marqués car celle-ci semble plus spécifique que la TEP au FDG, qui peut mettre en évidence une fixation anormale autour de la prothèse liée à l'inflammation due au corps étranger, plutôt qu'à une authentique infection. Dans la figure 9.17D est montré le TEP scanner d'un patient atteint d'une EI sur TAVI, avec une fixation intense anormale autour de la prothèse (SUV_{max} 7,59).

L'angioscanner thoracique synchronisé à l'électrocardiogramme est également utile pour le diagnostic des complications périvalvulaires comme les abcès non détectés par l'ETO. Il permet aussi de rechercher des embolies, notamment cérébrales, et une éventuelle porte d'entrée. Son utilisation est toutefois limitée par la néphrotoxicité des produits de contraste iodés chez des patients dont la fonction rénale est souvent altérée du fait de l'insuffisance cardiaque, des traitements diurétiques, de l'infection ou de l'utilisation des aminosides.

Critères diagnostiques

Le diagnostic d'EI sur prothèse repose sur les critères de Duke modifiés (*cf.* tableau 9.4) du fait des mauvaises sensibilités et spécificités des critères de Duke classiques dans l'EI sur prothèse (sensibilité et spécificités rapportées à 70 et 50 % respectivement) [55]. Aux critères de Duke classiques est ajoutée comme

critère diagnostique majeur la fixation anormale du FDG par TEP autour de la prothèse. La conduite à tenir diagnostique proposée dans les recommandations est résumée dans la figure 9.18.

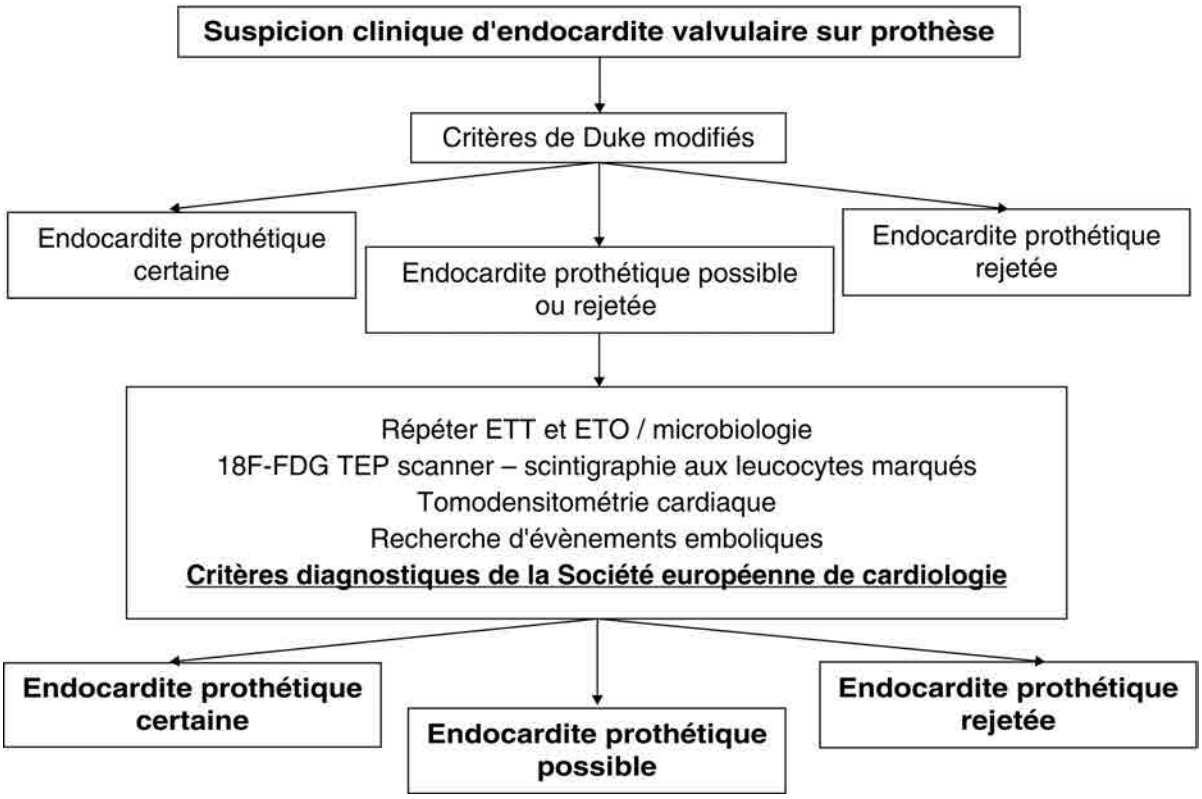


FIG. 9.18 **Conduite diagnostique à tenir en cas d'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire : recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie [20[2]].**

Pronostic

Le pronostic de l'EI sur prothèse est sombre et plus péjoratif qu'en cas d'EI sur valve native (mortalité hospitalière entre 20 et 25 %). Deux paramètres influencent de façon majeure le pronostic : le germe en cause et le délai par rapport à la chirurgie. L'EI sur prothèse à *Staphylococcus aureus* est plus fréquente dans l'EI précoce, s'accompagne non seulement d'une mortalité hospitalière très élevée (de l'ordre de 50 %), conséquence de la sévérité du sepsis avec parfois défaillance multiviscérale, mais aussi d'une mortalité à long terme élevée [109]. La mortalité liée aux autres germes est moindre. La prise en charge des patients atteints d'une EI sur prothèse à *Staphylococcus aureus* doit donc être rapide et agressive.

Les autres facteurs de mauvais pronostic de l'EI sur prothèse incluent les comorbidités, l'âge avancé, l'existence d'une insuffisance cardiaque sévère ou rénale, d'abcès intracardiaques ou d'une médiastinite associée, la gravité du tableau septique initial et l'absence de réponse au traitement antibiotique. L'insuffisance cardiaque sévère multiplie par 6 la mortalité hospitalière [110, 111].

Le pronostic de l'EI après TAVI est sombre, probablement en partie en raison des comorbidités, notamment l'insuffisance rénale chronique fréquente chez ces patients à haut risque qui se présentent souvent avec des symptômes d'insuffisance cardiaque. L'indication de chirurgie valvulaire doit être discutée de manière collégiale au cas par cas chez ces patients souvent initialement récusés pour la chirurgie valvulaire [93, 102].

Traitement

Traitement chirurgical

La mortalité hospitalière et à long terme de l'EI sur prothèse semble réduite par une approche chirurgicale chez les patients à haut risque (EI à *Staphylococcus* et compliquée d'abcès intracardiaque ou d'insuffisance cardiaque). À l'inverse, les patients jeunes à faible risque, sans complication et atteints d'une EI non staphylococcique pourraient être traités médicalement sans intervention [112]. L'indication opératoire est déterminée au sein d'une équipe spécialisée dans les valvulopathies et l'EI (*Endocarditis Team*) incluant cardiologues cliniciens, imageurs, anesthésistes, chirurgiens et médecins infectiologues (*cf. infra* Recommandations actuelles).

La chirurgie de l'EI sur prothèse est souvent complexe, du fait de l'importance des lésions mutilantes (abcès, fistules). Dans un premier temps, les tissus nécrosés et/ou infectés sont excisés. La reconstruction de l'anatomie cardiaque est réalisée dans un deuxième temps. Le choix du substitut valvulaire dépend de l'âge du patient, du contexte clinique, de la nécessité d'un traitement anticoagulant au long cours, mais aussi de l'étendue du débridement des tissus infectés.

Traitement médical

La durée d'antibiothérapie est plus longue en cas d'EI sur prothèse que sur valve native (6 semaines). Dans le cas particulier de l'EI à *Staphylococcus aureus*, l'association oxacilline/cloxacilline, gentamicine et rifampicine est utilisée [20]. La vancomycine n'est utilisée qu'en cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, dans la mesure où il s'agit d'un antibiotique à la bactéricidie lente. L'association vancomycine – gentamicine – rifampicine est toutefois recommandée d'emblée dans les EI sur prothèse survenant la 1re année après implantation, dans l'attente des résultats des hémocultures et de l'antibiogramme du fait d'une haute probabilité de résistance à la méticilline. La daptomycine peut être utilisée en cas de contre-indication à la vancomycine. Le traitement de l'EI fongique repose sur le remplacement valvulaire associé à un traitement par amphotéricine B et métronidazole. Le traitement par antivitamine K doit être interrompu et remplacé par de l'héparine en cas de prothèse mécanique.

Prévention

La présence d'une prothèse valvulaire est une situation à haut risque d'EI. La décision d'implanter une prothèse valvulaire chez un patient doit tenir compte du surrisque d'EI sur prothèse qu'il subira dans les suites. Un suivi dentaire régulier ainsi qu'une bonne hygiène buccale doivent être mis en œuvre. Le dépistage du portage nasal asymptomatique de *Staphylococcus aureus* doit être réalisé dans tout bilan préopératoire de valvulopathie afin de pouvoir l'éradiquer. L'antibioprophylaxie n'est réalisée en cas de soins dentaires que si ceux-ci nécessitent une manipulation de la gencive, de la région périapicale dentaire ou en cas de perforation de la muqueuse, et les mesures d'hygiène non spécifiques sont essentielles. En l'absence d'autres méthodes de contraception possible, les dispositifs intra-utérins peuvent être utilisés chez les patientes à bas risque d'infection génitale.

Endocardites infectieuses du cœur droit

François Delahaye

Fréquence

Les EI du cœur droit sont rares, représentant 5 à 10 % du total des EI, sauf dans les séries avec pourcentage élevé de toxicomanes par voie intraveineuse où leur fréquence est accrue [113, 114]. Elles sont soit associées à une localisation gauche première (EI sur communication interventriculaire ou compliquées de perforation du septum interventriculaire), soit exclusivement localisées aux orifices valvulaires du cœur droit, tricuspide plus souvent que pulmonaire [115].

On peut distinguer 4 types différents d'EI du cœur droit :

- l'EI chez le toxicomane par voie intraveineuse ;
- l'EI sur DEI (*cf. infra*) ou cathéter veineux central ;
- l'EI chez le patient qui a une cardiopathie congénitale du cœur droit ;

- l'EI chez le patient qui n'a aucun des 3 critères précédents.

Cette dernière catégorie représente 15 % de l'ensemble des patients qui ont une EI isolée du cœur droit. Dans ce groupe, 50 % des épisodes sont nosocomiaux et les comorbidités, telles qu'une insuffisance rénale chronique, un diabète, une bronchopneumopathie chronique obstructive, une anémie chronique ou un cancer, sont plus fréquentes.

Les EI à localisation droite exclusive s'observent surtout chez les toxicomanes par voie intraveineuse. Elles surviennent le plus souvent sur valves antérieurement saines. La greffe infectieuse tricuspidienne est souvent révélée par des embolies pulmonaires, qui sont observées dans 80 % des cas. Le pronostic des EI isolées du cœur droit est favorable et la mortalité y est faible, de l'ordre de 7 % [116]. Seules les formes avec insuffisance cardiaque droite sévère requièrent la chirurgie (végétectomie ou exérèse des valves, avec ou sans remplacement valvulaire).

L'usage prolongé de la drogue explique les récidives fréquentes. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine augmente la fréquence et la gravité de l'EI chez les toxicomanes, notamment en cas de baisse importante du taux des lymphocytes CD4 inférieur à 200/µL [113, 117].

Microbiologie

Du fait du mode d'inoculation, il s'agit surtout d'EI à *Staphylococcus aureus*, en cause dans 60 à 90 % des cas, avec des souches de plus en plus souvent résistantes à la méticilline [117, 118]. Les champignons filamenteux (principalement *Aspergillus*) et les levures (*Candida*) sont impliqués dans moins de 1 % des EI [119]. Ils doivent être systématiquement évoqués chez les toxicomanes. La fréquence des infections polymicrobiennes est en augmentation [120].

Diagnostic et complications

Les manifestations habituelles d'une EI du cœur droit sont une fièvre persistante, une bactériémie et des embolies pulmonaires septiques multiples, qui peuvent se manifester par une douleur thoracique, de la toux et des hémoptysies. Lorsque des embolies systémiques surviennent, des embolies paradoxales ou une EI du cœur gauche associée doivent être envisagées. Une insuffisance cardiaque droite isolée est rare. Elle peut être causée par une hypertension artérielle pulmonaire, une régurgitation sévère ou une obstruction d'une valve du cœur droit. L'hypertension artérielle pulmonaire peut aussi être secondaire à une EI du cœur gauche.

L'ETT montre habituellement l'atteinte de la valve tricuspide du fait de la localisation antérieure de la valve et des végétations souvent volumineuses [121]. La valve d'Eustachi et la valve pulmonaire doivent aussi être étudiées. L'ETO est plus sensible pour la détection des végétations pulmonaires et pour l'atteinte du cœur gauche.

La toxicomanie par voie intraveineuse est un des critères mineurs de la classification de la *Duke University*.

Traitement : antibiothérapie

Le choix de l'antibiothérapie empirique dépend du micro-organisme suspecté, du type de drogue et du solvant utilisé par le toxicomane et du site de l'infection [120]. Dans tous les cas, l'antibiothérapie doit toujours être dirigée contre *Staphylococcus aureus*. Le traitement initial inclut des pénicillines résistantes à la pénicillinase, la vancomycine ou la daptomycine selon la prévalence locale des *Staphylococcus aureus* méticilline-résistants en association à la gentamicine. Si le toxicomane s'injecte de la pentazocine, un agent anti-*Pseudomonas* doit être ajouté. S'il s'injecte de l'héroïne brune dissoute dans du jus de citron, *Candida* spp. (pas *Candida albicans*) doit être envisagé et un traitement antifongique ajouté. Le traitement doit être ajusté lorsque le micro-organisme causal a été identifié [20].

Une durée de traitement de 2 semaines peut être suffisante. L'ajout d'un aminoside peut ne pas être nécessaire. Un traitement de 2 semaines par l'oxacilline (ou la cloxacilline) sans gentamicine est efficace chez la plupart des patients qui ont une EI tricuspide isolée si tous les critères suivants sont réunis :

- *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible ;
- bonne réponse au traitement ;
- absence de foyer infectieux métastatique ou d'empyème ;
- absence de complication cardiaque et extracardiaque ;
- absence de prothèse valvulaire ou d'EI du cœur gauche ;

- végétation < 20 mm ;
- absence d'immunodépression sévère (CD4 < 200/µL) avec ou sans syndrome d'immunodéficience acquise.

Le traitement standard, durant 4 à 6 semaines, doit être utilisé dans les situations suivantes :

- réponse clinique ou microbiologique lente (> 96 heures) au traitement antibiotique ;
- EI du cœur droit compliquée par une insuffisance cardiaque droite, une taille des végétations > 20 mm, une insuffisance respiratoire aiguë, un foyer métastatique septique en dehors des poumons (y compris empyème) ou une complication extracardiaque, par exemple l'insuffisance rénale aiguë ;
- antibiothérapie par des antibiotiques autres que des pénicillines résistantes à la pénicillinase ;
- toxicomanie par voie intraveineuse avec immunodépression sévère (CD4 < 200/µL) avec ou sans sida ;
- EI du cœur gauche associée.

Lorsqu'un traitement conventionnel par voie intraveineuse n'est pas possible, une EI du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* chez un toxicomane par voie intraveineuse peut aussi être traitée *per os* par la ciprofloxacine et la rifampicine, sous réserve que la souche soit parfaitement sensible aux 2 médicaments, qu'il n'y ait pas de complication et que l'adhésion du patient soit soigneusement surveillée.

Du fait du taux élevé de récidive d'EI à cause de la poursuite de la toxicomanie, il vaut mieux éviter une intervention chirurgicale chez les toxicomanes par voie intraveineuse qui ont une EI du cœur droit sur valve native, mais l'intervention doit être envisagée dans les situations suivantes [20] :

- insuffisance cardiaque secondaire à une régurgitation tricuspide sévère avec mauvaise réponse au traitement diurétique ;
- EI causée par des micro-organismes difficiles à éradiquer (par exemple, champignons) ou bactériémie > 7 jours (par exemple due à *Staphylococcus aureus* ou à *Pseudomonas aeruginosa*) malgré une antibiothérapie adéquate ;
- végétations sur la valve tricuspide > 20 mm qui persistent après des embolies pulmonaires récidivantes, avec ou sans insuffisance cardiaque droite concomitante.

Endocardites infectieuses sur sonde intracardiaque

Didier Klug

Les DEI ont considérablement évolué et ont pris une place importante dans la prise en charge des insuffisants cardiaques. Leur implantation est associée à des complications parfois graves. L'infection des DEI est grevée d'une mortalité importante de 9 à 35 % à 1 an et est associée à un coût annuel estimé entre 20 623 et 23 234 € en France [122, 123].

Son incidence est classiquement estimée à 2 % des implantations mais elle varie beaucoup dans la littérature. La base de données Medicare montre que cette incidence a augmenté ces dernières années, en particulier en rapport avec l'augmentation des comorbidités des patients implantés qui sont de plus en plus fragiles.

Physiopathologie

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que la contamination de la loge du pacemaker par des micro-organismes présents sur la peau lors des gestes réalisés sur le site du pacemaker est le mécanisme d'infection le plus fréquent. Les arguments sont nombreux :

- les infections survenant précocement après un geste chirurgical sont imputables au geste si elles surviennent pendant la 1re année en cas d'implantation d'un matériel définitif ;
- *S. epidermidis*, germe saprophyte de la peau, est responsable de la majorité des infections sur pacemaker ;
- les facteurs de risque d'infection d'un pacemaker sont directement liés à la procédure :

– conditions générales de l'intervention,
– nombre d'interventions réalisées sur le site du pacemaker, réinterventions précoces sur le site du pacemaker, durée de l'intervention,
– taille du boîtier, présence d'un matériel sous-cutané implanté supplémentaire,
– expérience de l'implantateur,
– antibioprophylaxie peropératoire.

La bactérie contamine le site opératoire et progresse sur le matériel, contaminant la totalité du système. Un équilibre se crée entre les bactéries et l'hôte permettant un contrôle du processus infectieux. En fonction de la virulence de la bactérie, de la charge bactérienne ou à la faveur d'une baisse de l'immunité, cet équilibre est rompu, entraînant le développement bactérien et l'infection clinique. La colonisation bactérienne par voie hématogène du matériel de stimulation secondaire à une bactériémie existe cependant, mais est moins bien documentée.

Microbiologie

Les staphylocoques coagulase-négatifs, et plus particulièrement *S. epidermidis*, dominent, retrouvés dans 68 à 93 % des infections. *S. aureus* arrive en deuxième position [124, 125]. Les infections à bacilles Gram négatif sont plus rares (1-6 %). Les infections fongiques ou à d'autres germes sont beaucoup plus rares. Certains saprophytes cutanés comme *Propionibacterium* peuvent être retrouvés mais leur interprétation doit être prudente. Enfin dans 2 à 25 % des cas, en partie en fonction du type de culture utilisée, une infection multimicrobienne peut être mise en évidence. La culture peut être négative malgré des signes indiscutables d'infection.

Diagnostic

Diagnostic clinique

Le diagnostic précoce d'infection du matériel de stimulation est difficile et doit être suspecté jusqu'à preuve du contraire car la symptomatologie est insidieuse et les formes atypiques et latentes sont fréquentes (fig. 9.19).

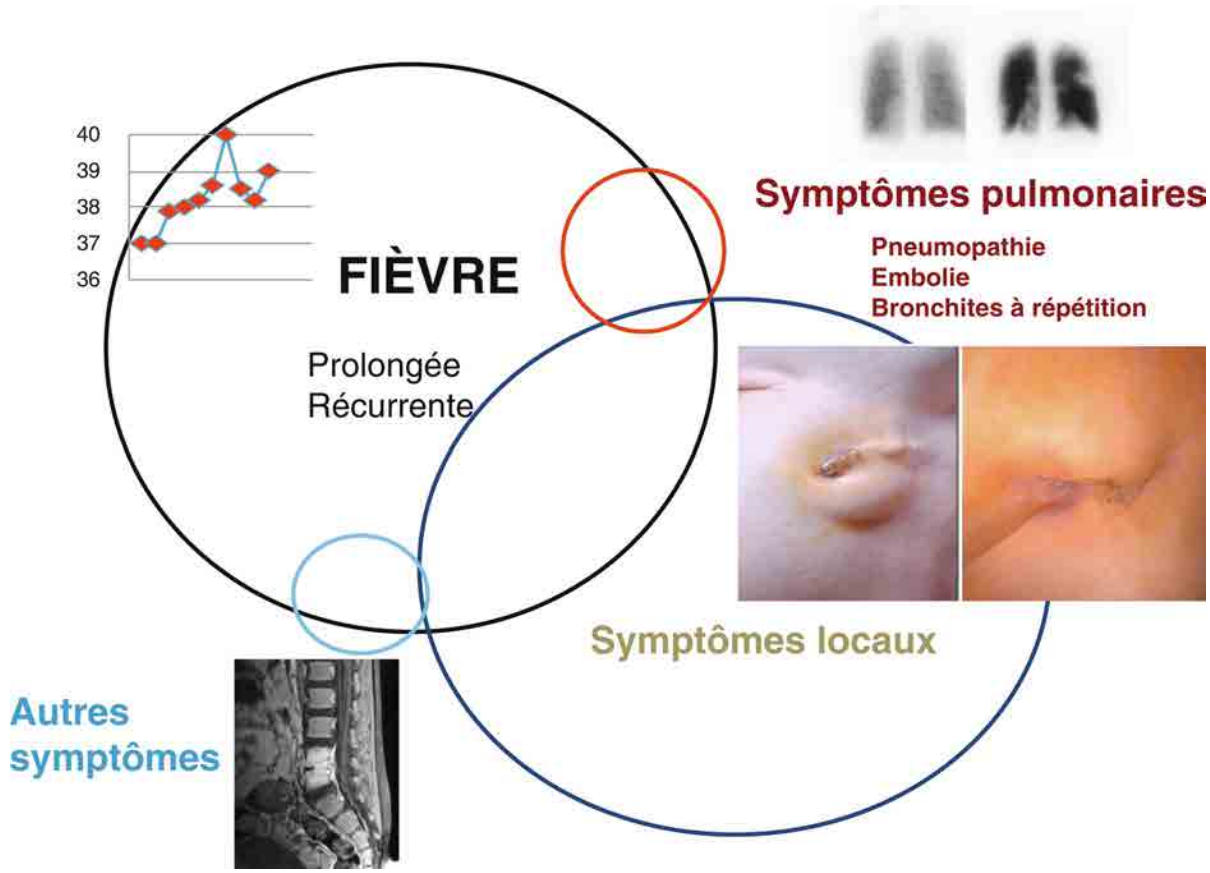


FIG. 9.19 **Quand évoquer le diagnostic d'infection sur dispositif électronique implantable ?**

Il est classique de séparer les infections systémiques des infections locales avec des signes cutanés au niveau du site d'implantation [125].

- L'infection locale de la loge du boîtier peut s'exprimer par une douleur au site d'insertion, une inflammation locale, un écoulement purulent au niveau de la poche ou par la formation d'un abcès sous-cutané au site d'implantation. Mais l'infection peut également se manifester plus insidieusement par une extériorisation isolée du matériel sans signe inflammatoire.
- Les signes systémiques sont représentés le plus souvent par une fièvre traînante ou récidivante. Elle est souvent isolée. Chez les patients âgés, les symptômes peuvent se limiter à une altération de l'état général. Les signes pulmonaires ne sont pas plus spécifiques. Il peut s'agir d'une pneumopathie, d'une embolie pulmonaire ou d'un simple syndrome bronchique persistant ou récidivant souvent associé à une fièvre récurrente. La spondylodiscite et l'arthrite sont des modes de révélation rare. Les signes classiques de l'endocardite d'Osler ne sont pratiquement jamais retrouvés.
- La proximité du geste opératoire par rapport à l'apparition de la symptomatologie facilite le diagnostic des formes aiguës. L'infection peut cependant s'exprimer de nombreuses années après le dernier geste sur le site d'implantation. Le diagnostic des formes chroniques survenant à distance de l'implantation est beaucoup plus difficile. Il faut donc y penser devant un tableau clinique associant des épisodes intermittents d'hyperthermie et de frissons à un syndrome inflammatoire inexpliqué.

Examens biologiques et bactériologiques

Ils sont souvent négatifs lors des complications locales [126] alors que la culture des sondes permet d'affirmer une origine infectieuse dans la majorité des cas. Les hémocultures peuvent être très utiles au diagnostic lorsqu'elles permettent d'isoler un staphylocoque coagulase négatif ou *S. aureus* [127-129]. Dans le contexte d'une suspicion d'infection sur pacemaker, il faut souligner qu'il ne faut probablement pas systématiquement considérer une hémoculture unique positive à un staphylocoque comme une souillure.

Imagerie

- **L'échocardiographie** est essentielle au diagnostic. Elle recherche la présence de végétations sur les sondes mais également sur les valves. Elle doit être transœsophagienne pour pouvoir visualiser des formations de petite taille. Il est parfois difficile de différencier de manière fiable une végétation d'un thrombus ou d'une fibrose. L'absence de végétation ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'infection. La taille et le nombre des végétations peuvent également être importants dans la prise de décision de la technique d'extraction des sondes.
- **La scintigraphie pulmonaire ou le scanner thoracique** permettent de visualiser des embolies pulmonaires asymptomatiques et peuvent aider au diagnostic. Les recommandations britanniques considèrent ces emboles comme un critère mineur [125]. Pourtant, ils ont une valeur diagnostique aussi importante que la présence de végétations dans certaines études.
- **La TEP au FDG** est un outil qui semble intéressant pour le diagnostic, mais l'expérience demeure limitée. Des études sont en cours pour évaluer sa sensibilité et sa spécificité.

Il faut retenir que ces examens n'ont de valeur que positifs et qu'aucun examen négatif, en particulier une ETO négative, ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'infection. C'est pourquoi, devant une symptomatologie qui oriente peu vers le diagnostic d'EI et des examens d'imagerie avec une faible valeur prédictive négative, le diagnostic d'infection sur pacemaker est difficile.

Prise en charge thérapeutique

Les principes de traitement sont illustrés figure 9.20. La formation d'un biofilm sur le matériel implanté protège les bactéries des défenses immunitaires et de l'antibiothérapie.

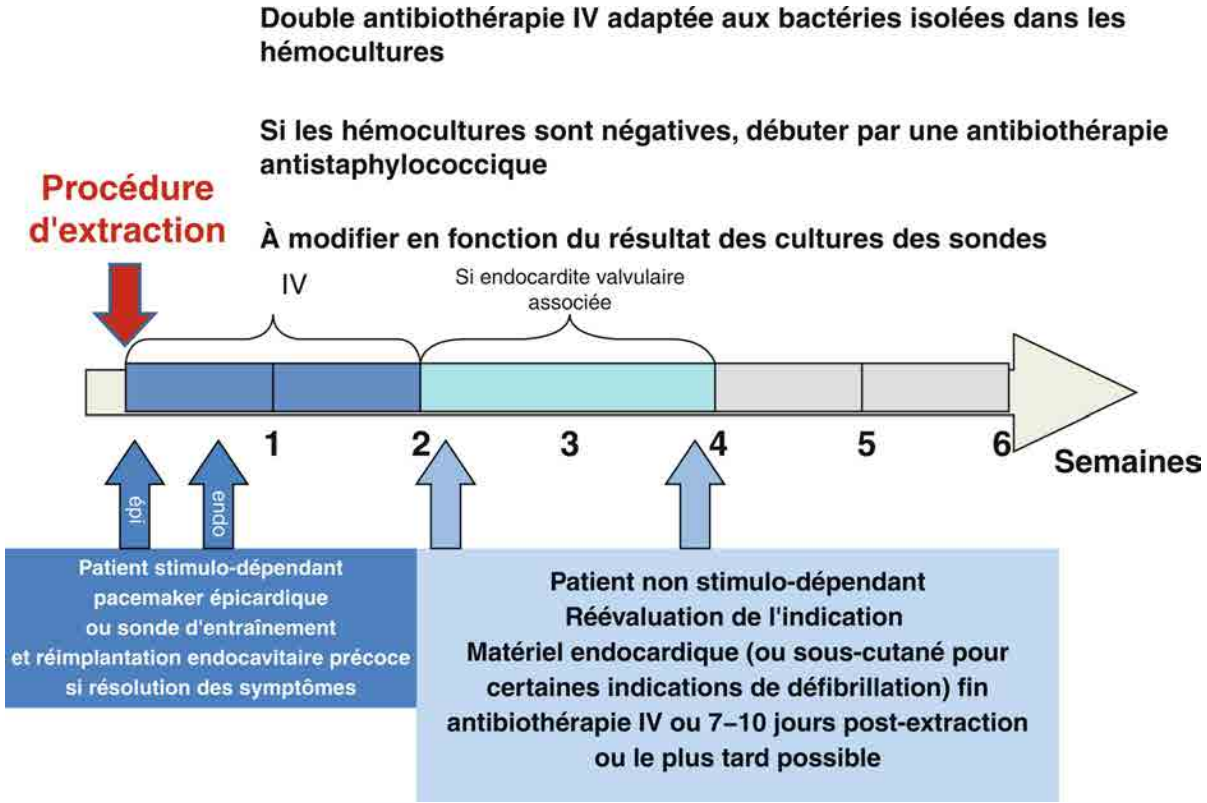


FIG. 9.20 **Schéma simplifié de prise en charge thérapeutique des infections sur dispositif électronique implantable.**

Extraction complète du matériel implanté

Elle est nécessaire. Dans la majorité des cas, cette extraction est faite par voie percutanée. Il s'agit d'un acte parfois difficile et exposant à des complications sévères. L'extraction peut également être faite par voie chirurgicale sous circulation extracorporelle.

Antibiothérapie

Le choix de l'antibiothérapie repose sur plusieurs critères dont la présentation clinique et sa gravité, la présence de comorbidités, une éventuelle atteinte valvulaire droite ou gauche, l'existence d'emboles septiques et un terrain allergique à certains antibiotiques. Il est important de prendre en charge ces infections dans des équipes incluant les infectiologues et bactériologistes. On recommande 10 à 15 jours pour les infections locales, 15 jours pour les bactériémies et 4 à 6 semaines pour les infections systémiques et EI [125, 130]. Les points importants à garder en mémoire sont la mortalité élevée des infections systémiques et la nécessité de prendre en charge rapidement ces infections d'autant plus que la présentation clinique est sévère. L'antibiothérapie probabiliste doit cibler le staphylocoque jusqu'à identification des germes responsables.

Traitement

Antibiothérapie

Bruno Hoen

Dans l'EI, le foyer infectieux que constituent les végétations et les structures valvulaires et paravalvulaires infectées est difficile d'accès pour les antibiotiques. En raison de l'absence de moyens cellulaires ou humoraux de réponse immunitaire au sein de ce foyer infectieux, les antibiotiques doivent exercer un effet bactéricide obtenu le plus rapidement possible et maintenu en permanence. Les doses d'antibiotiques doivent être importantes pour assurer en permanence des concentrations élevées. Par ailleurs, la densité bactérienne et l'activité métabolique ralentie des bactéries au sein de la végétation peuvent rendre compte d'une sensibilité *in vivo* réduite par rapport à ce que peuvent prédire les tests *in vitro* effectués dans les conditions standards. Pour ces raisons, le traitement antibiotique doit être habituellement de longue durée [131].

En pratique, la voie intraveineuse doit être considérée comme la voie d'administration de référence car elle assure une biodisponibilité totale. En cas de difficultés d'administration par voie intraveineuse, après une première période de traitement parentéral, un relais oral utilisant un antibiotique à biodisponibilité orale élevée peut être envisagé dans certaines situations.

Au cours du traitement antibiotique, la disparition de la fièvre et le maintien de l'apyrexie, la négativation des hémocultures et la disparition du syndrome inflammatoire biologique sont les meilleurs marqueurs de l'efficacité de l'antibiothérapie. Le dosage sanguin des antibiotiques permet de s'assurer que des concentrations sériques suffisantes sont atteintes (objectif efficacité) et que les concentrations résiduelles ne sont pas trop élevées (objectif tolérance, notamment pour les aminosides).

Les recommandations les plus récentes concernant l'antibiothérapie de l'EI émanent de l'ESC et de l'*American Heart Association* [20, 132]. Les propositions thérapeutiques qui suivent sont très largement inspirées de ces recommandations, parfois discordantes [133].

L'antibiothérapie de l'EI doit s'intégrer dans la prise en charge globale du patient qui doit être pluridisciplinaire [20, 134].

Durée de traitement

Pour le traitement des EI sur valve native dues aux *cocci* à Gram positif habituellement responsables d'EI, la durée de l'antibiothérapie s'étend de 2 semaines (pour les EI non compliquées dues à des streptocoques parfaitement sensibles à la pénicilline et traitées avec une association de pénicilline et de gentamicine) à 6 semaines pour les EI à entérocoques. Pour le traitement des EI sur prothèse valvulaire, la durée de l'antibiothérapie est habituellement de 6 semaines.

Lorsqu'un remplacement valvulaire est réalisé pendant la durée de l'antibiothérapie d'une EI sur valve native, celle-ci doit rester celle recommandée pour le traitement des EI sur valve native et ne doit pas être modifiée en faveur de celle recommandée pour le traitement des EI sur prothèse valvulaire. Dans les EI sur

valve native comme dans les EI sur prothèse, la durée de traitement doit être calculée à partir du 1er jour d'antibiothérapie adaptée. Ce n'est que lorsque la culture des prélèvements peropératoires est positive qu'il convient de recompter la durée de l'antibiothérapie à partir de la date de la chirurgie [135].

Actualisation de la place de certains antibiotiques dans le traitement des endocardites infectieuses

Aminosides

Parce que c'est le seul aminoside correctement évalué dans le traitement de l'EI, seule la gentamicine doit être utilisée pour le traitement des EI à *cocci* à Gram positif. Elle est administrée en une seule injection par jour, comme dans les autres indications de traitement par aminosides, et il est recommandé de contrôler les concentrations plasmatiques résiduelles afin de limiter la néphrotoxicité (concentration résiduelle < 0,5 mg/L).

Dans les EI sur valve native à streptocoques, la prescription de l'aminoside est optionnelle mais permet de raccourcir la durée de l'antibiothérapie à 2 semaines, en particulier en association avec la ceftriaxone [136].

Dans les EI à entérocoques avec un bas niveau résistance aux aminosides, la gentamicine est efficace en association à l'amoxicilline et la durée de traitement par gentamicine peut être réduite à 2 ou 3 semaines. Dans les EI à *Enterococcus faecalis*, la ceftriaxone (à la dose de 2 g 2 fois/j chez l'adulte) en association avec l'amoxicilline constitue une alternative à la gentamicine, notamment chez l'insuffisant rénal ou le sujet âgé [137].

La gentamicine ne doit plus être utilisée dans le traitement des EI à *S. aureus* sur valve native, en l'absence de bénéfice démontré et en raison d'un surrisque de néphrotoxicité [138].

Dans les EI sur prothèse valvulaire, la gentamicine doit faire partie du traitement pendant les 2 premières semaines, en particulier dans les EI à staphylocoques, pour limiter le risque de sélection de mutants résistants à la rifampicine.

Daptomycine

La daptomycine est indiquée dans le traitement des bactériémies et des EI du cœur droit à *S. aureus* à la dose de 6 mg/kg/j, sur la base des résultats d'un essai randomisé ayant démontré sa non-infériorité par rapport au traitement de référence (pénicilline antistaphylococcique ou vancomycine) [139]. Dans les EI du cœur gauche à *S. aureus* résistant à la méticilline, sur valve native ou prothétique, la daptomycine est aujourd'hui recommandée comme une alternative à la vancomycine [140], en particulier en association avec une β-lactamine antistaphylococcique, à une dose au moins égale à 10 mg/kg/j [141].

Rifampicine

La rifampicine est recommandée pour le traitement des EI à staphylocoques sur prothèse, en association avec la gentamicine et une β-lactamine ou la vancomycine [20]. Le niveau de preuve du bénéfice de cette association est faible et l'utilisation de la rifampicine ne doit pas être étendue aux EI sur valve native, un essai thérapeutique ayant montré l'absence de bénéfice de l'ajout de la rifampicine dans le traitement des infections bactériémiques à *S. aureus* [142].

Antibiothérapie probabiliste, avant documentation microbiologique

Il arrive fréquemment qu'au moment du diagnostic positif de l'EI, le micro-organisme responsable ne soit pas encore identifié. Dans la plupart de ces cas, la situation du patient permet d'attendre quelques heures le résultat des hémocultures et l'identification du micro-organisme et il n'est pas nécessaire de débuter une antibiothérapie probabiliste en urgence. Lorsque l'antibiothérapie est considérée comme urgente, il convient de prendre en compte de nombreux paramètres (terrain, porte d'entrée, évolution) et le choix de l'antibiothérapie doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire impliquant un infectiologue [132]. Les recommandations européennes proposent une aide pour orienter ce choix (tableau 9.6) [20]. Cette antibiothérapie probabiliste doit ensuite être rapidement adaptée aux résultats microbiologiques et n'a pas vocation à être poursuivie au-delà de quelques jours. En l'absence de documentation microbiologique, il convient de se rapporter à la conduite à tenir devant une EI à hémocultures négatives.

Tableau 9.6

Antibiothérapie probabiliste dans l'attente des résultats bactériologiques, d'après les recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie [20[2]].

Antibiotique	Dosage et voie	Commentaires
Endocardite communautaire sur valve native ou sur valve prothétique (≥ 12 mois post-chirurgie)		
Amoxicilline + (Cl)oxacilline + Gentamicine	200 mg/kg/j IV en 6 injections 150 mg/kg/j IV en 4-6 injections 3 mg/kg/j IV en 1 injection	
Vancomycine + Gentamicine	30-60 mg/kg/j, perfusion IV continue (après dose de charge de 30 mg/kg) 3 mg/kg/j IV en 1 injection	Si allergie aux pénicillines
Endocardite précoce sur valve prothétique (< 12 mois) ou nosocomiale ou associée aux soins		
Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine	30 à 60 mg/kg/j, perfusion IV continue (après une dose de charge de 30 mg/kg) 3 mg/kg/j IV en 1 injection 900 mg (< 70 kg) ou 1 200 mg (> 70 kg), IV ou *per os* en 1 ou 2 injections ou prises	Rifampicine : uniquement pour les valves prothétiques

IV : intraveineux.

Principaux schémas d'antibiothérapie dans les endocardites infectieuses documentées microbiologiquement

Le tableau 9.7 présente les options thérapeutiques de 1re intention pour le traitement des EI dues aux principaux micro-organismes responsables d'EI. Ces options font consensus entre les recommandations européennes et américaines. Pour plus de précisions, notamment les doses à utiliser, il convient de se reporter à ces recommandations [20, 132].

Tableau 9.7

Principales options thérapeutiques dans l'endocardite infectieuse en fonction du micro-organisme responsable.

Micro-organisme	Options possibles	Commentaires
Streptocoques oraux ou du groupe D, sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,1 mg/L)	Amoxicilline	Risque d'allergie et de convulsions à forte dose
	Ceftriaxone	Bonne tolérance habituellement Une seule administration par jour, ce qui permet une administration ambulatoire
	Amoxicilline (ou ceftriaxone) + gentamicine	La bithérapie permet une durée de traitement plus courte (2 semaines au lieu de 4) mais expose à la toxicité des aminosides (rénale et cochléovestibulaire)
	Vancomycine	Alternative à réserver aux situations d'allergie vraie à la pénicilline
Streptocoques oraux de sensibilité diminuée à la pénicilline (0,1 < CMI ≤ 0,5 mg/L)	Amoxicilline (ou ceftriaxone) + gentamicine	2 semaines de bithérapie puis 2 semaines de β-lactamine
	Vancomycine	En cas d'allergie à la pénicilline
Entérocoques et streptocoques oraux résistants à la pénicilline (CMI > 0,5 mg/L)	Amoxicilline + gentamicine	Au moins 4 semaines de traitement (6 semaines dans les EI sur prothèse) dont au moins 2 semaines de bithérapie
	Ampicilline + ceftriaxone	Alternative en cas d'insuffisance rénale, chez la personne âgée, en cas de haut niveau de résistance à la gentamicine
Valve native SASM	(Cl)oxacilline	Risque d'éruption cutanée et de néphrite interstitielle
	Céfazoline	Efficacité et tolérance au moins aussi bonnes que (cl)oxacillne
Valve native SARM	Vancomycine	La daptomycine est une alternative possible à la vancomycine
Valve prothétique SASM	(Cl)oxacilline + gentamicine + rifampicine	La céfazoline est une alternative possible à la (cl)oxacilline
Valve prothétique SARM	Vancomycine + gentamicine + rifampicine	La daptomycine est une alternative possible à la vancomycine
HACEK	Ceftriaxone	
	Ciprofloxacine	En cas d'allergie à la pénicilline

CMI : concentration minimale inhibitrice ; HACEK : *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella* ; SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline ; SASM : *S. aureus* sensible à la méticilline.

Antibiothérapie des endocardites à hémocultures négatives

Il s'agit d'une situation clinique délicate qui nécessite une démarche diagnostique rigoureuse en collaboration étroite avec le laboratoire de bactériologie. Les principaux micro-organismes responsables et les schémas thérapeutiques adaptés sont résumés dans le tableau 9.8.

Tableau 9.8

Endocardites à hémocultures négatives, principaux micro-organismes et schémas thérapeutiques recommandés.

Micro-organisme	Traitement recommandé
Coxiella burnetii	Doxycycline (200 mg/j) + hydroxychloroquine (200-600 mg/24 h) Durée > 18 mois, voie orale
Bartonella spp.	Doxycycline (200 mg/j), voie orale, 4 semaines + gentamicine (3 mg/kg/j) IV, 2 semaines
Brucella spp.	Doxycycline (200 mg/j) + cotrimoxazole (960 mg × 2/j) + rifampicine (300-600 mg/j) Durée ≥ 3-6 mois, voie orale
Tropheryma whipplei	Doxycycline (200 mg/j) + hydroxychloroquine (200-600 mg/j) Durée ≥ 18 mois, voie orale
Mycoplasma spp.	Lévofloxacine (500 mg × 2/j), voie IV ou orale Durée ≥ 6 mois
Legionella spp.	Lévofloxacine (500 mg × 2/j) ou clarithromycine (500 mg × 2/j) + rifampicine (300-1 200 mg/j), voie IV ou orale Durée 6 semaines

IV : intraveineux.

Antibiothérapie ambulatoire et par voie orale

Dans les EI à streptocoques, qui sont associées à un risque moindre de complications, des alternatives au traitement par perfusions intraveineuses hospitalières de β-lactamines ont été validées [143]. Des critères d'éligibilité à un traitement ambulatoire tels qu'une évolution favorable sous traitement intraveineux, une absence de décompensation cardiaque, une EI non documentée à *S. aureus* et une absence d'indication de chirurgie valvulaire ont été proposés [144].

En raison d'une biodisponibilité orale satisfaisante, les fluoroquinolones, la rifampicine, le cotrimoxazole et le linézolide pourraient être envisagés en relais de l'antibiothérapie intraveineuse pour le traitement d'une EI non compliquée et d'évolution favorable. L'efficacité de la bithérapie ciprofloxacine + rifampicine a été démontrée dans le traitement des EI du cœur droit à *S. aureus* chez l'usager de drogues par voie intraveineuse [145]. Dans une étude observationnelle récente, le relais par voie orale n'était pas associé à un surrisque de rechute [146]. Un essai thérapeutique a récemment montré qu'une antibiothérapie orale était une alternative sûre à un traitement intraveineux prolongé dans l'EI à *cocci* Gram positif après au moins 10 jours de traitement intraveineux [147].

Traitement chirurgical

Méthodes

Sidney Chocron

Le traitement chirurgical de l'EI à la phase aiguë pose parfois des problèmes difficiles de stratégie thérapeutique. L'EI atteint la valve aortique dans environ 50 % des cas, la valve mitrale dans environ 27 % des cas. L'atteinte est aortomitrale dans environ 18 % des cas [148].

Le but ici est de décrire les modalités du traitement chirurgical des EI opérées à la phase aiguë, définie comme une chirurgie réalisée avant la fin de l'antibiothérapie, et ses indications en fonction des dégâts anatomiques et des tissus atteints.

Principes du traitement des endocardites à la phase aiguë

Les principes régissant le traitement chirurgical des EI à la phase aiguë sont identiques à ceux de tous les processus septiques fermés. Il s'agit de l'excision de tous les tissus atteints en passant au large des lésions de façon à ne laisser en place aucune zone ni aucun tissu suspects. Cette phase de l'intervention est primordiale : on ne doit pas limiter l'excision pour faciliter la reconstruction. Les valves ainsi que la structure fibreuse du cœur se défendent mal contre l'infection, et la pénétration des antibiotiques y est faible. En l'absence d'excision complète, le processus infectieux reprend et évolue pour son propre compte à partir de toute zone septique laissée en place. Les pertes de substances réalisées aux dépens de la structure fibreuse du cœur nécessitent une reconstruction. Celle-ci peut être réalisée, selon les cas, soit :

- en rapprochant directement les berges de la zone excisée ;
- en couvrant la zone excisée par la suture sur ses bords d'un patch de péricarde autologue ou bovin ;
- si la solidité est suffisante, en laissant la zone excisée ouverte dans le flux sanguin ;
- en insérant des substituts valvulaires permettant d'exclure ces zones.

Les différents degrés d'atteinte de l'appareil valvulaire

Rappel anatomique : la structure fibreuse du cœur

Le squelette fibreux du cœur est une charpente constituée des orifices aortique, mitral et tricuspide. Les deux anneaux atrioventriculaires et l'anneau aortique sont situés dans un même plan. Ces orifices sont solidarisés par des trigones fibreux. Le trigone fibreux droit solidarise l'anneau aortique aux deux anneaux atrioventriculaires (en regard de la commissure postérieure de la valve mitrale et de la valve septale de la valve tricuspide), le trigone fibreux gauche solidarise l'anneau aortique à l'anneau mitral en regard de la commissure antérieure. Le feston non coronaire de l'anneau aortique est relié à la partie moyenne de la grande valve mitrale par le rideau sous aortique (fig. 9.21). Dans la suite de l'exposé, toute atteinte limitée à la valve native sera appelée valvulopathie. Sont considérées comme squelettopathies toutes les atteintes septiques du squelette fibreux du cœur comme, par exemple, les abcès de l'anneau ou bien encore les fistules entre les différentes cavités. Tant le traitement que le pronostic opératoire diffèrent selon qu'il s'agit d'une valvulopathie ou d'une squelettopathie.

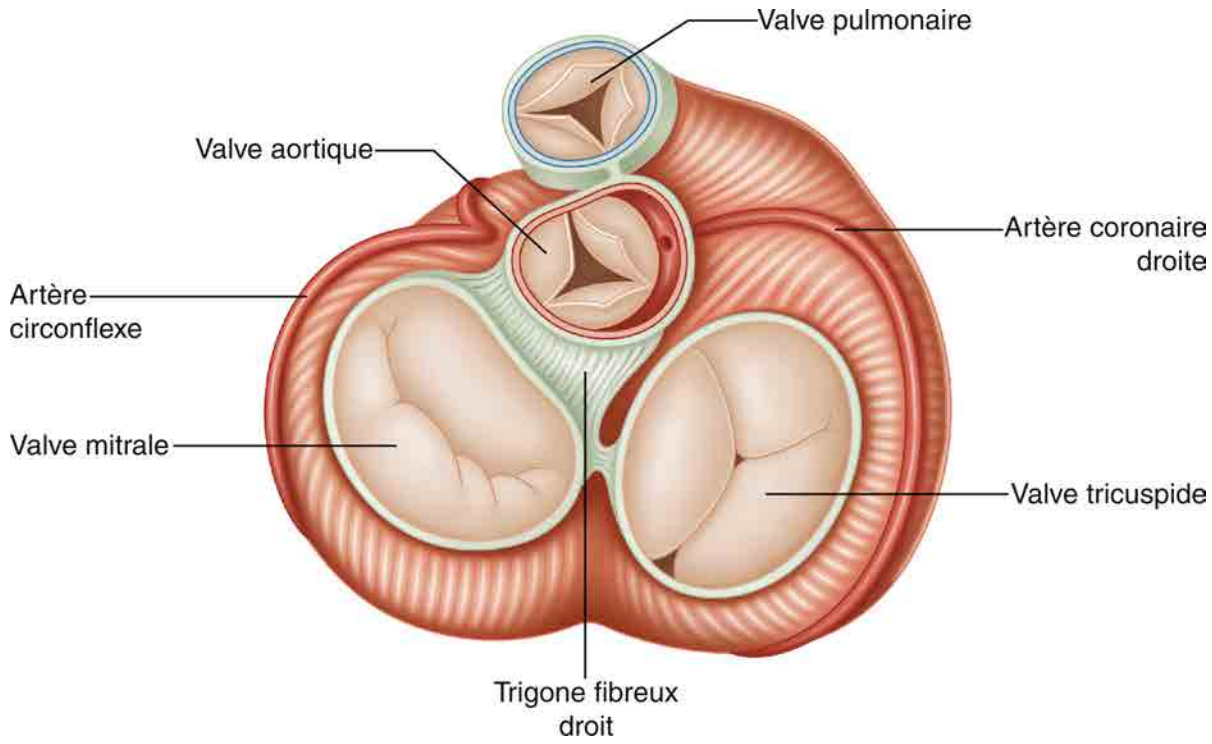


FIG. 9.21 **Structure fibreuse du cœur. Remerciements au Dr Camille Durst.** Dessin : Eléonore Lamoglia.

Les différents degrés d'atteinte

Les degrés d'atteinte sont très variables selon les EI. Ces variations sont dues :

- au germe responsable, certains étant plus destructeurs que d'autres ;
- à la durée d'évolution de l'infection avant traitement ;
- et à la localisation initiale dont dépendra l'extension de l'infection.

Lésions limitées aux valves

Ce sont des végétations et/ou perforations sans atteinte du squelette fibreux. On se méfiera des atteintes valvulaires touchant simultanément plusieurs valves. En cas d'atteinte simultanée des valves aortique et mitrale, s'il peut s'agir de lésions par contiguïté, on recherchera néanmoins une atteinte concomitante du rideau sous-aortique.

Abcès de l'anneau de localisation et d'extension variables

Au niveau aortique, l'extension à partir du sinus coronaire gauche peut provoquer un détachement de l'aorte initiale avec réalisation d'un faux anévrisme pouvant évoluer vers la rupture intrapéricardique. À partir du sinus coronaire droit, l'extension peut se faire vers le septum interventriculaire et aboutir à une fistule aorte – ventricule droit. À partir du sinus non coronaire, l'extension peut se faire vers l'oreillette gauche, l'oreillette droite ou le rideau sous-aortique. À partir de la commissure coronaire gauche – coronaire droite, on peut aboutir à une fistule aorte – artère pulmonaire.

Les abcès de l'anneau mitral posent des problèmes spécifiques du fait de la proximité de l'artère circonflexe ainsi que de la possibilité de détachement entre les massifs atriaux et ventriculaires. Ces abcès peuvent réaliser des faux anévrismes pouvant s'ouvrir directement dans le péricarde, causant la mort subite du patient.

Plusieurs valves peuvent être atteintes simultanément. L'association la plus fréquente, pour des raisons de contiguïté, concerne les valves aortique et mitrale, mais toutes les associations peuvent se rencontrer.

Critères de choix des substituts

La figure 9.22 détaille les différents types de prothèses ou substituts pouvant être utilisés.

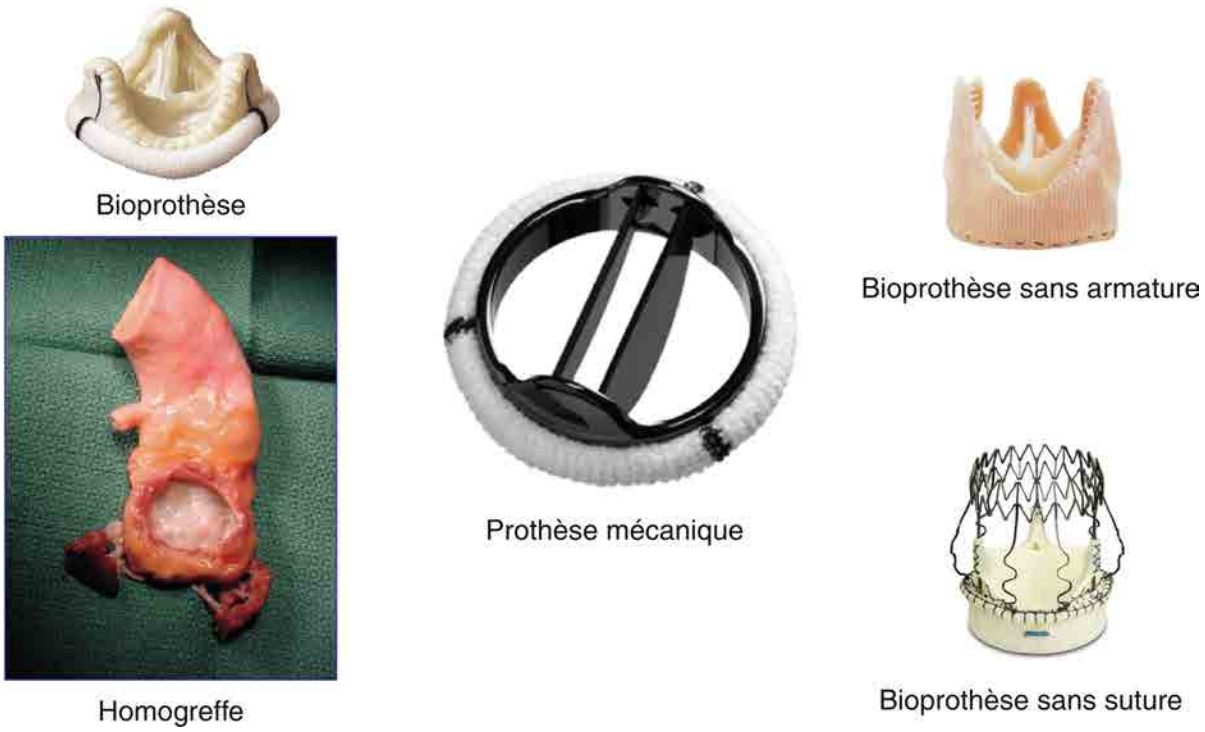


FIG. 9.22 **Les différents types de prothèses valvulaires.**

L'organigramme décisionnel donne les critères de choix des substituts en fonction des atteintes (fig. 9.23).

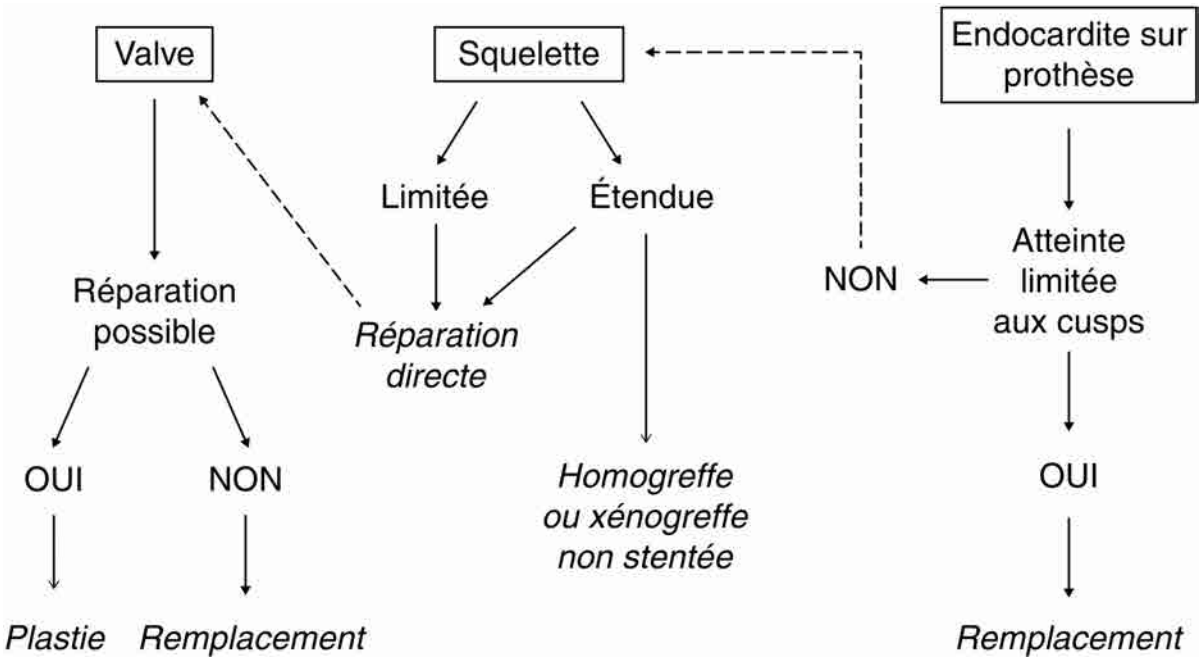


FIG. 9.23 **Organigramme décisionnel pour la chirurgie des endocardites à la phase aiguë.**

Endocardite sur valve native

Dans les cas d'une l'atteinte limitée aux feuillets de la valve native, la technique de choix est la valvuloplastie. Elle consiste à réparer la valve atteinte, une fois que l'excision complète a été réalisée, en utilisant des techniques connues pour assurer le comblement et la continence. Ce type de geste est le plus souvent réalisé

dans les atteintes mitrales et tricuspides, mais peut l'être également, dans les cas simples, dans les atteintes aortiques.

- Les formes les plus simples sont l'ablation d'une ou plusieurs végétations en prenant soin d'exciser ou de « raser » leur base.
- Une perforation associée ou non à une végétation nécessite l'excision au large de la perforation, en tissu sain, et la réparation par un patch de péricarde de préférence autologue.
- On procède de la même façon en cas d'atteinte d'une partie de la valve, au mieux en conservant son bord libre sur lequel s'insèrent les cordages. Dans le cas contraire, on peut implanter des néocordages ou faire de transpositions de cordages sur le patch mais avec des résultats plus aléatoires.
- Pour les formes intéressant les commissures, on peut exciser la zone infectée et combler la commissure en faisant un *sliding* des deux valves.
- En dehors des 2 premiers cas, il est conseillé de compléter le geste par une annuloplastie.

Dans le cadre de l'EI à la phase aiguë, il est préférable d'avoir une plastie avec un résultat suboptimal (insuffisance résiduelle de grade ≤ 2/4) qu'un bon remplacement valvulaire.

En cas d'impossibilité de réparer la valve, il est raisonnable d'implanter une prothèse mécanique ou biologique. Le choix entre les deux types de prothèses est guidé par les indications habituelles en dehors du contexte de l'EI. Les bioprothèses, contrairement à des idées reçues, ne se défendent pas mieux contre l'infection.

Squelettopathies

Pour certains, toute EI sur prothèse doit être considérée comme une squelettopathie ; pour d'autres, lorsque l'atteinte est limitée à la prothèse sans abcès périprothétique, elle doit être considérée comme une valvulopathie. La réparation du squelette fibreux par patch de péricarde et mise en place une prothèse mécanique ou biologique est la méthode la plus utilisée. Dans des cas favorables, une plastie est réalisable. En cas d'atteinte du squelette fibreux, avec perte de substance importante, on préfère, en l'absence d'homogreffe, la mise en place de bioprothèses non stentées, substituts qui permettent d'exclure les zones fragilisées par l'excision. En effet, en cas de perte de substance étendue, seules les bioprothèses et homogreffes permettent une réparation et/ou un comblement satisfaisant des pertes de substance. Au niveau aortique, si après l'excision large des zones infectées, la perte de substance est importante, on peut avoir intérêt à insérer le substitut en *root* de façon à exclure complètement la perte de substance. Ainsi, l'insertion inférieure est réalisée au-dessous du niveau de l'anneau. Le substitut remplaçant complètement le culot aortique, toutes les pertes de substances sont alors réparées. Lorsque les pertes de substance sont limitées, le substitut peut être découpé de façon adéquate pour exclure les pertes de substances et l'insérer alors en *free hand* adapté.

Endocardites tricuspides

Elles sont rares. Elles surviennent soit chez les toxicomanes ou immunodéprimés soit, et cette situation devient prépondérante, en cas d'EI sur sonde de DEI. Elles justifient soit la réalisation d'une plastie, soit la mise en place d'une homogreffe mitrale totale ou partielle. Le remplacement valvulaire par une bioprothèse stentée est plus discutable.

Interventions exceptionnelles

Elles sont réalisées dans les récidives d'EI sur prothèse avec dégâts très étendus, avec en particulier atteinte concomitante aortique et mitrale. Il s'agit d'homogreffes monoblocs aortomitrales ou encore de l'occlusion de l'orifice aortique avec pontage coronarien et mise en place d'un tube apico-aortique. La transplantation cardiaque peut se discuter dans des cas particuliers.

Homogreffes

La règle est de faire bien dès la première fois (« *do it once, and do it well* ») [149].

Le débat concernant le traitement des EI oppose les défenseurs des homogreffes à ceux des prothèses mécaniques ou biologiques. En présence d'un délabrement important, les homogreffes permettent de réparer « en une fois » l'ensemble des pertes de substances. L'utilisation de ces substituts est techniquement plus difficile que la réalisation de patchs multiples avec insertion d'une prothèse stentée. Les homogreffes permettent de faire des sutures sur des zones fragiles, et nécessitent le plus souvent la réimplantation des

ostia coronaires non ascensionnés. Tout ceci est rendu encore plus difficile en cas de réintervention où les tissus sont plus rigides. À l'inverse, la souplesse de ces implants évite les forces de cisaillement entre un anneau natif qui se déforme lors du cycle cardiaque, et une prothèse stentée qui ne se déforme pas, réduisant ainsi le risque de déchirure de l'anneau fragilisé. De plus, les homogreffes implantées en *root* autorisent un positionnement « sur-mesure » puisque le chirurgien n'est pas limité par la position des ostia coronaires pour décider du site d'implantation.

Dans la littérature, les indications varient selon les habitudes du centre et l'expérience des chirurgiens. Si certains auteurs ont une mortalité équivalente entre les homogreffes et les prothèses [150], la plupart ont une mortalité supérieure pour les homogreffes [151]. Néanmoins, il n'est pas évident que cette surmortalité soit liée aux difficultés techniques. En effet, on retrouve dans la littérature [152-154] une utilisation des homogreffes chez des patients plus graves, avec des délabrements plus importants et des germes plus virulents [155]. Cette surmortalité initiale est à mettre en balance avec la mortalité et le taux de réinterventions à long terme en l'absence d'utilisation d'homogreffes [149], d'autant plus qu'un bon nombre de dégénérescences d'homogreffes peuvent être traitées par TAVI, évitant au chirurgien ces réinterventions difficiles sur des culots aortiques très calcifiés, pires que des aortes porcelaines. Malheureusement, *« le manque d'entraînement des chirurgiens au cours des 10 dernières années, dû à une disponibilité en homogreffes restreinte pour beaucoup de centres, a réduit l'utilisation de ce substitut, confinant l'art de la chirurgie de l'homogreffe dans les mains d'un petit groupe de chirurgiens »* [149]. Ainsi, certains proposent la constitution de centres de référence pour l'EI, qui dominent les techniques d'implantation des homogreffes.

Indications

Bernard Iung

Recommandations actuelles

Le risque de la chirurgie valvulaire en phase aiguë d'une EI est plus élevé que celui de la chirurgie en dehors du contexte infectieux. L'analyse bénéfice/risque conduit à restreindre les indications aux principales complications de l'EI.

Ces indications sont détaillées dans les recommandations de l'ESC, qui précisent également leur degré d'urgence (tableau 9.9) [20]. Les indications les plus urgentes sont hémodynamiques lorsque les lésions valvulaires, le plus souvent à type de régurgitation aiguë, sont responsables d'une insuffisance cardiaque clinique. La chirurgie ne doit pas être retardée en raison de la mauvaise tolérance des régurgitations aiguës. Les indications d'ordre infectieux sont en rapport avec l'extension périvalvulaire des lésions ou, plus rarement, la persistance du sepsis avec des hémocultures restant positives après 3 à 5 jours d'antibiothérapie sans autre cause identifiée. Les indications thromboemboliques sont formelles (classe I) en cas de végétation résiduelle supérieure à 10 mm après un accident embolique, clinique ou silencieux, les indications reposant sur la seule taille de la végétation en l'absence d'embolie étant moins formelles.

Tableau 9.9

Recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie concernant les indications opératoires dans l'endocardite infectieuse aiguë du cœur gauche [20[2]].

Indications de chirurgie	Urgence	Classe	Niveau de preuve
Insuffisance cardiaque			
Endocardite aortique ou mitrale avec régurgitation aiguë sévère, obstruction ou fistule à l'origine d'un œdème pulmonaire réfractaire ou d'un choc cardiogénique	≤ 24 heures	I	B
Endocardite aortique ou mitrale avec régurgitation aiguë sévère ou obstruction à l'origine de symptômes d'insuffisance cardiaque ou de signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique	≤ 1 semaine	I	B
Infection non contrôlée			
Infection non contrôlée localement (abcès, faux anévrisme, fistule, végétation de taille croissante)	≤ 1 semaine	I	B
Infection causée par des levures ou des micro-organismes multirésistants	≤ 1 semaine ou électif	I	C
Persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie appropriée et un contrôle des métastases septiques	≤ 1 semaine	IIa	B
Endocardite sur prothèse due à un staphylocoque ou une bactérie Gram négative non HACEK	≤ 1 semaine ou électif	IIa	C
Prévention des embolies			
Endocardite aortique ou mitrale avec persistance de végétations > 10 mm après une ou plusieurs embolies malgré une antibiothérapie appropriée	≤ 1 semaine	I	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétations > 10 mm associées à une régurgitation ou une sténose sévère, et avec un faible risque opératoire	≤ 1 semaine	IIa	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétations très volumineuses isolées (> 30 mm)	≤ 1 semaine	IIa	B
Endocardite aortique ou mitrale avec végétations volumineuses isolées (> 15 mm) sans autre indication pour la chirurgie	≤ 1 semaine	IIb	C

HACEK : *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella*.

La seule indication de chirurgie précoce reposant sur une étude randomisée est la prévention du risque embolique chez des patients présentant une végétation supérieure à 10 mm et une régurgitation sévère sans embolie ni insuffisance cardiaque [52]. Dans cette étude, la chirurgie systématique dans les premières 48 heures du traitement antibiotique entraînait une diminution significative des complications emboliques sans surmortalité. Les caractéristiques de la population différaient toutefois de la présentation de l'EI en Europe, en particulier par l'âge des patients et la microbiologie. Hormis cette étude, les indications chirurgicales dans l'EI aiguë reposent sur des séries observationnelles qui sont sujettes à de nombreux biais pouvant expliquer certains résultats contradictoires [156, 157]. Il est en particulier nécessaire de prendre en compte un suivi suffisant (≥ 6 mois) en raison de la mortalité précoce de la chirurgie cardiaque alors que les complications de l'EI en l'absence d'intervention sont souvent différées [97]. La chirurgie précoce (dans la 1re semaine de traitement) est associée à un risque accru de récidive infectieuse et de fuite paraprothétique mais n'expose pas à une surmortalité comparativement à une chirurgie plus tardive [158].

Les indications opératoires doivent être adaptées à l'évaluation du risque opératoire. La chirurgie peut être différée ou récusée en cas de risque prohibitif. À l'opposé, des indications peuvent être envisagées plus précocement chez des patients à faible risque opératoire, notamment en présence d'une régurgitation aortique sévère bien tolérée.

Évaluation du risque opératoire

La valeur prédictive des scores de risque usuels en chirurgie cardiaque, y compris l'EuroSCORE II, est contestée dans l'EI aiguë [159]. Des scores spécifiques ont été développés, prenant en compte les complications spécifiques de l'EI. Toutefois, ces scores ont souvent été élaborés à partir de séries d'effectif limité et n'ont pas été validés. Plus récemment ont été des décrits et validés des scores prédictifs de la mortalité hospitalière ou à 3 mois [160-162]. Leur utilisation demeure limitée et ils n'ont pas fait l'objet d'évaluations comparatives.

Cas particuliers

Les indications opératoires sont plus restrictives pour les EI du cœur droit. La chirurgie est essentiellement envisagée en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire, de sepsis réfractaire ou de végétations supérieures à 20 mm [20].

La survenue d'un accident vasculaire ischémique ne doit pas conduire à différer la chirurgie cardiaque si elle est indiquée, sauf en cas de déficit massif ou de coma. En revanche, il est recommandé de différer si possible la chirurgie d'au moins 3 semaines en cas d'AVC hémorragique [20]. Cette attitude doit toutefois être individualisée, notamment lorsque l'hémorragie est due à un anévrisme mycotique accessible à une embolisation par une procédure de neuroradiologie interventionnelle. Des données récentes suggèrent qu'une chirurgie valvulaire peut être réalisée précocement chez des patients sélectionnés malgré une hémorragie cérébrale récente, en particulier lorsqu'il existe une indication hémodynamique urgente [163, 164].

L'EI chez les patients hospitalisés en réanimation est généralement compliquée et son pronostic est particulièrement grave [165]. Une des difficultés en présence d'un état de choc est de faire la part entre un choc cardiogénique, qui est une indication opératoire urgente, et un choc septique, qui justifie d'un traitement médical de 1re intention [166].

Évaluation des pratiques

Des données récentes montrent qu'environ trois quarts des patients présentent une indication théorique de chirurgie en phase aiguë d'EI alors que la moitié sont effectivement opérés [167, 168]. Dans certains cas, l'indication opératoire n'est pas identifiée et ces patients ont un pronostic péjoratif à 1 an.

Prévention

Sarah Millot, Sarah Tubiana, Xavier Duval

Estimation du risque d'endocardite et cardiopathies à risque

L'incidence de l'EI est faible, entre 30 et 90 cas par million d'individus dans les pays industrialisés. Cette incidence dépend de la prévalence des cardiopathies à risque d'EI et du nombre de procédures à risque d'EI pratiquées chaque année. La prévalence des cardiopathies à risque d'EI pour lesquelles l'antibioprophylaxie était anciennement recommandée est bien plus élevée que précédemment considéré, atteignant 3,3 % de la population française de plus de 25 ans. Les patients présentant un antécédent d'EI, une prothèse cardiaque (mécanique ou bioprothèse) ou une cardiopathie cyanogène non opérée sont ceux qui présentent les incidences les plus élevées d'EI, associées au pronostic le plus défavorable [20]. Le risque de survenue d'une EI après un geste invasif buccodentaire est faible et estimé à 1 sur 10 700 chez des patients porteurs de prothèses valvulaires et 1 sur 54 300 patients présentant une valvulopathie fuyante [169].

Responsabilité des gestes dentaires dans la genèse de l'endocardite infectieuse

La responsabilité des procédures dentaires dans la genèse de l'EI peut être appréciée dans de grandes séries d'EI ou dans des études cas-témoins. Dans les deux cas, seul un nombre limité d'EI (environ 5 %) est précédé d'une intervention dentaire. Ce niveau de risque très faible explique probablement pourquoi les différentes études cas-témoins n'ont pas réussi à identifier une relation claire entre l'apparition de l'EI et les procédures dentaires « à risque ». Dans une étude cas-témoin récente, les auteurs attribuent aux interventions dentaires au cours des 3 mois précédents la responsabilité de moins d'un cinquième des EI à streptocoques oraux alors que les mauvaises habitudes et/ou le manque d'hygiène buccodentaire en expliqueraient les deux tiers [170]. En utilisant une méthodologie de type case-cross over dans une base de données administrative française, Tubiana et al. ont rapporté que le taux de procédures dentaires invasives dans les 3 mois précédant une intervention dentaire était significativement plus élevé qu'au cours de la période de contrôle précédente chez les individus porteurs de prothèses valvulaires [171].

Gestes à risque de bactériémie, prophylaxie

Les gestes dentaires invasifs qui nécessitent une antibioprophylaxie chez les patients à haut risque d'EI sont ceux responsables d'« une manipulation de la muqueuse orale ou de la région périapicale des dents » comme les extractions dentaires et les détartrages. Les analgésies locales en tissu non infecté ne sont pas concernées. Les procédures ne nécessitant pas d'antibioprophylaxie sont les traitements superficiels de caries, la dépose des sutures, les traitements prothétiques (couronnes, empreintes, appareils amovibles) et les radiographies intrabuccales [20].

Parallèlement à ces procédures, des gestes contre-indiqués chez les patients à haut risque d'EI ont été détaillés dans la conférence de consensus française de 2002 et repris en 2011 par l'ANSM [172, 173]. Très peu de littérature existe quant au risque d'EI après pose d'implants dentaires ; les recommandations européennes de 2015 ont levé la contre-indication de l'implantologie orale, quel que soit le niveau de risque des patients [20]. Un groupe de travail multidisciplinaire français recommande quant à lui d'évaluer la balance bénéfice/risque au cas par cas [20, 174].

Foyers infectieux bucco-dentaires et hygiène orale

Les foyers infectieux dentaires (kystes apicaux, nécrose dentaire, volumineuses caries, dents enclavées par exemple) représentent une source potentielle de bactériémie, surtout lorsqu'ils sont symptomatiques. Ils doivent, en tout état de cause, faire l'objet d'une prise en charge (traitement ou avulsion). L'inflammation du tissu de soutien des dents (parodontite), responsable d'un saignement spontané ou provoqué par le brossage des dents, représente une source potentielle de bactériémie à risque d'EI. Alors que le manque d'hygiène orale est un facteur de risque d'EI, au contraire, le brossage des dents après un repas 3 fois/j ou plus en l'absence de pratiques invasives d'hygiène dentaire (utilisation de cure-dents, jet d'eau dentaire, fil dentaire) a été associé à une diminution du risque d'EI à streptocoque oraux [175].

Correction des cardiopathies prédisposantes

Les cardiopathies congénitales de l'adulte sont des facteurs favorisant l'EI. Certaines anomalies prédisposant à l'EI peuvent être corrigées. Les progrès chirurgicaux ont changé la population des cardiopathies congénitales, réduisant l'incidence de l'EI dans cette population ; cependant, le matériel prothétique associé peut constituer en tant que tel un facteur de risque d'EI. Dans cette population, l'incidence annuelle de l'EI a été rapportée à 1 333 par million [8]. Les prothèses valvulaires sont indépendamment associées à un risque plus élevé à court et à long terme après l'implantation, les réparations valvulaires sans mise en place de matériel prothétique sont associées à un surrisque d'EI uniquement dans les 6 premiers mois suivant l'implantation.

Recommandations actuelles et modalités d’administration de l’antibioprophylaxie

Des stratégies de prophylaxie antibiotique de l'EI ont été proposées pendant des années à des patients atteints de maladies cardiaques prédisposant à l'EI et soumis à des procédures invasives responsables de bactériémie. Étant donné qu’aucun essai clinique randomisé n'a été réalisé et que les preuves de leur efficacité font encore défaut, les recommandations ont été modifiées en faveur d'une réduction spectaculaire des indications de prophylaxie antibiotique au cours des 2 dernières décennies. Une raison supplémentaire de réduire ou d'abandonner la prophylaxie de l'EI est la démonstration que la « bactériémie quotidienne » qui survient après brossage, fil dentaire ou mastication pourrait être plus souvent responsable d’EI que la bactériémie secondaire à des gestes invasifs [176].

Les recommandations émanant de différents pays divergent quant à la population de patients auxquels une antibioprophylaxie doit être administrée. La prophylaxie antibiotique n'est plus recommandée au Royaume-Uni et en Suède depuis 2008. Les directives nord-américaines de 2007/2015 et européennes de 2009/2015 recommandent l'antibioprophylaxie uniquement chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, d'antécédents d'EI ou de cardiopathie congénitale cyanogène subissant des interventions dentaires invasives (tableau 9.10) [20, 36, 132, 177].

Tableau 9.10

Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse.

Groupe A – Cardiopathies à haut risque	Groupe B – Cardiopathies à risque moins élevé
– Prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses) – Cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales pulmonaires – systémiques – Antécédents d’endocardite infectieuse	– Valvulopathies aortiques : insuffisance aortique, rétrécissement aortique, bicuspidie – Insuffisance mitrale – Prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire – Cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf communication interatriale – Cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec souffle à l’auscultation

Les schémas prophylactiques antibiotiques recommandés pour les interventions dentaires invasives chez les patients à haut risque n'ont pas changé récemment et sont détaillés dans le tableau 9.11.

Tableau 9.11

Antibiotiques recommandés dans la prophylaxie de l'endocardite en cas de gestes buccodentaires à risque chez les patients porteurs d'une cardiopathie à haut risque.

		Dose unique dans les 60 minutes qui précèdent la procédure		
		Antibiotiques	**Adultes**	**Enfants**
En l'absence d'allergie aux bêtalactamines				
Administration orale	Possible	Amoxicilline	2 g *per os*	50 mg/kg *per os*
	Impossible	Ampicilline	2 g IV	50 mg/kg IV
En cas d'allergie aux bêtalactamines				
Administration Orale	Possible	Clindamycine	600 mg *per os*	20 mg/kg *per os*
	Impossible	Clindamycine	600 mg IV	20 mg/kg IV

IV : intraveineux.

Lutte contre les portes d'entrée

La plupart des cas d'EI sont causés par des *cocci* Gram positifs provenant de la peau, de la cavité buccale ou des voies gastro-intestinales ou urinaires. Alors que la cavité buccale est la porte d'entrée des bactériémies à streptocoques oraux, l'amélioration globale de l'hygiène buccale est probablement en partie responsable de la diminution de l'incidence des EI à streptocoques oraux dans les pays industrialisés. Le tableau 9.12 résume les différentes portes d'entrée et les moyens de prévention.

Tableau 9.12

Portes d'entrée de l'endocardite infectieuse.

Caractéristiques	Portes d'entrée		
	Cutanées	Orales	Gastro-intestinales
Incidence/ évolution	Augmentation	Diminution	Augmentation
Principaux micro-organismes responsables	Staphylocoque *aureus* Staphylocoque à coagulase négative	Streptocoques oraux Germes parodontaux	Streptocoque *gallolyticus* (ex-*bovis*) Entérocoque
Situations à risque	Endocardites liées aux soins : accès vasculaires (cathéters)	Procédures invasives (manipulation de la muqueuse orale)	Polypes coliques
Facteurs de risque	Infection de matériel cardiaque implantable Comorbidités : hémodialyse, diabète, cancer Endocardites communautaires : lésions cutanées (coupures, etc.) Toxicomanie intraveineuse	Mauvaise hygiène buccodentaire Absence de soins buccodentaires	Diverticulose sigmoïdienne Adénome du côlon
Moyens de prévention	Prévention des bactériémies en milieu de soins : éviter les cathéters inutiles Hygiène stricte de la peau Consultation dermatologique si lésion cutanée	Procédures invasives réalisées sur site non inflammé et avec antibioprophylaxie chez patients à haut risque Hygiène orale stricte (2 à 3 brossages/j) Examen oral approfondi et suivi régulier Élimination des foyers infectieux	Coloscopie/ gastroscopie si patient > 50 ans et Hémoccult® positif Antécédent de cancer colique

Prévention des endocardites liées aux soins

L'EI associée aux soins représente une proportion croissante des cas d'EI (environ un tiers) et nécessite des stratégies spécifiques de prévention. *Staphylococcus aureus* est l'organisme responsable dans environ un tiers des cas. La mortalité hospitalière des patients atteints d'EI associée aux soins de santé est significativement plus élevée que celle des infections acquises dans la communauté. *Staphylococcus aureus* est le deuxième micro-organisme le plus fréquent causant une bactériémie dans les pays industrialisés et le premier ou le second micro-organisme causant l'EI, selon les pays.

La plupart des patients présentant une EI liée aux soins souffrent de pathologies sous-jacentes telles que le diabète sucré, l'hémodialyse chronique et les DEI. Par conséquent, la mortalité hospitalière chez ces patients est significativement plus élevée que pour les EI d'origine communautaire. Des efforts doivent donc être déployés pour prévenir ces EI liées aux soins. La prévention des bactériémies acquises en milieu de soins est un objectif logique. La réduction du taux d'infections en rapport avec les cathéters centraux peut être réalisée par des interventions qui modifient les pratiques.

Stimulateurs et défibrillateurs cardiaques

L'incidence de l'EI chez les patients porteurs de DEI est environ 10 fois plus élevée que dans la population générale, et dans des proportions encore plus importantes chez les patients avec défibrillateurs ; il faut donc également prendre en compte la prévention des EI associées aux DEI. Il est recommandé qu'un antibiotique ayant démontré une efficacité *in vitro* contre les staphylocoques soit administré avant l'implantation d'un DEI [20].

Remplacement et plastie valvulaires

L'EI précoce après une chirurgie valvulaire est causée par divers micro-organismes, notamment des staphylocoques, des bactéries à Gram négatif et plus rarement des champignons. Aucun traitement antibiotique unique n'est efficace contre tous ces micro-organismes, et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre peut prédisposer à une surinfection par des organismes résistants.

Par conséquent, l'antibioprophylaxie de l'EI lors de la chirurgie valvulaire doit être limitée à un traitement antistaphylococcique court, tel qu'une céphalosporine ou la vancomycine, dans le but principal de prévenir les infections des plaies et dans l'objectif secondaire de prévention de l'EI [20]. Des infections postopératoires dues à *Mycobacterium chimaera* ont été signalées. Les investigations ont démontré qu'elles étaient dues à des unités chauffantes-refroidissantes contaminées utilisées pour la circulation extracorporelle peropératoire.

Présence de prothèses valvulaires

Bien que l'incidence de l'EI après chirurgie cardiaque ait considérablement diminué ces dernières années, le risque d'apparition précoce d'EI (dans l'année suivant le remplacement valvulaire) reste d'environ 0,3 à 0,5 %, puis de 0,5 à 1 % par an. Il est important de reconnaître ce risque et de prendre toutes les mesures possibles pour le minimiser. Avant le remplacement de la valve, la santé dentaire de chaque patient doit être évaluée et tout geste dentaire nécessaire réalisé. En postopératoire, le patient doit maintenir une bonne hygiène buccale. La communication entre le dentiste et le médecin du patient est importante pour assurer une prophylaxie antibiotique appropriée pour les procédures dentaires de routine. Une attention particulière doit être accordée à la prévention et au suivi des infections associées aux soins, en particulier les bactériémies liées aux cathéters. L'EI tardive sur valve prothétique est plus susceptible d'être causée par des micro-organismes provenant de la cavité buccale ou de la peau et atteignant la valve par la circulation sanguine, comme pour l'EI sur valve native. La prophylaxie antibiotique de l'EI dans le cadre d'interventions dentaires doit donc être dirigée principalement contre les streptocoques.

Piercing, tatouage

Les cas rapportés d'EI après le piercing et le tatouage sont en augmentation, notamment les piercings impliquant la langue. Les patients doivent être informés des dangers de ces procédures qui doivent être déconseillées non seulement chez les patients à risque élevé, mais également chez ceux présentant une valvulopathie native. Si elles sont effectuées, les procédures doivent être réalisées dans des conditions strictement stériles, bien que l'antibioprophylaxie ne soit pas recommandée.

La prévention de l'EI implique donc tous les professionnels de santé qui doivent veiller à appliquer les recommandations, en particulier les mesures d'hygiène non spécifiques, même chez les patients à risque intermédiaire. Les points forts de la prophylaxie de l'EI sont résumés dans l'encadré 9.3.

Encadré 9.3

Points fort de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse

- Les seuls patients nécessitant une antibioprophylaxie sont ceux porteurs d'une prothèse et/ou réparation valvulaire, les patients aux antécédents d'endocardite ou ceux présentant une cardiopathie cyanogène non opérée.
- Seuls les soins dentaires comportant une effraction de la muqueuse buccale ou gingivale doivent faire l'objet d'une antibioprophylaxie.

- Une hygiène générale et buccodentaire quotidienne est primordiale chez les patients porteurs de cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse, en évitant les gestes traumatiques.
- Les portes d'entrée cutanées, en particulier sous la forme de cathéters y compris périphériques, doivent être évitées, dans la mesure du possible.
- Une carte de prophylaxie de l'endocardite AEPEI-SFC doit être remise aux patients présentant une cardiopathie à risque d'endocardite infectieuse.
- Un examen bucco-dentaire approfondi et un traitement des foyers infectieux doivent être réalisés avant toute mise en place programmée d'une prothèse valvulaire et de façon systématique bisannuelle chez les patients à risque d'endocardite.
- La survenue d'une fièvre chez un patient à risque d'endocardite doit conduire à la réalisation d'une hémoculture avant toute prise d'antibiotique, y compris en l'absence d'un geste à risque.

Conclusion

Bernard Iung

Malgré les avancées dans la connaissance et les méthodes diagnostiques de l'EI, sa prise en charge reste complexe et doit être multidisciplinaire. Ceci justifie le recours à des centres de référence disposant de toutes les ressources et de l'expérience dans cette pathologie qui demeure rare mais particulièrement grave. Ce recours peut être un avis dans les formes non compliquées ou un transfert dans les cas plus complexes [20]. Les perspectives de recherche portent en particulier sur les indications des différentes méthodes d'imagerie, les possibilités de relais antibiotique par voie orale et l'évaluation d'indications chirurgicales plus précoces.

Références

[1] Selton-Suty C., Celard M., Le Moing V., et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis : a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis. 2012;54:1230–1239.

[2] Thornhill M.H., Jones S., Prendergast B., et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 2018;39:586–595.

[3] Iung B., Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. Can J Cardiol. 2014;30:962–970.

[4] Toyoda N., Chikwe J., Itagaki S., Gelijns A.C., Adams D.H., Egorova N.N. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 2017;317:1652–1660.

[5] Mirabel M., Rattanavong S., Frichitthavong K., et al. Infective endocarditis in the Lao PDR : clinical characteristics and outcomes in a developing country. Int J Cardiol. 2015;180:270–273.

[6] Østergaard L., Valeur N., Wang A., et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. Eur Heart J. 2018 Oct;20:.

[7] Østergaard L., Valeur N., Ihlemann N., et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. Eur Heart J. 2018;39:623–629.

[8] Kuijpers J.M., Koolbergen D.R., Groenink M., et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease : focus on the use of prosthetic material. Eur Heart J. 2017;38:2048–2056.

[9] Slipczuk L., Codolosa J.N., Davila C.D., et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades : a systematic review. PLoS One. 2013;8: e82665.

[10] Duval X., Delahaye F., Alla F., et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications : three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1968–1976.
[11] Cahill T.J., Harrison J.L., Jewell P., et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis : a systematic review and meta-analysis. Heart. 2017;103:937–944.
[12] Werdan K., Dietz S., Löffler B., et al. Mechanisms of infective endocarditis : pathogen-host interaction and risk states. Nat Rev Cardiol. 2014;11:35–50.
[13] Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. Lancet. 2004;363:139–149.
[14] Veloso T.R., Amiguet M., Rousson V., et al. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. Infect Immun. 2011;79:2006–2011.
[15] Iung B., Tubiana S., Klein I., et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging : a prospective study. Stroke. 2013;44:3056–3062.
[16] Stout K.K., Verrier E.D. Acute valvular regurgitation. Circulation. 2009;11:3232–3241.
[17] Kannoth S., Thomas S.V. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm) : current options for diagnosis and management. Neurocrit Care. 2009;11:120–129.
[18] Mahr A., Batteux F., Tubiana S., et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:1672–1677.
[19] Olmos C., Vilacosta I., Fernandez C., et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. Eur Heart J. 2013;34:1999–2006.
[20] Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis : The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Heart Journal 2015; 36 (44): 3075 -3128.
[21] Brouqui P., Raoult D. endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001;14:177–207.
[22] Fournier P.E., Casalta J.P., Habib G., Mesana T., Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. Am J Med. 1996;100:629–633.
[23] Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis : utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med. 1994;96:200–209.
[24] von Reyn C.F., Levy B.S., Arbeit R.D., Friedland G., Crumpacker C.S. Infective endocarditis : an analysis based on strict case definitions. Ann Int Med. 1981;94:505–518.
[25] Habib G., Derumeaux G., Avierinos J.F., et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2023–2029.
[26] Habib G. Management of infective endocarditis. Heart. 2006;92:124–130.
[27] Hasbun R., Vikram H.R., Barakat L.A., Buenconsejo J., Quagliarello V.J. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults : risk classification for mortality. JAMA. 2003;289:1933–1940.
[28] Li J.S., Sexton D.J., Mick N., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30:633–638.
[29] Watt G., Pachirat O., Baggett H.C., et al. Infective endocarditis in northeastern Thailand. Emerg Infect Dis. 2014;20:473–476.
[30] Verhagen D.W., Hermanides J., Korevaar J.C., et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. Arch Intern Med. 2008;168:302–307.
[31] Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P., et al. Executive summary : a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases : 2013

recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013;57:485–488.
[32] Weinstein M.P., Mirrett S., Wilson M.L., Reimer L.G., Reller L.B. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. J Clin Microbiol. 1994;32:2103–2106.
[33] Wilson M.L., Mirrett S., Reller L.B., Weinstein M.P., Reimer L.G. Recovery of clinically important microorganisms from the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993;16:31–34.
[34] Baron E.J., Scott J.D., Tompkins L.S. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. Clin Infect Dis. 2005;41:1677–1680.
[35] Simeon S., Moing V.L., Tubiana S., et al. Time to blood culture positivity : an independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 2018 Jul;21:.
[36] Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis : The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Heart Journal (2015) 36 (44): 3075-3128.
[37] Tattevin P., Revest M., Lefort A., Michelet C., Lortholary O. Fungal endocarditis : current challenges. Int J Antimicrob Agents. 2014;44:290–294.
[38] Fournier P.E., Drancourt M., Colson P., Rolain J.M., La Scola B., Raoult D. Modern clinical microbiology : new challenges and solutions. Nat Rev Microbiol. 2013;11:574–585.
[39] Houpikian P., Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center : etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore). 2005;84:162–173.
[40] Fournier P.E., Thuny F., Richet H., et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis : a prospective study of 819 new cases. Clin Infect Dis. 2010;51:131–140.
[41] Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001;14:177–207.
[42] Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S., et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults : a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2012;67:269–289.
[43] Tattevin P., Watt G., Revest M., Arvieux C., Fournier P.E. Update on blood culture-negative endocarditis. Med Mal Infect. 2015;45:1–8.
[44] Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2003;36:697–704.
[45] Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., et al. A deadly aversion to pork. Lancet. 2011;377:1542.
[46] Habib G., Badano L., Tribouilloy C., Vilacosta I., Zamorano J.L., on behalf of the European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr. 2010;11:202–219.
[47] Evangelista A., Gonzalez-Alujas M.T. Echocardiography in infective endocarditis. Heart. 2004;90:614–617.
[48] Daniel W.G., Mügge A., Martin R.P., et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. N Engl J Med. 1991;324:795–800.
[49] Di Salvo G., Habib G., Pergola V., et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069–1076.

[50] Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis. Role of transesophageal echocardiography. Curr Cardiol Rep. 2003;5:129–136.
[51] Hubert S., Thuny F., Resseguier N., et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis : Construction and Validation of a Risk Calculator in a Multicenter Cohort. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1384–1392.
[52] Kang D.H., Kim Y.J., Kim S.H., et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med. 2012;366:2466–2473.
[53] Mikail N., Benali K., Mahida B., et al. 18 F-FDG-PET/CT Imaging to Diagnose Septic Emboli and Mycotic Aneurysms in Patients with Endocarditis and Cardiac Device Infections. Curr Cardiol Rep. 2018;20:14.
[54] Mikail N., Benali K., Ou P., et al. Detection of Mycotic Aneurysms of Lower Limbs by Whole-Body (18)F-FDG-PET. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:859–862.
[55] Saby L., Laas O., Habib G., et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis : increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. J Am Coll Cardiol. 2013;61:2374–2382.
[56] Mathieu C., Mikaïl N., Benali K., et al. Characterization of18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10: e005585.
[57] Erba P.A., Conti U., Lazzeri E., et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. J Nucl Med. 2012;53:1235–1243.
[58] Rouzet F., Chequer R., Benali K., et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. J Nucl Med. 2014;55:1980–1985.
[59] Pizzi M.N., Roque A., Fernández-Hidalgo N., et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluordeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography : Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. Circulation. 2015;132:1113–1126.
[60] Feuchtner G.M., Stolzmann P., Dichtl W., et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis : comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. J Am Coll Cardiol. 2009;53:436–444.
[61] Liesman R.M., Pritt B.S., Maleszewski J.J., et al. Laboratory diagnosis of Infective Endocarditis. J Clin Microbiol. 2017;55:2599–2608.
[62] Afonso L., Kottam A., Reddy V., Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis : State of the Art. Curr Cardiol Rep. 2017;19:127.
[63] Habets J., Tanis W., Herwerden Van, et al. Cardiac computed tomography angiography in diagnostic and therapeutic change in prosthetic heart valve endocarditis. Int J Cardiovasc Imaging. 2014;30:3777–3787.
[64] Marchetta S., Withofs N., Erba P.A., et al. Radionuclide Imaging of Infective Endocarditis : State of Art and Future Perspective. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2017;10:27.
[65] Erba P.A., Lancellotti P., Vilacosta I., et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1795 15.
[66] Roque A., Pizzi M.N., Cuéllar-Calàbria H., Aguadé-Bruix S. 18F-FDG PET/CTA Angiography for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Curr Cardiol Rep. 2017;19:15.
[67] Iung B., Klein I., Mourvillier B., et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13:703–710.

[68] Duval X., Iung B., Klein I., et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. A prospective study. Ann Intern Med. 2010;152:497–504.
[69] Delahaye F., Ecochard R., de Gevigney G., et al. The long term prognosis of infective endocarditis. Eur Heart J. 1995;16(Suppl B):48–53.
[70] Thuny F., Giorgi R., Habachi R., et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. Am Heart J. 2012;164:94–101.
[71] Anguera I., Miro J.M., Cabell C.H., et al. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Am J Cardiol. 2005;96:976–981.
[72] Graupner C., Vilacosta I., SanRoman J., et al. Periannular extension of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1204–1211.
[73] Anguera I., Miro J.M., Vilacosta I., et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis : clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J. 2005;26:288–297.
[74] Kiefer T., Park L., Tribouilloy C., et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. JAMA. 2011;306:2239–2247.
[75] Anderson D.J., Goldstein L.B., Wilkinson W.E., et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. Neurology. 2003;61:1341–1346.
[76] Dickerman S.A., Abrutyn E., Barsic B., et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis : an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J. 2007;154:1086–1094.
[77] Thuny F., Di S.G., Belliard O., et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis : prognostic value of echocardiography : a prospective multicenter study. Circulation. 2005;112:69–75.
[78] Selton-Suty C., Maigrat C.-H., Devignes J., et al. Possible relationship between antiphospholipid antibodies and embolic events in infective endocarditis. Heart. 2018;104:509–516.
[79] Thuny F., Habib G., Le Dolley Y., et al. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis : a possible marker of the embolic risk. PLoS One. 2011;6: e18830.
[80] Chan K.L., Dumesnil J.G., Cujec B., et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2003;42:775–780.
[81] Eisen D.P., McBryde E.S. An Association Between Aspirin Use in Human Cases of Infective Endocarditis and Reduced Systemic Embolism Is Shown in Meta-analysis of Observational Studies. J Infect Dis. 2015;212:673–674.
[82] Anavekar N.S., Schultz J.C., De Sa D.D., et al. Modifiers of symptomatic embolic risk in infective endocarditis. Mayo Clin Proc. 2011;86:1068–1074.
[83] Selton-Suty C., Delahaye F., Tattevin P., et al. Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis : Impact on Surgical Management and Prognosis. PloS One. 2016;11: e0158522.
[84] Asaithambi G., Adil M.M., Qureshi A.I. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis : results from the nationwide inpatient sample. Stroke. 2013;44:2917–2919.
[85] Ambrosioni J., Urra X., Hernández-Meneses M., et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Secondary to Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 2018;66:1286–1289.
[86] Garcia-Cabrera E., Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., et al. Neurological complications of infective endocarditis : risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery : a multicenter observational study. Circulation. 2013;127:2272–2284.

[87] Meshaal M.S., Kassem H.H., Samir A., Zakaria A., Baghdady Y., Rizk H.H. Impact of routine cerebral CT angiography on treatment decisions in infective endocarditis. PloS One. 2015;10: e0118616.
[88] Hui F.K., Bain M., Obuchowski N.A., et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. J Neurointerv Surg. 2015;7:449–452.
[89] Park W., Ahn J.S., Park J.C., Kwun B.D., Lee D.H. Treatment Strategy Based on Experience of Treating Intracranial Infectious Aneurysms. World Neurosurg. 2016;97:351–359.
[90] Courjon J., Lemaignen A., Ghout I., et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis of the elderly : Characteristics and outcomes. PloS One. 2017;12: e0188470.
[91] Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M.A.S., et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1782–1787.
[92] Servy A., Valeyrie-Allanore L., Alla F., et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. JAMA Dermatol. 2014;150:494–500.
[93] Regueiro A., Linke A., Latib A., et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. JAMA. 2016;316:1083–1092.
[94] Oliver L., Lavoute C., Giorgi R., et al. Infective endocarditis in octogenarians. Heart. 2017;103:1602–1609.
[95] Duval X., Alla F., Doco-Lecompte T., et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis : the insulin factor in patient morbidity and mortality. Eur Heart J. 2007;28:59–64.
[96] Ruiz M., Sanchez M.P., Dominguez J.C., et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis : clinical features and outcome. J Heart Valve Dis. 2005;14:11–14.
[97] Bannay A., Hoen B., Duval X., et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis : do differences in methodological approaches explain previous conflicting results ?. Eur Heart J. 2011;32:2003–2015.
[98] Lalani T., Chu V.H., Park L.P., et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med. 2013;173:1495–1504.
[99] Martinez-Selles M., Munoz P., Estevez A., et al. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. Mayo Clin Proc. 2008;83:1213–1217.
[100] Mansur A.J., Dal Bo C.M.R., Fukushima J.T., Issa V.S., Grinberg M., Pomerantzeff P.M.A. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. Am Heart J. 2001;141:78–86.
[101] Siciliano R.F., Randi B.A., Gualandro D.M., et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited : Prospective study and literature review. Int J Infect Dis. 2018;67:3–6.
[102] Amat-Santos I.J., Messika-Zeitoun D., Eltchaninoff H., et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation : results from a large multicenter registry. Circulation. 2015;131:1566–1574.
[103] Lopez J., Revilla A., Vilacosta I., et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J. 2007;28:760–765.
[104] Malekzadeh-Milani S., Houeijeh A., Jalal Z., et al. French national survey on infective endocarditis and the Melody valve in percutaneous pulmonary valve implantation. Arch. Cardiovasc Dis. 2018;111:497–506.
[105] Wang A., Athan E., Pappas P.A., et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. JAMA. 2007;297:1354–1361.

[106] Chu V.H., Miro J.M., Hoen B., et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis-a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis : prospective cohort study. Heart. 2009;95:570–576.
[107] San Martin J., Sarria C., de las Cuevas C., Duarte J., Gamallo C. Relevance of clinical presentation and period of diagnosis in prosthetic valve endocarditis. J Heart Valve Dis. 2010;19:131–138.
[108] Gilard M., Eltchaninoff H., Donzeau-Gouge P., et al. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients : The FRANCE-2 Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1637–1647.
[109] Abdallah L., Remadi J.P., Habib G., Salaun E., Casalta J.P., Tribouilloy C. Long-term prognosis of left-sided native-valve Staphylococcus aureus endocarditis. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:260–267.
[110] Calderwood S.B., Swinski L.A., Karchmer A.W., Waternaux C.M., Buckley M.J. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986;92:776–783.
[111] Habib G., Tribouilloy C., Thuny F., et al. Prosthetic valve endocarditis : who needs surgery ? A multicentre study of 104 cases. Heart. 2005;91:954–959.
[112] Sohail M.R., Martin K.R., Wilson W.R., Baddour L.M., Harmsen W.S., Steckelberg J.M. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. Am J Med. 2006;119:147–154.
[113] Gebo K.A., Burkey M.D., Lucas G.M., Moore R.D., Wilson L.E. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:426–432.
[114] Cooper H.L., Brady J.E., Ciccarone D., et al. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2007;45:1200–1203.
[115] Cotrufo M. Infective endocarditis in intravenous drug abusers : patterns of presentation and long-term outcomes of surgical treatment. J Heart Valve Dis. 2006;15:125–131.
[116] Gaca J.G., Sheng S., Daneshmand M., et al. Current outcomes for tricuspid valve infective endocarditis surgery in North America. Ann Thorac Surg. 2013;96:1374–1381.
[117] Miro J.M., del Rio A., Mestres C.A. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Cardiol Clin. 2003;21:167–184.
[118] Frontera J.A., Gradon J.D. Right-side endocarditis in injection drug users : review of proposed mechanisms of pathogenesis. Clin Infect Dis. 2000;30:374–379.
[119] Delahaye F., Goulet V., Lacassin F., et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. Eur Heart J. 1995;16:394–401.
[120] Sousa C., Botelho C., Rodrigues D., Azeredo J., Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers : an update. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2905–2910.
[121] San Roman J.A., Vilacosta I., Lopez J., et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis : one echocardiographic modality does not fit all. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25:807–814.
[122] Tarakji K.G., Wazni O.M., Harb S., Hsu A., Saliba W., Wilkoff B.L. Risk factors for 1-year mortality among patients with cardiac implantable electronic device infection undergoing transvenous lead extraction. Europace. 2014;16:1490–1495.
[123] Clementy N., Carion P.L., de Leotoing L., et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations. Europace. 2018;20(12):1974–1980.
[124] Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H., et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic Proc. 2008;83:46–53.

[125] Sandoe J.A., Barlow G., Chambers J.B., et al. New guidelines for prevention and management of implantable cardiac electronic device-related infection. Lancet. 2015;385:2225–2226.
[126] Klug D., Wallet F., Lacroix D., et al. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. Heart. 2004;90:882–886.
[127] Uslan D.Z., Sohail M.R., Friedman P.A., et al. Frequency of permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator infection in patients with gram-negative bacteremia. Clinical Infect Dis. 2006;43:731–736.
[128] Chamis A.L., Peterson G.E., Cabell C.H., et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. Circulation. 2001;104:1029–1033.
[129] Chambers S.T. Diagnosis and management of staphylococcal infections of pacemakers and cardiac defibrillators. Intern Med J. 2005;35(Suppl 2):S63–S71.
[130] Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;121:458–477.
[131] Hoen B., Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. N Engl J Med. 2013;368:1425–1433.
[132] Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective Endocarditis in Adults : Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications : A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1435–1486.
[133] Tattevin P., Mainardi J.L. Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. Med Mal Infect. 2016;46:406–410.
[134] Botelho-Nevers E., Thuny F., Casalta J.P., et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. Arch Intern Med. 2009;169:1290–1298.
[135] Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., MacCulloch D., Kerr A.R., West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis : implications for duration of treatment after surgery. Clin Infect Dis. 2005;41:187–194.
[136] Sexton D.J., Tenenbaum M.J., Wilson W.R., et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Clin Infect Dis. 1998;27:1470–1474.
[137] Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., Gavalda J., et al. Ampicillin plus Ceftriaxone is as efective as Ampicillin plus Gentamicin for treating Enterococcus faecalis infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2013;56:1261–1268.
[138] Cosgrove S.E., Vigliani G.A., Fowler V.G., et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis. 2009;48:713–721.
[139] Fowler V.G., Boucher H.W., Corey G.R., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006;355:653–665.
[140] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children : executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52:285–292.
[141] Sakoulas G., Okumura C.Y., Thienphrapa W., et al. Nafcillin enhances innate immune-mediated killing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Mol Med (Berl). 2014;92:139–149.

[142] Thwaites G.E., Scarborough M., Szubert A., et al. Adjunctive rifampicin for Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:668–678.
[143] Francioli P., Ruch W., Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days : a prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 1995;21:1406–1410.
[144] Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S., et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults : a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2012;67:269–289.
[145] Heldman A.W., Hartert T.V., Ray S.C., et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users : prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med. 1996;101:68–76.
[146] Mzabi A., Kernéis S., Richaud C., Podglajen I., Fernandez-Gerlinger M.P., Mainardi J.L. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. Clin Microbiol Infect. 2016;22:607–612.
[147] Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U., et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. N Engl J Med. 2018 Aug;28:.
[148] Baumgartner F.J., Omari B.O., Robertson J.M., et al. Annular abcesses in surgical endocarditis : anatomic, clinical, and operative features. Ann Thorac Surg. 2000;70:442–447.
[149] Nappi F., Spadaccio C., Acar C. Use of allogeneic tissue to treat infective valvular disease : Has everything been said ?. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:824–828.
[150] Perrotta S., Jeppsson A., Freojd V., Svensson G. Surgical treatment of aortic pros- thetic valve endocarditis : a 20-year single-center experience. Ann Thorac Surg. 2016;101:1426–1432.
[151] Bando K. Does type of prosthesis affect long-term outcomes after aortic valve replacement for infective endocarditis ? How should we properly answer this question ?. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:829–830.
[152] Kim J.B., Ejiofor J.I., Yammine M., et al. Are homografts superior to conventional prosthetic valves in the setting of infective endocarditis involving the aortic valve ?. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:1239–1246.
[153] Musci M., Weng Y., Heubler M., et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis : twenty-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:665–673.
[154] Yankah A.C., Klose H., Petzina R., Musci M., Siniawski H., Hetzer R. Surgical management of acute aortic root endocarditis with viable homograft : 13-year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:260–267.
[155] Kirklin J.K. Challenging homografts as the holy grail for aortic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:1230–1231.
[156] Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis ? A systematic review. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:35–44.
[157] Narayanan M.A., Hadddad T.M., Kalil A.C., et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis : a systematic review and meta-analysis. Heart. 2016;102:950–957.
[158] Thuny F., Beurtheret S., Mancini J., et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis : a propensity analysis. Eur Heart J. 2011;32:2027–2033.
[159] Patrat-Delon S., Rouxel A., Gacoin A., et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49:944–951.

[160] Gatti G., Perrotti A., Obadia J.F., et al. Simple Scoring System to Predict In-Hospital Mortality After Surgery for Infective Endocarditis. J Am Heart Assoc. 2017;6: e004806.
[161] Olmos C., Vilacosta I., Habib G., et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. Heart. 2017;103:1435–1442.
[162] Park L.P., Chu V.H., Peterson G., et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. J Am Heart Assoc. 2016;5: e003016.
[163] Yoshioka D., Toda K., Sakaguchi T., et al. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage : the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:1082–1088.
[164] Salaun E., Touil A., Hubert S., et al. Intracranial haemorrhage in infective endocarditis. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111(12):712–721.
[165] Mirabel M., Sonneville R., Hajage D., et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. Eur Heart J. 2014;35:1195–1204.
[166] Gelsomino S., Maessen J.G., van der Veen F., et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis : the impact of septic and cardiogenic shock. Ann Thorac Surg. 2012;93:1469–1476.
[167] Chu V.H., Park L.P., Athan E., et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis : a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. Circulation. 2015;131:131–140.
[168] Iung B., Doco-Lecompte T., Chocron S., et al. Cardiac surgery during the acute phase of infective endocarditis : discrepancies between European Society of Cardiology guidelines and practices. Eur Heart J. 2016;37:840–848.
[169] Duval X., Alla F., Hoen B., et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. Clin Infect Dis. 2006;42:e102–e107.
[170] Duval X., Millot S., Chirouze C., et al. Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and recent dental procedures : A Case-Control Study. Clin Infect Dis. 2017;64:1678–1685.
[171] Tubiana S., Blotière P.O., Hoen B., et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves : nationwide population based cohort and a case crossover study. BMJ. 2017;358:j3776.
[172] Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Révision de la conférence de consensus de mars 1992. Recommandations 2002. Med Mal Infect. 2002;32:542–552.
[173] ANSM. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Recommandations. juillet 2011.
[174] Millot S., Lesclous P., Colombier M.L., et al. Position paper for the evaluation and management of oral status in patients with valvular disease. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:482–494.
[175] Lockhart P.B., Brennan M.T., Thornhill M., et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. J Am Dent Assoc. 2009;140:1238–1244.
[176] Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C., Fox P.C., Paster B.J., Bahrani-Mougeot F.K. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation. 2008;117:3118–3125.
[177] Wilson W., Taubert K.A., Gewitz M., et al. Prevention of infective endocarditis : guidelines from the American Heart Association. Circulation. 2007;116:1736–1754.

---

[1] Traduit et réimprimé avec l'autorisation de l'Oxford University Press au nom de la Société Européenne de Cardiologie. © The European Society of Cardiology 2015. Tous droits réservés.

[2] Traduit et adapté avec la permission d'Oxford University Press et d' European Society of Cardiology. Clause de non-responsabilité relative à la traduction : « OUP et l'ESC ne sont en aucun cas responsables de l'exactitude de la traduction. Elsevier est seul responsable de la traduction dans cette publication/ impression. »

CHAPITRE 10

Cardiologie pédiatrique et congénitale

Coordination : Sébastien Hascoët

PLAN DU CHAPITRE

Principales anomalies du développement du système cardiovasculaire
- *Loop* (boucle cardiaque)
- Convergence
- Septation atriale et atrioventriculaire
- Formation du pôle veineux
- *Wedging*
- Conclusion

Analyse segmentaire et classification des cardiopathies congénitales
- Analyse segmentaire
- Classification des cardiopathies congénitales
- Conclusion

Génétique des cardiopathies congénitales
- Principales étiologies génétiques des malformations cardiaques
- Conseil génétique et préconceptionnel

Cardiologie fœtale
- Échographie cardiaque fœtale
- Prise en charge d'un fœtus avec malformation cardiaque congénitale
- Thérapeutiques *in utero*
- Conclusion

Imagerie non invasive des cardiopathies congénitales
- Échocardiographie
- Imagerie en coupes non invasives (scanner et IRM)
- Fusion d'images

Épreuve d'effort chez les enfants et adultes porteurs de cardiopathies congénitales
- Intérêt
- Réalisation
- Interprétation
- Résultats
- Conclusion

Communications interventriculaires
- Introduction et épidémiologie

- Classification
- Physiopathologie
- Complications et pronostic
- Diagnostic
- Prise en charge

Communications interatriales
- Anatomie
- Physiopathologie
- Circonstances de découverte
- Examens complémentaires
- Traitement

Retour veineux pulmonaire anormal
- Incidences et étiologie
- Embryologie et anatomie
- Retour veineux pulmonaire anormal total
- Retour veineux pulmonaire anormal partiel
- Autres formes

Canal atrioventriculaire
- Embryologie
- Anatomie
- Canal atrioventriculaire et génétique
- Physiologie
- Échographie
- Prise en charge chirurgicale
- Évolution

Persistance du canal artériel
- Embryologie
- Physiopathologie
- Clinique
- Diagnostic différentiel
- Complications
- Traitement

Anomalie des arcs aortiques
- Embryologie
- Description anatomique
- Présentation clinique et diagnostic
- Indication et technique chirurgicale

Sténoses aortiques congénitales
- Rétrécissement aortique valvulaire
- Rétrécissement aortique sous-valvulaire
- Rétrécissement aortique supravalvulaire

Coarctation aortique et interruption de l’arche aortique
- Anomalies associées
- Formes cliniques
- Diagnostic
- Prise en charge
- Coarctation et grossesse
- Suivi à distance

Anomalies mitrales congénitales
- Classification des lésions
- Physiopathologie
- Symptômes
- Évaluation échocardiographique
- Autres examens complémentaires
- Traitement médical
- Traitement chirurgical

Cardiopathies conotroncales
- Embryologie
- Diagnostic prénatal
- Tétralogie de Fallot
- Atrésie pulmonaire à septum ouvert
- Agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire

Ventricule droit à double issue
- Définition
- Embryologie
- Anatomie et classification
- Examens complémentaires
- Principes de la réparation chirurgicale

Transposition des gros vaisseaux
- Physiopathologie
- Diagnostic et prise en charge anténatale
- Diagnostic et prise en charge postnatale
- Complications et suivi à long terme du *switch* artériel

Tronc artériel commun (*truncus arteriosus*)
- Anatomie pathologique
- Diagnostic
- Histoire naturelle
- Prise en charge

Ventricule unique
- Anatomie
- Physiopathologie
- Tableaux cliniques
- Diagnostic positif des lésions
- Prise en charge en phase précoce
- Évolution initiale et surveillance
- Circulation de type Fontan
- Évolution et pronostic après la procédure de Fontan
- Devenir et pronostic à long terme
- Transplantation cardiaque
- Éléments de la surveillance cardiologique à distance
- Conclusion

Sténose pulmonaire et atrésie pulmonaire à septum intact
- Sténose valvulaire pulmonaire
- Atrésie pulmonaire à septum intact

Maladie d’Ebstein
- Embryologie – Anatomopathologie

- Physiopathologie
- Formes cliniques
- Traitement

Double discordance
- Double discordance isolée
- Anomalies associées
- Diagnostic
- Histoire naturelle
- Traitement médical
- Traitement chirurgical
- Suivi
- Conclusion

Cardiomyopathies de l’enfant
- Classification – Épidémiologie
- Évaluation clinique
- Étiologies
- Traitement de l’insuffisance cardiaque

Épidémiologie des cardiopathies congénitales à l'âge adulte
- Incidence et prévalence des cardiopathies congénitales à la naissance
- Évolution de la mortalité et de la survie dans la population des cardiopathies congénitales
- Émergence d’une population nouvelle d’adultes avec cardiopathies congénitales
- Besoins spécifiques et impact sur la consommation de soins

Hypertension pulmonaire de l’adulte avec cardiopathie congénitale
- Physiopathologie
- Complications
- Classification
- Examen clinique et examens complémentaires
- Traitement

Grossesse et contraception chez les patientes avec cardiopathie congénitale
- Changements hémodynamiques induits par la grossesse
- Évaluation préconceptionnelle
- Prise en charge de la grossesse
- Complications cardiaques
- Lésions cardiaques spécifiques
- Contraception

Cathétérisme des cardiopathies congénitales
- Procédure
- Cathétérisme diagnostique
- Occlusion des shunts
- Ouverture de shunts
- Traitement des valves
- Traitement des sténoses des vaisseaux
- Conclusion

Traitement de l’insuffisance cardiaque des cardiopathies congénitales de l’adulte
- État des lieux
- Physiopathologie

Comorbidités
Traitement médical
Réadaptation cardiorespiratoire et physique
Dispositif thérapeutique
Transplantation cardiaque et dispositifs d'assistance
Conclusion
Assistance et transplantation en cardiologie pédiatrique et congénitale adulte
Assistance circulatoire de courte durée chez l'enfant : ECMO
Transplantation cardiaque
Traitement des troubles du rythme de l'enfant et de l'adulte avec cardiopathies congénitales
Traitement des arythmies de l'enfant
Traitement des arythmies de l'adulte avec cardiopathie congénitale
Réadaptation cardiaque des patients avec cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales sont les plus fréquentes des malformations congénitales. L'incidence est d'environ 1 % des naissances vivantes, soit environ 7 500 enfants en France chaque année. Les cardiopathies congénitales se distinguent par la grande variété des formes anatomiques et physiopathologiques. Le diagnostic est désormais prénatal dans 80 % des formes complexes qui conduisent parfois à une interruption thérapeutique de grossesse. Dans environ 10 % des cas, la cardiopathie s'intègre dans un syndrome génétique comme la trisomie 21. Grâce aux progrès combinés de la chirurgie cardiaque (d'abord sans, puis avec circulation extracorporelle), de la réanimation pré et postopératoire, du cathétérisme interventionnel et des outils diagnostiques, l'espérance de vie des enfants naissant avec une cardiopathie congénitale a considérablement progressé sur les 50 dernières années. Depuis les années 2000, plus de 85 % des enfants avec cardiopathie congénitale atteignent l'âge adulte. Il est actuellement estimé qu'il y a plus de 50 000 enfants et plus de 160 000 adultes avec cardiopathie congénitale en France. Cela représente environ 4 personnes sur 1 000. À titre de comparaison, cela représente environ 30 fois plus que le nombre de personnes atteintes de mucoviscidose.

Malgré les progrès, l'espérance de vie des patients ayant une cardiopathie congénitale (en particulier pour les formes complexes) reste inférieure à celle de la population générale du fait de complications pouvant survenir durant l'évolution (insuffisance cardiaque, troubles du rythme, hypertension artérielle pulmonaire, endocardite, lésions résiduelles) nécessitant parfois des réinterventions chirurgicales ou interventionnelles.

L'enjeu est d'autre part social, afin de permettre à ces adultes jeunes d'avoir une qualité de vie la plus proche de la normale possible, en termes d'activité physique, de vie familiale et professionnelle, de grossesse, d'accès à l'emprunt, etc.

L'objectif de ce chapitre dédié aux cardiopathies congénitales est d'apporter au cardiologue adulte, interne en cardiologie ou tout autre professionnel intéressé, un aperçu des grandes lignes de prise en charge des différentes cardiopathies congénitales. Ces textes n'ont pas l'ambition d'être exhaustifs mais pourront susciter la curiosité du lecteur et l'envie d'approfondir dans des traités dédiés ou auprès des équipes spécialisées du réseau « Maladies rares M3C cardiopathies congénitales complexes ». Un focus sur les spécificités des cardiopathies congénitales à l'âge adulte est réalisé avec en particulier les aspects thérapeutiques de la prise en charge.

Principales anomalies du développement du système cardiovasculaire

Lucile Houyel

Le cœur, premier organe fonctionnel de l'embryon, se forme entre 3 et 10 semaines de vie intra-utérine [1]. La complexité de son développement rend compte de l'extrême variété des cardiopathies congénitales, dont l'origine est avant tout génétique, mais aussi multifactorielle et épigénétique [2].

Sur le plan embryologique, on peut classer les malformations cardiaques en deux grandes catégories :

- celles qui résultent d'un arrêt du développement normal à un stade donné, les plus fréquentes ;
- et celles dues à une erreur complète du développement.

Ce texte détaille les principaux stades du développement cardiaque et les malformations correspondantes.

Loop (boucle cardiaque)

La *loop* est la première manifestation de la latéralisation gauche – droite chez l'embryon [3]. Le tube cardiaque primitif s'infléchit selon une courbe à convexité droite (*D-loop*), à 23 jours de vie intra-utérine (fig. 10.1). Il s'agit d'une étape cruciale car c'est à ce stade que s'établissent les relations spatiales entre les futures cavités et vaisseaux. Le sens de la *loop* est déterminé par les cils du nœud primitif, dont la rotation entraîne un courant de flux extracellulaire [4]. Les anomalies de la *loop* font partie des anomalies de latéralité, souvent associées à des anomalies de position des organes thoracoabdominaux. Une inversion complète conduit au *situs inversus* complet. Une inversion incomplète et aléatoire conduit aux diverses discordances intersegmentaires, s'intégrant souvent dans le cadre des syndromes d'hétérotaxie. La transposition congénitalement corrigée des gros vaisseaux ou double discordance est un défaut de latéralité, ainsi que pour certains la transposition des gros vaisseaux isolée, en raison de la récurrence de ces malformations dans les mêmes familles [5, 6].

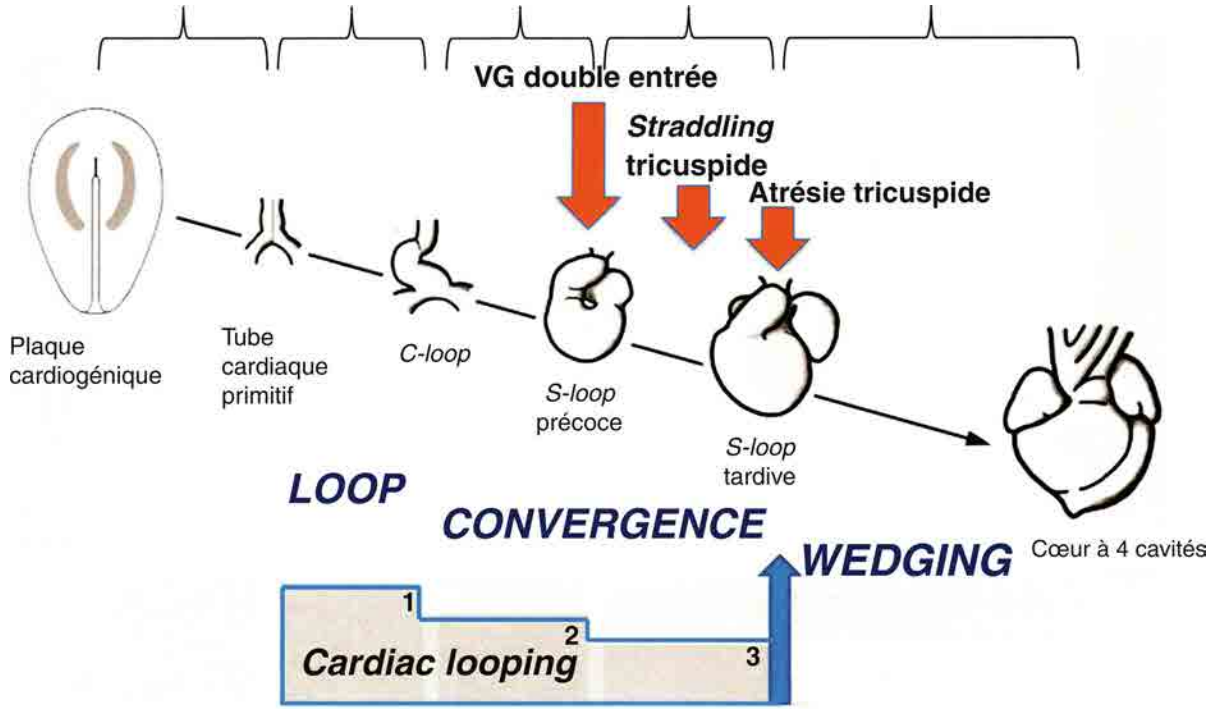


FIG. 10.1 Les trois stades du développement cardiaque.
VG : ventricule gauche. D'après [3].

Les anomalies de la *loop* (anomalies de latéralité) comprennent :

- *situs inversus* ;
- hétérotaxies ;
- double discordance.

Convergence

La *loop* crée deux segments en parallèle : proximal ou d'admission, distal ou d'éjection. La convergence les réunit dans le sens craniocaudal, permettant l'alignement de la voie d'éjection avec les septa interventriculaire et interatrial [3]. Immédiatement après la *loop*, le segment d'admission, comprenant les oreillettes et le canal atrioventriculaire, est situé entièrement au-dessus du futur ventricule gauche, et le segment d'éjection est situé entièrement au-dessus du futur ventricule droit (*cf.* fig. 10.1). Ceci équivaut à une connexion atrioventriculaire à type de ventricule gauche à double entrée et à une connexion ventriculoartérielle à type de ventricule droit à double issue [7]. À partir de ce stade, le cœur croît à ses deux extrémités grâce aux cellules du second champ cardiaque antérieur pour le pôle artériel, et postérieur pour le pôle veineux. C'est à ce stade qu'apparaît la connexion atrioventriculaire droite, formant la tricuspide et les bandes musculaires du ventricule droit.

Les malformations cardiaques du stade de convergence sont sévères, puisqu'elles sont dues à un défaut de croissance ventriculaire, et/ou à une anomalie de développement de la jonction atrioventriculaire. Le résultat sera souvent un mal alignement des septa interatrial et interventriculaire, et des cardiopathies de type univentriculaire :

- ventricule gauche à double entrée, atrésie tricuspide, *straddling* tricuspide (arrêt du développement normal) ;
- ventricule droit à double entrée, atrésie mitrale, syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (perturbation du développement).

D'autres anomalies cardiaques complexes surviennent à ce stade : juxtaposition des auricules, ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire *non committed* (ventricule droit à double issue précoce), ventricules supéro-inférieurs, *criss-cross*.

Les anomalies de la convergence comprennent :

- ventricules fonctionnellement uniques :
  - ventricules à double entrée,
  - absence d'une connexion atrioventriculaire (atrésie tricuspide, atrésie mitrale),
  - hypoplasie sévère d'un ventricule (syndrome d'hypoplasie du cœur gauche) ;
- ventricule droit à double issue précoce avec communication interventriculaire *non committed* : anomalies complexes des connexions atrioventriculaires (*criss-cross*) et de position des ventricules (ventricules supéro-inférieurs).

Septation atriale et atrioventriculaire

Au début de la 5e semaine de vie intra-utérine, le septum *primum* (septum interatrial primitif) descend du toit de l'oreillette commune. Sa partie inférieure est concave vers le bas et mésenchymateuse. En arrière, entre septum *primum* et bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire, apparaît l'épine vestibulaire mésenchymateuse, dérivée du second champ cardiaque postérieur. L'espace délimité par ces structures constitue le foramen interatrial primitif ou *ostium primum*, qui sera fermé par leur fusion, puis muscularisé : septum vestibulaire [8].

Avant la fermeture de l'*ostium primum*, des fenestrations apparaissent à la partie supérieure du septum *primum*. Elles s'élargissent pour former l'ostium *secundum* ou foramen ovale, qui restera perméable pendant la vie fœtale. Enfin, le septum *secundum*, formé par invagination du toit de la partie droite de l'oreillette commune, descend à droite du septum *primum*.

Les communications interatriales de type *ostium primum* sont donc toujours associées à une jonction atrioventriculaire commune (canal atrioventriculaire). Le défaut de développement de l'épine vestibulaire empêche la formation des valves atrioventriculaires normales (valve atrioventriculaire commune) et celle du septum d'admission (communication intraventriculaire d'admission). Le type anatomique du canal atrioventriculaire dépendra des attaches de la valve commune à la crête du septum interventriculaire et/ou interatrial.

Les communications interatriales de type *ostium secundum* sont dues à une apoptose excessive, ou ectopique, au niveau du septum *primum*.

Formation du pôle veineux

Veines systémiques

Le sinus veineux se connecte à la partie droite de l'oreillette commune, s'incorpore à droite en recevant les veines caves, puis devient le sinus coronaire.

Les anomalies des veines systémiques sont multiples, la plus fréquente étant la persistance de la veine cave supérieure gauche dans le sinus coronaire. La communication interatriale de type sinus coronaire (*unroofed coronary sinus*) en fait partie.

Veines pulmonaires

La veine pulmonaire commune provient du mésocarde dorsal, dérivé du second champ cardiaque postérieur. À ce stade, des connexions persistent entre le plexus veineux pulmonaire et les veines systémiques. Progressivement, la veine pulmonaire commune va s'incorporer à la partie gauche de l'oreillette commune, ce qui contribue à l'identité de cette dernière. Si cette incorporation échoue, les connexions primitives vont persister [9], par l'intermédiaire d'une veine de drainage ou verticale partant du collecteur ou veine pulmonaire commune, d'où les différents types de retour veineux pulmonaire anormal :

- avec les dérivés des veines cardinales (retour veineux pulmonaire anormal supracardiaque) :
  - à droite : tronc veineux innominé, veine cave supérieure, veine azygos,
  - à gauche : sinus coronaire ;
- ou avec les dérivés des veines ombilico-vitellines (retour veineux pulmonaire anormal infracardiaque) :
  - veine porte, canal d'Arantius,
  - veine cave inférieure.

Le drainage direct de tout ou partie des veines pulmonaires dans l'oreillette de morphologie droite est souvent présent dans les syndromes d'hétérotaxie et constitue le seul vrai retour veineux pulmonaire anormal intracardiaque. Le cœur triatrial résulte d'un défaut d'incorporation de la veine pulmonaire commune à l'oreillette gauche. La communication intra-atriale de type *sinus venosus* fait partie des anomalies des veines pulmonaires.

Wedging

Le *wedging* ou rotation de la voie d'éjection est initié par la migration des cellules de la crête neurale cardiaque, qui permet l'addition de myocytes à la voie d'éjection par le second champ cardiaque antérieur (fig. 10.2). Pendant cette phase, la partie droite de la voie d'éjection effectue un mouvement de rotation antihoraire qui permet à la valve aortique de passer en arrière de la valve pulmonaire et de descendre vers la gauche pour s'encastrer entre les deux valves atrioventriculaires, ce qui aboutit à la disparition du conus sous-aortique et à la continuité fibreuse mitroaortique [9]. De façon concomitante, le septum conal se développe par fusion et muscularisation des bourgeons endocardiques de la voie d'éjection et accompagne la valve aortique dans son mouvement de rotation, se déplaçant vers la gauche et vers le bas pour rejoindre la partie supérieure du septum interventriculaire primitif au niveau de la division supérieure, ou Y, de la bande septale. Tout défaut d'alignement entre la voie d'éjection et les ventricules résulte en une absence de fusion du septum conal avec le septum interventriculaire, donc en une communication intraventriculaire de la voie d'éjection (communication intraventriculaire de l'*outlet*), située entre les deux branches du Y de la bande septale. Ce type de communication intraventriculaire est commun à toutes les cardiopathies dites « conotroncales », cardiopathies de la crête neurale et du second champ cardiaque antérieur [10].

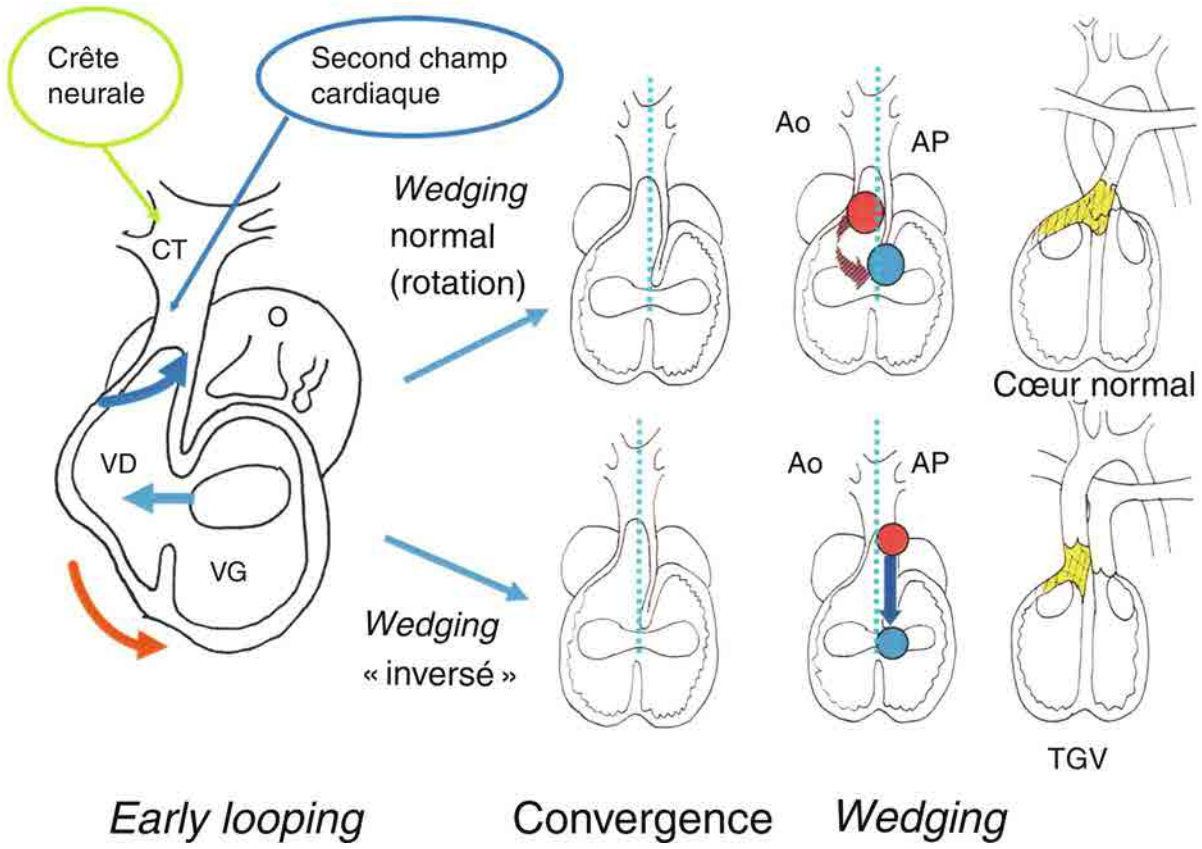


FIG. 10.2 Le *wedging*, normal et inversé.
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CT : conotruncus ; O : oreillette commune ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Les cardiopathies « conotroncales » résultent toutes d'un défaut de *wedging*. Son absence s'associe à une absence totale de septation de la voie d'éjection, c'est le tronc artériel commun. Les interruptions précoces provoquent un ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire sous-aortique ou *doubly committed*. Plus tardivement, peut survenir une tétralogie de Fallot (avec sténose pulmonaire, atrésie pulmonaire, ou agénésie des valves pulmonaires) ou une communication intraventriculaire isolée de l'*outlet*, par mal alignement antérieur du septum conal, ou juxta-artérielle (septum conal fibreux ou absent). Enfin, un *wedging* excessif, le septum conal ne s'arrêtant pas au niveau du Y de la bande septale mais continuant son trajet vers la gauche, est responsable d'une communication intraventriculaire de l'*outlet* par mal alignement postérieur du septum conal, associé à une coarctation ou une interruption de l'arche aortique de type B [10].

La transposition des gros vaisseaux et le ventricule droit à double issue avec communication intraventriculaire sous-pulmonaire sont considérés comme des anomalies de la latéralité du *wedging* [5].

Les anomalies du *wedging* comprennent :

- anomalies de la rotation de l'aorte : les cardiopathies conotroncales :
  - *wedging* incomplet (arrêt du développement normal) :
    - tronc artériel commun,
    - ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire sous-aortique ou *doubly committed*,
    - tétralogie de Fallot et ses variantes anatomiques,
    - communication interventriculaire de la voie d'éjection (mal alignement antérieur du septum conal ou juxta-artérielle) ;
  - *wedging* excessif (perturbation du développement) : communication interventriculaire de la voie d'éjection par mal alignement postérieur du septum conal et coarctation ou interruption de l'arche aortique ;
- anomalie de la latéralité du *wedging* :
  - transposition des gros vaisseaux,

– ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire sous-pulmonaire.

Conclusion

Les progrès récents de l'embryologie, de la biologie moléculaire et de la génétique, grâce au développement des modèles murins, ont permis de comprendre l'origine de nombreuses cardiopathies congénitales, ce qui pourrait à l'avenir en améliorer la classification et la prise en charge thérapeutique.

Analyse segmentaire et classification des cardiopathies congénitales

Meriem Mostefa Kara

La particularité des malformations cardiaques congénitales est que chaque cavité cardiaque, valve ou vaisseau peut être situé indépendamment de sa fonction à droite ou à gauche dans le thorax et que l'on ne peut identifier un élément du cœur ni par sa position dans le thorax ni par son rapport aux autres segments cardiaques.

La description anatomique de chaque segment du cœur est essentielle au diagnostic de la malformation. Cette description partie par partie des éléments est appelée analyse segmentaire. Celle-ci est fondée sur une bonne connaissance de l'anatomie intracardiaque et elle est indispensable à la compréhension et à la classification des cardiopathies congénitales.

Analyse segmentaire

L'analyse segmentaire a été développée par l'école nord-américaine Richard Van Praagh en 1964 [11]. Elle représente le moyen le plus clair de décrypter et d'analyser une cardiopathie congénitale complexe, compréhensible par tous les intervenants.

Cette méthode nous permet d'analyser le cœur du pôle veineux vers le pôle artériel.

Cette analyse segmentaire repose sur deux règles d'or : la première est que chaque variable (segment) doit être définie par ses caractéristiques anatomiques propres et la deuxième est que lorsqu'on parle d'une structure en termes de droite, gauche, on signifie la morphologie et non la situation dans le thorax.

Cette méthode permet d'étudier la position anatomique de chacun des trois segments cardiaques pris individuellement : les oreillettes, les ventricules et les vaisseaux, puis leur connexion : la jonction atrioventriculaire (valves) et la jonction ventriculoartérielle (*conus* et infundibulum), et enfin les lésions associées.

Méthode

Position du cœur dans le thorax

Elle est indépendante de la situation dans l'espace (du *situs*) et elle est définie par l'orientation de la pointe du cœur. On parle de lévocardie quand la pointe du cœur est à gauche, dextrocardie quand la pointe du cœur est à droite, et de mésocardie quand la pointe du cœur est au milieu.

Oreillettes

L'oreillette de morphologie droite reçoit les veines systémiques (veines caves inférieure et supérieure) et a la particularité anatomique d'avoir une paroi interne tapissée de muscles pectinés, contrairement à l'oreillette de morphologie gauche, qui reçoit les veines pulmonaires et qui a une surface interne lisse avec des muscles pectinés confinés uniquement à l'auricule gauche.

Le *situs* atrial est déterminé par l'abouchement de la partie supra-hépatique de la veine cave inférieure (ou des veines sus-hépatiques lorsque la veine cave inférieure est interrompue et qu'il y a une continuité azygos) à l'oreillette **toujours de morphologie droite**. En effet, l'extension des muscles pectinés est impossible à déterminer en échographie et difficile à déterminer en imagerie de coupes.

On définit alors trois types de *situs* atrial possibles :

- S = ***S**olitus* avec une oreillette morphologiquement droite à droite et une oreillette morphologiquement gauche à gauche ;
- I = ***I**nversus* avec une oreillette morphologiquement droite à gauche et une oreillette morphologiquement gauche à droite ;
- A = ***A**mbigus*, signifiant que l'on n'arrive pas à définir le *situs* de l'oreillette, ce qui peut arriver habituellement dans les syndromes d'hétérotaxies.

Ventricules

Le ventricule droit est de forme triangulaire. Il a la particularité anatomique d'avoir des bandes musculaires apposées sur ses parois selon une organisation en arc de cercle. Une de ces bandes musculaires est la bande modératrice qui traverse l'apex du ventricule droit et qui peut être identifiée en échographie. Le ventricule droit a également la particularité d'avoir un *conus* sous-pulmonaire, cette bande musculaire qui sépare la valve tricuspide de la valve pulmonaire. À l'inverse, le ventricule gauche a une forme allongée et une surface septale lisse dépourvue d'attaches valvulaires, et il y a une continuité fibreuse entre les valves mitrale et aortique, donc pas de *conus* sous-aortique.

Il existe deux types de *situs* ventriculaire déterminés par le sens de la *loop* (boucle) ventriculaire pendant la formation embryologique du cœur : la ***D**-loop* (boucle droite) quand le ventricule de morphologie droite est à droite du ventricule gauche, et la ***L**-loop* quand le ventricule de morphologie droite se situe à gauche du ventricule droit.

Jonction atrioventriculaire

La valve atrioventriculaire suit classiquement son ventricule. La valve tricuspide a trois feuillets (antérieur, septal et postéro-inférieur) et contrairement à la mitrale, la tricuspide (le feuillet septal) s'attache par des cordages courts sur le septum interventriculaire. La valve mitrale a deux feuillets antérieur et mural. Chaque feuillet s'attache par de nombreux cordages sur deux groupes de piliers antéroexterne et postéro-interne et la valve mitrale n'a aucune attache septale.

Vaisseaux

Dans le cœur normal, les gros vaisseaux (aorte et artère pulmonaire) sont dits « normoposés » quand l'artère pulmonaire est au-dessus du ventricule droit et l'aorte au-dessus du ventricule gauche. Les vaisseaux se croisent et la valve pulmonaire est antérieure et gauche par rapport à la valve aortique qui est postérieure et droite. Le *situs* des vaisseaux dépend de leur connexion aux ventricules sous-jacents (normoposés ou malposés) et de la position de la valve aortique par rapport à la valve pulmonaire.

- Quand le cœur est de morphologie normale ou dans les cardiopathies avec vaisseaux normoposés (exemple : communication interventriculaire ou tétralogie de Fallot), on définit deux types de *situs* :
  - **S** = *Situs solitus* avec une valve aortique postérieure et droite par rapport à la valve pulmonaire antérieure et gauche ;
  - **I** = *Inversus* : c'est l'image en miroir avec une valve aortique postérieure et gauche par rapport à la valve pulmonaire antérieure et droite.
- Dans les cardiopathies avec vaisseaux transposés ou malposés (au moins un des vaisseaux se connecte au mauvais ventricule), on détermine alors trois types de *situs* possibles :
  - **D**-malposition : la valve aortique est à droite de la valve pulmonaire ;
  - **L**-malposition : la valve aortique est à gauche de la valve pulmonaire ;
  - **A**-malposition : la valve aortique est antérieure par rapport à la valve pulmonaire. Dans ces cas, l'aorte peut être antérieure ou postérieure ou côte à côte.

Description des connexions

On utilise en pratique courante certains termes pour décrire les connexions et les alignements entre les différents segments cardiaques :

- concordance atrioventriculaire ou ventriculoartérielle :
  - oreillette droite – ventricule droit,
  - oreillette gauche – ventricule gauche/ventricule droit – artère pulmonaire,

– ventricule gauche – aorte ;

- discordance atrioventriculaire ou ventriculoartérielle :
  – oreillette droite – ventricule gauche,
  – et oreillette gauche – ventricule droit/ventricule droit – aorte,
  – ventricule gauche – artère pulmonaire ;
- atrésie d'une des deux valves atrioventriculaires ou d'une des deux valves artérielles ;
- double *inlet* (double entrée) : les deux valves s'ouvrent dans un seul ventricule ;
- *common inlet* : valve atrioventriculaire commune aux deux ventricules ;
- double *outlet* (double issue) : les deux vaisseaux sortent de façon prédominante d'un des deux ventricules.

Description des malformations associées

Elle se fait dans l'ordre de leur importance hémodynamique des majeurs aux mineurs, par exemple : transposition des gros vaisseaux et communication interventriculaire et/ou dans l'ordre anatomique ou séquentiel (du pôle veineux vers le pôle artériel).

Dans certaines cardiopathies complexes associées aux syndromes d'hétérotaxie, le *situs* des organes thoracoabdominaux, le *situs* bronchique (*solitus*, *inversus*, isomérisme bronchique droit ou isomérisme bronchique gauche) et le *situs* abdominal (*solitus*, *inversus* ou ambigus) sont examinés.

Cardiotype pour chaque cardiopathie

Le cardiotype représente la synthèse de toutes les informations recueillies par l'analyse segmentaire. Elle comporte le *situs* des trois segments principaux, les alignements de ces segments, les malformations associées et la fonction de la combinaison de ces différents segments. Le *situs* des trois segments principaux est décrit par les trois lettres correspondantes, entre accolades et séparés par des virgules, par exemple :

- lévocardie, communication interventriculaire périmembraneuse {S, D, S} ;
- lévocardie, transposition des gros vaisseaux {S, D, D} avec communication interventriculaire trabéculée antérieure.

Classification des cardiopathies congénitales

Les classifications dans le domaine des cardiopathies congénitales sont essentielles du fait de la grande variabilité phénotypique des cardiopathies. Les cardiopathies sont souvent complexes par leur anatomie et par leurs conséquences hémodynamiques et physiologiques.

Il est pour cela essentiel pour les cliniciens de parler le même langage et d'unifier le processus diagnostique. Plusieurs systèmes de classification existent déjà, l'une d'entre elles est la classification mécanistique de Clark [12] qui repose sur les mécanismes embryologiques des cardiopathies, et l'autre est la classification anatomique et physiopathologique de Thiene [13] qui est fondée sur les conséquences cliniques des cardiopathies en fonction des perturbations qu'elles entraînent sur la circulation sanguine. Associées à ces systèmes de classifications, les cardiopathies sont également codées et deux systèmes de codage des cardiopathies existent : la CIM-10 (classification internationale des maladies 10^{e} édition) qui a l'avantage d'être internationale mais peu exhaustive, et l'IPCCC (*International Peadiatric and Congenital Cardiac Code*) qui a l'avantage d'être très exhaustive mais complexe d'utilisation en pratique quotidienne.

Avec les études épidémiologiques récentes conduites en France sur les cardiopathies congénitales en Île-de-France [14], il est né le besoin d'avoir une classification claire, logique et simple des cardiopathies. La classification anatomoclinique des cardiopathies congénitales ACC-CHD (*Anatomo and Clinical Classification of Congenital Heart Defects*) publiée en 2011 [15] est adaptée pour les études épidémiologiques et pour la pratique clinique et échographique de cardiopédiatrie. Elle repose sur les connaissances actuelles d'anatomie et d'embryologie. Elle utilise le système de codage de l'IPCCC car celui-ci est exhaustif mais elle limite le nombre de codes et classe les cardiopathies en 10 groupes et 23 sous-groupes (encadré 10.1) :

- les isomérismes et syndromes d'hétérotaxie ;
- les anomalies des retours veineux systémiques et pulmonaires ;
- les anomalies des oreillettes et communications interatriales ;
- les anomalies des valves atrioventriculaire et de la jonction atrioventriculaire ;
- les anomalies complexes des connexions atrioventriculaires ;

- les anomalies des ventricules fonctionnellement uniques ;
- les communications interventriculaires ;
- les anomalies des voies d'éjection et des valves artérielles ;
- les anomalies des gros vaisseaux (aorte et artères pulmonaires) ;
- les anomalies coronaires.

Encadré 10.1

Classification anatomoclinique des cardiopathies congénitales : ACC-CHD

1. Hétérotaxie, incluant les isomérismes et *situs inversus*
2. Anomalies des retours veineux
    - 2.1 Anomalies des retours veineux systémiques
    - 2.2 Anomalies des retours veineux pulmonaires
3. Anomalies des oreillettes et communications interatriales
    - 3.1 Cœur triatrial
    - 3.2 Communications interatriales
    - 3.3 Juxtaposition des auricules
4. Anomalies de la jonction atrioventriculaire et des valves
    - 4.1 Anomalies congénitales de la valve tricuspide
    - 4.2 Anomalies congénitales de la valve mitrale
    - 4.3 Canal atrioventriculaire
5. Anomalies complexes de la connexion atrioventriculaire
6. Cœurs fonctionnellement univentriculaires
    - 6.1 Ventricule unique à double entrée
    - 6.2 Absence d'une des deux valves atrioventriculaires
    - 6.3 Hypoplasie du ventricule gauche
    - 6.4 Hypoplasie du ventricule droit
7. Communications interventriculaires
8. Anomalies des voies d'éjection (connexion ventriculoartérielle)
    - 8.1 Transposition des gros vaisseaux
    - 8.2 Autres anomalies de la connexion ventriculoartérielle
    - 8.3 Tétralogie de Fallot
    - 8.4 Anomalies des troncs artériels intrapéricardiques
    - 8.5 Anomalies de la voie d'éjection gauche et de la valve aortique
    - 8.6 Anomalies de la voie d'éjection droite et de la valve pulmonaire
9. Anomalies des troncs artériels extra-péricardiques
    - 9.1 Canal artériel persistent
    - 9.2 Coarctation aortique
    - 9.3 Interruption de l'arche aortique
    - 9.4 Anomalies de l'arche aortique
    - 9.5 Anomalies de l'artère pulmonaire et ses branches
10. Anomalies congénitales des artères coronaires

D'après [15].

Conclusion

L'analyse segmentaire en cardiologie pédiatrique et congénitale est essentielle car elle représente le moyen le plus clair de décrypter et d'analyser une cardiopathie congénitale complexe, compréhensible par tous les intervenants avec un langage commun. La classification anatomoclinique des cardiopathies est une référence pour répertorier de façon reproductible et compréhensible les cardiopathies congénitales, en particulier pour les études cliniques.

Génétique des cardiopathies congénitales

Anne Moreau De Bellaing, Fanny Bajolle

Les malformations cardiaques congénitales sont fréquentes et hétérogènes. Elles résultent d'une ou plusieurs anomalies survenues pendant le développement embryonnaire. Des facteurs environnementaux et génétiques interagissent précocement et contribuent, ensemble, au phénotype de l'enfant à naître.

Au cours de ces 10 dernières années, l'identification des mécanismes génétiques n'a fait que progresser notamment grâce à l'utilisation à grande échelle des récentes technologies d'analyse moléculaire mais également grâce à l'étude de modèles animaux présentant des cardiopathies après inactivation spontanée ou induite de gènes.

Les facteurs génétiques impliqués dans le développement des malformations cardiaques congénitales peuvent être de différentes natures en fonction du niveau d'atteinte de la molécule d'ADN. On parle d'aneuploïdie en cas d'anomalie du nombre total de chromosomes. Lorsque ce sont seulement des régions chromosomiques qui sont manquantes ou anormalement répétées, on parle de CNV (*Copy Number Variations*). Enfin, lorsque l'anomalie touche une ou quelques bases nucléiques d'un gène, il s'agit d'une mutation ponctuelle.

Les anomalies génétiques responsables des malformations cardiaques congénitales peuvent être héritées d'un ou des deux parents, ou survenir accidentellement pendant la conception. L'anomalie est alors dite *de novo*.

Lorsqu'une anomalie génétique est identifiée, elle permet d'expliquer le mécanisme moléculaire impliqué dans la malformation cardiaque congénitale du patient mais aussi d'envisager son impact plus global sur le devenir cardiaque et extracardiaque du malade. En effet, elle peut induire d'autres perturbations biologiques pendant la grossesse puis pendant toute la vie (dysfonction myocardique, troubles du rythme cardiaque, anomalie de la croissance, déficit cognitif, développement tumoral, etc.) [16].

La compréhension des bases moléculaires des malformations cardiaques congénitales fait donc désormais partie de la prise en charge globale et multidisciplinaire des patients. Elle n'est plus réservée uniquement aux généticiens et ses grands principes doivent être maîtrisés par tout médecin prenant en charge un malade ayant une malformation cardiaque congénitale.

Principales étiologies génétiques des malformations cardiaques

On parle de cardiopathie « syndromique », par opposition à « isolée », lorsque la malformation cardiaque du patient est associée à une ou plusieurs anomalies extracardiaques. Les principaux syndromes génétiques impliquant une malformation cardiaque congénitale sont résumés dans le tableau 10.1. Leur diagnostic peut être guidé par les points d'appel extracardiaques, évolutifs avec l'âge [17].

Tableau 10.1

Principaux syndromes rencontrés en cardiologie congénitale.

Diagnostic	A. génétique	Prévalence	A. cardiaque	Dysmorphie	A. orthopédique	A. digestive	A. peau/tissu	A. neuro	A. génito-urinaire	Autres	Hérédité
Syndrome de Down	Trisomie 21	1/1 000	CAV, CIA, CIV, PCA, T4F HTAP	Fente palpébrales obliques Nuque plate Visage rond Epicanthus	RCIU, RPN Instabilité atlanto-occipitale Hyperlaxité ligamentaire Clinodactylie V	Atrésie duodénale Imperforation anale		Hypotonie, DI Microcéphalie Autisme		Dysthyroïdie, diabète Leucémie aiguë myéloïde Déficit immunitaire Pli palmaire unique Cataracte, strabisme	-
Syndrome de Turner	Monosomie 45,X0	1/2 500	COG, CIA, RVPA HTA, anévrisme de l'Ao	Ptérygium colli Mamelons écartés	RCIU, RPN			DI léger, TDAH		Lymphœdème Insuffisance ovarienne	-
Syndrome de Di George	del22q11.2 (*TBX1*)	1/3 000	CCT Anomalie des arcs	Fente palatine Nez tubulaire avec pointe bulbeuse Long philtrum Petite bouche	RPN Doigts fins A. vertébrales			DI T. psychotiques	A. rénales	Hypoplasie thymique Hypocalcémie	-
Syndrome de Williams-Beuren	del7q11.23 (*ELN*)	1/7 500	Sténose supra-Ao en sablier Sténose pulmonaire Sténose branches pulmonaires CIA, CIV, HTA Sténose des artères rénales	« Faces d'elfe » Lèvre inférieure évasée Joues pleines Œdème périorbitaire Iris étoilés	RPN			DI Hypersociabilité		Hypercalcémie Strabisme	AD
RASopathies	*PTPN11, SOS1-2, HRAS, BRAF, RAF1, SHOC2, MEK1/2, MAP2K1-2, RIT1, KRAS, NRAS, RRAS, A2ML1, LZTR1, MYST4, SPRY1, SYNGAP1*	1/2 200	**Syndrome de Noonan** SP, CIA, CAV, CIV, PCA, T4F, CoAo Sténoses AP, CMH ECG : axe positif en aVR **LEOPARD** SP, CMH, anomalies valvulaires Anomalies coronaires Anomalies ECG **Syndrome CFC** SP, CIA, CIV, CMH Anomalies valvulaires et aorte TDR **Syndrome de Costello** SP, CMH, tachycardie atriale	Ptosis Hypertélorisme Front haut Racine du nez déprimée Filtrum plat Nuque épaisse	RPN Thorax bombé		**LEOPARD** Lentigines Nævi Taches café au lait **CFC** A. ectodermique	**CFC** DI Macrocéphalie	RVU Hydronéphrose Rein dysplasique Cryptorchidie	A. de la coagulation Thrombopénie Hyperthermie maligne Chylothorax **LEOPARD** Surdité **Costello** Neuroblastome Rhabdomyosarcome	AD
Syndrome de Mowat-Wilson	*ZEB2*	1/75 000	Anomalies valvulaires Sténose aortique et pulmonaire Sténose branches pulmonaires Sling (APCA) T4F, VDDI	Saynète large espacée Visage triangulaire Grands lobes d'oreilles Strabisme Yeux enfoncés		Hirschprung Constipation		DI Microcéphalie Épilepsie T. psychotiques	A. génitales	Lymphœdème Insuffisance ovarienne	AD
Syndrome de Smith-Magenis	del17p11.2 (*RAI1*)	1/20 000	CIA, CIV, T4F, APSO RVPA, SA, SP Anomalie valvulaire mitrale Anomalie valvulaire tricuspide	Bouffie chapelle de genizome Synophris Strabisme Menton proéminent	Brachydactylie Scoliose			DI Agressivité T. sommeil T. comportement	A. rénales	Surdité Agénésie dentaire A. opthalmogiques	-
Association CHARGE	*CHD7*	1/13 000	CCT, CAV, COG, PCA, CIA, CIV Ebstein Anomalie des arcs	Colobome Visage carré Atrésie des choanes A. des oreilles Asymétrie faciale		RGO Fistule œsophagienne		DI A. cérébrales T. comportement	A. génitales	Agénésie des canaux semi-circulaires Hypoplasie des lobes olfactifs	AD
Syndrome de Cornelia de Lange	*NIPBL* *SMC1A, SMC3*	1/50 000	SP, CIA, CIV, PCA Fuite mitrale ou tricuspide	Synophris, longs cils Nez court Lèvre supérieure fine Petites dents	RCIU, RPN Microméle Oligodactylie	RGO Problèmes d'alimentation		DI Microcéphalie Autisme Épilepsie	A. rénales	Surdité	-

Syndrome de Kabuki	*KMT2D, KDM6A*	1/32 000	CIA, CIV, COG, PCA, T4F	Colobome Sourcil épais, ptosis Larges oreilles Grandes lèvres supérieures	Nanisme Brachydactylie V Hémivertèbre Anomalies costales			DI, hypotonie Microcéphalie Épilepsie	A. rénales	Hypoglycémies *Foetal pads*	AD
Syndrome de Goldenhar	–	1/15 000	T4F, CIV, CIA	A. des oreilles et yeux Tubercule pré-tragien Asymétrie faciale	Hémivertèbres				A. rénales		–
	del8p23.1 (*GATA4, SOX7*)	–	CAV, T4F, SP	Front haut Épicanthus Fentes ogivale Oreilles basses	RCIU, RPN	Hernie diaphragmatique		DI Microcéphalie Hyperactivité			–
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	*DHCR7*	1/30 000	CAV, CIA, CIV, PCA RVPA	Fente palatine Micrognathie Petite bouche Oreilles bas-implantées	Polydactylie Syndactylie	Hirschprung Constipation RGO		DI, hypotonie Microcéphalie T. comportement	Hypospade A. rénale		AR
Syndrome de Loeys-Dietz	*TGFBR1, TGFBR2*	–	Bicuspidie aortique Anévrisme de l'Ao Tortuosité artérielle Dysplasies valvulaires	Luette bifide Hypertélorisme Eastrabis Hypoplasie malaire	Hyperlaxité Craniosynostose Scoliose Pectus excavatum			DI			AD
Syndrome de Patau	Trisomie 13	1/12 000	CIV, CAV, PCA, CIA, VDDI Dysplasie polyvalvulaire	Fente palatine Microphtalmie Hypotélorisme	RCIU, RPN Polydactylie			Hypotonie Hyperactivité	A. urogénitales	Holoprosencéphalie Cyclopie	–
Syndrome d'Edwards	Trisomie 18	1/7 000	CIV, CIA, PCA, CAV, T4F VDDI, COG Dysplasie polyvalvulaire	Microrétrognathie Microsomie Hypertélorisme	RCIU, RPN Petite oreille avec doigts chevauchants	MAR Atrésie de l'œsophage		Microcéphalie Hypotonie Hyperactivité	Agénésie rénale Hydronéphrose		–
Syndrome d'Ellis van Creveld	*EVC1, EVC2*	–	CAV avec oreillette unique CIA, oreillette unique		RPN Nanodactylie Thorax étroit					Dysplasie ongles et dents Côtes courtes	AR
Syndrome d'Holt-Oram	*TBX5*	1/100 000	CIA, CIV TDC (BAV)		A. possibles MS asymétriques						AD
Maladie de Marfan	*FBN1*	1/5 000	Anévrisme de l'Ao Dysplasie polyvalvulaire		Dolichostenomélie Arachnodactylie Hyperlaxité Pectus carinatum					Ectopie du cristallin	AD
Syndrome de Char	*TFAP2B*	–	PCA	Visage plat, ptosis Philtrum court Bouche triangulaire	A. 5e doigt					Somnambulisme Persistance dents de lait	AD
Association VACTERL	–	1/25 000	CIV, T4F, APSO		A. des membres A. vertébrales	A. œsophage Atrésie anale			A. rénales		–
	del1p36 (*RERE, PRDM16*)	1/5 000	PCA, CIA, CIV, T4F, CoAo, Ebstein Non-compaction myocardique	Front proéminent A. des oreilles Fente palatine	Brachydactylie Camptodactylie			DI, hypotonie Microcéphalie Épilepsie		Hypothyroïdie Surdité	–
Syndrome d'Alagille	*JAG1, NOTCH2*	1/70 000	SP, T4F, CIA, CIV, CoAo Sténose branches pulmonaires Anomalie valvulaire aortique	Yeux enfoncés, nez fin Visage long et fin Oreilles mal corrées Embryotoxon	Vertèbres ailes de papillon; RPN Anomalies costales	Cholestase A. biliaire		± DI	Hypogonadisme A. rénales	Rétinopathie pigmentaire	AD
Syndrome de Townes-Brocks	*SALL1*	1/250 000	CIV, CIA, T4F, APSO, TAC	Oreilles dysplasiques	Malformations des pouces	Imperforation anale			A. rénales A. génitales	Surdité	AD
Atrésie de l'œsophage	–	1/2 500	CIV, CIA, T4F Arche aortique droite			Atrésie de l'œsophage					–
Omphalocèle	–	1/8 500	T4F, CIV, CIA			Omphalocèle Diverticule					–

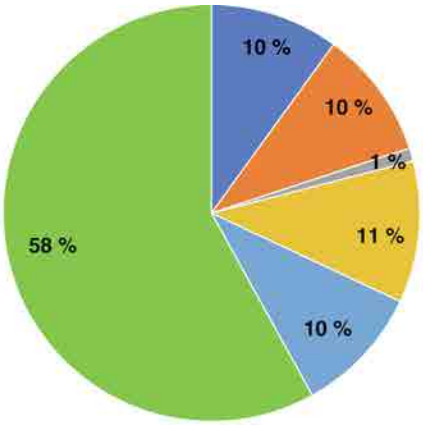
Hernie diaphragmatique	*ZFPM2,...*	1/7 500	CIV			Hernie diaphragmatique					–
RASopathies **- Neurofibromatose type 1** **- Syndrome de Légius (NF1-like)**	*NF1* *SPRED1*	1/3 500	Anévrysmes et sténoses artérielles MAV rein/cœur/cerveau, HTA SP, CIA, CIV, CoAo, prolapsus mitral Neurofibrome intracardiaque				Tâches café au lait Lentigines Tumeurs cutanées	Neurofibromes		Nodules de Lish	AD
Syndrome de Waardenburg type 1	*PAX3*	1/270 000	T4F				A. pigmentaires			Surdité Hétérochromie irienne	AD
Maladie de Rendu-Osler	*ACVRL, ENG* *SMAD4*	1/8 500	MAV (hépatique, pulmonaire, etc.) HTAP néonatale				Télangiectasies			Épistaxis chroniques	AD
Maladie d'Ehlers-Danlos type IV	*COL3A*	1/175 000	Dilatation et rupture artérielle Ectasie vasculaire, dissection				Peau translucide Acrogéria			Rupture utérine	AD

Les syndromes sont classifiés selon le principal point d'appel extracardiaque (dysmorphologie, anomalie orthopédique, anomalie digestive ou anomalie cutanée). Le principal point d'appel est surligné de couleur foncée tandis que les autres signes extracardiaques sont de couleur pastel.

A : anomalie(s) ; AD : autosomique dominant ; Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; APGA : artère pulmonaire gauche aberrante ; APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert ; AR : autosomique récessif ; BAV : bloc atrioventriculaire ; CAV : canal atrioventriculaire ; CCT : cardiopathie conotroncale (IAA, TAC, T4F, APSO, AVP, VDDI, CIV de la voie d'éjection) ; CFC : cardio-facio-cutané ; CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CoAo : coarctation de l'aorte ; COG : cardiopathie obstructive du cœur gauche (bicuspidie aortique, SA, CoAo, sténose mitrale, hypoplasie du cœur gauche, syndrome de Shone) ; DI : déficience intellectuelle ; ECG : électrocardiogramme ; HTA : hypertension artérielle ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; LEOPARD : *multiple Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, Deafness* ; MAR : malformation anorectale ; MAV : malformation artérioveineuse ; MS : membre supérieur ; PCA : persistance du canal artériel ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; RPN : retard de croissance postnatal ; RVPA : retour veineux pulmonaire anormal ; RVU : reflux vésico-urétéral ; SA : sténose aortique ; SP : sténose pulmonaire ; T. : troubles ; T4F : tétralogie de Fallot ; TAC : tronc artériel commun ; TDAH : troubles de déficit de l'attention et hyperactivité ; TDC : trouble de conduction ; TDR : trouble du rythme ; VACTERL : *Vertebral anomalies, Anal imperforation ou Atresia, congenital Cardiopathy, Tracheo-Esophageal split, Radial dysplasia, Limb anomalies* ; VDDI : ventricule droit à double issue.

Plus de la moitié des patients ayant une malformation cardiaque congénitale n'a encore pas de diagnostic étiologique, en particulier en cas de forme isolée et sporadique (fig. 10.3) [18]. D'autres mécanismes génétiques restent donc encore à découvrir (mutations somatiques, variations multigéniques, variations

des régions non codantes, etc.), de même que des modificateurs épigénétiques dont certaines expositions environnementales.



Anomalies chromosomiques :
- Aneuploïdies
- *Copy Number Variants*

Anomalies géniques :
- Mutations ponctuelles héritées
- Mutations ponctuelles *de novo*

Autres :
- Facteurs environnementaux (virus, médicaments, etc.)
- Inconnu

FIG. 10.3 **Étiologie des cardiopathies congénitales.**

Aneuploïdies

Historiquement, les aneuploïdies ont été les premières variations génétiques associées à la survenue de malformations cardiaques congénitales. Elles sont diagnostiquées à l'aide d'un caryotype et sont responsables de malformations cardiaques congénitales syndromiques.

Les malformations cardiaques congénitales concernent presque un enfant sur deux ayant une trisomie 21. Il s'agit le plus souvent d'un canal atrioventriculaire complet dont les deux ventricules sont équilibrés. À l'âge adulte, les patients sont plus à risque de développer précocement une dysplasie valvulaire mitrale ou aortique.

Les trisomies 13 et 18 sont presque toujours associées à des malformations cardiaques congénitales. En cas de trisomie 18, des anomalies fonctionnelles peuvent aussi être observées telles que des cardiomyopathies ou de la fibrose myocardique. La gravité des lésions extracardiaques conduit souvent au diagnostic dès la période fœtale.

La perte d'un des deux chromosomes X chez une femme est à l'origine du syndrome de Turner. Les principales malformations cardiaques congénitales observées concernent la voie d'éjection du ventricule gauche.

Syndromes microdélétionnels

Les CNV sont responsables de la délétion ou de la duplication de plusieurs gènes contigus. Elles peuvent être diagnostiquées grâce à la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA ou *CGH array* en anglais). Les CNV les plus fréquentes peuvent aussi être recherchées directement à l'aide de sondes fluorescentes. Le phénotype cardiaque et extracardiaque de ces syndromes est en rapport avec la fonction des gènes impliqués. Tous les types de malformations cardiaques congénitales peuvent être observés avec toutefois un déséquilibre de représentation en fonction du syndrome (*cf.* tableau 10.1).

Le syndrome de Di George (microdélétion 22q11.2) est le syndrome microdélétionnel le plus fréquent et est hérité dans 10 % des cas. Une malformation cardiaque congénitale est présente chez environ deux tiers des malades. Il s'agit le plus souvent d'une cardiopathie conotroncale ou d'une anomalie des arcs aortiques (aorte à droite, double arc) causée par l'haplo-insuffisance du gène *TBX1*.

Le syndrome de Williams-Beuren (microdélétion 7q11.23) est classiquement associé à une sténose aortique supravalvulaire et une sténose pulmonaire. Le phénotype cardiaque des patients est lié au gène de l'élastine

emporté dans la délétion et composant majeur de la paroi des artères élastiques. L'hypersociabilité (personnalité *cocktail-party*) et la sensibilité à la musique sont deux éléments marquants du profil comportemental des patients.

Mutations ponctuelles

Certaines variations rares peuvent modifier la séquence codante d'un gène et ainsi son expression protéique. Ces mutations ponctuelles peuvent concerner des gènes impliqués dans différentes voies biologiques (voie de signalisation Sonic Hedgehog, asymétrie gauche – droite de l'embryon, etc.). Il peut aussi s'agir de facteurs de transcription ou de gènes nécessaires au bon fonctionnement des cils de la surface cellulaire. Tous sont des gènes fortement exprimés dans le cœur en formation.

Une mutation ponctuelle peut être responsable d'une anomalie pendant le développement cardiaque mais peut aussi être impliquée de façon concomitante dans le développement d'autres organes. Ainsi, on estime que 14 % des patients ayant une malformation cardiaque congénitale sans anomalie chromosomique identifiée associent tout de même des malformations extracardiaques [19].

Les principales variations ponctuelles syndromiques peuvent être regroupées en trois groupes de pathologies : les RASopathies, les ciliopathies et les modificateurs de la machinerie transcriptionnelle. Ces variations sont le plus souvent *de novo* contrairement aux mutations non syndromiques qui sont plus régulièrement héritées [18].

RASopathies

Les RASopathies, dont le syndrome de Noonan est le chef de file, sont des maladies autosomiques dominantes dues à des mutations dans la cascade de signalisation des RAS-MAP-kinases. Une variation faux-sens du gène *PTPN11* est responsable de la moitié d'entre elles. La sténose pulmonaire valvulaire, souvent rebelle à la valvuloplastie percutanée, est la malformation cardiaque la plus typique.

Ciliopathies

Les ciliopathies sont dues à une anomalie de la structure ou de la fonction des cils présents à la surface des cellules. Elles sont souvent associées à des anomalies de la latéralisation de l'embryon (hétérotaxie). Elles peuvent impliquer des anomalies splanchniques, une atrésie des voies biliaires, une malrotation intestinale, une dyskinésie ciliaire primitive, une rétinite pigmentaire, une holoprosencéphalie, des reins polykystiques, un diabète, etc. Plusieurs dizaines de gènes sont maintenant rapportées dans ces maladies.

Modificateurs de la machinerie transcriptionnelle

Des mutations ponctuelles affectant des facteurs de transcription cardiaques peuvent être responsables de malformations cardiaques congénitales syndromiques. Parmi elles, le syndrome d'Holt-Oram met en jeu le gène *TBX5* qui participe à la spécification cellulaire et à l'organogenèse précoce. D'autres régulateurs de la machinerie transcriptionnelle peuvent être perturbés et altérer la structure ou la fonction des histones comme dans le syndrome de Kabuki ou l'association CHARGE. Le remodelage de la chromatine joue un rôle important dans l'activation ou l'inactivation des gènes.

Mutations ponctuelles non syndromiques

Les gènes responsables de malformations cardiaques congénitales isolées sont eux aussi nombreux. Entre autres, il peut s'agir de protéines de structure telles que celles composant le sarcomère cardiaque (*MYH7*, *ACTC1*, *MYH6*). La malformation cardiaque est alors fréquemment associée à une cardiomyopathie.

De façon intéressante, parmi les autres gènes récemment identifiés, plusieurs avaient déjà été rapportés pour leur implication dans le développement cérébral. Cette découverte renforce le lien étroit entre embryogenèse cardiaque et cérébrale, déjà souligné par la surreprésentation des troubles neurodéveloppementaux chez les patients porteurs de malformations cardiaques congénitales indépendamment d'autres facteurs confondants tels que l'hématose ou les conditions opératoires [20].

Conseil génétique et préconceptionnel

Les progrès médico-chirurgicaux des 30 dernières années ont significativement transformé le devenir des patients porteurs de malformations cardiaques congénitales, permettant désormais au plus grand nombre d'atteindre l'âge adulte et d'envisager la parentalité.

Un certain nombre d'anomalies génétiques sous-jacentes au développement des malformations cardiaques congénitales suit une hérédité mendélienne. En d'autres termes, ces anomalies peuvent être

transmises de génération en génération. Par ailleurs, le risque global de récurrence au sein d'une fratrie est élevé (presque 4 fois plus de risque que la population générale) et varie selon le type de malformations cardiaques congénitales [21].

Bilan génétique

Le caractère familial ou syndromique d'une malformation cardiaque congénitale peut conduire à adresser le patient vers une consultation spécialisée de génétique afin d'identifier une anomalie moléculaire sous-jacente. L'hétérogénéité génétique et phénotypique des malformations cardiaques congénitales rend complexe leur approche étiologique, en particulier en cas de cardiopathie isolée, c'est-à-dire sans signes extracardiaques pour guider l'enquête biologique.

Désormais, un bilan moléculaire exhaustif, à l'occasion d'une prise de sang, peut d'emblée être proposé au patient lorsque le diagnostic de la malformation cardiaque congénitale est fait. Il comprend, en 1re intention, un caryotype et une ACPA à la recherche d'une anomalie de nombre ou de structure des chromosomes. En cas de résultats cytogénétiques normaux, une analyse complémentaire à l'échelle du gène peut être envisagée. Il peut s'agir du séquençage à haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS) d'un panel de gènes impliqués dans le développement du cœur ou du séquençage de l'ensemble des exons de l'ADN (*Whole Exome Sequencing*, WES). À l'heure actuelle, ces tests moléculaires requièrent encore un délai d'analyse de plusieurs mois et leur interprétation n'est pas toujours évidente. En conséquence, ils ne peuvent pas être proposés en routine clinique à tous les patients mais sont parfois discutés en cas de récurrence familiale.

Conseil génétique

Un conseil génétique peut être proposé à la famille lorsqu'une anomalie moléculaire a été identifiée chez le patient. Cela prend d'autant plus de sens lorsque le phénotype malformatif lié à la variation génétique est évolutif avec le temps (apparition de troubles du rythme, développement d'une cardiomyopathie, prédisposition à la tumorigenèse, etc.). Ainsi, même en cas d'anatomie cardiaque normale, certains porteurs d'anomalies moléculaires requièrent une surveillance cardiaque et/ou extracardiaque rapprochée.

Grossesse

Le risque de survenue d'une malformation cardiaque congénitale est significativement plus élevé lorsque l'un ou les deux parents du futur enfant a une cardiopathie congénitale. Ce risque est plus important lorsqu'il s'agit de la mère et est variable selon le type de malformation cardiaque congénitale et le mode de transmission de l'anomalie moléculaire. Comme le suggèrent les recommandations de l'*European Society of Cardiology*, un conseil préconceptionnel peut être proposé afin d'envisager le risque de récurrence de malformation cardiaque congénitale pour la descendance [22]. Cette évaluation prénatale doit être accompagnée d'un soutien psychologique du couple.

En cas d'anomalie moléculaire préalablement identifiée chez le patient, un diagnostic anténatal peut être proposé au couple. Il requiert l'analyse génétique de l'enfant à partir d'un prélèvement de villosités choriales ou d'une amniocentèse à la recherche de la même anomalie. Étant donné la variabilité du phénotype cardiaque et extracardiaque pour une même mutation, l'identification de l'anomalie moléculaire n'est souvent pas suffisante pour prédire les conséquences anatomiques et fonctionnelles [16]. La corrélation génotype – phénotype n'étant pas évidente, il est donc surtout proposé une imagerie d'expertise dès le 4e mois de la grossesse afin de détecter une malformation cardiaque congénitale dont la gravité pourrait faire envisager une interruption médicale de la grossesse (IMG) [22]. Les lésions extracardiaques associées, notamment dans le cadre d'une forme syndromique, peuvent également justifier d'une IMG.

Lorsque l'anomalie moléculaire est identifiée et son mode de transmission clairement établi, un diagnostic préimplantatoire peut aussi être envisagé. Celui-ci requiert de longs mois d'attente et un processus technique laborieux. D'autres méthodes de screening anténatal pourraient bientôt être envisagées comme les tests prénataux non invasifs par simple prise de sang maternelle comme cela existe déjà pour le dépistage des aneuploïdies [23].

Cardiologie fœtale

Julie Thomas-Chabaneix, Tristan Hazelzet

La cardiologie fœtale a considérablement progressé durant les 30 dernières années. Auparavant, la description de la cardiopathie était assez basique et limitée. Le conseil donné aux parents reposait sur le principe que rien ne pouvait être déterminé *in utero*. La prise en charge du fœtus était l'apanage de l'équipe obstétricale. Le cardiopédiatre n'intervenait qu'à partir du moment où le nouveau-né arrivait vivant en unité de soins intensifs.

Les avancées technologiques d'une part et les progrès réalisés en médecine fœtale d'autre part ont placé la cardiologie fœtale au cœur d'une prise en charge multidisciplinaire. Désormais, le cardiologue a pour mission d'apporter, dès la période anténatale, un diagnostic lésionnel précis et un pronostic à long terme tenant compte des spécificités circulatoires et évolutives de la vie fœtale et postnatale, et du risque d'anomalies extracardiaques associées.

Échographie cardiaque fœtale

L'un des principaux objectifs de l'échographie cardiaque fœtale est de confirmer la présence ou l'absence d'une pathologie cardiaque. Elle est réalisée par des cardiologues spécialisés en cardiologie congénitale formés à l'échographie cardiaque chez le fœtus. La consultation de cardiologie fœtale se déroule souvent en deux temps s'il existe une anomalie : un premier temps échographique qui permet d'établir le diagnostic lésionnel le plus précis possible, suivi d'un second temps d'entretien avec le couple qui permet d'expliquer le plus clairement possible les différentes possibilités thérapeutiques, les incertitudes et le pronostic à court et long terme.

Qui doit être référé ?

L'échographie cardiaque fœtale améliore la sensibilité du dépistage des anomalies cardiaques par rapport à l'échographie conventionnelle. Elle ne peut néanmoins pas être proposée à l'ensemble des grossesses. C'est donc un examen de 2^{e} ligne, réalisé chez des patientes dont le fœtus est suspect ou à risque accru d'avoir une anomalie cardiaque. Les facteurs augmentant le risque d'anomalie cardiaque chez le fœtus sont d'origine maternelle ou fœtale. Les indications les plus communes sont résumées dans l'encadré 10.2.

Encadré 10.2

Indications les plus fréquentes d'échographie cardiaque fœtale

Causes fœtales

- Anomalie cardiaque ou vasculaire lors des échographies de dépistage
- Anomalie du rythme cardiaque fœtal
- Présence d'anomalies extracardiaques
- Anomalies chromosomiques
- Clarté nucale épaissie > 99^{e} percentile
- Grossesse gémellaire monochoriale
- Anasarque fœtale, hydrothorax
- Toute situation faisant suspecter une décompensation hémodynamique (tumeurs, fistule artérioveineuse, etc.)

Causes maternelles

- Antécédent de cardiopathie congénitale chez la patiente ou son conjoint
- Antécédent d'une cardiopathie chez un enfant précédent
- Diabète prégestationnel déséquilibré, ou diagnostiqué au 1er trimestre
- Cause infectieuse : toute infection faisant suspecter une atteinte cardiaque
- Causes toxiques : lithium (Ebstein), Dépakine® (valproate de sodium), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, IEC, rétinoïdes, AINS

■ Maladie maternelle : phénylcétonurie (incontrôlée), anticorps anti-SSA/SSB

D'après [30].

Quand l'échographie cardiaque fœtale doit-elle être réalisée ?

Pour les patientes présentant des prédispositions, d'origine maternelle ou fœtale, à un risque cardiaque chez le fœtus, l'échographie est réalisée entre 18 et 24 semaines d'aménorrhée. Pour les patientes chez qui l'échographie de dépistage (2e ou 3e trimestre) a suspecté une anomalie cardiaque chez le fœtus, la réalisation de l'échographie cardiaque fœtale devrait être réalisée dans les meilleurs délais dès que l'anomalie est suspectée (*cf.* encadré 10.2).

Contenu de l'examen [24, 25]

Le praticien doit confirmer la normalité des relations anatomiques et fonctionnelles des éléments cardiaques et vasculaires grâce à une analyse systématique, à la fois anatomique segmentaire et hémodynamique, utilisant les modes bidimensionnel et doppler attestant les éléments suivants :

- l'axe cardiaque, le *situs* ;
- les connexions veino-atriales, atrioventriculaires et ventriculoartérielles ;
- la morphologie des oreillettes, la taille des cavités ;
- le septum interatrial : recherche de défect, analyse du foramen ovale (mouvement, shunt) ;
- les valves atrioventriculaires : taille, mouvement des feuillets, morphologie ;
- les ventricules : taille des cavités, morphologie, cinétique ;
- le septum interventriculaire : taille, intégrité, cinétique ;
- les voies de sortie artérielles (pulmonaire et systémique) : taille, relations ;
- les valves semi-lunaires : taille, morphologie, mouvement ;
- les crosses de l'aorte et du canal artériel : taille, relations, latéralités par rapport à la trachée ;
- la veine ombilicale, *ductus venosus*.

L'analyse est menée par technique de balayage à partir des vues transverses et sagittales thoraciques en changeant les angles de vue afin de dégager successivement les structures anatomiques recherchées (fig. 10.4). La mesure des structures cardiaques et vasculaires aide à l'interprétation de la sévérité et l'évolutivité des lésions au cours de la grossesse. Les techniques telles que le doppler tissulaire, *speckle tracking*, 3D ou 4D sont utilisées dans des situations spécifiques et peu en pratique courante.

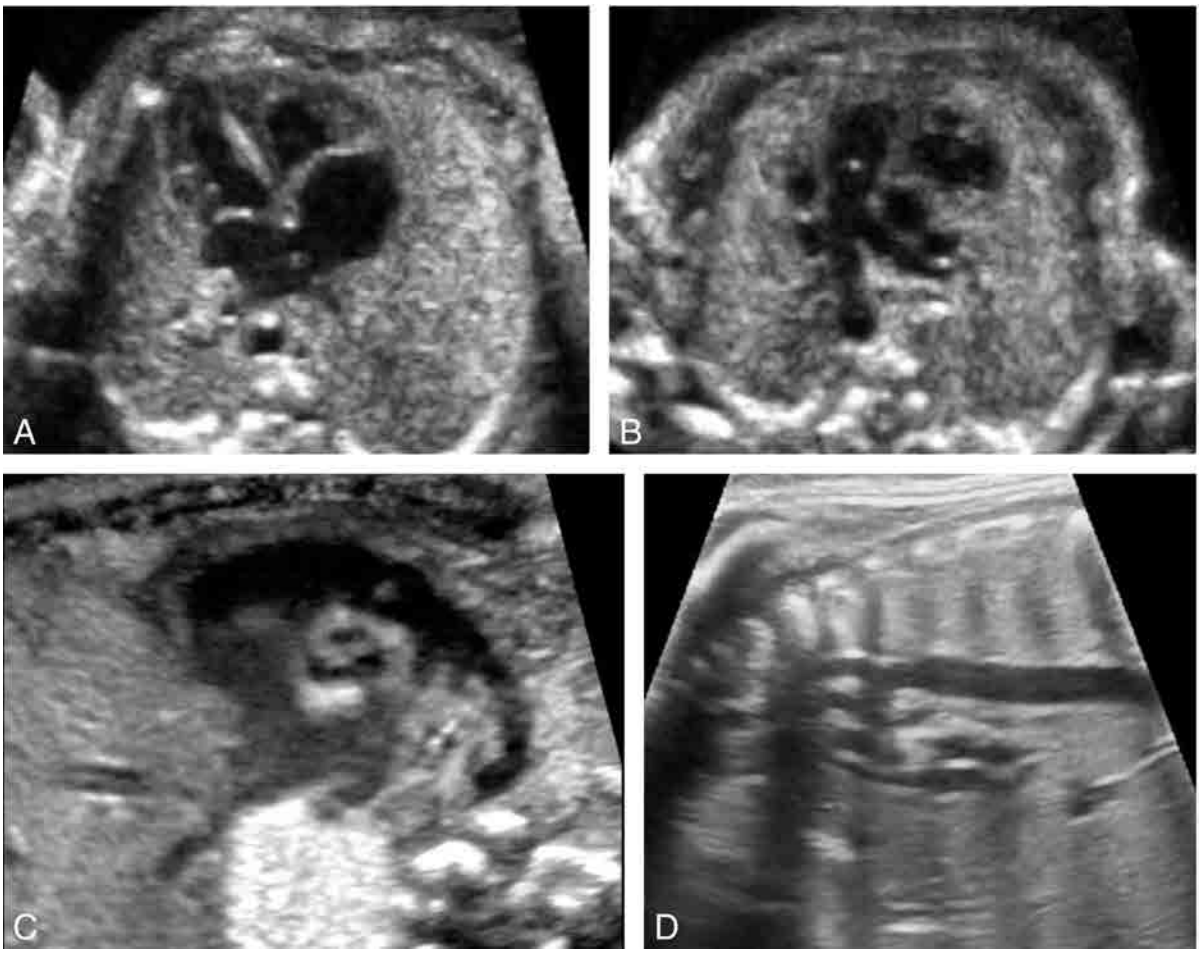


FIG. 10.4 **Différentes coupes d'échocardiographie fœtale.**
A. Coupe coronale 4 cavités. B. Coupe coronale dite de Yoo. C. Coupe petit axe. D. Coupe de la crosse de l'aorte.

Arythmie cardiaque fœtale

La régularité et la fréquence du rythme cardiaque fœtal sont évaluées par l'échocardiographie doppler qui demeure la méthode de routine. De rares centres dans le monde ont la capacité de réaliser un électrocardiogramme fœtal [26].

La démarche diagnostique est la même que celle utilisée chez l'adulte mais en s'appuyant sur les données mécaniques, reflet des évènements électriques atriaux et ventriculaires de l'électrocardiogramme. Les systoles atriales et ventriculaires ainsi identifiées permettent de définir une synchronisation atrioventriculaire.

L'analyse se fait (fig. 10.5) :

- sur le mode TM passant par l'oreillette et le ventricule. S'il est techniquement facile à réaliser, l'identification des systoles atriales n'est pas toujours aisée, et parfois peu précise ;
- sur les vélocités des flux doppler pulsés simultanés soit sur la veine cave supérieure et l'aorte (VCS-Ao), soit sur une veine pulmonaire et artère pulmonaire (VP-AP) : on identifie sur les flux doppler les ondes de systoles atriales (onde A) et les ondes de systoles ventriculaires (onde V).

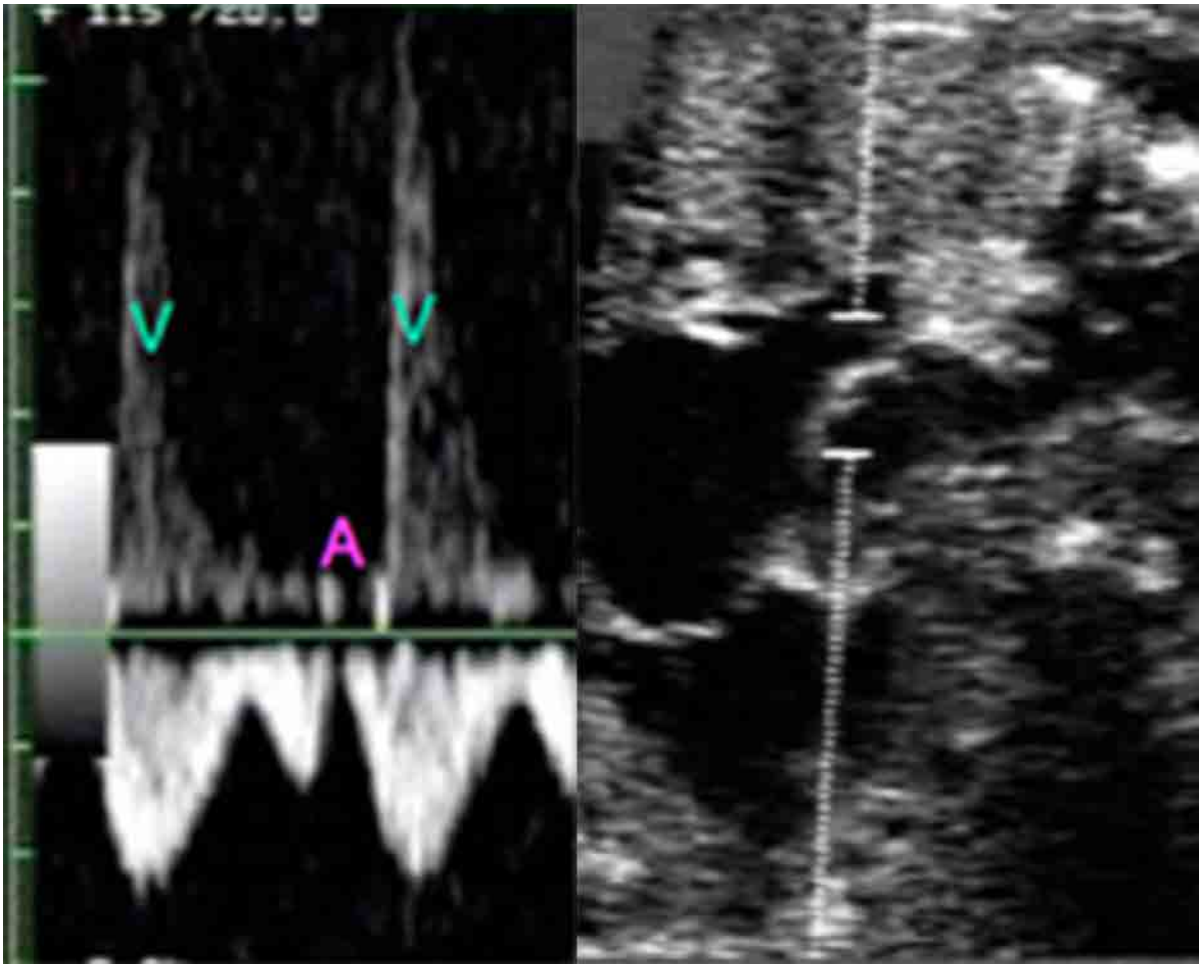


FIG. 10.5 **Analyse du rythme cardiaque en doppler pulsé et TM.**

Sensibilité du dépistage

La sensibilité du dépistage des malformations cardiaques congénitales dépend de la sensibilité de l'examen échographique systématique et des caractéristiques des malformations cardiaques congénitales. Le dépistage par l'examen systématique peut être pris à défaut en cas de mauvaise échogénicité (surcharge pondérale par exemple) ou en cas de difficultés à effectuer les différentes coupes permettant l'analyse cardiaque complète. D'autre part, certaines cardiopathies sont difficiles à dépister ou non dépistables du fait des caractéristiques de la circulation fœtale (canal artériel persistant, coarctation de l'aorte, anomalie des veines pulmonaires en particulier). De ce fait, le diagnostic d'une malformation cardiaque congénitale reste parfois fait à la naissance, durant l'enfance, voire à l'âge adulte.

Prise en charge d'un fœtus avec malformation cardiaque congénitale

Quel bilan complémentaire ?

L'identification d'une anomalie génétique, d'une autre anomalie d'organe ou d'un retard de croissance sévère est nécessaire pour apprécier le pronostic de l'enfant et aider à la prise de décision. La sévérité du pronostic neurodéveloppemental associé à certaines anomalies chromosomiques peut orienter le couple à demander une interruption de la grossesse pour raison médicale (IMG) ou un accompagnement compassionnel à la naissance. Aussi, avec l'accord de la patiente, la/les pathologie(s) du fœtus doivent être présentées en réunion de concertation au sein des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

Les CPDPN, constitués par la loi de bioéthique de 1994, ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal (art. R.2131-10 du Code de la santé publique – CSP). Ainsi, le bilan génétique et les images complémentaires à réaliser sont évalués en réunion CPDPN.

Les tests génétiques classiquement retenus actuellement sont le *caryotype conventionnel* et l'*ACPA (analyse chromosomique sur puce à ADN)* réalisés sur liquide amniotique (amniocentèse) ou villosités choriales (choriocentèse).

Depuis peu, le dépistage non invasif (DPNI) permet, à partir d'une prise de sang maternelle, de détecter l'ADN fœtal sur sang maternel. Ce test est validé pour le dépistage des trisomies 21, 18, 13. Il ne suffit pas pour le dépistage d'une anomalie génétique en présence d'une malformation cardiaque chez le fœtus.

Comment stratifier le risque néonatal et organiser la naissance ?

Le diagnostic prénatal des malformations cardiaques congénitales permet d'anticiper le risque de défaillance cardiaque susceptible de survenir dès l'accouchement pour certaines malformations comme la transposition des gros vaisseaux [27-30].

Au cours de la vie fœtale, la circulation cardiaque est organisée en parallèle : l'oxygénation a lieu dans le placenta, les deux shunts successifs (*ductus venosus* puis foramen ovale) assurent un remplissage préférentiel des cavités gauches et la distribution du sang riche en oxygène au territoire supradiaphragmatique (coronaires, cerveau, membres supérieurs). Le retour veineux systémique, en particulier par la veine cave supérieure, se draine préférentiellement dans les cavités droites. Le débit pulmonaire est limité du fait des résistances vasculaires élevées, la majeure partie du débit issu du ventricule droit rejoint l'aorte thoracique par le canal artériel, pour retourner au placenta *via* l'artère ombilicale.

À la naissance, deux évènements majeurs surviennent : le clampage ombilical responsable d'une élévation des résistances vasculaires systémiques d'une part, et la respiration spontanée d'autre part qui génère une diminution franche des résistances vasculaires pulmonaires. L'augmentation du débit pulmonaire ainsi générée entraîne la fermeture du foramen ovale par augmentation de la pression dans l'oreillette gauche. Le canal artériel se ferme en quelques heures (12-72 heures). La circulation ainsi installée en série requiert une fonction normale de chacun des ventricules, de leurs voies d'éjection et de leurs relations avec le système respiratoire (fig. 10.6).

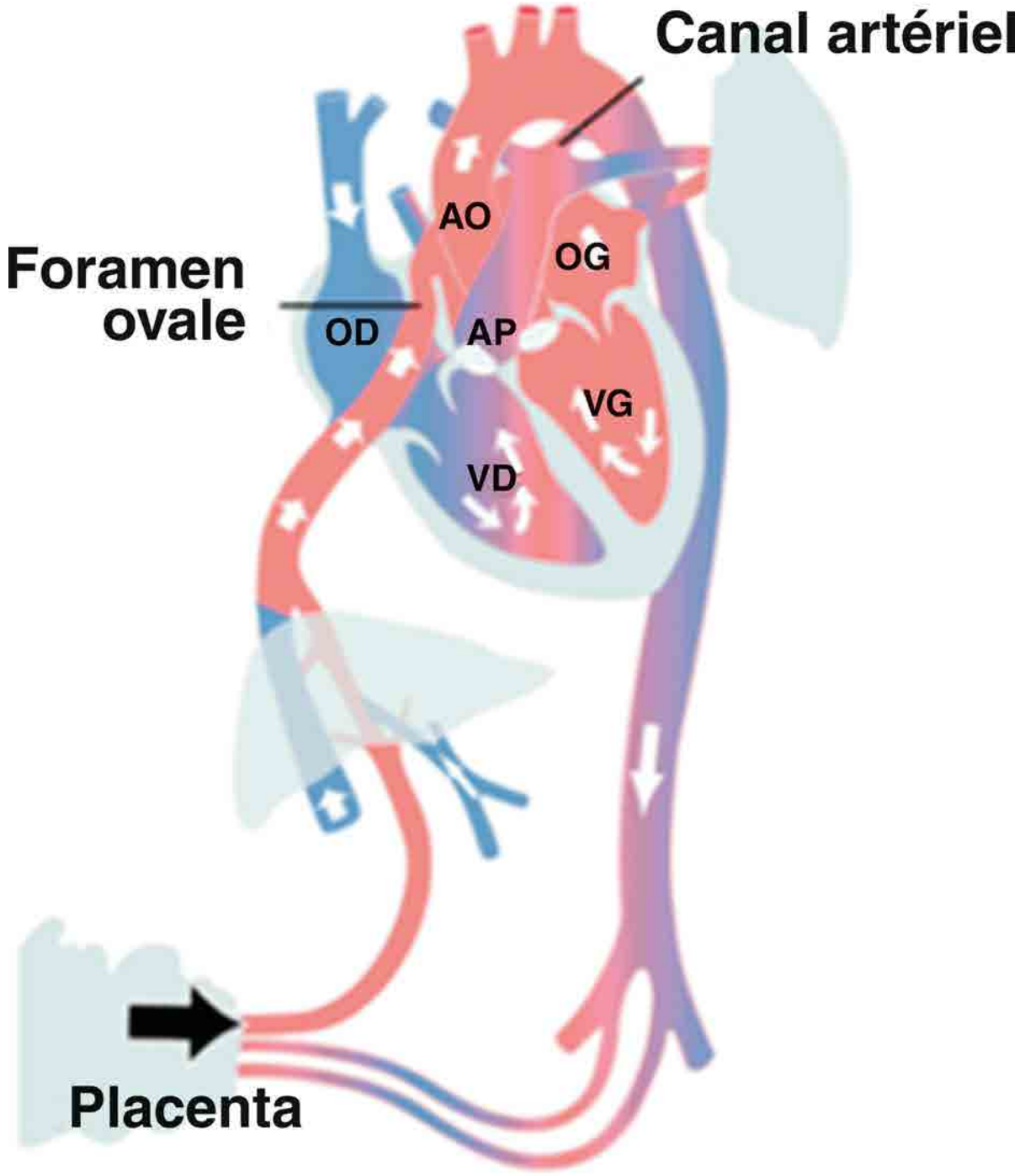


FIG. 10.6 **Circulation fœtale.**
AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. «Le cœur normal : circulation du sang pendant la grossesse et évènements à la naissance (adaptation néonatale)» Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique. http://www.cardiologiedesenfants.be/bon-coeur-coeur-malade/coeur-normal/coeur-normal.html

Chez un fœtus ayant une malformation cardiaque congénitale, le cardiologue doit anticiper le risque de défaillance de la circulation systémique ou pulmonaire en périnatal et organiser la naissance dans un centre où les soins seront adaptés aux besoins du nouveau-né.

Malformations cardiaques congénitales engageant le pronostic vital à la naissance

Certaines cardiopathies génèrent un risque élevé de décompensation dès la naissance. Il faut donc transférer ces enfants *in utero* dans les maternités situées à proximité des centres de cardiologie pédiatrique capables de mettre en œuvre les soins de support médicaux ou les gestes interventionnels adéquats.

Il s'agit des cardiopathies dont l'équilibre dépend :

- **de la perméabilité du shunt au foramen ovale** [27] :
  - transposition des gros vaisseaux isolée (d-TGV),
  - hypoplasie du cœur gauche avec foramen ovale perméable très restrictif.

Les enfants atteints de ces cardiopathies peuvent nécessiter la réalisation d'une atrioseptotomie (manœuvre de Rashkind) par cathétérisme interventionnel néonatal (*cf.* fig. 10.81). Le diagnostic prénatal a été démontré comme permettant l'amélioration du pronostic et de la survie des fœtus ayant une TGV, permettant une prise en charge périnatale adaptée ;

- **de la perméabilité du shunt au canal artériel** (ductodépendance). S'il existe un obstacle serré sur l'une des voies, systémique ou pulmonaire, la vascularisation des structures situées en aval de l'obstacle dépend de la perméabilité du canal artériel. Après la naissance, la fermeture du canal artériel met en péril la vie de l'enfant par hypoperfusion pulmonaire en cas d'obstacle droit, ou par hypoperfusion systémique en cas d'obstacle gauche :
  - obstacle droit *:* tétralogie de Fallot avec sténose infundibulaire serrée, tétralogie de Fallot avec atrésie pulmonaire, sténose pulmonaire critique, atrésie pulmonaire à septum intact, atrésie tricuspide avec CIV restrictive, Ebstein sévère, etc.,
  - obstacle gauche : coarctation de l'aorte, interruption de l'arc aortique, sténose aortique serrée, hypoplasie du ventricule gauche par atrésie mitrale ou atrésie aortique.

Les enfants atteints de ces cardiopathies nécessitent l'administration intraveineuse de prostaglandines E1 pour maintenir le canal artériel ouvert dans l'attente d'une intervention néonatale ;

- **de la perméabilité du collecteur d'un retour veineux pulmonaire anormal total**. Il s'agit d'une urgence chirurgicale car l'obstacle au moment où le débit pulmonaire est en phase expansive peut générer un œdème aigu pulmonaire massif. La chirurgie doit avoir lieu dans les premières heures de vie. Le taux de dépistage anténatal de cette anomalie reste faible, en l'absence de critères de dépistages fiables. La réparation est toujours possible mais le taux de décès néonatal reste important.

Malformations cardiaques congénitales à risque de décompensation postnatale

Elles concernent les malformations où le risque de décompensation n'est pas formel mais ne peut être exclu. La naissance est organisée dans une maternité où le bébé pourra être évalué régulièrement par un cardiopédiatre au cours de son séjour.

C'est le cas des fœtus avec :

- risque de coarctation de l'aorte néonatale : la coarctation n'apparaît qu'après la fermeture du canal artériel. Toutefois, certains aspects échographiques sont évocateurs de risque (asymétrie de taille des cavités, rapport AP/Ao > 1,5 après 30 SA, aorte < 5 mm à 36 SA ; hypoplasie de l'isthme aortique : Z-score inférieur à la normale). Il existe néanmoins un pourcentage non négligeable de faux positifs et de faux négatifs ;
- tétralogie de Fallot avec sténose pulmonaire serrée et/ou hypoplasie sévère de l'anneau pulmonaire ;
- trouble du rythme anténatal non réduit.

Comment informer le couple ?

Une fois le diagnostic précis établi, le cardiologue doit informer le couple de manière compréhensive, claire et loyale pour :

- expliquer le diagnostic de la malformation, en s'appuyant éventuellement sur des schémas. Il expose aussi les limites, les incertitudes et les certitudes apportées par l'examen ;
- expliquer le pronostic de la malformation : l'évolution des anomalies au cours de la vie fœtale, le retentissement potentiel à la naissance, les implications sur le devenir de l'enfant à long terme. Il explique le risque d'anomalie chromosomique ou génétique associée et la nécessité de rechercher des anomalies extracardiaques ;
- informer des différentes options de prise en charge au cours de la grossesse, à la naissance, ainsi que des options thérapeutiques postnatales possibles ;
- accompagner les parents dans la décision qu'ils auront considérée comme la moins mauvaise pour eux.

Lorsque l'anomalie fœtale détectée est considérée et attestée par le CPDPN comme ayant une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic » (art. L.2231-1 du CSP), une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG) peut être demandée par la famille. Dans le cas contraire, les CPDPN ont la charge de contribuer au suivi de la grossesse, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles.

L'incurabilité des cardiopathies peut être déterminée soit par la gravité de la lésion cardiaque (exemple : ventricule unique), soit parce qu'elle est associée à des anomalies extracardiaques d'une particulière gravité (trisomie 21, anomalie cérébrale ou polymalformations).

Sur le plan pronostique, le cardiologue peut ainsi s'appuyer sur les réponses que son analyse échographique permet d'apporter aux questions suivantes :

- la cardiopathie est-elle accessible à une correction chirurgicale ?
- cette correction chirurgicale permet-elle une correction complète (dite curative) ou une correction palliative ?
- la correction complète (ou curative) permettra-t-elle un fonctionnement normal ou physiologique du cœur (deux voies de retour veineux, deux ventricules, deux voies de sortie artérielles) ?

La correction palliative ne permet pas un fonctionnement physiologique du cœur : la chirurgie pallie l'anomalie en dérivant la circulation (exemple de la correction univentriculaire de type Fontan) ou en changeant le cœur (transplantation cardiaque). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de recommandations en France établissant quelles pathologies pourraient donner droit à une IMG. Il s'agit donc d'une évaluation au cas par cas.

Thérapeutiques *in utero*

Arythmies fœtales

Les troubles du rythme anténataux sont une pathologie rare. Des conditions associées assombrissent le pronostic et compliquent le traitement : l'anasarque, la dysfonction ventriculaire, les fuites valvulaires, une cardiopathie associée. La mortalité reste faible en l'absence d'anasarque, mais va jusqu'à 30 % en cas de mauvaise tolérance hémodynamique au moment du diagnostic. La réduction de l'arythmie par l'administration d'un traitement antiarythmique maternel transmis au fœtus par passage transplacentaire est désormais proposée.

Les données scientifiques ne permettent pas d'établir de recommandations univoques pour le choix de la thérapeutique. Les antiarythmiques les plus utilisés sont la digoxine, le flécaïnide, le sotalol et l'amiodarone. Les posologies sont souvent supérieures aux doses habituellement prescrites chez l'adulte en raison de la faible perméabilité placentaire. Celle-ci est d'autant plus réduite que le fœtus est en défaillance hémodynamique (anasarque placentaire).

Dans les cas les plus réfractaires, il peut être proposé l'injection intracordonale d'adénosine et/ou d'antiarythmiques. De nouvelles thérapeutiques invasives *in utero* sont en voie de développement telles que la stimulation œsophagienne (un cas décrit).

Cathétérisme interventionnel

Les anomalies malformatives (sténose aortique, sténose pulmonaire, hypoplasie des vaisseaux) présentent un potentiel évolutif. Ainsi, les rétrécissements aortiques peuvent entraîner l'apparition d'une hypertrophie myocardique avec « involution » de la cavité ventriculaire (hypoplasie ventriculaire gauche) ou, au contraire, une myocardiopathie dilatée du ventricule gauche avec fibroélastose témoignant d'une ischémie ventriculaire souvent irrécupérable. Du fait de l'évolution péjorative dans ces situations en anténatal, il a été suggéré que la levée précoce de l'obstacle valvulaire pourrait permettre d'éviter cette évolution défavorable et d'améliorer ainsi le pronostic fœtal et les possibilités de réparation biventriculaire. C'est dans cette hypothèse qu'au cours de cette dernière décade, quelques centres ont proposé la dilatation percutanée prénatale : le cathéter de dilatation est inséré à travers l'abdomen maternel, puis l'utérus, puis la paroi thoracique du fœtus, puis à travers l'apex du ventricule gauche fœtal pour atteindre la valve aortique. Ce geste reste une technique lourde, avec une morbidité et un taux de mortalité importants et dont les indications restent à préciser.

Conclusion

La cardiologie fœtale est désormais au cœur de la prise en charge des cardiopathies congénitales. Elle permet le plus souvent, en particulier dans les cardiopathies complexes, le dépistage prénatal et, ainsi, d'anticiper et préparer au cas par cas la prise en charge périnatale. Dans certaines cardiopathies d'une extrême gravité, une interruption médicale de grossesse peut être demandée par les parents. Outre l'aspect diagnostique, le traitement fœtal se développe, que ce soit par voie médicamenteuse ou interventionnelle.

Imagerie non invasive des cardiopathies congénitales

Karine Warin Fresse, Khaled Hadeed

L'imagerie des cardiopathies congénitales s'est considérablement développée ces dernières années. Grâce aux progrès technologiques, l'imagerie non invasive est devenue l'imagerie de 1re intention, avec l'échographie 2D et 3D suivie de l'imagerie en coupes scanner et IRM (tableau 10.2). Ces techniques deviennent complémentaires de l'imagerie invasive aujourd'hui réservée à la thérapeutique, puisqu'elles s'invitent en salle de cathétérisme pour l'imagerie de fusion.

Tableau 10.2

Synthèse des possibilités offertes par l'imagerie non invasive dans les cardiopathies congénitales.

Caractéristiques	Échocardiographie 2D	Scanner	IRM
Technique		Rayon X	Résonance magnétique par émission d'onde de radiofréquence dans un champ magnétique
Accessibilité	+++	+++	+
Produit de contraste	-	Iode	Gadolinium
Résolution spatiale (mm)	+++	0,3 et 0,6	1
Résolution temporelle	+++	++	+++
Gros vaisseaux (aorte, artère pulmonaire)	++	+++	+++ (séquence 3D)
Veines pulmonaires	++	+++	++
Veines systémiques	++	+++	+
MAPCA	+	+++	+
Fonction ventriculaire	+++	+ (acquisition sur l'ensemble du cycle cardiaque, irradiant +++)	+++ (séquence ciné)
Valve atrioventriculaire	+++	-	+
Valve ventriculoartérielle	+++	+	+++ (séquence de flux PC) quantification fuite/sténose
Shunt (CIV, CIA)	+++	-	++ (séquence de flux PC)
Coronaires	++	+++	++
Stent/tube	+/++	+++	-
Fibrose myocardique	-	-	+++ (séquence de rehaussement tardif, séquence T1 mapping)
Structures extracardiaques	-	+++	++

CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire ; MAPCA : *Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries*.

Échocardiographie

L'échocardiographie est le principal outil d'imagerie dans le diagnostic et l'évaluation des cardiopathies congénitales et acquises chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. L'échocardiographie transthoracique (ETT) est un outil idéal pour l'évaluation cardiaque, car elle est non invasive, non irradiante et efficace, fournissant des informations anatomiques, hémodynamiques et physiologiques détaillées et nécessaires pour la prise en charge [31].

Indications

La connaissance des indications d'une échocardiographie pédiatrique est importante pour obtenir les informations requises pour un diagnostic et un traitement approprié. Une cardiopathie connue nécessite un suivi régulier pour évaluer l'évolution et les complications.

L'échocardiographie pédiatrique est indiquée dans un large éventail de symptômes, y compris le retard de croissance, la détresse respiratoire, cyanose, douleur thoracique ou syncope. Des signes cliniques comme le souffle cardiaque, une anomalie des pouls, une cardiomégalie peuvent justifier une échocardiographie. Certains syndromes, anomalie chromosomique ou antécédents familiaux, peuvent justifier une échocardiographie même en l'absence de symptômes et signes cardiaques. Cet examen est également indiqué dans certaines pathologies pédiatriques acquises telles que la maladie de Kawasaki, l'endocardite infectieuse, les cardiomyopathies, l'atteinte rhumatismale, les maladies de système, et pour surveiller le traitement cardiotoxique. Enfin, les enfants atteints d'arythmie cardiaque peuvent avoir une cardiopathie congénitale ou acquise sous-jacente primitive ou secondaire à l'arythmie cardiaque.

Équipements

L'échocardiographie pédiatrique est une imagerie opérateur-dépendante qui nécessite des hauts niveaux de connaissance technique et de compétence d'interprétation pour maximiser sa précision diagnostique. Une formation spécialisée est requise dans le domaine de la cardiologie pédiatrique et congénitale, y compris l'anatomie et la physiopathologie des cardiopathies congénitales, les options chirurgicales envisageables et les complications spécifiques postopératoires.

Avant de réaliser l'échocardiographie, la procédure doit être expliquée au patient et aux parents. L'enfant doit être placé dans une position couchée dans un environnement confortable. Une pièce sombre est préférable pour la performance de l'étude. Il est souhaitable de réchauffer le gel échographique à la température du corps avant le début de l'examen. Des distractions appropriées pour l'âge doivent être disponibles dans la salle d'échocardiographie pour les enfants d'âge préscolaire. La présence des parents à côté de l'enfant peut le rassurer et le calmer pendant l'examen.

Pour un examen complet et idéal, l'échographe doit être capable de réaliser tous les modes d'acquisitions : temps mouvement (TM), échocardiographie bidimensionnelle (2D), doppler couleur, échocardiographie tridimensionnelle (3D), doppler pulsé, doppler continu, doppler tissulaire et *speckle tracking*. Les sondes utilisées doivent couvrir la large gamme de profondeurs rencontrées dans les populations pédiatriques, allant de basse fréquence (2 MHz) pour les grands enfants, à haute fréquence (12 MHz) pour les nouveau-nés.

Technique

Les principales modes d'échocardiographie pédiatrique sont identiques à ceux utilisés chez les adultes.

Échocardiographie TM

Le mode TM est utilisé principalement pour l'analyse de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction de raccourcissement et d'éjection) et les mesures de dimensions ventriculaires exprimées en Z-score.

Échocardiographie 2D

L'échocardiographie 2D est l'outil principal pour l'imagerie anatomique (fig. 10.7A). Les principales incidences transthoraciques sont : parasternale, apicale, sous-costale, et suprasternale. Les deux dernières sont particulièrement intéressantes chez les enfants. Chacune des quatre voies doit être utilisée, en terminant par l'incidence suprasternale inconfortable.

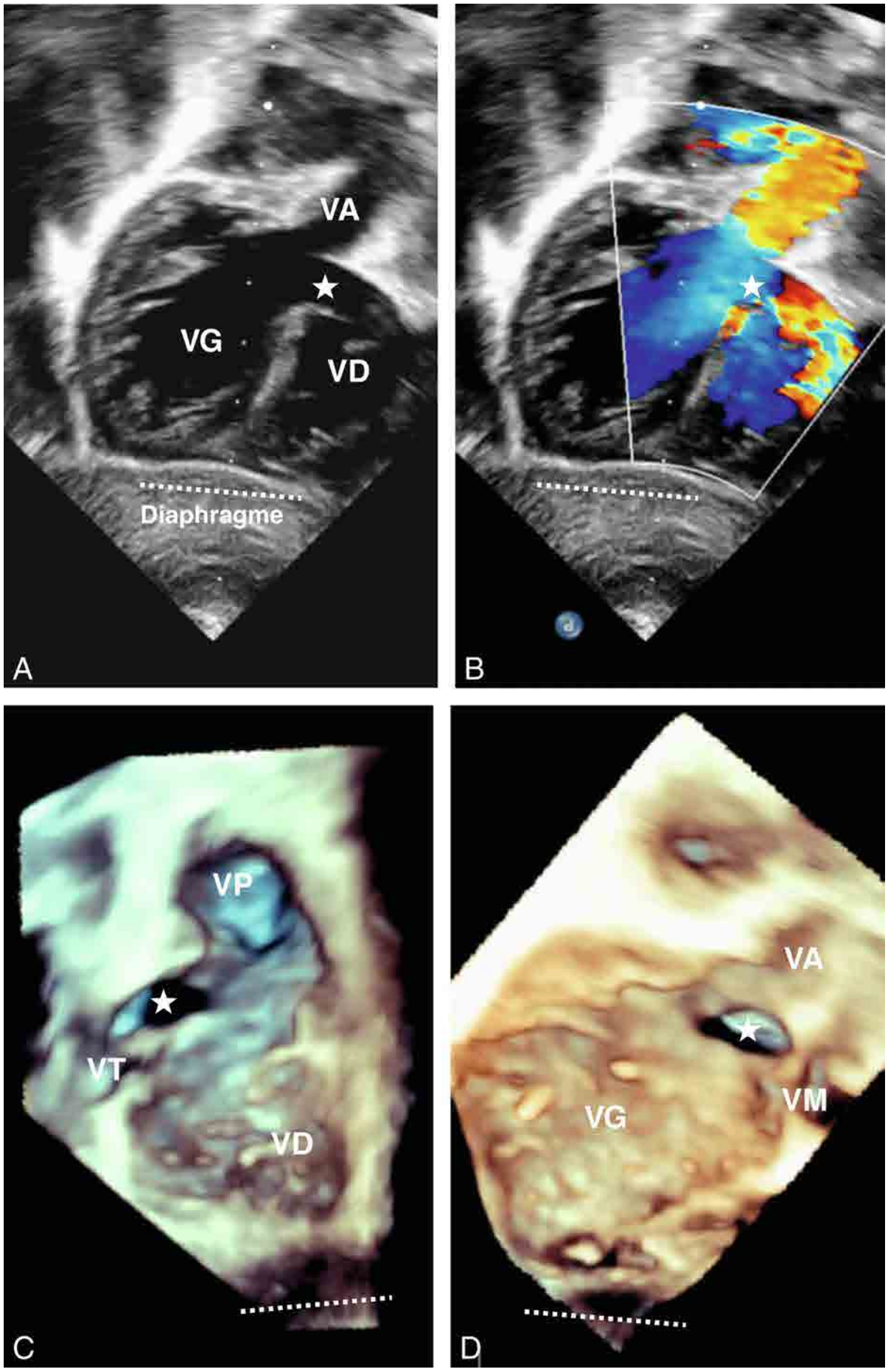

VA
VG
VD
Diaphragme
A
B
VP
VT
VD
C
VA
VG
VM
D

FIG. 10.7 Échocardiographie bidimensionnelle (A) et doppler couleur (B) en incidence sous-costale montrant une communication interventriculaire (CIV) de type périmembraneux (étoile). Même CIV vue par l'échocardiographie tridimensionnelle à partir du ventricule droit (C) du ventricule gauche (D) permettant de mieux apprécier la morphologie et la position anatomique.
VA : valve aortique ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VM : valve mitrale ; VP : valve pulmonaire ; VT : valve tricuspide.

L'approche anatomique doit être segmentaire en analysant chaque structure par sa morphologie et non pas par sa localisation. L'oreillette gauche reçoit les veines pulmonaires et l'oreillette droite reçoit les veines caves. La valve tricuspide s'insère plus apicale que la valve mitrale et s'attache sur le septum interventriculaire, le ventricule droit est trabéculé, contrairement au ventricule gauche, lisse. Le tronc pulmonaire est court et se divise en deux branches alors que l'aorte forme une crosse donnant naissance aux vaisseaux du cou.

Mode Doppler

- **Doppler pulsé** : il permet l'interrogation précise de petites régions d'un vaisseau ou d'une chambre. En revanche, il ne permet pas de mesurer les vitesses élevées ; la vitesse maximale mesurable est d'autant plus basse que la profondeur de structure est grande.
- **Doppler continu** : il permet de mesurer la vitesse de flux sans limitation de vitesse mesurable ; en revanche, il est dépourvu de résolution spatiale, c'est-à-dire qu'il n'est pas capable de localiser la provenance topographique des signaux captés.

Les deux modes de doppler pulsé et continu sont utilisés pour mesurer :

- **le gradient de pression** : calculé à partir de la vélocité maximale au doppler continu selon l'équation de Bernoulli simplifiée : $G = 4V_{max}^2$ (avec G : gradient de pression en mmHg, V_{max} : vélocité maximale au doppler en m/s) ; celui-ci est utilisé pour évaluer la sévérité d'un obstacle valvulaire, mesurer le gradient transventriculaire en cas de communication interventriculaire (CIV), évaluer la pression pulmonaire systolique sur la vélocité maximale de la fuite tricuspide ou la pression pulmonaire moyenne sur la vélocité protodiastolique de la fuite pulmonaire. Cette équation simplifiée n'est pas applicable en cas d'une sténose étagée, longue ou d'un conduit ;
- **le débit cardiaque** : l'intégrale de temps-vitesse (ITV) obtenue par le doppler pulsé à travers une valve semi-lunaire non sténosante peut être utilisée pour le calcul du volume d'éjection systolique (VES) selon la formule : VES = S × ITV (avec S : surface de la valve calculée à partir du diamètre de l'anneau aortique ou pulmonaire selon le site de mesure). Le débit cardiaque est le produit du VES par la fréquence cardiaque.

- **Doppler couleur** : ce mode est utile pour la visualisation des jets du flux sanguin, comme dans une petite CIV ou pour évaluer la sévérité d'une fuite valvulaire (fig. 10.7B).
- **Doppler tissulaire** : il fournit des informations quantitatives sur la vitesse de déplacement des tissus. Les principales applications concernent l'évaluation de la fonction diastolique et les pressions du remplissage ventriculaire. Il est également utilisé dans la surveillance des enfants ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique à la recherche de signes précoces d'altération cardiaque.

Nouvelles techniques d'imagerie échocardiographique

Speckle tracking

Cette technique permet la quantification de la déformation myocardique en mesurant les différentes composantes de la déformation longitudinale, radiale et circonférentielle. Elle permet de détecter avec précision les changements subtils dans la fonction myocardique [32]. Parmi les différents paramètres de déformation, le *strain* longitudinal global est le seul utilisé actuellement en pratique clinique.

Échocardiographie 3D

Cette nouvelle technologie permet une approche plus anatomique des structures cardiaques. L'échographie 3D a démontré sa supériorité sur l'échographie 2D pour la description de pathologies valvulaires ou des défauts septaux (fig. 10.7C et 10.7D) [33, 34]. Le calcul automatique de volume des cavités cardiaques à partir d'acquisition volumique est désormais possible et plus proche de IRM, le gold standard, que l'échographie 2D.

Imagerie en coupes non invasives (scanner et IRM)

L'imagerie en coupes non invasives (imagerie par résonance magnétique [IRM] et scanner) vient en 2e intention en complément de l'échocardiographie [35] et souvent avant le cathétérisme interventionnel dont la place aujourd'hui n'est quasiment plus que thérapeutique. Elle permet une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant une cardiopathie congénitale, aussi bien dans la population adulte que pédiatrique.

Avant la prise en charge thérapeutique chirurgicale ou par cathétérisme interventionnel, elle permet de confirmer et préciser le diagnostic. Chez les patients opérés, elle permet le suivi de la cardiopathie souvent plus difficile à analyser en échocardiographie et apporte des éléments essentiels pour poser une indication de reprise thérapeutique fréquente dans cette population [36].

Scanner X (*Computed Tomography* [CT]-scan)

Technique

Le scanner cardiaque est un examen utilisant les rayons X. Plusieurs types d'acquisition sont possibles : hélicoïdale ou synchronisée à l'ECG en mode rétrospectif ou rétrospectif. Les algorithmes de reconstruction itérative permettent d'optimiser la qualité de l'image (résolution spatiale et temporelle) et de diminuer le niveau d'irradiation. L'acquisition synchronisée à l'ECG est désormais utilisée en routine, en particulier en mode prospectif [37]. L'acquisition prospective est séquentielle et ne permet une acquisition que sur une partie du cycle cardiaque, ce qui limite l'irradiation mais ne permet pas une analyse fonctionnelle. Les nouvelles générations de scanner avec une couverture de 16 cm en une rotation permettent une acquisition en un battement cardiaque sur l'ensemble du cycle.

Une injection de produit de contraste iodé (avec une concentration variant entre 270 mgI/L pour les enfants et 400 mgI/L pour les adultes) est requise, par voie veineuse à l'injecteur automatique permettant d'avoir un débit constant. La quantité nécessaire est calculée en fonction du poids (entre 1,5 et 2 cm^3/kg) et le débit varie en fonction de l'âge du patient et de la qualité de la voie veineuse (entre 1,5 cm^3/s chez les enfants et 4,5 cm^3/s chez les adultes). Les protocoles d'injection et temps d'injection sont adaptés en fonction de la cardiopathie initiale et du montage chirurgical.

Chez l'adulte, afin de régulariser et diminuer la fréquence cardiaque, idéalement autour 60 bpm et en l'absence de contre-indication, on peut utiliser les bêtabloquants par voie veineuse ou *per os*. Ceci permet d'optimiser la qualité de l'image.

Chez l'enfant, il est rare d'utiliser une sédation consciente car l'examen est rapide (de l'ordre de quelques secondes). Tout comme en échographie, l'examen doit être expliqué aux parents et à l'enfant en âge de comprendre et réalisé dans un environnement adapté (musique, tablette, pénombre, etc.). Chez le petit, une contention confortable et adaptée (type barquette gonflable) est utilisée pour éviter les mouvements et le risque de chute.

Indications

Par son accessibilité, le scanner est indiqué en complément des autres techniques d'imagerie dans la prise en charge des cardiopathies congénitales. Son intérêt réside dans sa capacité à bien analyser les structures cardiaques, les gros vaisseaux (aorte, artères pulmonaires, veines pulmonaires et systémiques) mais aussi les petits vaisseaux (artères coronaires, circulation collatérale systémique et vascularisation en aval des hiles pulmonaires), et enfin les structures extracardiaques (médiastinales et trachéo-broncho-pulmonaires). Il permet également une analyse morphologique des stents (fig. 10.8), des conduits, des valves prothétiques, des sondes, etc. Il permet de faire une cartographie et un bilan morphologique complet cardiaque et extracardiaque et des rapports entre les différentes structures. Outre la précision diagnostique en préopératoire, il permet au chirurgien ou au cathétériseur un préplanning et une préparation de son intervention. En postopératoire ou post-procédure, il permet le contrôle et le diagnostic des complications en urgence et dans le suivi.

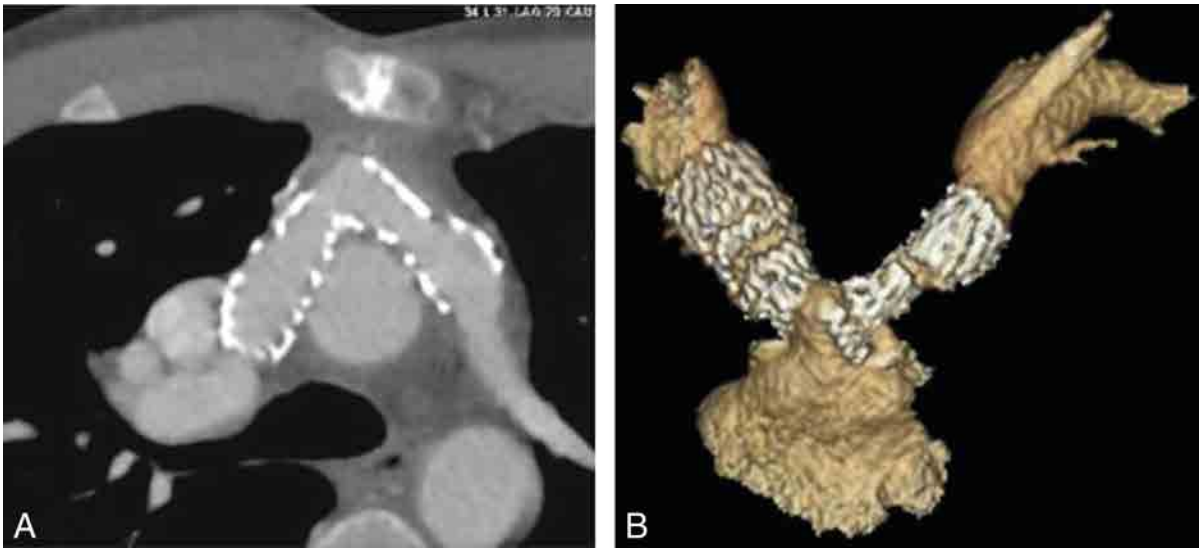


FIG. 10.8 Reconstruction MPR (A) et VR (B) à partir d'un CT-scan avec injection d'iode synchronisé à l'ECG.
Deux stents dans les artères pulmonaires avec fracture de stent dans l'artère pulmonaire gauche. ECG : électrocardiogramme ; MPR : *Multiplanar Reconstruction* ; VR : *Volume Rendering*.

Il existe peu de contre-indications absolues à la réalisation d'une TDM en dehors de celles liées aux produits de contraste iodé telle que l'allergie avérée. Les autres contre-indications sont relatives comme l'insuffisance rénale.

Limites

Étant donné l'utilisation de rayons X et malgré l'optimisation des protocoles d'acquisition, d'injection et des algorithmes de reconstruction itérative pour améliorer la qualité images tout en diminuant la dose, cette technique reste irradiante pour le patient. Cette irradiation médicale et son impact non négligeable à long terme sont à prendre en considération dans cette population de patients, souvent jeunes, suivis pour une cardiopathie congénitale et qui bénéficieront régulièrement d'examens d'imagerie irradiants au cours de leur croissance et de leur vie [38]. Il est donc préconisé, lorsque cela est possible, de préférer l'IRM.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Technique

L'IRM est une technique d'imagerie non invasive et non irradiante fondée sur la résonance magnétique à 1,5 ou 3 T. Dans le cas particulier de l'IRM cardiaque, l'examen est synchronisé à l'ECG et à la respiration. Il requiert une certaine coopération du patient et dure entre 25 et 45 minutes. Chez l'enfant, il est parfois nécessaire d'avoir recours à une sédation. Par la diversité des séquences disponibles, l'IRM est un examen à la fois morphologique et fonctionnel. La qualité des images résulte d'un compromis triangulaire entre le temps d'acquisition de la séquence, la résolution et le rapport signal sur bruit. Le choix des séquences est orienté par la question posée qui doit être précise.

Séquences morphologiques

La séquence en écho de gradient 3D (EG3D), en contraste spontané, est acquise en diastole. Elle est synchronisée à l'ECG et à la respiration. Elle permet une analyse dans les trois plans de l'espace des gros vaisseaux et des artères coronaires (fig. 10.9) avec des reconstructions en MPR et une résolution millimétrique [39]. La séquence d'angio-IRM 3D après injection de gadolinium est une alternative à la séquence en EG3D, notamment lors de la présence de stent entraînant des artefacts en vide de signal. Enfin, il existe d'autres séquences en écho de spin sang noir et sang blanc qui sont monocoupes, chronophages et souvent de moindre qualité.

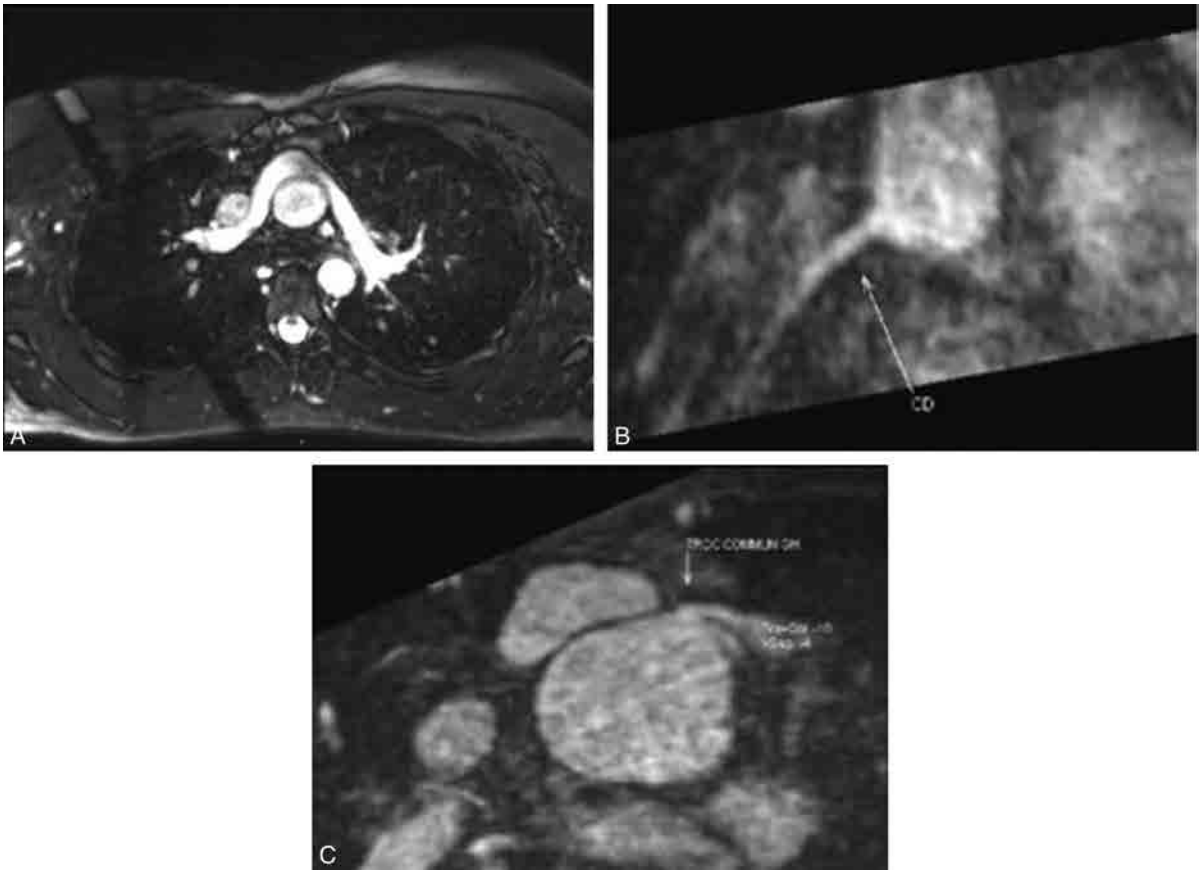
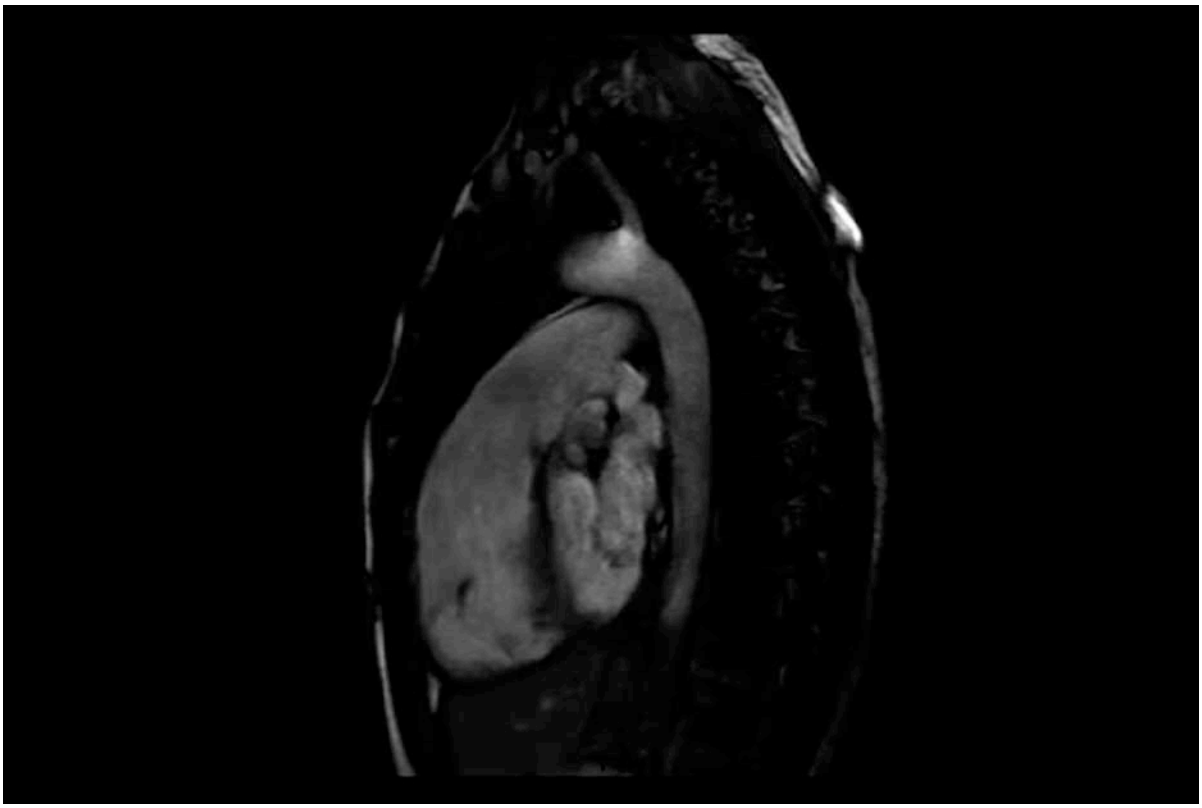


FIG. 10.9 Séquence 3D *whole heart* en IRM sans injection de gadolinium chez un patient opéré d'une transposition des gros vaisseaux par *switch* artériel.
La reconstruction MPR (*Multiplanar Reconstruction*) montre une sténose sur l'artère pulmonaire gauche (A) et la réimplantation des artères coronaires : la coronaire droite (B) et tronc commun gauche (C).

Séquences fonctionnelles

Les séquences ciné SSFP (*Single Shot Free Precession*) en écho de gradient équilibré permettent une étude des volumes et de la fonction ventriculaire. L'IRM est devenue le gold standard pour leur évaluation notamment pour le ventricule droit (vidéo e.10.1) [40]. Les séquences en contraste de phase (PC) 2D permettent une étude robuste des flux valvulaires mais également dans les branches artérielles ou veineuses, et une évaluation des volumes entrant et sortant au travers d'une section pour la quantification des fuites (fig. 10.10) et des shunts. Elles permettent également l'évaluation de vitesses permettant de calculer par la formule de Bernoulli simplifiée ($4V_{max}^2$) des gradients sur des sténoses. Les séquences de flux PC 4D sont 3D avec le facteur temps. Elles sont encore en cours d'évaluation mais semblent prometteuses dans l'évaluation des cardiopathies congénitales [41].



Vidéo. e.10.1 Séquence ciné SSFP en IRM, plan de coupe passant par l'infundibulum pulmonaire permettant d'évaluer qualitativement la contraction segmentaire ventriculaire droite.

Caractérisation tissulaire

Les séquences pondérées T1 de rehaussement tardif 2D et 3D après injection de gadolinium et les séquences paramétriques T2 et T1 *mapping* avec le calcul du volume extracellulaire permettent la recherche de fibrose focale et diffuse et ont surtout un intérêt pronostique encore discuté [42].

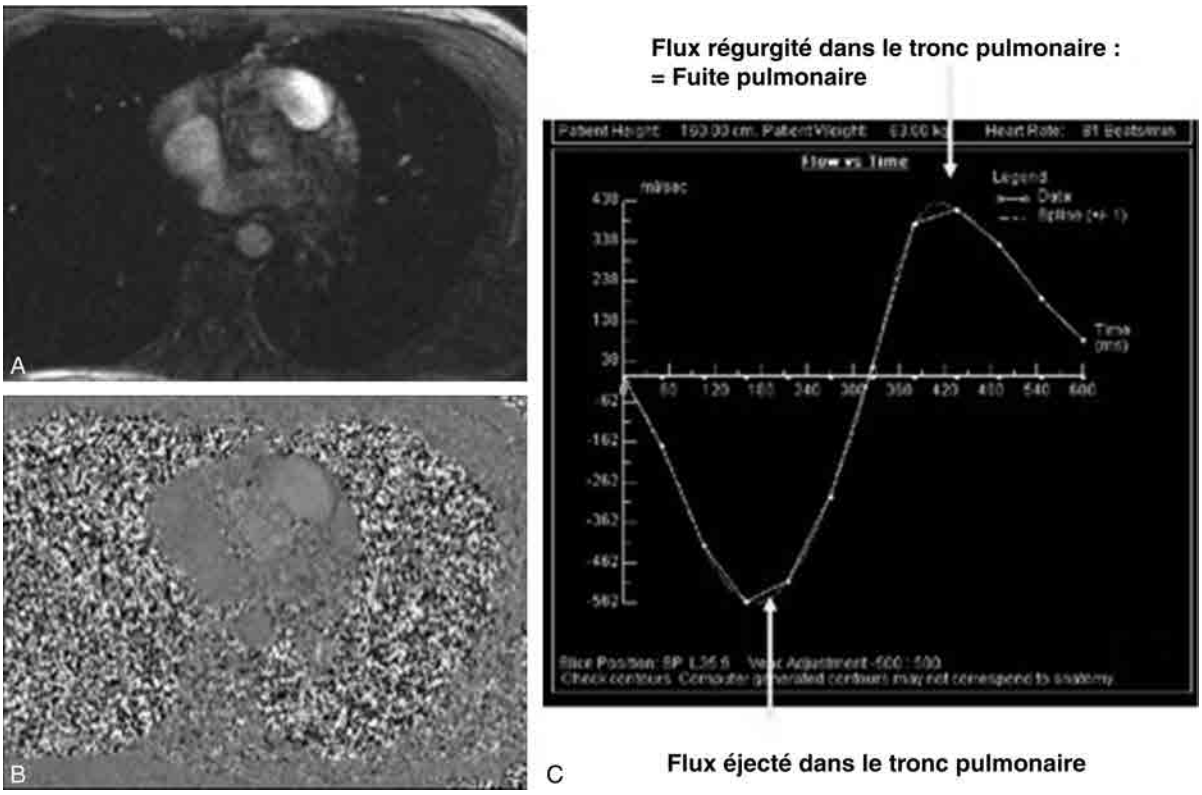


FIG. 10.10 **Séquence de flux en contraste de phase 2D en IRM avec image en magnitude (A) et en phase (B) sur la voie pulmonaire permettant d'obtenir une courbe de flux (C) sur une fuite pulmonaire dans une tétralogie de Fallot.**

Indications

En plus de permettre une imagerie morphologique, l'IRM permet une imagerie fonctionnelle cardiaque globale. Du fait d'une moindre accessibilité que celle du scanner dans la majorité des centres, l'IRM est souvent cantonnée au suivi de certaines cardiopathies congénitales opérées en particulier celles nécessitant une étude du ventricule droit. Mais, lors de l'analyse des gros vaisseaux, l'IRM permet aussi une étude fonctionnelle des valves. Enfin, elle permet de quantifier les shunts.

Limites

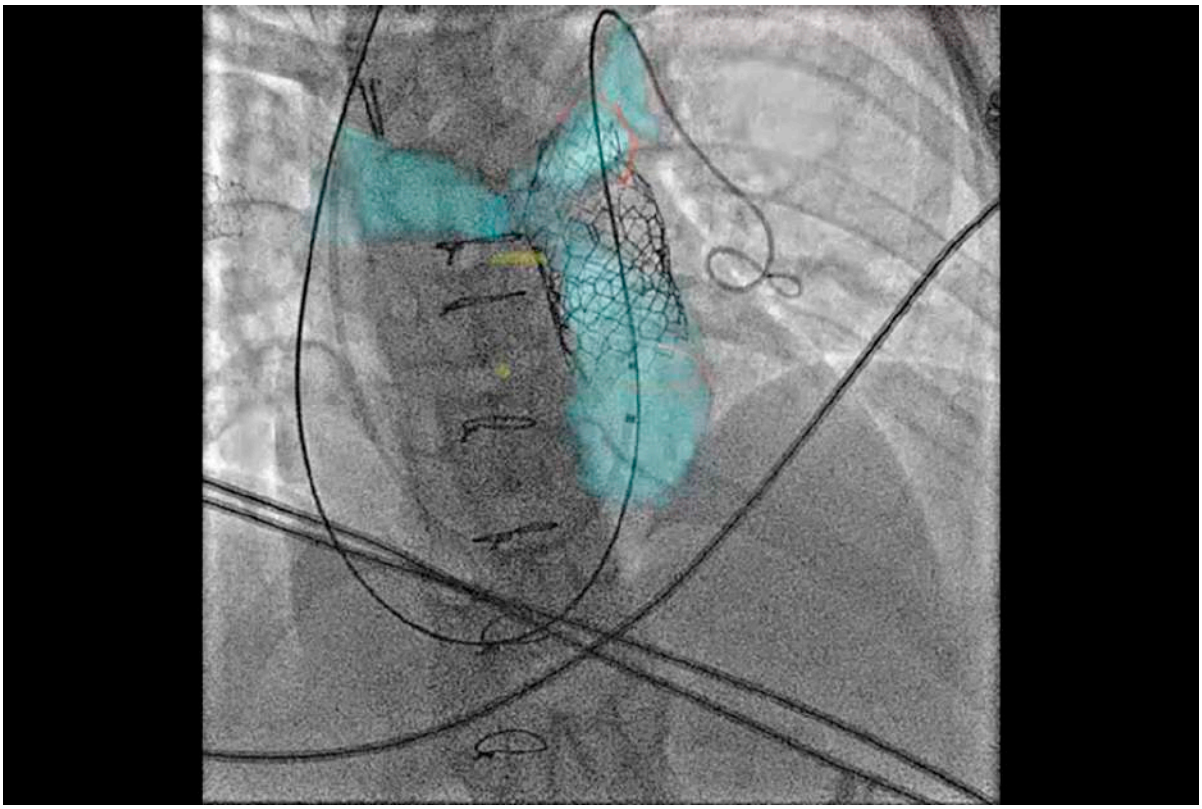
Les principales limites de l'IRM sont les contre-indications absolues (www.mri-safety.com) avec notamment les corps étrangers ferromagnétiques susceptibles de bouger dans le champ magnétique ou de chauffer lors de l'émission des ondes de radiofréquences. Le pacemaker devient de plus en plus une contre-indication relative [43] mais dans le cas d'IRM cardiaque, il reste un facteur limitant du fait des importants artefacts qu'il entraîne.

Fusion d'images

Le principe de l'imagerie de fusion repose sur l'association en superposition de plusieurs techniques d'imagerie : fluoroscopie réalisée en direct et imagerie en coupes réalisée en différé ou imagerie échographique réalisée simultanément. Le but est d'améliorer la vue globale de l'organe et des structures avoisinantes et d'aider le cardiologue interventionnel à s'orienter dans son image de fluoroscopie.

Concernant l'imagerie de fusion à partir d'un scanner ou une IRM, la première étape est réalisée en amont de la procédure et consiste à isoler les volumes d'intérêt utiles à la procédure *via* le « volume *rendering* ou *contouring* » (fig. 10.11), ainsi que les volumes des éléments qui permettront un calage pertinent (trachée, colonne vertébrale, prothèse, etc.). La deuxième étape est réalisée en salle de cathétérisme en collaboration avec l'équipe de cardiologie interventionnelle pour le guidage de la procédure. Radiologues

et manipulateurs veillent au recalage permanent des images, garant d'une efficacité optimale (fig. 10.11C) (vidéo e.10.2).



Vidéo. e.10.2 Imagerie de fusion en salle de cathétérisme montrant un contrôle angiographique post-procédure de revalvulation pulmonaire ; la voie pulmonaire (en bleu) ayant été reconstruite à partir d'un CT-scan injecté.

Concernant l'imagerie de fusion à partir de l'échocardiographie, les images échocardiographiques sont obtenues en temps réel à partir d'une sonde transœsophagienne. Le logiciel (Echonavigator®) recale automatiquement les deux modalités d'imagerie sur un seul écran (fig. 10.12A). Dans les deux cas, les images échographiques ou en coupes suivent l'inclinaison de l'arceau en permanence. Toutes les modalités d'imagerie échocardiographique peuvent être fusionnées (2D, 2D couleur, biplan, 3D et 3D couleur). Il est également possible de positionner des marqueurs sur une région d'intérêt sur l'image échocardiographique qui sont ensuite automatiquement affichés sur l'image fluoroscopique et servent de cible pour une manipulation plus précise du cathéter et du dispositif pendant l'intervention (fig. 10.12B) [44].

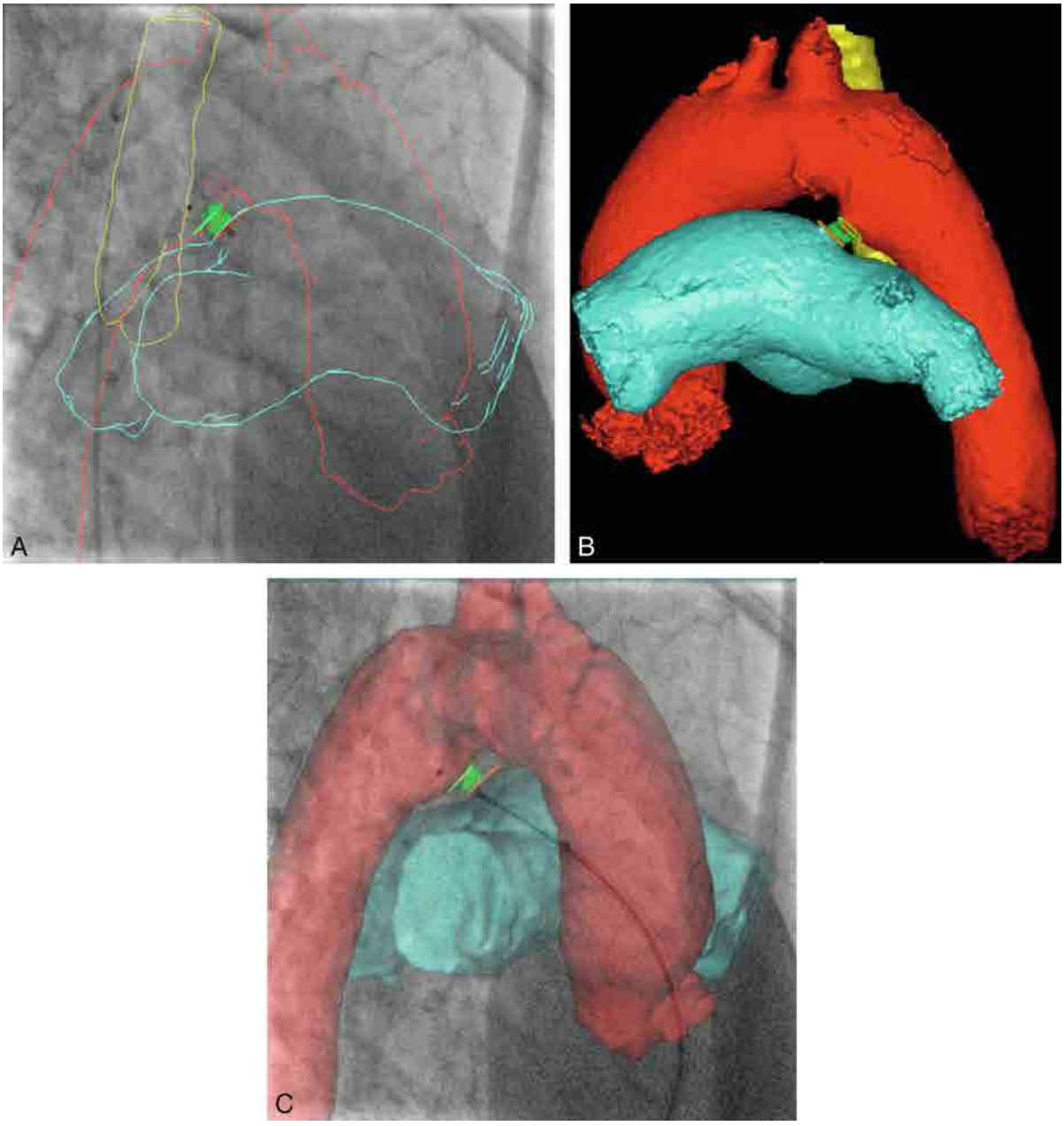


FIG. 10.11 **Extraction des volumes d'intérêt à partir d'un CT-scan (A et B) permettant l'imagerie de fusion en salle de cathétérisme (C) pour la fermeture d'un canal artériel complexe chez l'adulte.**

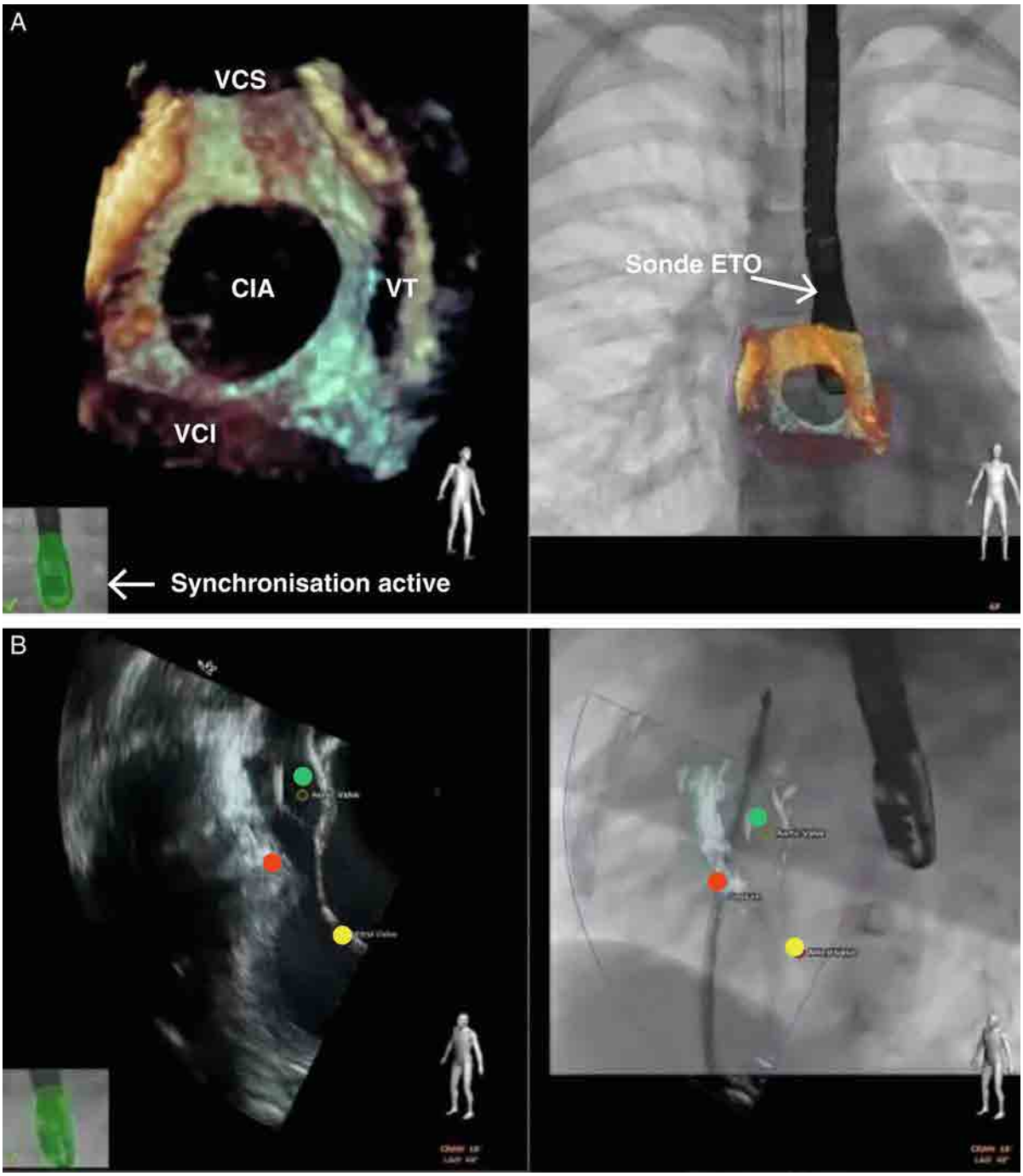


FIG. 10.12 **Imagerie de fusion entre échocardiographie tridimensionnelle et fluoroscopie durant une procédure de fermeture d'une communication interatriale (CIA) (A) et d'une communication interventriculaire (CIV) (B).**
Des marqueurs ont été positionnés sur l'image échocardiographique à gauche (vert : valve aortique ; jaune : feuillet antérieur de la valve mitrale ; bleu : CIV) et automatiquement projetés sur l'écran de fusion à droite. ETO : échocardiographie transœsophagienne ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VT : valve tricuspide.

Cette nouvelle technique de fusion d'images en salle de cathétérisme permet de diminuer les temps de scopie et de procédure et donc d'irradiation, et aussi la consommation de produit de contraste [45].

Épreuve d'effort chez les enfants et adultes porteurs de cardiopathies congénitales

Pascal Amedro, Arthur Gavotto, Stefan Matecki

Pendant longtemps, les patients porteurs de cardiopathies congénitales ont peu bénéficié des messages de santé publique autour de la promotion de l'activité physique. Aussi, aujourd'hui, les enfants et adultes porteurs de cardiopathies congénitales ont une aptitude physique inférieure à celle de la population générale, même pour des cardiopathies simples [46]. Ils sont ainsi exposés aux risques de la sédentarité : surpoids, hypertension artérielle, déconditionnement musculaire, exclusion sociale et altération de la qualité de vie [47].

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire, effectuée dès le plus jeune âge, permet de dépister d'éventuelles complications et d'évaluer le niveau d'aptitude physique.

Intérêt

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire est l'examen de référence pour mesurer l'aptitude physique aérobie. La consommation maximale en oxygène (VO_2max) et l'efficience ventilatoire (pente VE/VCO_2) sont corrélées à la classe NYHA, à la qualité de vie et à la mortalité dans les cardiopathies congénitales [48]. Les recommandations européennes et françaises préconisent d'effectuer des tests d'efforts cardio-respiratoires réguliers dans le suivi des patients porteurs de cardiopathies congénitales (classe IIA) [49, 50].

Les applications de l'épreuve d'effort en cardiologie congénitale sont résumées dans le tableau 10.3.

Tableau 10.3

Applications de l'épreuve d'effort en cardiologie congénitale.

Indications générales (non spécifiques des cardiopathies congénitales)	Douleur thoracique, malaise, syncope, dyspnée (à l'effort), troubles du rythme ou de la conduction
Suivi de la fonction ventriculaire	Ventricule gauche, droit, unique
Bilans pré et postopératoires	– Obstacles gauches et droits – Valvulopathies – Recherche de shunt résiduel (Fontan) – HTA d'effort (coarctation de l'aorte) – Réimplantations coronaires (transposition des gros vaisseaux) Anomalies de naissance ou de trajet des artères coronaires
Aptitude au sport Réentraînement à l'effort	Toutes les cardiopathies congénitales

Réalisation

L'exercice physique induit une consommation d'oxygène (VO_2) proportionnelle à la production d'ATP. Cette augmentation de la VO_2 dépend de trois facteurs : muscles, système cardio-respiratoire et métabolisme. La VO_2 augmente de façon linéaire puis atteint un plateau (VO_2max), représentant l'aptitude physique aérobie. Les patients avec cardiopathies congénitales sévères et les enfants n'atteignent souvent pas le plateau, mais un pic de VO_2.

Le principe de Fick définit le modèle mathématique intégrant tous ces paramètres :

$$VO_2 = FC \times VES \times (CaO_2 - CvO_2)$$

La réalisation d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire nécessite une bonne connaissance de la physiologie de la cardiopathie congénitale sous-jacente. Chez l'enfant, le matériel doit être adapté et le personnel formé à la pédiatrie.

L'interrogatoire, préalable indispensable à l'examen, doit dépister les épreuves d'effort à risque (cardiomyopathies, sténoses aortiques, tachycardies ventriculaires catécholergiques, dysfonctions ventriculaires gauches ou droites sévères, hypertension artérielle pulmonaire) et les contre-indications (fièvre, asthme instable, hypertension artérielle non contrôlée, ischémie myocardique aiguë, myocardite, péricardite).

Un ECG de repos doit être réalisé en début d'examen. Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR avec courbe débit/volume) est effectuée au repos et, si besoin, après effort (dyspnée d'effort d'origine respiratoire, asthme d'effort).

Les critères d'arrêt immédiat de l'épreuve d'effort sont la chute du débit cardiaque (pâleur brutale, chute brutale de la VO_2), l'apparition d'une douleur thoracique aiguë, de troubles de repolarisation, de troubles du rythme ou de la conduction, une augmentation de la pression artérielle systolique supérieure à 240 mmHg (adulte).

Chez l'adulte, les protocoles ne sont pas spécifiques. Chez l'enfant, notre équipe utilise un protocole avec échauffement bref (3 minutes, 10 à 20 W), incrémenté par paliers de charge fixe sur un profil « triangulaire », avec des paliers de 1 minute (de 10 à 30 W) et une récupération active, puis passive [51]. La durée totale de l'effort en pédiatrie ne doit pas excéder 10-12 minutes, sans quoi la coopération n'est pas optimale. Le cycloergomètre est utilisé à partir de 6-7 ans (taille minimale de 120 cm). Le tapis roulant est éventuellement plus risqué (chutes) et anxiogène, mais permet la réalisation des épreuves d'effort dès l'âge de 5 ans.

Une épreuve d'effort est dite maximale lorsque trois des quatre critères suivants sont réunis :

- épuisement malgré des encouragements actifs ;
- fréquence cardiaque maximale atteinte ;
- VO_2max atteinte ;
- quotient respiratoire > 1,1 (QR = VCO_2/VO_2).

Interprétation

Sur cycloergomètre, les normes de VO_2max utilisées sont celles de Wassermann et Cooper [52] :

- femmes :

$$28,5 \times \text{Poids} + 288,1$$

- hommes :

$$52,8 \times \text{Poids} - 303,4$$

Chez l'enfant non entraîné, notre équipe propose les valeurs suivantes [53] :

- fille : 40 mL/kg/min ;
- adolescente post-pubère : 36 mL/kg/min ;

- garçon : 47 mL/kg/min.

Le premier seuil ventilatoire (SV1, seuil anaérobie) correspond au moment de l'exercice où la charge de travail induit une augmentation brutale de la ventilation par augmentation de l'acidité sanguine (lactates) avec tamponnement par les bicarbonates et production de CO_2. Le SV1 correspond au point de cassure de la courbe de VCO_2 par rapport à la VO_2 (méthode de Beaver) ou de la courbe de l'équivalent respiratoire en O_2 (VE/VO_2) par rapport à la charge de l'effort (méthode de Wasserman). Un SV1 précoce traduit un certain degré de déconditionnement (SV1 < 50 % de la VO_2max théorique).

Les paramètres cardiaques importants à étudier sont :

- la fréquence cardiaque (FC) maximale, définie chez l'enfant par

$$FC = 210 - 0{,}65 \times \hat{A}ge$$

chez l'adulte par

$$FC = 220 \times \hat{A}ge$$

- le pouls d'oxygène (rapport VO_2/FC) ou consommation d'oxygène à chaque battement cardiaque (reflet indirect du volume d'éjection systolique), qui doit augmenter au cours de l'effort ;
- la pression artérielle systolique en augmentation, avec une maximale qui reste en général inférieure à 150 mmHg chez l'enfant et 220 mmHg chez l'adulte ; la diastolique monte peu.

Les paramètres respiratoires importants à étudier sont :

- la réserve ventilatoire (RV) en fin d'effort, qui varie de 15 à 30 % :

$$RV = \left[\text{VEmax prédite} - \text{VEmax mesurée}\right] / \text{VEmax prédite} \left(\text{VEmax} = \text{VEMS} \times 35\right)$$

;

- le volume courant maximal théorique, égal à la moitié de la capacité vitale ;
- la fréquence respiratoire maximale, qui varie de 65/min (8 ans) à 45/min (16 ans) ;
- les équivalents respiratoires en O_2 (ER O_2) ou en CO_2 (ER CO_2), correspondant au débit ventilatoire nécessaire pour extraire 1 L d'O_2 ou éliminer 1 L de CO_2. Ils sont élevés en cas d'hyperventilation : ER O_2max < 40, ER CO_2max < 45 ;
- les données de l'oxymètre de pouls : une désaturation à l'effort est pathologique si la SaO_2 baisse de plus de 4 % (soit 25 mmHg de la PaO_2).

En présence des critères de maximalité, si la VO_2max est inférieure à 80 % de la valeur théorique, l'épreuve est « symptômes-limitée », avec trois types de limitations possibles : cardiovasculaire, respiratoire ou périphérique (ou corticale).

- en cas de limitation cardiovasculaire, la réserve ventilatoire est conservée, la fréquence cardiaque maximale est vite atteinte et le seuil ventilatoire est abaissé et aisé à identifier.

- En cas de limitation respiratoire, les réserves ventilatoires sont épuisées, la fréquence cardiaque maximale n'est pas atteinte et le seuil ventilatoire est abaissé mais difficile à trouver.
- En cas de limitation périphérique, les réserves ventilatoires sont élevées, la fréquence cardiaque maximale n'est pas atteinte et le seuil ventilatoire n'est pas atteint, témoignant de l'absence d'acidose métabolique

Résultats

La majorité des patients porteurs de cardiopathies congénitales ont une aptitude aérobie altérée, cela en raison de mécanismes multifactoriels [54] : modifications hémodynamiques, anomalies électriques, augmentations de pression et/ou de volume ventriculaire, défaut de précharge, insuffisance chronotrope, désaturation, altérations du système sympathique et/ou augmentation de l'activité neurohormonale. Une diminution de masse musculaire est associée à une altération des capacités des fibres musculaires aérobies à extraire l'oxygène et participe ainsi à l'altération des capacités à l'exercice. Enfin, une autre explication majeure à cette aptitude aérobie basse, même dans des cardiopathies congénitales non sévères, est souvent d'ordre psychologique, social ou comportemental. Longtemps, l'entourage (parents, écoles, médecins traitants) des patients porteurs de cardiopathies congénitales a freiné leur participation aux activités physiques, même en loisir. Ces jeunes patients sont restés « sur le banc de touche », ce qui a altéré leur qualité de vie [47]. Ainsi, l'épreuve d'effort cardio-respiratoire effectuée dès la période pédiatrique permet de rassurer le patient et son entourage sur les possibilités d'activité physique et de proposer à ceux qui présentent un déconditionnement un programme de réhabilitation cardiaque [55].

Les différents paramètres à évaluer dans les cardiopathies congénitales (enfants et adultes) sont résumés dans le tableau 10.4.

Tableau 10.4

Interprétation des variables du test d'effort cardiorespiratoire chez les enfants et adultes porteurs de cardiopathies congénitales.

Variable	EFR	Pression artérielle	FCmax	Segment ST	SaO_2	VO_2max (% théorique)	Pente VE/VCO_2	Équivalents respiratoires	QR	Pouls d'O_2
Cardiopathie congénitale opérée	Syndrome restrictif									
Shunt gauche – droite						↓ (shunt)				
Coarctation		HTA								
Tétralogie de Fallot						↓ (revalvulation pulmonaire)	↑ (revalvulation pulmonaire)			
VD systémique			Incompétence chronotrope			↓	↑			↓
Switch artériel				Ischémie						
Anomalies coronaires				Ischémie						
Shunt droite – gauche					Désaturation		↑	↑	↑	
Ventricule unique avec dérivation cavopulmonaire			Incompétence chronotrope		Désaturation si shunt résiduel	↓, pronostic	↑			↓
HTAP fixée sur shunt					Désaturation	↓, pronostic	↑	↑	↑	

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; FCmax : fréquence cardiaque maximale ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; QR : quotient respiratoire.

Adapté de [50].

Conclusion

Les progrès de la chirurgie cardiaque sur les 30 dernières années ont considérablement amélioré le pronostic des cardiopathies congénitales. Aujourd'hui, la prise en charge de ces patients s'oriente vers de nouvelles stratégies, au centre desquelles figurent la promotion de l'activité physique et la réhabilitation cardiaque. L'épreuve d'effort cardio-respiratoire, recommandée chez l'adulte et, depuis peu, chez l'enfant porteur de cardiopathie congénitale, en est le point de départ.

Communications interventriculaires

Nicolas Arribard, Rania Gargouri, Lucile Houyel

Introduction et épidémiologie

Les communications interventriculaires font partie des malformations cardiaques congénitales les plus fréquentes. Si l'on exclut la bicuspidie aortique et le prolapsus mitral, les communications interventriculaires représentent jusqu'à 40 % des malformations cardiaques congénitales.

Les communications interventriculaires existent aussi bien isolément qu'associées à d'autres malformations plus complexes comme la tétralogie de Fallot, le ventricule droit à double issue ou le tronc artériel commun. Ce texte est focalisé sur les communications interventriculaires isolées.

La prévalence exacte des communications interventriculaires est particulièrement difficile à estimer ; en effet, la plupart des patients peuvent être asymptomatiques et la majorité des lésions ont tendance à se fermer avec le temps. Ceci explique pourquoi différentes études fournissent des résultats variables selon le mode de diagnostic utilisé et l'âge de la population étudiée. Une étude échographique réalisée systématiquement sur une population de nouveau-nés a retrouvé une prévalence de 5 % [56]. Ce chiffre est 10 fois supérieur à celui retrouvé dans d'autres études réalisées sur des patients plus âgés [57].

Classification

Bien que les communications interventriculaires soient considérées comme des malformations cardiaques congénitales simples, leur classification est sujette à controverses. Plusieurs raisons expliquent cela : tous les auteurs ne sont pas d'accord sur certaines notions d'anatomie, certains termes sont utilisés de manières différentes selon les auteurs et il existe parfois plusieurs termes différents pour les mêmes notions anatomiques [58]. Par ailleurs, il existe une différence d'appellation entre les langues germaniques et les langues romanes, défaut du septum interventriculaire pour les premières, communication interventriculaire pour les secondes. Ces deux appellations peuvent être interprétées comme deux concepts différents. Il est important de rappeler que contrairement aux repères géographiques et aux rebords de la communication interventriculaire, les tissus de conduction cardiaques ne sont pas visibles à l'œil nu. Il est pourtant essentiel d'anticiper leur trajectoire afin d'éviter un risque de bloc atrioventriculaire en postopératoire.

Deux approches différentes ont été utilisées afin de classer les communications interventriculaires : selon leur position géographique vue du côté ventriculaire droit, ou bien selon les bords de la lésion et les structures anatomiques adjacentes.

Récemment, la Société internationale de nomenclature des maladies pédiatriques et congénitales cardiaques (ISNPCHD) a proposé une classification qui réunit ces deux approches [58]. Les communications interventriculaires sont classées en quatre grandes catégories selon leur position géographique vue du côté ventriculaire droit : centrales périmembraneuses, d'admission, musculaires trabéculées et d'éjection (fig. 10.13 et 10.14).

- Les communications interventriculaires centrales périmembraneuses sont celles qui résident au centre de la base du massif ventriculaire, là où se situe habituellement le septum membraneux.
- Les communications interventriculaires d'admission s'ouvrent dans la voie d'admission du ventricule droit et s'étendent sous le feuillet septal de la tricuspide. Il est important de différencier les communications interventriculaires d'admission avec deux valves atrioventriculaires distinctes des communications interventriculaires d'admission avec une

jonction atrioventriculaire commune, ces dernières faisant partie des malformations de type canal atrioventriculaire.

- Les communications interventriculaires musculaires trabéculées ont des bordures exclusivement musculaires ; elles sont situées dans la partie apicale et musculaire du septum interventriculaire. La majorité des communications interventriculaires musculaires trabéculées se ferment spontanément.
- Les communications interventriculaires de la voie d'éjection s'ouvrent dans la voie d'éjection du ventricule droit ; elles se situent entre les deux branches du Y de la bande septale. Elles peuvent être associées à un mal alignement entre le septum conal et le reste du septum interventriculaire. Il s'agit du type de communication interventriculaire associé aux pathologies conotroncales (tétralogie de Fallot et ses variantes, tronc artériel commun, certaines interruptions de l'arche aortique, certains ventricules droits à double issue).

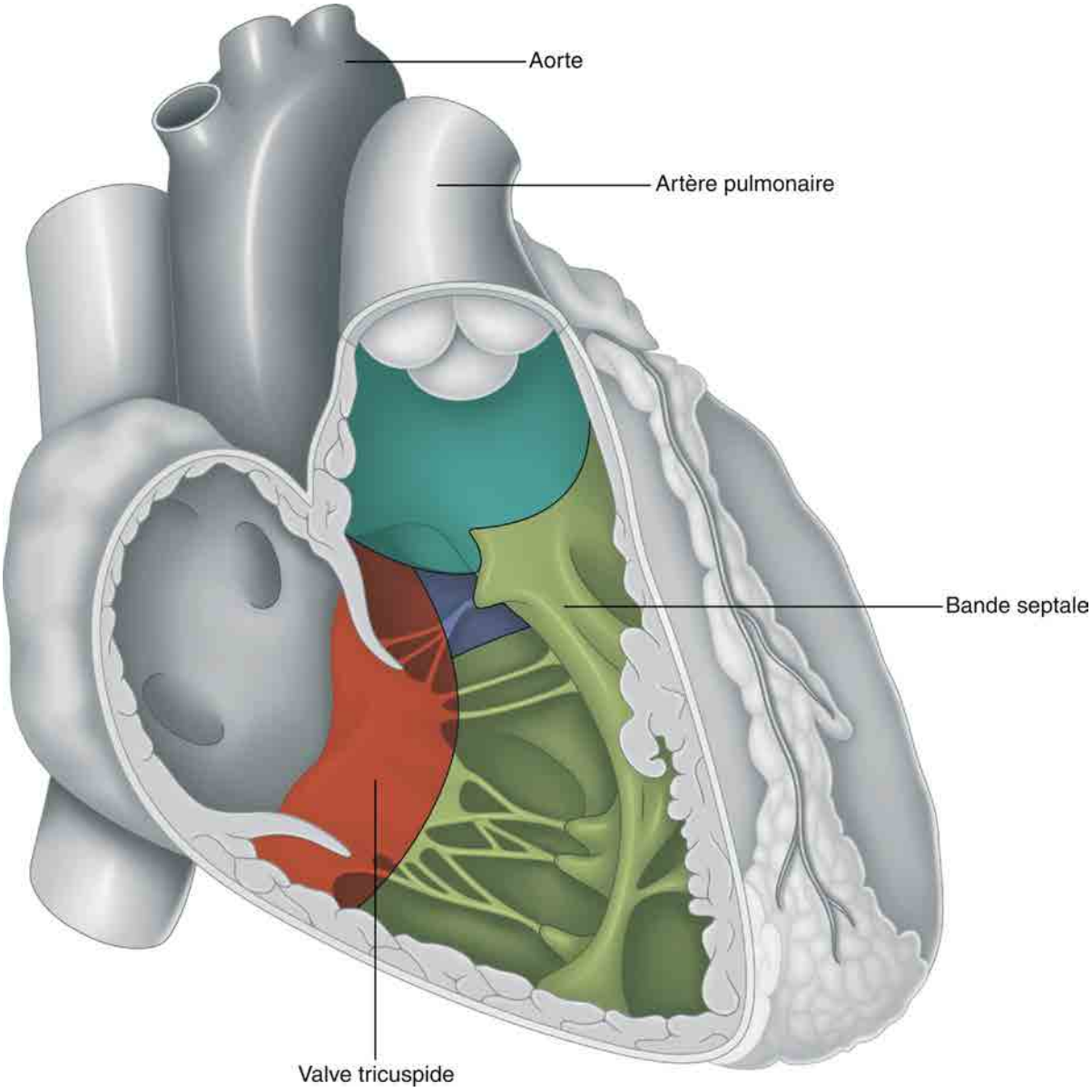


FIG. 10.13 Classification géographique des communications interventriculaires.
Zone rouge : communication interventriculaire d'admission. Zone verte : communication interventriculaire musculaire trabéculée. Zone violette : communication interventriculaire centrale périmembraneuse. Zone bleue : communication interventriculaire de la voie d'éjection. Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; T : tricuspide. Dessin : Eléonore Lamoglia.

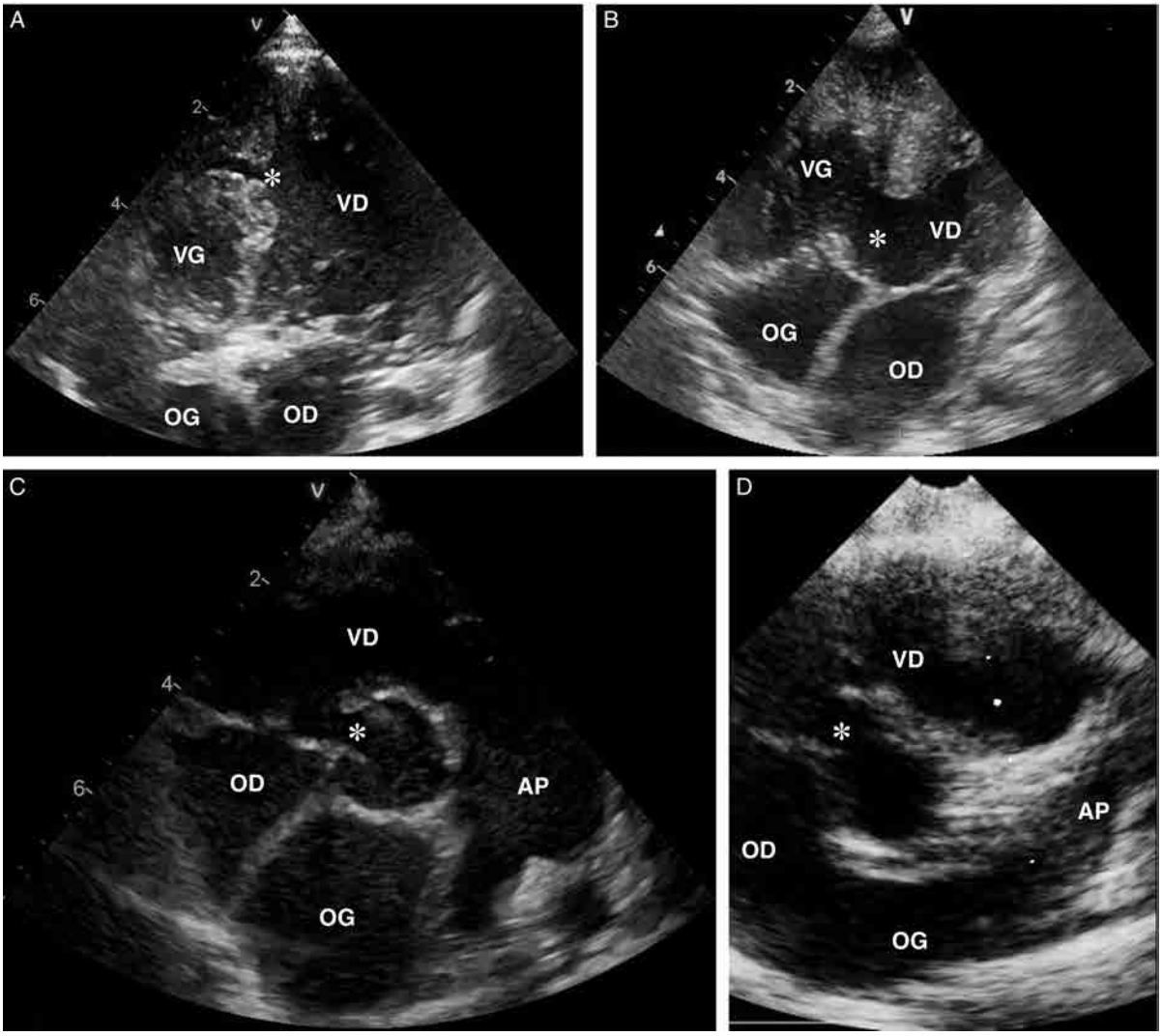


FIG. 10.14 **Aspects échographiques des communications interventriculaires.**
A, B. Coupes apicales 4 cavités. C, D. Coupes parasternales petit axe.

Physiopathologie

Les communications interventriculaires représentent un shunt gauche – droite post-tricuspide responsable d'une surcharge volumétrique des cavités gauches. Deux facteurs déterminants interviennent dans la physiopathologie de ce shunt :

- la taille de la communication interventriculaire. C'est un élément essentiel du pronostic, mais il semble difficile de définir un diamètre critique au-dessous duquel les conséquences physiologiques sont négligeables. En pratique, une communication interventriculaire est considérée large si elle est responsable d'une égalisation des pressions entre les deux ventricules et d'hypertension pulmonaire : il s'agit de communications interventriculaires non restrictives, correspondant au type IIb de la classification hémodynamique. Les communications interventriculaires restrictives sont plutôt véloces et n'entraînent pas d'élévation significative des pressions pulmonaires (type Ia, Ib ou IIa de la classification hémodynamique) (tableau 10.5) ;
- le rapport entre les résistances vasculaires pulmonaires et les résistances vasculaires systémiques. En effet, le shunt à l'étage ventriculaire dépend directement de ce rapport. Pendant la période néonatale, le shunt gauche – droite est minime même pour une communication interventriculaire large en raison des résistances vasculaires pulmonaires

élevées. Au cours des premières semaines de vie, les résistances vasculaires pulmonaires diminuent progressivement et le flux à travers la communication interventriculaire augmente. Pour cette raison, la chute des pressions pulmonaires qui est normalement observée chez le nouveau-né peut ne pas avoir lieu. L'hyperdébit pulmonaire est responsable des signes fonctionnels, qui deviennent manifestes souvent vers l'âge de 2 à 3 mois [59].

Tableau 10.5

Classification hémodynamique des communications interventriculaires.

Classe	Type échographique	Qp/Qs	PAP/PAS	RVP/RVS	Gradient VD-AP
Ia	Restrictive petite	1-1,5	< 0,3	< 0,3	0
Ib	Restrictive moyenne	1,5-2	< 0,3	< 0,3	0
IIa	Restrictive large	> 2	0,3-0,7	< 0,3	< 25
IIb	Non restrictive large	> 2	0,7-1	< 0,8	< 25
III	Non restrictive large avec syndrome d'Eisenmenger	< 1	1	> 1	0
IV	CIV + obstacle droit (poumons protégés)	> 2	< 0,7	< 0,3	> 25

CIV : communication interventriculaire ; PAP : pression artérielle pulmonaire ; PAS : pression artérielle systémique ; Qp : débit pulmonaire ; Qs : débit systémique ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; VD-AP : ventricule droit – artère pulmonaire.

Extrait de : Chantepie A. Communications interventriculaires. EMC Cardiologie. 2005 : 11-940-C-30. Copyright © 2005 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Complications et pronostic

Les conséquences de la persistance de pressions pulmonaires élevées, si le shunt n'est pas corrigé, sont essentiellement l'altération du lit vasculaire pulmonaire avec une prolifération intimale, puis l'apparition de fibrose et de lésions plexiformes obstructives au niveau des artérioles pulmonaires. Les résistances vasculaires pulmonaires peuvent alors dépasser le niveau des résistances vasculaires systémiques, ce qui entraîne une inversion du shunt ventriculaire qui devient droit – gauche et l'apparition d'une cyanose : cela constitue le syndrome d'Eisenmenger.

D'autres complications sont liées à la localisation anatomique de la communication interventriculaire et non à l'importance du shunt. Ces complications surviennent quasi exclusivement dans les communications interventriculaires de la voie d'éjection et centrales périmembraneuses : prolapsus de la valve aortique par effet Venturi, avec par conséquent un risque de fuite aortique, développement d'une sténose infundibulaire par hypertrophie musculaire et développement d'une membrane sous-aortique en raison de flux sanguins véloces pathologiques.

L'évolution spontanée dépend du type anatomique : les communications interventriculaires centrales périmembraneuses et les communications interventriculaires musculaires trabéculées ont une tendance naturelle à la fermeture spontanée, contrairement aux communications interventriculaires d'éjection et d'admission.

Diagnostic

Le point d'appel diagnostique est généralement l'auscultation d'un souffle holosystolique précordial, irradiant en rayon de roue. L'intensité du souffle indique la vélocité du flux à travers la communication interventriculaire ; ce sont ainsi les plus petites communications interventriculaires qui produisent les souffles les plus intenses, parfois associés à un *thrill* (frémissement systolique). Si la communication interventriculaire a des conséquences hémodynamiques, une stagnation pondérale associée à une polypnée peut être présente.

À l'heure actuelle, le diagnostic des communications interventriculaires repose sur l'échocardiographie (*cf.* fig. 10.14). Un examen complet comprenant une analyse segmentaire est essentiel étant donné que les communications interventriculaires sont les malformations congénitales le plus fréquemment associées à d'autres anomalies cardiaques. Il sert à préciser la taille et la localisation précise de la communication interventriculaire, ses relations par rapport aux autres structures cardiaques et le nombre de communications interventriculaires. L'examinateur doit être attentif aux signes de retentissement du shunt gauche – droite en évaluant la dilatation des cavités gauches et les signes d'insuffisance cardiaque ; il recherche également les complications possibles (fuite aortique, obstacles des voies d'éjection, etc.). Enfin, grâce au doppler, une estimation des pressions ventriculaires droites ainsi que des pressions pulmonaires peut être obtenue.

Prise en charge

Dans un premier temps, un traitement médical est instauré devant des signes d'hyperdébit pulmonaire pour les communications interventriculaires larges et ce, afin de gagner du temps en espérant que la communication interventriculaire se ferme spontanément.

Initialement, un régime hypercalorique peut être proposé grâce à des biberons de lait enrichi par des polymères de glucose, des lipides à chaîne moyenne ou des protéines de manière à atteindre un apport calorique d'au moins 120 kcal/kg/j. La nutrition entérale par sonde peut être proposée pour obtenir un gain pondéral avant la cure chirurgicale.

Les diurétiques diminuent les pressions veineuses systémiques et pulmonaires. Le furosémide, à la posologie de 2 à 3 mg/kg/j en 2 ou 3 prises orales, est le diurétique de choix chez le nourrisson.

Les vasodilatateurs artériels (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) diminuent la post-charge du ventricule gauche et ainsi le shunt gauche – droite en favorisant l'éjection vers le ventricule gauche. On utilise le captopril, 1 à 3 mg/kg/j.

Enfin, la correction de l'anémie par le biais de suppléments en fer ou même d'une transfusion sanguine est parfois utilisée afin d'augmenter la viscosité sanguine et de diminuer ainsi le shunt à travers la communication interventriculaire.

Si la communication interventriculaire ne se ferme pas spontanément et si les signes d'insuffisance cardiaque persistent ou si les pressions pulmonaires restent élevées, la fermeture de la communication interventriculaire s'impose, le plus souvent par voie chirurgicale par sternotomie médiane sous circulation extracorporelle. Il s'agit d'une chirurgie réalisée depuis plus de 50 ans ayant acquis une mortalité et une morbidité faibles [60]. L'accès à la communication interventriculaire est obtenu par voie atriale, à travers la valve tricuspide, ou par voie vasculaire, à travers la valve pulmonaire, ceci afin d'éviter une ventriculotomie qui reste exceptionnellement utilisée pour certaines communications interventriculaires musculaires trabéculées apicales inaccessibles autrement.

Depuis quelques années, des techniques de fermeture par cathétérisme interventionnel ont été développées. Ces techniques sont parfois utiles afin de fermer certaines communications interventriculaires difficilement accessibles par voie chirurgicale et ne s'adressent qu'à certaines communications interventriculaires musculaires trabéculées, plus rarement centrales périmembraneuses. Elles sont limitées actuellement par le risque de bloc atrioventriculaire, parfois d'apparition secondaire et de lésions valvulaires. De nombreuses équipes cherchent actuellement de meilleurs dispositifs et la fermeture percutanée pourrait progresser dans les années à venir.

Dans certains cas où la fermeture n'est pas possible techniquement (poids insuffisant, communications interventriculaires multiples ou inaccessibles), il peut être décidé de recourir à un cerclage de l'artère pulmonaire. Cette opération palliative permet de diminuer le shunt gauche – droite en attendant que le patient ait le poids nécessaire pour la cure correctrice ou que la communication interventriculaire se ferme spontanément.

Communications interatriales

Sébastien Hascoet, Clément Karsenty, Pierre Mauran

L'incidence des communications interatriales qui sont, par ordre de fréquence, le troisième groupe des cardiopathies congénitales, est d'environ 1 pour 1 000 nouveau-nés, avec une nette prédominance féminine (sex ratio : 2/1). Elles réalisent les conditions d'un shunt entre les oreillettes gauche et droite.

Anatomie

Diverses formes anatomiques existent et peuvent s'associer.

Communications interatriales *ostium secundum* (fig. 10.15)

Ce sont les plus fréquentes. Elles siègent à la partie moyenne du septum interatrial, dans la fosse ovale. Elles peuvent consister en un ou plusieurs orifices. Leurs formes et leurs dimensions sont variables et changent au cours du cycle cardiaque. Leurs rebords sont de longueur et de consistance variables. Celui qui les sépare de l'aorte est toujours très court, voire inexistant.

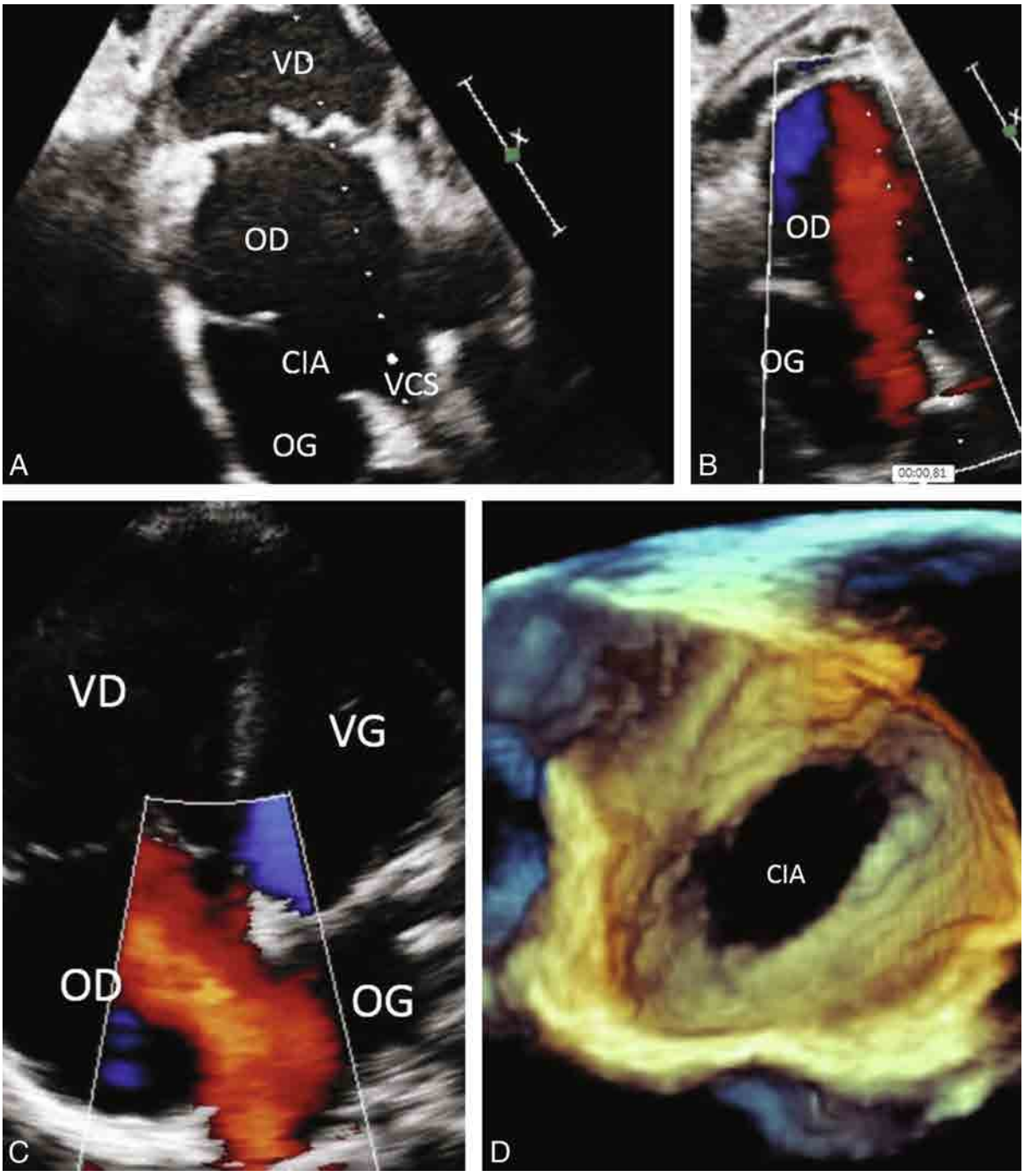


FIG. 10.15 **Communication interatriale *ostium secundum*.**
A. Vue échocardiographique sous-costale. B. Vue échographique sous-costale avec doppler couleur montrant le shunt gauche droite à travers la CIA. C. Vue échographique apicale 4 cavités avec doppler couleur montrant le shunt gauche – droite à travers la CIA. D. Vue en face 3D de la CIA, de forme ovalaire. CIA : communication interatriale ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit.

La fermeture spontanée d'une communication interatriale de taille petite ou moyenne est fréquente chez le nourrisson mais improbable quand son diamètre dépasse 10 mm.

Communications interatriales *ostium primum* (fig. 10.16)

À la partie basse et antérieure du septum interatrial (SIA), elles atteignent le plan des valves et font partie du canal atrioventriculaire (*cf.* Canal atrioventriculaire).

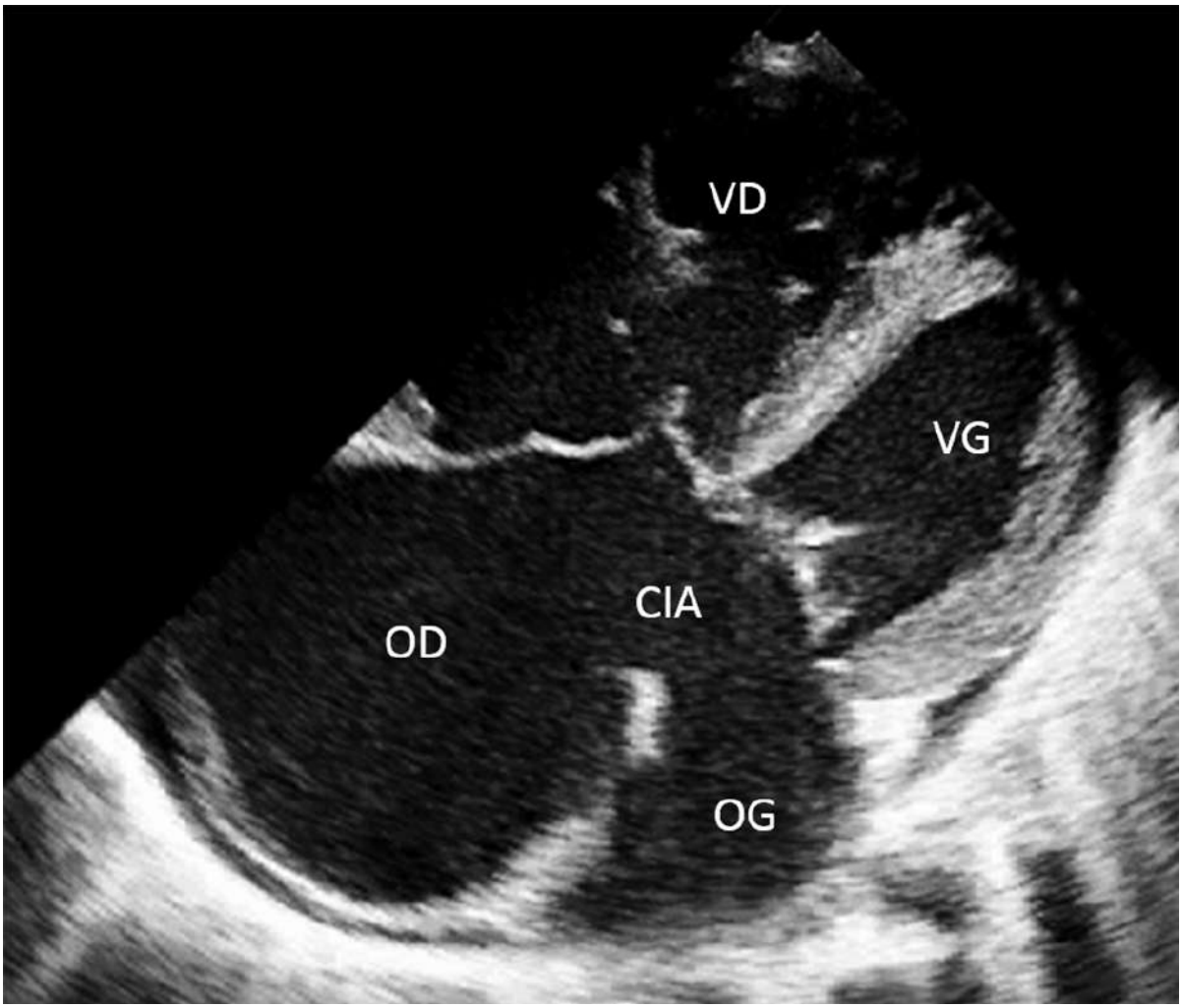


FIG. 10.16 **Communication interatriale *ostium primum* (canal atrioventriculaire partiel).**
CIA : communication interatriale ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Communications interatriales *sinus venosus* (fig. 10.17)

Elles sont à la partie haute du septum interatrial et associées à un retour veineux pulmonaire anormal supérieur droit vers la veine cave supérieure du fait d'une déficience de la cloison entre les deux veines. Parfois s'y ajoute un retour veineux pulmonaire anormal de veines supérieures segmentaires rejoignant la veine cave supérieure à une hauteur variable, parfois au-dessus de la crosse de l'hémi-azygos droite. Les communications interatriales *sinus venosus* ne se ferment jamais spontanément.

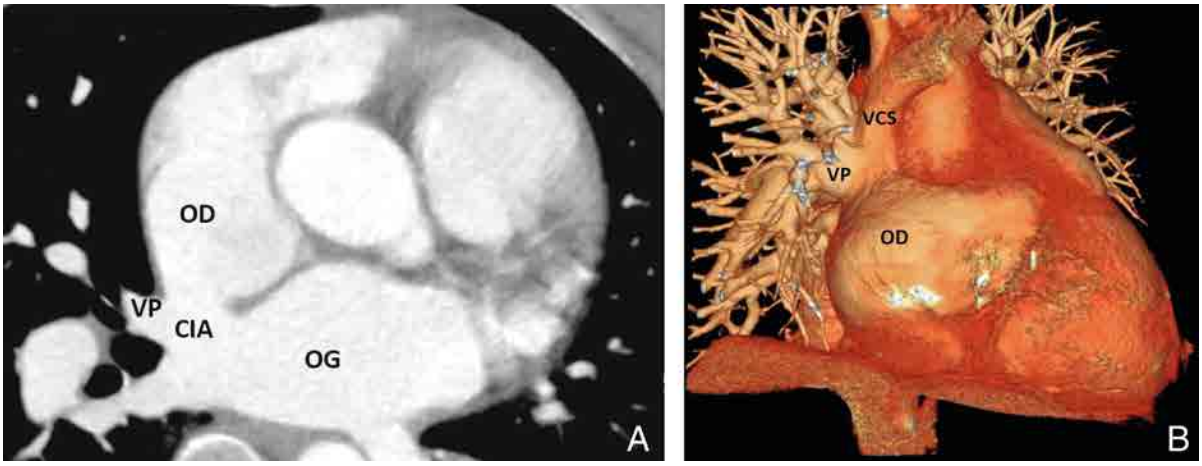


FIG. 10.17 **Communication interatriale *sinus venosus*.**
A. Vue transversale tomodensitométrique. B. Vue tomodensitométrique 3D volumique. Retour veineux pulmonaire anormal partiel de la veine pulmonaire supérieure droite à l'abouchement de la veine cave supérieure dans l'oreillette droite. CIA : communication interatriale ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VCS : veine cave supérieure ; VP veine pulmonaire.

Communication interatriale du sinus coronaire (fig. 10.18)

Rare, elle est liée à un défaut partiel ou complet du toit du sinus coronaire qui permet un shunt interatrial à travers le toit du sinus coronaire et l'abouchement normal du sinus coronaire. Les communications interatriales *sinus venosus* du sinus coronaire ne se ferment jamais spontanément.

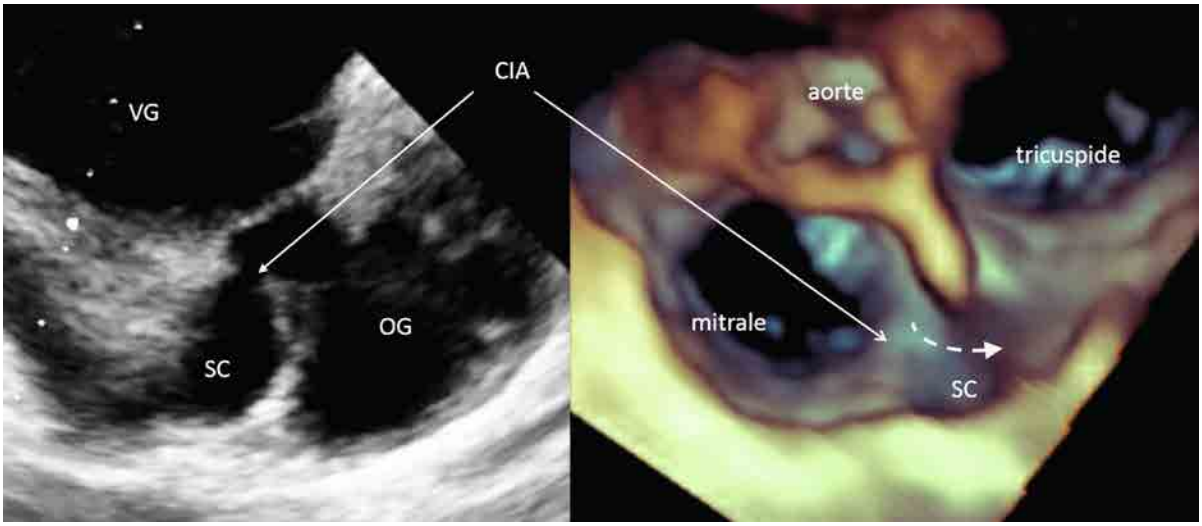


FIG. 10.18 **Communication interatriale par le toit du sinus coronaire.**
CIA : communication interatriale ; OG : oreillette gauche ; SC : sinus coronaire ; VG : ventricule gauche.

Physiopathologie

Le sens et l'abondance du shunt interatrial par une communication interatriale dépendent, non pas tant d'une différence de pression interatriale normalement petite et qui s'annule dès que le trou est un peu large, que de la différence de résistance au flux sanguin dans les cavités droite et gauche. Les déterminants du shunt sont donc la taille de la communication interatriale et la différence de compliance des ventricules (et les éventuelles anomalies associées, mitrale, tricuspide, etc.). Celles-ci évoluent avec l'âge. L'augmentation progressive de la compliance du ventricule droit chez le petit enfant est responsable de l'augmentation

progressive du shunt gauche – droite qui cause une surcharge volumique des cavités droites. L'importance de la dilatation de celles-ci témoigne de l'importance du shunt. À plus ou moins long terme, souvent chez l'adulte d'âge moyen mais parfois plus tôt, un remodelage des cavités droites et de la vascularisation pulmonaire augmente le risque d'arythmies, surtout atriales, et d'hypertension artérielle pulmonaire.

Circonstances de découverte

Les communications interatriales peuvent être découvertes à tout âge : dans l'enfance, c'est parfois à l'occasion du bilan étiologique d'une hypotrophie du nourrisson, plus souvent à l'auscultation d'un enfant asymptomatique ou encore à l'occasion d'une radiographie de thorax. L'auscultation est typique lorsqu'elle associe un souffle systolique doux, d'hyperdébit au foyer pulmonaire, un dédoublement large et constant du B2 ne variant pas avec la respiration et un roulement diastolique de débit au foyer tricuspide. Le souffle est inconstant et parfois seul est perceptible le dédoublement large et fixe de B2.

Chez l'adulte, la communication interatriale peut être découverte à l'occasion de complications : arythmie, hypertension artérielle pulmonaire, accident vasculaire embolique systémique. Une dyspnée d'effort est parfois décrite, surtout quand il existe une dysfonction diastolique du ventricule gauche secondaire à l'âge, à l'hypertension artérielle, au diabète ou à une coronaropathie et qui majore le shunt gauche – droite ou quand la communication interatriale est compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire.

L'incidence des arythmies supraventriculaires augmente avec l'âge. Environ un tiers des patients de plus de 40 ans ont eu un flutter ou une fibrillation atriale.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication inconstante et habituellement tardive mais redoutable des communications interatriales négligées. Elle est de mauvais pronostic. Elle a les caractéristiques histologiques des autres hypertensions artérielles pulmonaires du groupe 1, telles que celles de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Il est probable qu'une susceptibilité génétique prédispose au développement de cette hypertension artérielle pulmonaire. Celle-ci peut être sévère et s'aggraver jusqu'à réaliser un syndrome d'Eisenmenger caractérisé par une cyanose du fait de l'inversion du shunt interatrial en raison d'une dysfonction diastolique du ventricule droit.

Examens complémentaires

ECG

Il peut être normal ou montrer des signes non spécifiques de surcharge droite, le plus souvent un bloc de branche droite incomplet. Un allongement de l'espace PR doit faire évoquer une forme familiale par mutation du gène *NKx2.5* [61].

Radiographie de thorax

Elle peut montrer des signes d'hyperdébit pulmonaire : débord de l'arc moyen gauche et surcharge vasculaire pulmonaire.

Échocardiographie

L'examen de référence pour poser le diagnostic de communication interatriale, préciser son retentissement et décider son traitement est l'échographie transthoracique (ETT). Elle est toujours suffisante chez l'enfant et quasiment chez l'adulte, l'échographie transœsophagienne (ETO) devant être réservée aux cas difficiles. La surcharge volumique droite se manifeste par une dilatation du ventricule droit et, en mode TM, par une cinétique septale diminuée ou paradoxale. L'absence de variation respiratoire du diamètre du ventricule droit dilaté signe l'existence d'une communication interatriale non négligeable [62]. L'estimation de Qp/Qs est trop entachée d'erreur pour guider seule l'indication thérapeutique. C'est par voie sous-costale que le faisceau ultrasonore, perpendiculaire au septum interatrial, démontre le mieux la communication interatriale *ostium secundum* et que la communication interatriale *sinus venosus* est recherchée sur une incidence bi-cave. Le septum interatrial doit aussi être étudié en incidences parasternales gauches et droites du petit axe et en incidence apicale 4 cavités qui permettent mieux la mesure du plus grand diamètre du défaut septal. La faisabilité d'une fermeture percutanée de la communication interatriale dépend du siège, de la forme, de la taille et du nombre des trous septaux. Trois plans 2D montrent les six berges du trou qui doivent être assez larges pour retenir la prothèse.

En salle de cathétérisme, l'échographie transthoracique ou l'ETO 2D ou 3D sont utilisées pour guider le geste de fermeture [63, 64], puis pour vérifier que le shunt a disparu et que la prothèse ne gêne pas les structures voisines.

Traitement

Indications de fermeture

Qu'il y ait ou non des symptômes, la fermeture d'une communication interatriale est indiquée en cas de shunt gauche – droite significatif (Qp/Qs ≥ 1,5), c'est-à-dire suffisant pour dilater le cœur droit. Parfois, la fermeture d'une communication interatriale, même petite, est recommandée après un accident vasculaire ischémique cryptogénique. Cette fermeture doit être faite dans l'enfance (généralement entre 3 et 5 ans) ou dès le diagnostic s'il est plus tardif, y compris chez le sujet âgé à qui elle apporte une amélioration fonctionnelle.

Le syndrome d'Eisenmenger contre-indique la fermeture de la communication interatriale qui pallie la dysfonction diastolique du ventricule droit au prix d'une cyanose. En cas d'hypertension artérielle pulmonaire modérée, l'indication est envisagée au cas par cas, après une analyse rigoureuse tenant compte de l'ancienneté des symptômes, du shunt oxymétrique, des pressions de remplissage et des pressions et résistances vasculaires pulmonaires.

Traitement endovasculaire

Seules les communications interatriales *ostium secundum* sont accessibles à une fermeture percutanée (*cf.* fig. 10.78). Plusieurs types de prothèses ont été conçus. Les plus utilisés sont le dispositif d'Amplatz et ses variantes qui sont faits de deux disques de nitinol, auto-expansibles et à mémoire de forme, reliés par un moyeu central dont le diamètre est choisi selon la mesure de la communication interatriale. Les deux disques déployés de part et d'autre du septum interatrial maintiennent la prothèse en place.

La procédure est peu risquée et ses résultats sont excellents à court et long termes chez l'enfant et l'adulte [65]. Quelques complications exceptionnelles mais graves peuvent néanmoins survenir, telles qu'une thrombose et son risque embolique ou une érosion de l'aorte par la prothèse. Le risque de tachycardie atriale incisionnelle est évidemment absent mais un flutter ou une fibrillation atriaux communs restent possibles, surtout si la communication interatriale a été fermée tard dans la vie.

Traitement chirurgical

Lorsque la communication interatriale *ostium secundum* ne peut être fermée par cathétérisme (communication interatriale trop large, rebords trop étroits), elle est close au moyen d'un patch placé par atriotomie droite, sous circulation extracorporelle. Les communications interatriales *sinus venosus* sont fermées en tunnellisant le retour veineux pulmonaire anormal à l'oreillette gauche et en élargissant la veine cave supérieure au moyen d'un patch ou en faisant une section-suture de la veine cave supérieure au-dessus du retour veineux pulmonaire anormal et en anastomosant celle-ci à l'oreillette droite directement ou par un tube. La voie d'abord est une sternotomie ou une thoracotomie droite moins inesthétique.

Résultats des traitements

Les résultats de la fermeture de communication interatriale, que ce soit par cathétérisme ou par chirurgie, sont excellents, avec une mortalité proche de zéro et une espérance de vie similaire à celle de la population générale lorsque la communication interatriale a été fermée dans l'enfance. Des arythmies supraventriculaires tardives compliquent l'évolution de 15 à 30 % des cas. Toutefois, si la communication interatriale a été fermée dans l'enfance, quelle que soit la technique utilisée, le risque de flutter atrial reste inférieur à 10 % 50 ans après l'intervention.

Retour veineux pulmonaire anormal

Gilles Bosser, Amel Mathiron, Olivier Metton

Les anomalies du retour veineux pulmonaire constituent un groupe hétérogène de cardiopathies congénitales qui peut aller d'anomalies mineures jusqu'à des formes très sévères mettant en jeu le pronostic vital [66]. Les formes les plus sévères s'expriment dès la période néonatale alors que des anomalies mineures peuvent être découvertes fortuitement à l'âge adulte.

Incidences et étiologie [66, 67]

Il existe de fréquentes variations du nombre de veines pulmonaires (habituellement au nombre de quatre) avec parfois une veine pulmonaire unique à droite ou à gauche chez près de 25 % de la population, ou parfois trois veines pulmonaires, ce qui est plus rare (environ 1,6 à 2 % de la population). Les anomalies complètes du retour veineux pulmonaire constituent des anomalies rares avec une incidence se situe autour de 9/100 000 alors que les anomalies partielles sont nettement plus fréquentes, avec des incidences entre 160 et 700/100 000. Le cœur triatrial est plus rare, avec une incidence à 3/100 000.

Dans la plupart des cas, les anomalies du retour veineux pulmonaire sont sporadiques mais elles sont parfois associées à une cardiopathie plus complexe comme dans les hétérotaxies. On peut aussi retrouver des retours veineux pulmonaires anormaux partiels dans certains syndromes (Turner, Noonan, etc.) et des retours veineux pulmonaires anormaux totaux ont été décrits dans le syndrome de Holt-Oram.

Embryologie et anatomie [66, 67]

Bien que l'embryogenèse du système veineux pulmonaire reste incomplètement comprise, elle permet d'expliquer la très grande variabilité des anomalies. Les retours veineux pulmonaires anormaux partiels sont secondaires à un défaut de confluence entre le sinus veineux pulmonaire, la veine pulmonaire commune et l'oreillette gauche.

On peut donc décrire des variations du nombre des veines pulmonaires comme indiqué ci-dessus, ou des anomalies plus sévères. Dans les formes les plus graves comme le retour veineux pulmonaire anormal total, aucune des veines pulmonaires ne se draine dans l'oreillette gauche. Parfois, seule une partie du retour veineux pulmonaire se fait anormalement (retour veineux pulmonaire anormal partiel) et ces formes sont souvent associées à des communications interatriales. Parfois, il s'agit d'un obstacle au retour veineux pulmonaire qui se fait néanmoins en position normale dans l'oreillette gauche (cœur triatrial, sténose des veines pulmonaires).

Retour veineux pulmonaire anormal total [66, 67]

Lorsqu'aucune veine pulmonaire ne se draine dans l'oreillette gauche, tout le drainage veineux pulmonaire se fait en dehors de l'oreillette gauche, dans le système veineux systémique. La figure 10.19 montre les variantes anatomiques. La classification est anatomique selon le lieu de drainage auquel on ajoute une classification physiologique selon le caractère bloqué ou non, s'il existe un obstacle à l'écoulement des veines pulmonaires soit sur la veine de drainage, soit au niveau de la communication interatriale qui est obligatoire [68-71].

- Dans les formes supracardiaques (environ 45 % des cas), la veine de drainage se jette dans le territoire de la veine cave supérieure. Le collecteur des veines pulmonaires peut généralement être mis en évidence en arrière de l'oreillette gauche et il se draine *via* une veine verticale ascendante dans le tronc veineux innominé. Mais il existe des variantes où le drainage se fait directement vers la veine cave supérieure ou le système azygos.
- Dans les formes intracardiaques (15 % des cas), le collecteur des veines pulmonaires s'abouche soit dans le sinus coronaire qui est donc dilaté, soit plus rarement directement dans l'oreillette droite. Ce sinus coronaire se draine normalement dans l'oreillette droite.
- Les formes infracardiaques (15 à 25 % des cas) aboutissent à un drainage de la confluence des veines pulmonaires à travers le diaphragme (en avant de l'œsophage) pour se drainer le plus souvent dans le système porte (qui crée une obstruction). Mais d'autres drainages sont possibles dans le *ductus venosus*, les veines hépatiques ou la veine cave inférieure. C'est dans ces formes que l'on retrouve le plus souvent une obstruction au drainage veineux pulmonaire.
- Les formes mixtes sont les plus rares (7 à 10 % des cas) avec des associations complexes des différents types de drainage décrits ci-dessous.

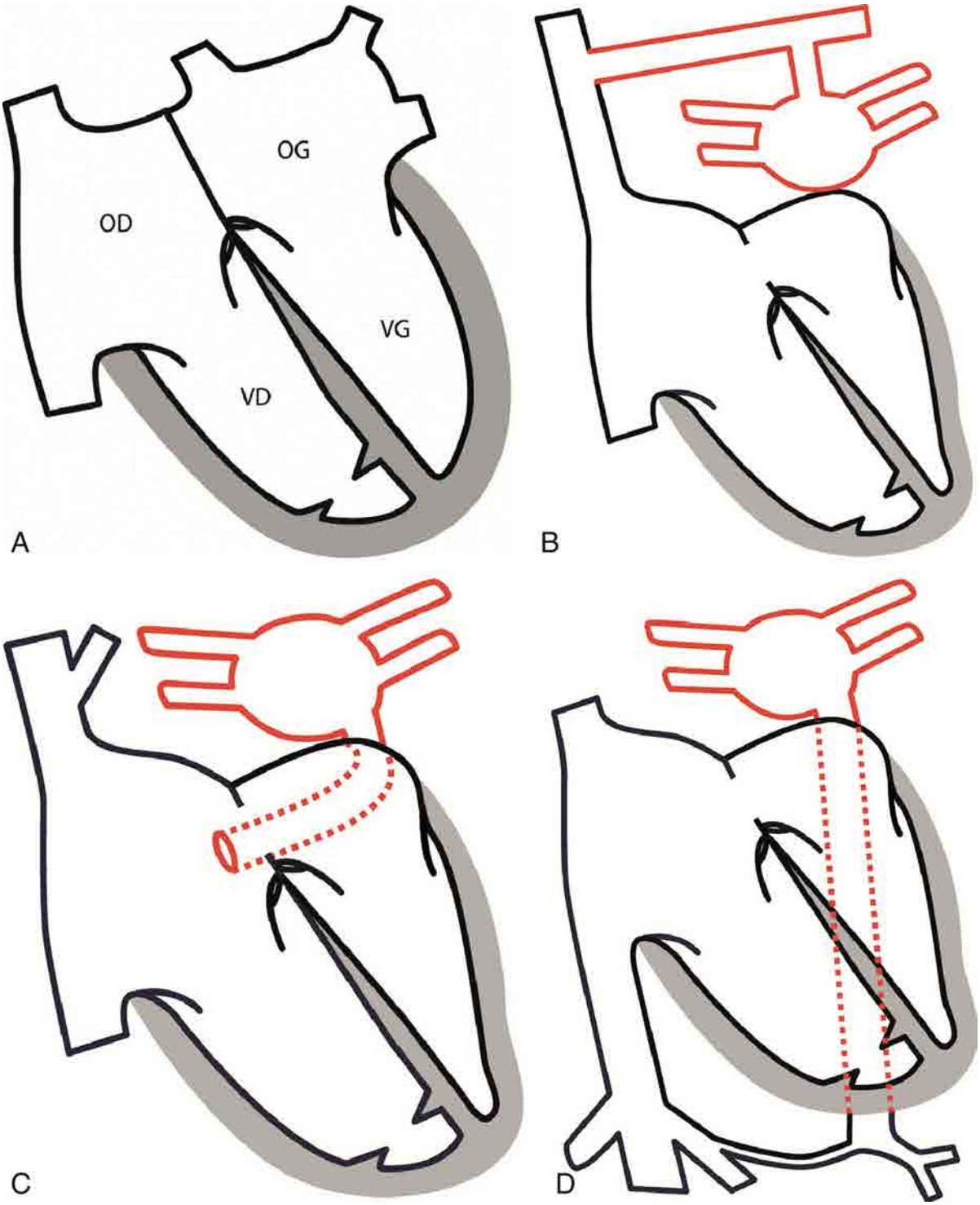


FIG. 10.19 **Classification anatomique des retours veineux pulmonaires anormaux totaux.**
A. Cœur normal. B. Supracardiaque. C. Intracardiaque. D. Infracardiaque. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Le diagnostic anténatal de ces anomalies est possible [68] même s'il reste difficile en fonction des différentes variantes anatomiques. Le diagnostic postnatal est en général établi complètement en échocardiographie sans indication formelle à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque ou d'une imagerie de type IRM ou scanner. En cas de doute, c'est un angioscanner qui est le plus souvent réalisé.

- Dans les formes non bloquées, la présentation est celle d'une cyanose réfractaire orientant vers une cardiopathie cyanogène. En l'absence de drainage veineux pulmonaire vers l'oreillette gauche, la précharge des cavités gauches est assurée par un shunt interatrial droite – gauche obligatoire. Les retours veineux pulmonaire et systémique se mélangent dans l'oreillette droite. La saturation artérielle en oxygène est identique dans l'artère pulmonaire et l'aorte. En général, la tolérance est plutôt bonne dans les premières semaines de vie et la prise en charge est chirurgicale. En l'absence de cure chirurgicale, l'évolution se fait le plus souvent vers une hypertension artérielle pulmonaire.
- Mais ce sont les formes avec obstruction au drainage veineux pulmonaire (retour veineux pulmonaire anormal total bloqué) où la situation clinique est la plus sévère. Le retour veineux pulmonaire anormal total est bloqué dans 85 % des formes infracardiaques, 50 % en supracardiaque et rare en intracardiaque Dans ces formes bloquées, le tableau clinique est sévère avec une détresse respiratoire qui apparaît habituellement dans les 12 premières heures de vie. Il s'agit d'une urgence néonatale avec cyanose, détresse respiratoire et surcharge vasculaire pulmonaire. Le diagnostic échographique doit être rapide et complet pour une prise en charge chirurgicale précoce.

Dans le cas des retours veineux pulmonaires anormaux totaux bloqués, la cure complète doit être réalisée en urgence. Les techniques chirurgicales dépendent de l'anatomie. Dans les formes intracardiaques (du sinus coronaire), le foramen ovale est réséqué et le toit du sinus coronaire est largement ouvert dans l'oreillette gauche. Dans les formes extracardiaques, la technique a pour objet d'anastomoser le collecteur à l'oreillette gauche et de fermer la communication interatriale.

Un des risques principaux de cette chirurgie est l'évolution précoce ou tardive vers la sténose de l'anastomose ou des veines pulmonaires. La recherche de cette complication grave constitue un des éléments essentiels du suivi postopératoire.

Retour veineux pulmonaire anormal partiel

Il existe de nombreuses variantes de retour veineux pulmonaire anormal partiel [66, 67, 72]. Elles conduisent à un shunt gauche – droite obligatoire. Un retour veineux pulmonaire anormal partiel est systématiquement associé à une communication interatriale *sinus venosus* et peut être associé aux autres formes de communication interatriale. L'importance du shunt dépend de la taille et surtout du territoire veineux pulmonaire considéré. À long terme, ce shunt gauche – droite est parfois associée à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire.

La forme la plus fréquente de retour veineux pulmonaire anormal partiel correspond à un **retour veineux pulmonaire partiel d'une partie du poumon droit** (généralement le lobe supérieur et/ou moyen) dans la veine cave supérieure. Cette malformation est alors souvent associée à une communication interatriale haute nommée *sinus venosus* supérieur (fig. 10.20). Le diagnostic d'un *sinus venosus* peut être réalisé en échocardiographie mais il est souvent difficile d'évaluer de façon complète le drainage du poumon droit. En général, le cathétérisme cardiaque n'est pas nécessaire et le diagnostic peut être précisé par angioscanner afin de mieux évaluer les rapports anatomiques en vue d'une prise en charge chirurgicale. L'IRM, selon l'âge de l'enfant, peut avoir une qualité satisfaisante. Ce dernier examen permet aussi l'évaluation de l'importance du shunt.

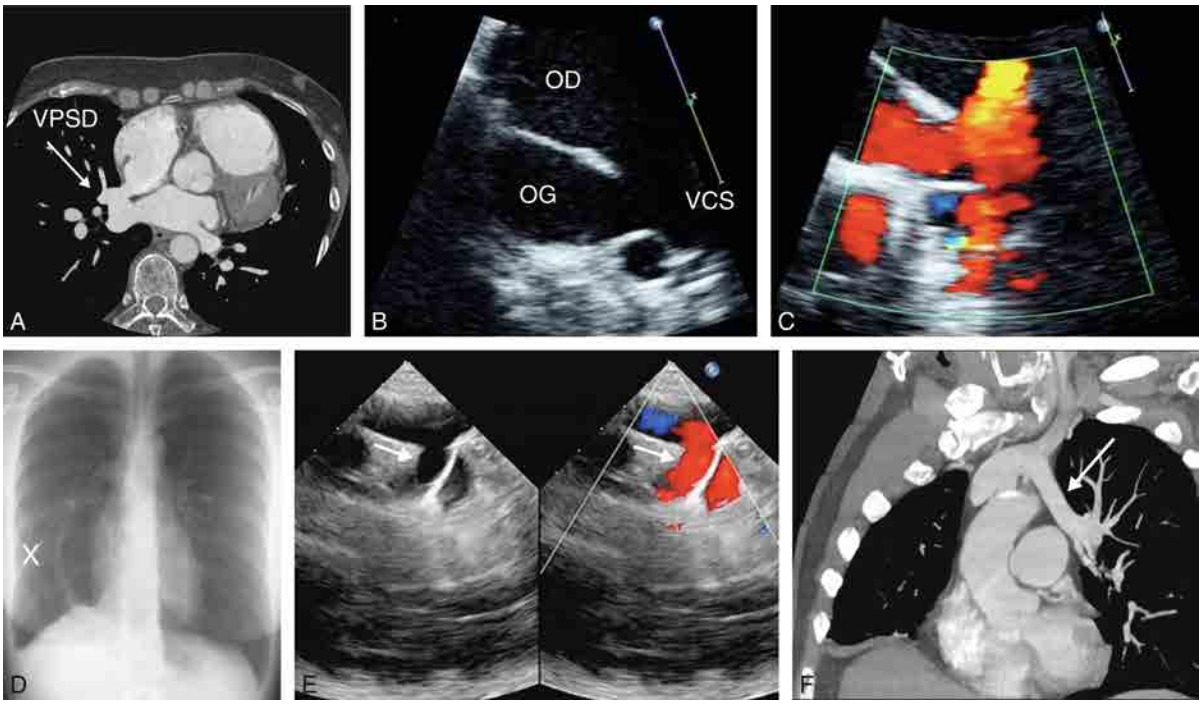


FIG. 10.20 **Imagerie des retours veineux pulmonaires anormaux partiels.**
Sinus venosus : scanner (A) et échocardiographie (B, C). Cimeterre : radiographie (D). Retour veineux pulmonaire anormal partiel d'une veine pulmonaire supérieure gauche au tronc veineux innominé : échocardiographie (E) et scanner (F) (flèches). OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VCS : veine cave supérieure ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; X : veine de drainage anormale.

Cette cardiopathie, avec un important shunt gauche – droite, doit aboutir à une correction chirurgicale [72]. L'intervention consiste à rediriger, par un patch, le flux des veines pulmonaires vers l'oreillette gauche au travers de la communication interatriale. La tunnellisation doit être suffisamment large pour éviter la sténose des veines pulmonaires avec un risque d'évolution vers l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est parfois nécessaire d'agrandir ou de déplacer la veine cave supérieure afin d'éviter le risque de sténose de la jonction veine cave supérieure – oreillette droite.

Le **syndrome du cimeterre** [73] est une forme particulière de retour veineux pulmonaire anormal partiel dans lequel les veines pulmonaires droites se drainent dans un collecteur vertical ayant une direction descendante vers la veine cave inférieure (fig. 10.20B). Cette anomalie du retour veineux du poumon droit est fréquemment associée à des anomalies du poumon droit, à type d'hypoplasie pulmonaire, de séquestre pulmonaire, etc. Le cliché du thorax est particulier, montrant une dextrocardie, les anomalies du parenchyme pulmonaire et la veine pulmonaire droite descendante. La présentation clinique dépend à la fois du shunt gauche – droite et de la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Il existe un risque particulier d'évolution vers l'hypertension artérielle pulmonaire. L'imagerie cardiaque, en particulier le scanner, permet une étude complète de l'anomalie mais un cathétérisme cardiaque est généralement justifié pour faire une évaluation hémodynamique, rechercher et emboliser de fréquents séquestres. La correction chirurgicale délicate doit être adaptée aux caractéristiques de la forme anatomique.

La présence d'une **veine pulmonaire supérieure gauche se drainant dans le tronc veineux innominé** (*cf.* fig. 10.20) est relativement fréquente et est assez facile à mettre en œuvre en échocardiographie. En incidence suprasternale, on visualise bien le flux de cette veine anormale qui se draine dans le tronc veineux innominé et peut expliquer une surcharge volumétrique des cavités droites en raison du shunt gauche – droite.

Autres formes [66, 67]

Un défaut de résorption des tissus au moment de l'incorporation du confluent des veines pulmonaires à la partie postérieure de l'oreillette gauche aboutit à un **cœur triatrial**. Cette cardiopathie est caractérisée par une membrane dans l'oreillette gauche séparant celle-ci en deux chambres : l'une postérieure, qui reçoit les veines pulmonaires, et l'autre antérieure, en arrière de la valve mitrale. La présentation clinique est très variable et dépend de la surface de l'orifice fonctionnel. Si l'orifice fonctionnel est de faible taille, le tableau est celui d'une surcharge vasculaire pulmonaire avec hypertension pulmonaire post-capillaire par obstacle

au drainage des veines pulmonaires. En général, l'échocardiographie suffit au diagnostic et la technique opératoire consiste à réséquer cette membrane résiduelle en fermant le shunt interatrial.

Canal atrioventriculaire

Hélène Ansquer, Jean-Guillaume Delpey, Violaine Laparra, Margaux Pontailler

Le canal atrioventriculaire est défini sur le plan anatomique par une anomalie de la jonction atrioventriculaire. Il associe une atteinte de la partie basse du septum interatrial (septum vestibulaire), de la partie basse du septum interventriculaire (septum d'admission) et des valves atrioventriculaires. La jonction atrioventriculaire est constituée d'un anneau et d'une valve atrioventriculaire unique.

L'association canal atrioventriculaire – syndrome génétique est courante, en particulier avec la trisomie 21. Le diagnostic anténatal du canal atrioventriculaire doit orienter vers des recherches génétiques.

La physiologie du canal atrioventriculaire est complexe, associant celles de la communication interventriculaire, de la communication interatriale, et des fuites valvulaires des valves atrioventriculaires entraînant une symptomatologie assez précoce.

Embryologie

La jonction atrioventriculaire s'organise autour des bourgeons embryonnaires au stade de canal atrioventriculaire embryologique. L'origine de cette cardiopathie comprenant une anomalie de la septation atrioventriculaire et la formation d'une valve atrioventriculaire unique est multiple, associant une anomalie de la croissance de l'épine dorsale, une anomalie des bourgeons endocardiques avec défaut de muscularisation au niveau de la jonction atrioventriculaire, et un défaut d'alignement des septa interatrial et interventriculaire [74].

Anatomie

Les anomalies embryologiques associées aux conditions hémodynamiques fœtales aboutissent à de multiples formes anatomiques, avec un certain nombre de constantes dans l'anatomie du canal atrioventriculaire :

- la jonction atrioventriculaire est unique ;
- la valve atrioventriculaire possède 5 feuillets, la forme minimale étant une *cleft* (fente) sur la valve atrioventriculaire gauche ;
- un défaut du septum d'admission avec aspect de *scooped out* induit une position plus haute de la valve aortique, donnant un aspect plus long de la voie d'éjection.

Les principales formes anatomiques viennent des variations de défects des septa et du défaut de fusion avec les hémivalves atrioventriculaires

On peut décrire ainsi :

- **le canal atrioventriculaire complet** qui comprend une communication interatriale de type *ostium primum*, une communication interventriculaire d'admission et une valve atrioventriculaire unique. Le canal atrioventriculaire complet est décrit en trois formes anatomiques de la valve atrioventriculaire selon la classification de Rastelli qui est la plus utilisée :
  - type A : hémivalve antérieure divisée en deux feuillets avec des attaches sur la crête septale (le plus fréquent),
  - type B : hémivalve antérieure partiellement divisée avec des attaches sur un muscle papillaire du ventricule droit (le plus rare),
  - type C : hémivalve antérieure non divisée et sans attache sur la crête septale ;
- **le canal atrioventriculaire partiel** qui comprend une communication interatriale de type *ostium primum* et une *cleft* de la valve atrioventriculaire, sans communication interventriculaire d'admission ;

- **le canal atrioventriculaire intermédiaire.** Il existe des défauts partiels de fusion aux différents étages. La communication interatriale *ostium primum* peut être absente, la fusion partielle des hémivalves avec le septum interventriculaire peut laisser apparaître de petites communications interventriculaires. Il peut se résumer à une *cleft* mitrale isolée.

Le développement des cavités ventriculaires peut être asymétrique, par une restriction de l'entrée d'un des deux ventricules caractérisant les formes de canal atrioventriculaire déséquilibré.

Canal atrioventriculaire et génétique

Le canal atrioventriculaire s'associe fortement à différents syndromes. Dans 45 % des cas, il s'intègre à la trisomie 21, dans 30 % des cas à d'autres syndromes et dans 22 % des cas, il est isolé [75].

Trisomie 21

Près de 20 % des patients porteurs de trisomie 21 ont un canal atrioventriculaire plus ou moins complet, le plus souvent équilibré. La prévalence des malformations cardiaques associées est moindre. Le pronostic chirurgical est meilleur que celui du canal atrioventriculaire isolé [76].

RASopathies [77]

La mutation la plus fréquente intéresse le gène *PTPN11*. Le spectre des RASopathies intègre en premier lieu le syndrome de Noonan, mais aussi le syndrome LEOPARD, le syndrome de Costello ou le syndrome cardio-facio-cutané. Le canal atrioventriculaire est la 3^{e} forme d'atteinte cardiaque de ces syndromes. Il s'agit alors fréquemment d'un canal atrioventriculaire partiel s'associant volontiers à des obstructions de la voie gauche.

Hétérotaxies

Le canal atrioventriculaire est fréquent dans les hétérotaxies, s'associant à des anomalies étagées et complexes des pôles veineux et/ou artériel. Il s'agit de mutations des gènes codant pour la latéralité, avec également des anomalies d'organes aux étages thoracique et abdominal.

Délétions du bras court du chromosome 8 (gène *GATA4*) et du chromosome 3 (CREDL1) [78]

Ce sont des anomalies chromosomiques fortement associées au canal atrioventriculaire. Ces mutations sont proches des gènes de la latéralisation que l'on décrit dans les hétérotaxies, on peut donc retrouver dans ces syndromes des anomalies des pôles veineux et artériel.

Autres syndromes

Le canal atrioventriculaire est également associé aux syndromes CHARGE, d'Ellis-van Creveld et de Smith-Lemli-Opitz, et à l'association VACTERL.

Physiologie

La taille et les extensions des défauts septaux conditionnent le retentissement hémodynamique et donc le moment de la chirurgie [79]. Un déséquilibre des ventricules fait craindre que l'un ne puisse pas assurer le débit après septation chirurgicale. Les shunts interventriculaires et interatriaux sont facultatifs.

La physiologie du canal atrioventriculaire partiel est en général celle d'une communication interatriale isolée. Si la communication interatriale est petite, le shunt n'est pas significatif. Si la communication interatriale est large, ce qui est habituellement le cas, on constate un shunt gauche – droite responsable d'une dilatation des voies droites, et un hyperdébit pulmonaire habituellement peu symptomatique. Ce shunt peut être majoré par la fuite de la valve atrioventriculaire gauche.

La communication interventriculaire peut être absente ou restrictive, mais si le shunt gauche – droite interventriculaire est significatif, la symptomatologie de type communication interventriculaire large sera au premier plan.

Les shunts ventricule gauche – oreillette droite et ventricule droit – oreillette gauche entraînent une dilatation du massif atrial et une élévation des pressions pulmonaires.

Les régurgitations ventricule gauche – oreillette gauche et ventricule droit – oreillette droite aggravent l'hyperdébit pulmonaire et l'hypertension pulmonaire.

Tous ces éléments génèrent l'hyperdébit et l'hypertension pulmonaire classiques dans les premiers mois, entraînant des sueurs, une asthénie, des difficultés respiratoires avec des infections fréquentes, des difficultés alimentaires avec une altération parfois sévère de la croissance.

Quand le canal atrioventriculaire n'a pas été diagnostiqué en anténatal, ces éléments permettent le diagnostic de la cardiopathie en général dès les premiers jours de vie : souffle, hypertension artérielle pulmonaire avec cyanose, cardiomégalie radiologique et, à l'électrocardiogramme, signes caractéristiques avec axe « au plafond », surcharge ventriculaire droite, hypertrophie atriale droite électrique, bloc de branche droite complet ou incomplet, bloc atrioventriculaire [80].

À la naissance, ces enfants vont bien. La diminution naturelle des résistances vasculaires pulmonaires entraîne une majoration des shunts gauche – droite et des symptômes.

Échographie

Elle permet de confirmer le diagnostic de canal atrioventriculaire, d'en préciser la forme et d'en faire l'analyse fonctionnelle, et de dépister d'autres anomalies cardiaques.

Diagnostic positif

Il se fait d'abord en coupe 4 cavités, qui permet, en diastole, de constater l'absence de jonction atrioventriculaire et la présence d'un anneau unique. Elle permet également de bien voir la communication interventriculaire d'admission et la communication interatriale *ostium primum*.

En coupe grand axe, l'aspect *unwedged* de l'aorte et le rapport entre l'hémivalve antérieure et la structure septale détermine l'étroitesse de la voie sous-aortique (aspect en « col-de-cygne »). L'aspect *scooped out* de la valve atrioventriculaire est caractéristique.

En coupe petite axe, l'orientation des axes des piliers est un signe évocateur (fig. 10.21). Cet axe est plutôt oblique dans le cœur normal alors qu'il est antéropostérieur dans le canal atrioventriculaire.

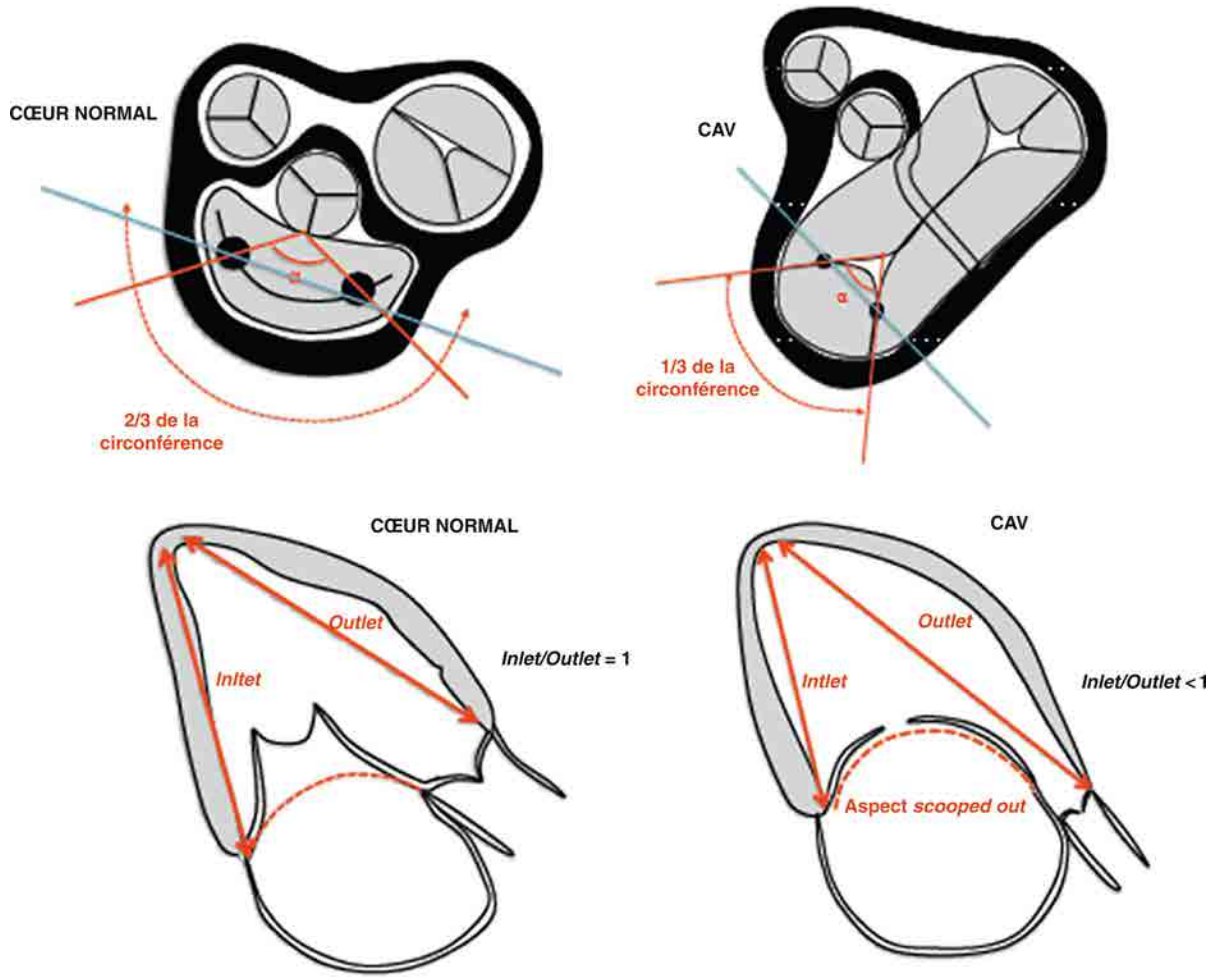


FIG. 10.21 **Canal atrioventriculaire (CAV).**

La coupe sous-costale permet d'obtenir une image dite « face à face », d'analyser la valve atrioventriculaire et de préciser la direction de la *cleft*.

L'analyse des shunts permet de préciser le type de canal atrioventriculaire : partiel, intermédiaire ou complet.

Analyse fonctionnelle

L'analyse hémodynamique permet de prédire le délai d'apparition d'un hyperdébit pulmonaire, selon différents critères :

- le rapport Qp/Qs ;
- l'estimation de l'importance des shunts interatriaux, interventriculaires et ventricule gauche – oreillette droite ou ventricule droit – oreillette gauche ;
- l'importance des fuites sur les valves atrioventriculaires et la présence ou non d'une restriction valvulaire ;
- la présence éventuelle d'un obstacle hémodynamique dans la voie sous-aortique ;
- l'estimation des pressions et résistances pulmonaires.

Analyse préopératoire

Certains éléments sont importants pour anticiper la prise en charge chirurgicale :

- description des septa interventriculaire et interatrial en précisant leur alignement ;
- description de la valve atrioventriculaire en précisant :

– la répartition des trois composants de la valve atrioventriculaire gauche. Une petite valve murale ou une fente excentrée sont des éléments plutôt péjoratifs pour la qualité de la réparation. La taille de la valve murale est estimée visuellement en coupe sous-costale, et de façon indirecte par l'appréciation de la position des piliers (*cf.* fig. 10.21),
– la répartition droite – gauche de la valve atrioventriculaire en coupe sous-costale,
– l'importance des fuites et leur mécanisme. La présence d'un double orifice doit être recherchée,
– l'alignement orifice/ventricule ;

- anomalies de l'appareil sous-valvulaire, longueur des cordages et nombre de piliers ;
- présence d'attaches obstruant la voie sous-aortique ou s'insérant dans l'autre ventricule ;
- présence d'un déséquilibre ventriculaire ;
- présence d'autres anomalies cardiaques : anomalies gauches étagées, tétralogie de Fallot, hétérotaxie, etc.

Surveillance postopératoire

L'échographie postopératoire précise :

- la fonction ventriculaire ;
- les fuites résiduelles des valves atrioventriculaires gauche et droite ;
- la présence d'une restriction des valves atrioventriculaires gauche et droite ;
- l'absence d'obstacle hémodynamique dans la voie sous-aortique ;
- les pressions pulmonaires ;
- les shunts résiduels.

Prise en charge chirurgicale

Délai de chirurgie

Sauf en cas d'oreillette unique responsable d'un important shunt à l'étage atrial, les formes partielles de canal atrioventriculaire se comportent comme des communications interatriales et sont opérées dans la petite enfance.

Les canaux atrioventriculaires complets sont généralement réparés entre 3 et 6 mois, à un poids supérieur à 5 kg, selon l'importance des shunts et de l'hyperdébit pulmonaire.

Chirurgie [81]

Palliation

En cas d'hyperdébit pulmonaire malgré le traitement médical et lorsque l'enfant n'a pas atteint un poids suffisant, un cerclage de l'artère pulmonaire peut être proposé (en l'absence de régurgitation de la valve atrioventriculaire gauche) afin de protéger les poumons et retarder l'âge de la cure complète. Les berges des valves atrioventriculaires étant minces et fragiles initialement, une réparation en période néonatale serait déraisonnable.

Réparation

Les deux principes de la réparation des canaux atrioventriculaires sont la fermeture des shunts et la réparation des valves atrioventriculaires (fig. 10.22).

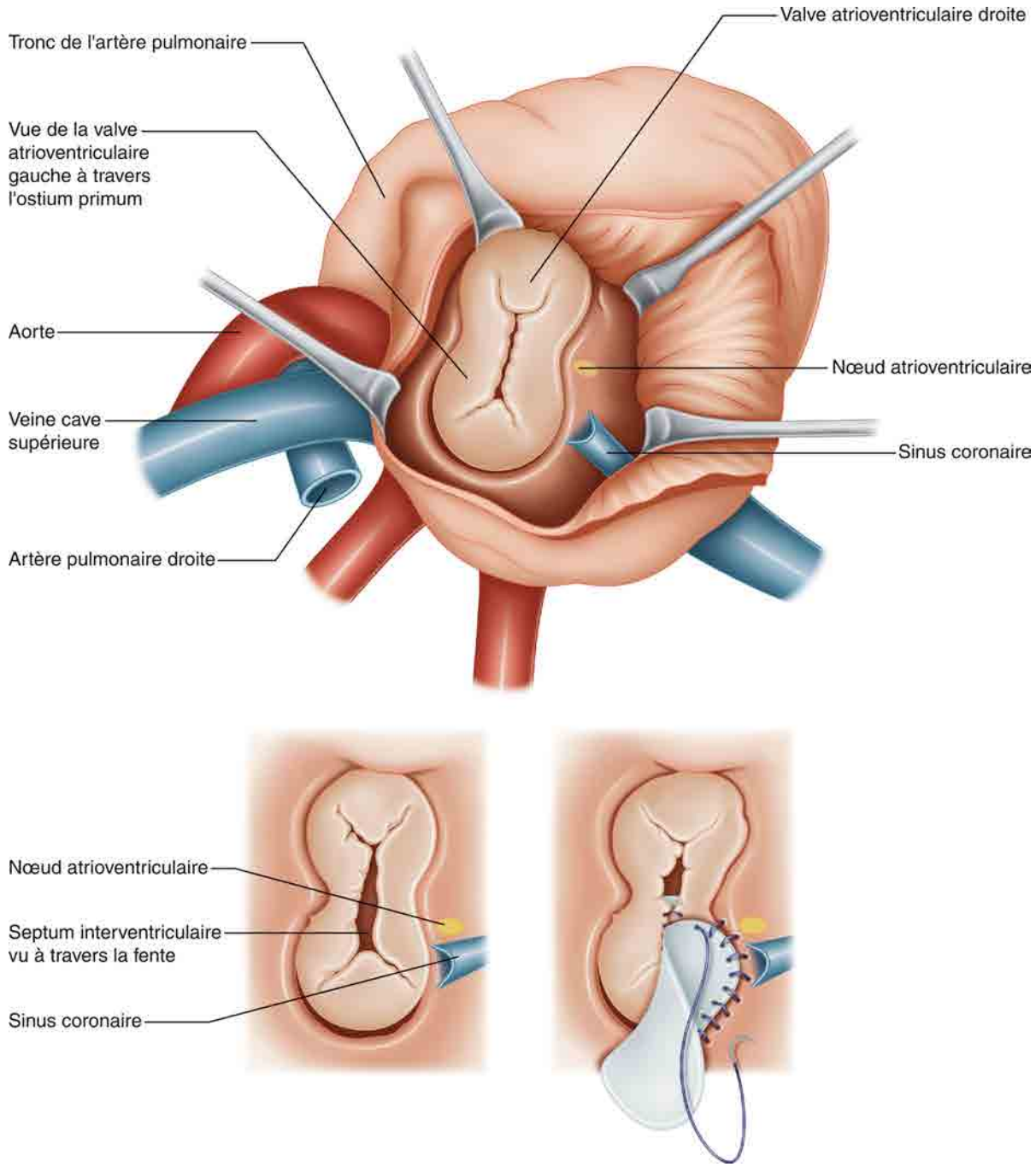


FIG. 10.22 **Fermeture des shunts et réparation des valves.** Dessins : Eléonore Lamoglia.

La réparation s'effectue dans l'ordre suivant : fermeture de la communication interventriculaire, réparation de la valve atrioventriculaire gauche, fermeture de la communication interatriale *ostium primum*, réparation de la valve atrioventriculaire droite.

L'intervention est réalisée par sternotomie médiane (rarement par thoracotomie droite pour les CAV partiels d'anatomie favorable) sous circulation extracorporelle (CEC). La voie d'abord est une atriotomie droite permettant d'accéder à la fois aux valves atrioventriculaires, à la communication interventriculaire et à la communication interatriale *ostium primum*.

La fermeture de la communication interventriculaire s'effectue à l'aide d'un patch péricardique ou en Gore-Tex™ en forme de demi-lune inséré sur le bord droit du septum interventriculaire afin d'éviter de léser les voies de conduction. La communication interventriculaire peut être fermée de façon directe dans les formes intermédiaires.

Les feuillets valvulaires gauches antérieur et postérieur sont suturés sur la partie haute horizontale du patch de communication interventriculaire. Cette étape peut déstabiliser la coaptation des hémivalves, et rendre fuyantes des valves atrioventriculaires continentes en préopératoire. Si possible, la *cleft* de la valve atrioventriculaire gauche est fermée sur sa totalité. Sinon, elle peut n'être fermée que partiellement ou respectée, une fuite résiduelle étant toujours préférée à une sténose. Si un orifice accessoire est présent (valve atrioventriculaire gauche à double orifice), et si celui-ci ne provoque aucun dysfonctionnement, en particulier pas de fuite valvulaire, il doit être respecté. La fermeture de la communication interatriale *ostium primum* s'effectue à l'aide d'un patch de péricarde, le sinus coronaire pouvant être laissé à droite ou à gauche, en fonction de l'appréciation peropératoire du chirurgien et du risque de bloc atrioventriculaire. Enfin, la valve atrioventriculaire droite est analysée et des points de commissuroplastie peuvent être ajoutés en cas de régurgitation. L'échographie transœsophagienne après sevrage de la CEC est primordiale afin de vérifier l'absence de shunt résiduel et d'analyser la réparation des valves atrioventriculaires pour évaluer la nécessité d'une nouvelle plastie.

Évolution

La mortalité globale est de 3 %, les facteurs de risque étant la présence de ventricules déséquilibrés, une chirurgie préalable à la réparation (cure de coarctation synonyme de petit ventricule gauche, cerclage de l'artère pulmonaire) et la nécessité de réintervention sur la valve atrioventriculaire gauche [82].

Même après réparation, les patients avec canal atrioventriculaire nécessitent une surveillance. À plus ou moins long terme, l'évolution peut être marquée par une fuite résiduelle du composant gauche de la valve atrioventriculaire (10 à 15 % à 25 ans) ou plus rarement une sténose du composant gauche de la valve atrioventriculaire, une sténose sous-aortique (2 à 5 %), ou encore des troubles conductifs et rythmiques (arythmies atriales liées aux cicatrices et/ou à l'importance de la fuite mitrale, bloc atrioventriculaire complet qui peut s'installer bien à distance de la cure complète) [83]. En cas de réintervention (plastie ou remplacement valvulaire), on considère le risque évolutif vers un trouble conductif en anticipant la stimulation épicardique dans le même temps opératoire. Les anomalies associées (cardiaques et extracardiaques) modifient évidemment le pronostic du canal atrioventriculaire.

Persistance du canal artériel

Ali Houeijeh, François Godart

La persistance du canal artériel est une cardiopathie fréquente. Elle est le plus souvent isolée chez l'enfant ou le nourrisson avec une incidence de 7 à 10 % des cardiopathies congénitales avec une prédominance féminine.

Parfois, elle peut aussi être associée à des cardiopathies plus complexes comme des cardiopathies ductodépendantes dans différentes situations cliniques. Ces cardiopathies sont abordées dans les chapitres spécifiques.

C'est la première cardiopathie qui a pu être corrigée par chirurgie, puis la première cardiopathie corrigée par voie percutanée par la mise en place d'un implant en 1967 [84]. Souvent, le canal artériel se ferme à la naissance dans les premières heures de vie, voire dans les premiers jours. On parle de canal artériel persistant quand celui-ci reste perméable au bout de 8 semaines.

Embryologie

Le canal artériel est issu du 6^{e} arc aortique gauche *in utero*. Il est essentiel à la vie fœtale car il permet la précharge et le développement du ventricule droit. La majorité du sang issu du ventricule droit, venant des veines caves et en partie enrichi en oxygène *via* l'artère ombilicale, passe dans le tronc pulmonaire et le canal artériel et vascularise finalement l'aorte descendante. Seule une faible partie du débit cardiaque combiné fœtal passe à travers les artères pulmonaires. Il a été rapporté des cas de fermeture prématurée du canal artériel *in utero* ou induite par la prise chez la mère d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ceci entraîne une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire à la naissance.

Physiopathologie

En période anténatale, le canal artériel assure un shunt droite – gauche et perfuse l'aorte descendante. À la naissance, le plus souvent, le shunt s'inverse et devient gauche – droite de l'aorte vers le tronc de l'artère pulmonaire. Ce shunt est alors modéré du fait des résistances vasculaires pulmonaires toujours élevées. L'augmentation de la pression partielle en oxygène au niveau du canal induit le plus souvent une vasoconstriction entraînant en quelques jours sa fermeture, après contraction des fibres musculaires de la média, hypertrophie pariétale et formation de tissu fibreux et finalement du ligament artériel. À l'inverse, si ce mécanisme de fermeture est défaillant (cas fréquent du prématuré), le canal artériel reste ouvert et le shunt se fait en gauche – droite. L'importance de ce shunt dépend du diamètre du canal et du rapport respectif des résistances vasculaires systémiques et des résistances vasculaires pulmonaires.

Il existe des cas de shunt gauche – droite important avec une surcharge vasculaire pulmonaire significative et hypertension artérielle pulmonaire. Si cette situation persiste, il y a un risque d'hypertension artérielle pulmonaire fixée et de syndrome d'Eisenmenger en particulier chez les enfants avec trisomie 21.

Clinique

Chez le nourrisson avec gros shunt, on observe des signes d'encombrement pulmonaire (polypnée, pneumopathies à répétition, gêne aux tétées), voire une cassure de la courbe de poids et une hypotrophie, le tout associé à des signes d'insuffisance cardiaque. À l'auscultation, on perçoit un souffle continu sous-claviculaire gauche car la pression dans l'aorte est toujours supérieure à celle dans l'artère pulmonaire aussi bien en systole qu'en diastole. Il existe un renforcement télésystolique du souffle. Ce phénomène réalise un vol vasculaire au-delà de l'isthme, avec pour conséquence un élargissement de la différentielle tensionnelle, des pouls amples et bondissants surtout aux membres inférieurs.

Le shunt gauche – droite entraîne une surcharge vasculaire pulmonaire et une dilatation des cavités gauches. La radiographie montre une cardiomégalie avec une surcharge vasculaire pulmonaire. L'électrocardiogramme montre une hypertrophie du ventricule gauche avec des grandes ondes R en précordiales gauches et des ondes T élevées et de grandes ondes S en précordiales droites. L'échocardiographie confirme le diagnostic. Le canal artériel est bien dégagé en coupe parasternale petit axe, parasternale haute modifiée et en mode suprasternal. En doppler couleur, on enregistre le flux ductal de l'aorte vers le tronc pulmonaire. En mode spectral à haut PRF et surtout en doppler continu, on enregistre un flux continu avec un maximum systolique. Néanmoins, très souvent, le shunt est modéré et relativement bien supporté.

À l'inverse, le shunt peut être minime et dans ce cas découvert de façon fortuite, lors de la réalisation d'une échocardiographie dans le bilan d'un souffle jugé bénin. Il peut même être parfois tout à fait minuscule et persistant avec l'absence de souffle à l'auscultation.

Le cathétérisme avec angiographie n'est plus nécessaire au diagnostic de canal artériel. Actuellement, le cathétérisme est surtout effectué à visée thérapeutique. Parfois, une analyse hémodynamique approfondie est réalisée si la prise en charge est tardive avec élévation des résistances vasculaires pulmonaires. L'aortographie en incidence de profil (fig. 10.23), voire en oblique antérieur droit de 30°, dégage très bien le canal qui est souvent de forme conique avec un rétrécissement sur le versant pulmonaire. La classification angiographique morphologique de Krichenko est la plus usitée et aide au choix du type de prothèse d'occlusion [85].



FIG. 10.23 **Canal artériel en aortographie.**
A, B. Canal artériel conique de type I selon Krichenko, fermé par une prothèse Amplazer ADOI™. C, D. Canal artériel de type D selon Krichenko fermé par une un Plug 4™. E, F. Petit canal artériel fermé par un coil.

Diagnostic différentiel

En cas de souffle continu sous-claviculaire gauche, on peut évoquer « un souffle veineux du cou » qui est une forme de souffle bénin, mais surtout une fistule artérioveineuse pulmonaire ou coronaire ou pariétale, voire une séquestration vasculaire pulmonaire. On a aussi pu incriminer d'autres diagnostics comme une communication interventriculaire associée à une insuffisance aortique, une fenêtre aortopulmonaire, voire un anévrisme des sinus de Valsalva rompu dans les cavités droites, etc.

Complications

Le risque infectieux est une menace pour tout canal artériel à gros shunt. On peut observer une endartérite pariétale pulmonaire, mais surtout une endocardite des valves pulmonaires. En cas de gros shunt avec hypertension artérielle pulmonaire, il existe un risque possible d'évolution vers le syndrome d'Eisenmenger. Un shunt modéré persistant peut aussi induire, avec le temps, une cardiomyopathie gauche dilatée.

Traitement

La fermeture médicamenteuse du canal artériel est controversée. Elle peut être appliquée chez les prématurés avant 32 SA du fait des complications surtout respiratoires et digestives liées au canal artériel persistant. Les effets secondaires des médicaments comme la perforation digestive et l'insuffisance rénale en restreignent l'utilisation pour d'autres équipes. Mais la plupart des études dont l'étude EPIPAGE des centres français de néonatologie ont montré une baisse de la durée d'hospitalisation et des complications en cas de traitement parfois même préventif [86]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les plus efficaces pour réaliser cette fermeture médicamenteuse. L'utilisation de paracétamol semble être une bonne alternative, surtout en cas d'effets secondaires liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [87].

Indications de fermeture du canal artériel

Il est recommandé de fermer le canal artériel dans les conditions suivantes [88] :

- chez les patients symptomatiques sans hypertension artérielle pulmonaire ;
- chez les patients avec dilatation des cavités gauches ;
- en cas de présence d'un souffle continu ;
- chez les patients symptomatiques avec hypertension pulmonaire mais shunt gauche – droite exclusif après évaluation hémodynamique par un centre expert.

La fermeture par cathétérisme interventionnel est la méthode de choix. Le cathétérisme comporte moins de complications par rapport à la chirurgie, avec une durée de séjour moins longue [89]. Plusieurs prothèses sont disponibles actuellement dont la plupart sont en nitinol à mémoire de forme. Les prothèses en forme de champignon avec un disque de rétention et un manchon de taille variable sont bien adaptées aux canaux coniques. Plusieurs prothèses sont disponibles : Amplatz Duct Occluder™ ou ADO™ (Abott, États-Unis), Occlutech Duct Occluder™ (Occlutech International AB, Suède), Lifetech Scientific™ (Shenzhen, Chine), etc. (*cf.* fig. 10.23). Ces canaux sont techniquement les plus faciles à fermer avec un taux de complications et d'embolisation plus faible que les autres types [90]. Pour les autres types, surtout la forme tubulaire, plusieurs prothèses peuvent être utilisées : ADO™ type II, ADO™ II AS, les plugs vasculaires (Amplatzer™, Abott, États-Unis), Micro Plugs™ (Medtronic, États-Unis). Ces prothèses ont l'avantage d'avoir une forme symétrique permettant une fermeture par voie artérielle ou veineuse.

Concernant les canaux dont le diamètre est inférieur à 2 mm, la fermeture est souvent réalisée par les coils détachables (Gianturco™ coil, Cook Cardiology, États-Unis), vu la possibilité de procéder par voie artérielle et la difficulté fréquente à franchir ces petits canaux.

Les recommandations préconisaient d'intervenir chez les enfants avec un poids supérieur à 6 kg et un âge supérieur à 6 mois. Actuellement, il est largement admis que cette procédure peut être réalisée chez les enfants avec un poids supérieur à 3 kg avec un excellent taux de succès et un faible taux de complications [91].

Finalement, la miniaturisation des matériels a permis d'étendre la fermeture percutanée à la population des enfants prématurés avec un taux de complications relativement faible en cours d'évaluation. Plusieurs publications ont rapporté des occlusions chez des enfants pesant moins de 3 kg, voire moins de 1 000 g. Cette procédure est parfois limitée par le risque de protrusion de la prothèse dans l'aorte ou l'artère pulmonaire gauche ainsi que par la complexité de sa récupération en cas d'embolisation [92]. De la même façon, la chirurgie comporte des risques, d'où la nécessité de faire davantage d'études comparatives.

Le traitement chirurgical du canal artériel est réservé pour des cas spécifiques comme les canaux larges chez les prématurés, ou aux cas d'échec de fermeture par cathétérisme. La chirurgie est effectuée traditionnellement par thoracotomie postérieure et elle comporte un risque de complications comme la paralysie récurrentielle, le chylothorax, le pneumothorax, les lésions de l'aorte ou de l'artère pulmonaire gauche, ainsi que la nécessité d'une hospitalisation et réanimation d'une durée plus longue. Afin de diminuer ce risque chirurgical, une technique par mini-thoracotomie antérieure est effectuée dans quelques centres [93].

Fermeture du canal artériel chez les adultes

La fermeture de canal artériel chez les adultes est confrontée à plusieurs défis :

- une anatomie différente qui complique l'accès par l'artère pulmonaire, nécessitant parfois la réalisation d'un circuit artérioveineux ;
- les calcifications, ce rend plus délicate la fermeture chirurgicale, ainsi que la fermeture percutanée. Néanmoins, cette dernière reste l'option de choix chez l'adulte, avec un taux de complications faible, mais avec une procédure plus complexe et plus longue [94].

Fermeture du canal artériel en cas d'hypertension pulmonaire sévère

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire importante avec un shunt gauche – droite, il est nécessaire de réaliser une évaluation hémodynamique complète avec mesure de shunt et des résistances vasculaires pulmonaires [95]. En revanche, en cas de shunt droite – gauche (syndrome d'Eisenmenger), il faut éviter la fermeture du canal artériel, qui est même contre-indiquée ; dans ce cas, il est parfois nécessaire d'agrandir le canal en mettant un stent pour améliorer l'état clinique et hémodynamique du patient [96].

Anomalie des arcs aortiques

Bruno Lefort, Alain Chantepie, Emmanuel Le Bret

Les anomalies des arcs aortiques regroupent des pathologies malformatives rares dont l'incidence est estimée à environ 1/1 000 naissances, mais qui sont responsables de plus des deux tiers des compressions symptomatiques des voies aériennes supérieures. Elles constituent des entités très diverses qu'il faut savoir reconnaître devant des symptômes respiratoires inexpliqués afin de proposer une thérapeutique adéquate, le plus souvent chirurgicale.

Embryologie

Le développement des arcs branchiques débute dès la 2e semaine de gestation et se poursuit pendant les 7 premières semaines. Six paires d'arcs branchiaux primitifs de numérotation craniocaudale connectent les aortes dorsale et ventrale primitives. Tous ces arcs ne sont pas présents au même moment ; ils apparaissent, puis régressent séquentiellement de la partie crâniale vers la partie caudale.

- Les premiers et deuxièmes arcs involuent pour donner respectivement les artères maxillaires et stapédiennes.
- Les troisièmes arcs donnent les carotides communes et une partie des carotides internes. La persistance du 2e ou du 3e arc associée à l'involution du 4e arc serait à l'origine de l'aorte cervicale.
- Le 4e arc est à l'origine des crosses aortiques qui, à un stade précoce, forment l'anneau vasculaire primitif. C'est l'involution partielle de ce « double arc primitif » qui est à l'origine de la crosse aortique. Le 4e arc gauche donne l'arche aortique normale ; l'aorte descendante est habituellement située du même côté que l'arc aortique et correspond à la persistance de l'aorte dorsale primitive ipsilatérale. L'involution du 4e arc gauche laisse persister le 4e arc droit responsable d'une crosse aortique droite.
- La persistance du 5e arc reste débattue et pourrait expliquer les cas exceptionnels d'arche aortique à double lumière et aussi la fenêtre aortopulmonaire.
- La portion ventrale des sixièmes arcs donne la portion distale de l'artère pulmonaire et leur portion dorsale donne le canal artériel.
- Les septièmes arcs donnent une portion des artères subclavières.

L'aorte ventrale forme le tronc artériel commun qui se divise ensuite entre l'aorte ascendante et la portion proximale de l'artère pulmonaire (fig. 10.24).

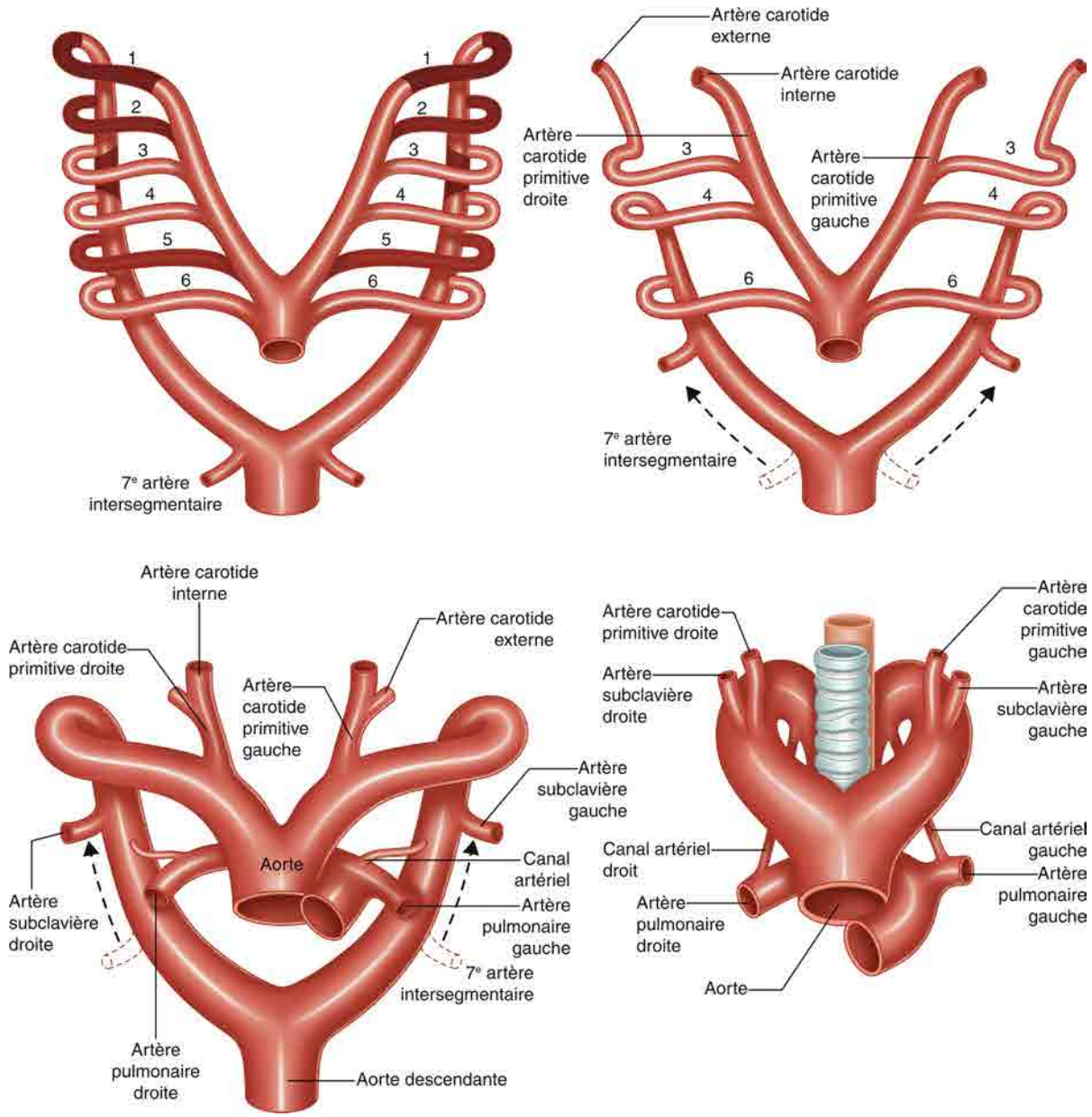


FIG. 10.24 **Arcs aortiques primitifs.** Dessins : Eléonore Lamoglia.

Les anomalies des arcs aortiques sont liées à la persistance, à la régression ou à l'involution anormale des arcs primitifs (fig. 10.25).

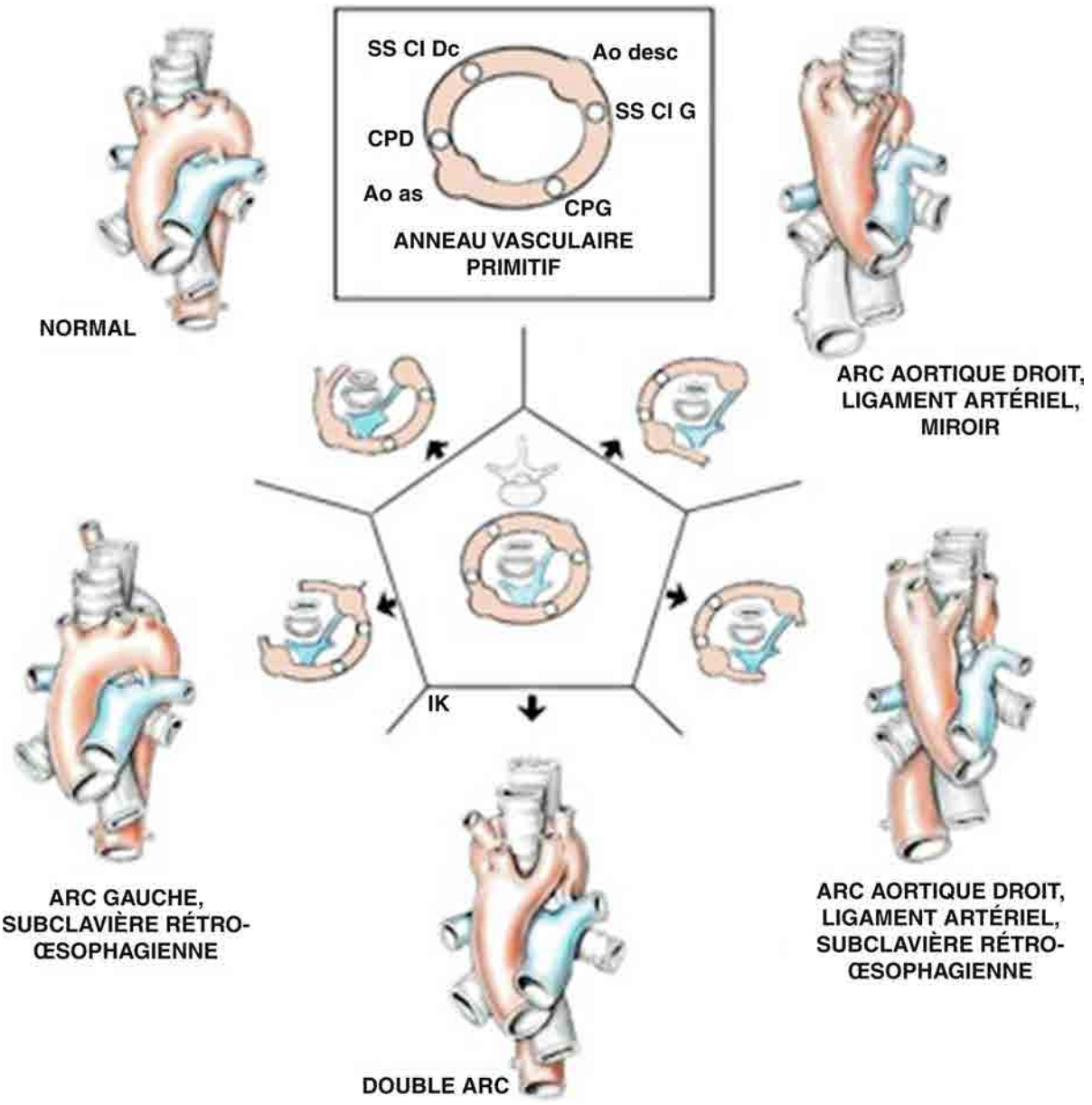


FIG. 10.25 **Anomalies des arcs aortiques primitifs.** Extrait de : Le Bret E, Papadatos S, Folliguet T, Laborde F. EMC Techniques chirurgicales – Thorax. 2002 : 42-767. Copyright © 2002 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Certains gènes sont associés aux anomalies des arcs aortiques. La mutation la plus fréquente est la microdélétion 22q1.1 responsable du syndrome de Di Georges. Cette anomalie génétique est associée à 24 % des cas isolés d'anomalie des arcs aortiques et 67 % des anomalies des arcs aortiques avec anomalies des branches pulmonaires.

Description anatomique

Les anomalies des arcs aortiques sans compression trachéale ou œsophagienne sont souvent de découverte fortuite et comprennent des variantes anatomiques (tronc bicarotidien, naissance directe des artères vertébrales) et plusieurs entités très diverses : l'arc aortique droit, l'aorte cervicale, l'artère subclavière gauche « isolée » et la persistance du 5^{e} arc. Ces anomalies ne créent pas d'anneau vasculaire ni vasculo-ligamentaire complet autour de l'axe trachéo-œsophagien. Comme elles n'entraînent en général aucun symptôme respiratoire, en l'absence de malformation associée, elles ne sont pas détaillées ici.

Les anomalies des arcs aortiques avec possible compression trachéale et/ou œsophagienne comprennent le double arc aortique, l'arc aortique droit avec ligament artériel gauche (anomalie de Neuhauser) avec

ou sans artère subclavière rétro-œsophagienne, l'exceptionnel arc aortique gauche avec ligament artériel droit, l'aorte encerclante, l'artère subclavière droite rétro-œsophagienne (*arteria lusoria*), le tronc artériel brachiocéphalique compressif et l'artère pulmonaire gauche encerclante.

Double arc aortique

La persistance des deux quatrièmes arcs est responsable de la persistance de deux crosses aortiques qui encerclent la trachée et l'œsophage (fig. 10.26). Chaque arc passe au-dessus des bronches souches ipsilatérales et fusionne en une aorte descendante localisée habituellement au bord gauche des vertèbres. La taille des arcs aortiques est souvent asymétrique : le plus souvent, l'arc droit est plus large que l'arc gauche. Une portion de l'arc aortique gauche peut éventuellement être atrétique et il ne persiste alors qu'une bande fibreuse. Les artères carotides et subclavières naissent séparément de chaque arc. Un canal artériel peut être présent sur l'une ou sur les deux branches du double arc, entre l'arc aortique et l'artère pulmonaire correspondante.

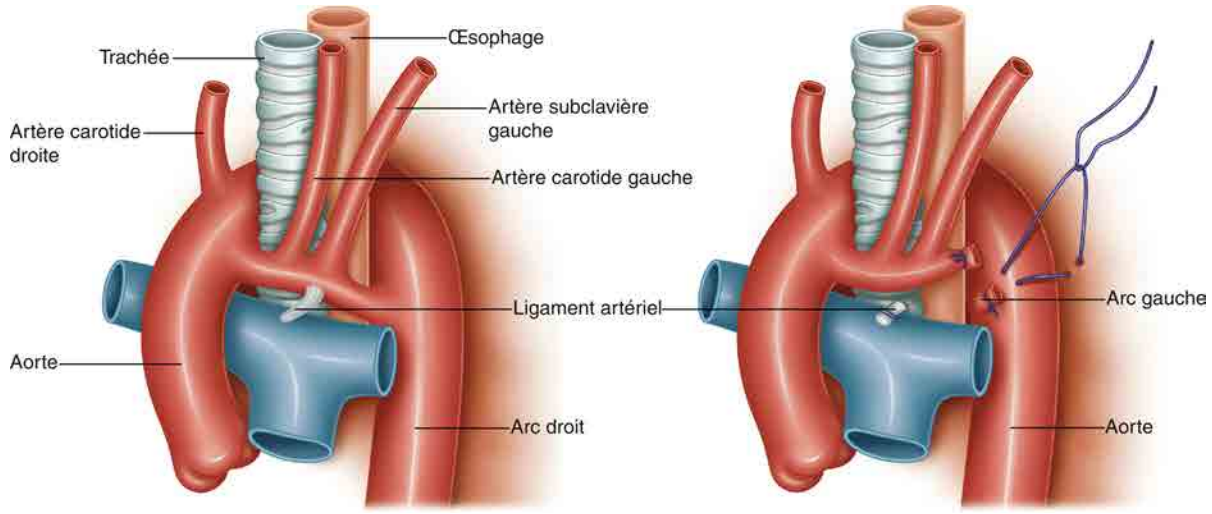


FIG. 10.26 **Double arc aortique complet.** Dessins : Eléonore Lamoglia.

Le double arc aortique complet est généralement isolé, sans autre malformation cardiaque associée. L'anneau vasculaire ainsi constitué entraîne le plus souvent une compression trachéale et œsophagienne, responsable d'une symptomatologie débutant dans la petite enfance, voire dès la naissance. Le traitement chirurgical est réalisé par thoracotomie du côté de l'arc dominé et consiste en une section de l'arc dominé ou du segment atrétique et du ligament artériel (*cf.* fig. 10.26).

Arc aortique droit avec ligament artériel gauche (anomalie de Neuhauser)

Cette anomalie est la plus fréquente des arcs aortiques compressifs (fig. 10.27). Elle est liée à l'involution anormale du 4^{e} arc gauche entre l'artère carotide commune gauche et l'artère subclavière gauche. L'arc aortique est droit. L'artère subclavière gauche peut naître de l'aorte avec l'artère carotide commune gauche, réalisant un tronc brachiocéphalique gauche. Dans la majorité des cas, l'artère subclavière gauche naît de la partie distale de l'arc aortique droit après la naissance de la carotide commune droite et décrit un trajet rétro-œsophagien. Elle naît alors d'un diverticule aortique nommé le diverticule de Kommerell, reliquat de l'arc aortique dorsal gauche. L'association de l'arc aortique droit avec ou sans artère subclavière gauche rétro-œsophagienne et de la persistance d'un ligament artériel gauche crée un anneau vasculaire qui peut comprimer la trachée et l'œsophage (fig. 10.28). Le traitement chirurgical se fait par thoracotomie gauche et consiste en une section du ligament artériel et une résection du diverticule de Kommerell, ce qui permet en général de lever la compression. Lorsque l'artère subclavière gauche naît du diverticule de Kommerell, celle-ci peut être réimplantée dans la carotide gauche (systématique chez les enfants de plus de 2 ans).

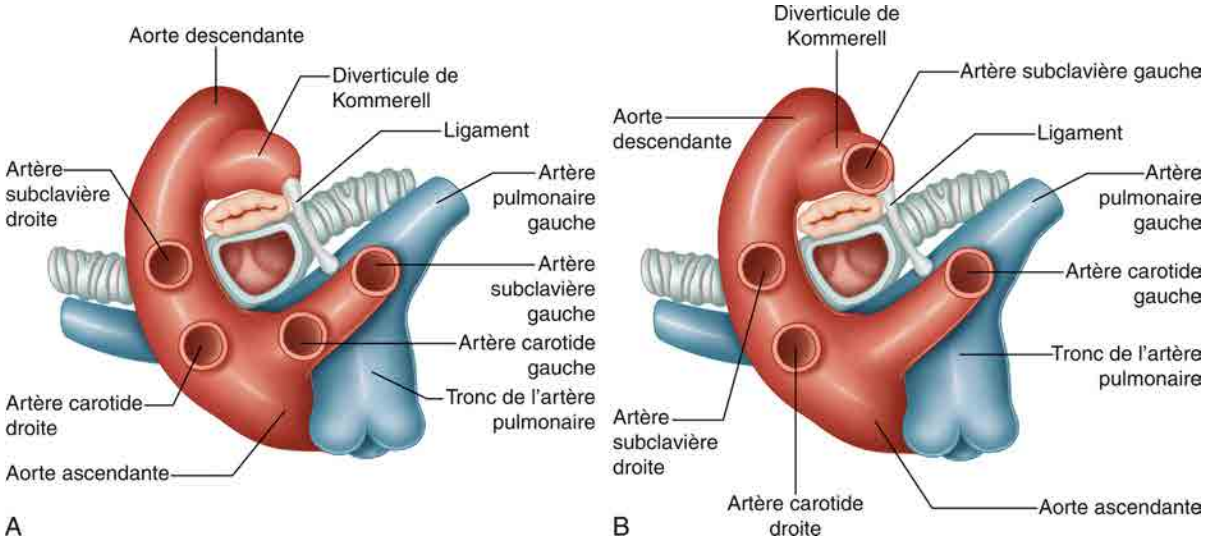


FIG. 10.27 **Arc aortique droit avec ligament artériel gauche (anomalie de Neuhauser).**
A. Crosse aortique droite avec branchement en miroir des troncs supra-aortiques. B. Crosse aortique droite avec artère subclavière gauche rétro-œsophagienne. Dessins : Eléonore Lamoglia.

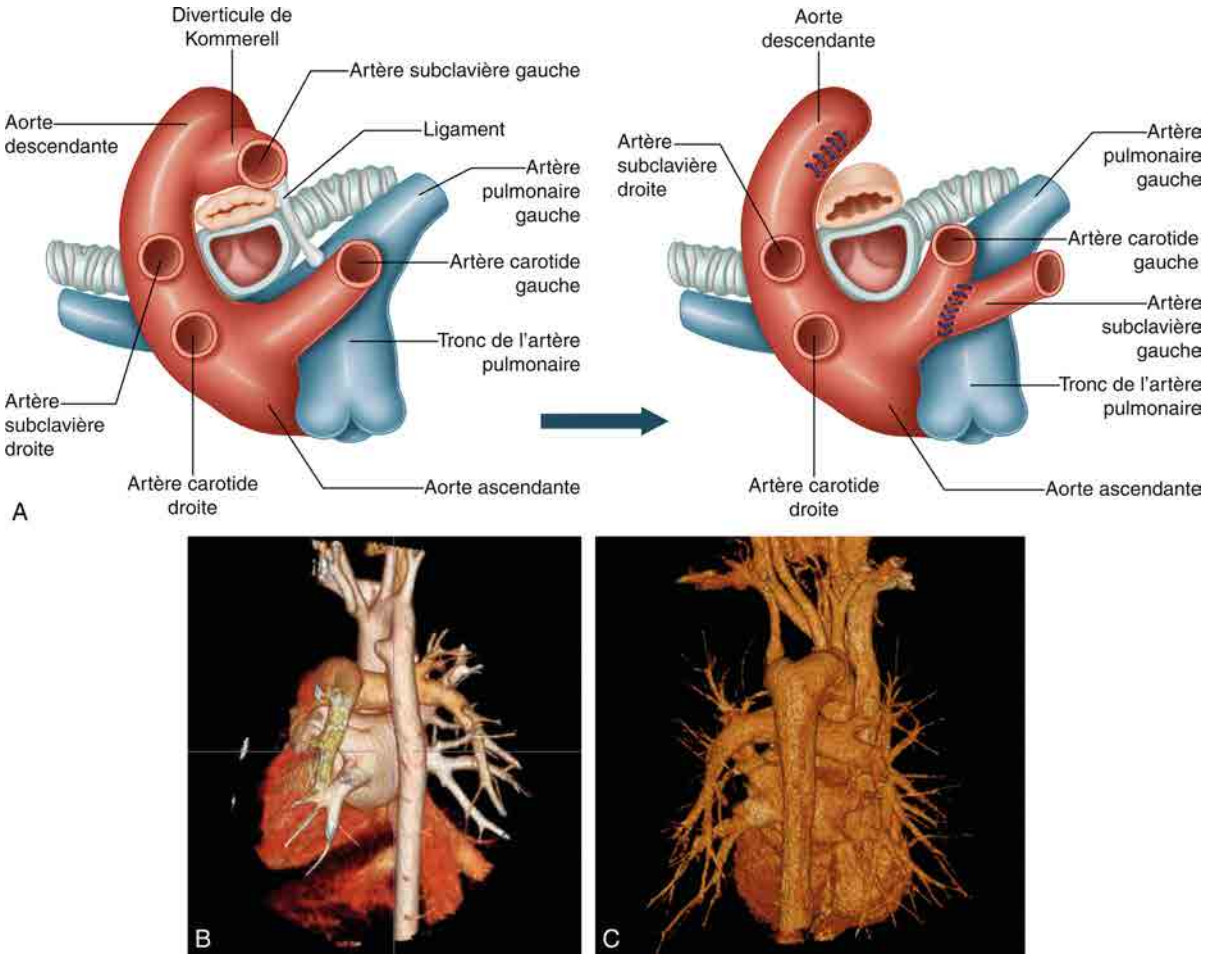


FIG. 10.28 **Arc aortique droit (A-C). Vues postérieures avec diverticule de Kommerell (B, C) et artère suclavière gauche rétro-œsophagienne (C).** Dessins : Eléonore Lamoglia.

L'arc aortique gauche avec ligament artériel droit est une malformation exceptionnelle de l'arche aortique. L'arc, cette fois-ci, est de type gauche, avec une artère subclavière droite rétro-œsophagienne fréquemment associée ; le ligament artériel droit complète l'anneau compressif pour la trachée et/ou l'œsophage.

Crosse aortique encerclante (aorte circonflexe gauche)

Cette pathologie rare résulte de l'association d'un arc aortique gauche avec un segment aortique rétro-œsophagien se continuant avec une aorte descendante située à droite de l'axe vertébral (fig. 10.29). La situation inverse avec arc aortique droit et aorte descendant à gauche existe également. Cette anatomie explique l'encerclement de la trachée et de l'œsophage par l'aorte souvent responsable d'une compression sévère avec trachéomalacie, surtout s'il persiste un canal ou un ligament artériel. Cette anomalie est souvent associée à une communication interventriculaire. En cas de compression trachéale, le traitement chirurgical consiste à sectionner le ligament artériel. Le décroisement de la crosse aortique sous circulation extracorporelle avec arrêt circulatoire et perfusion cérébrale sélective a été proposé en cas de compression sévère et persistante de la trachée.

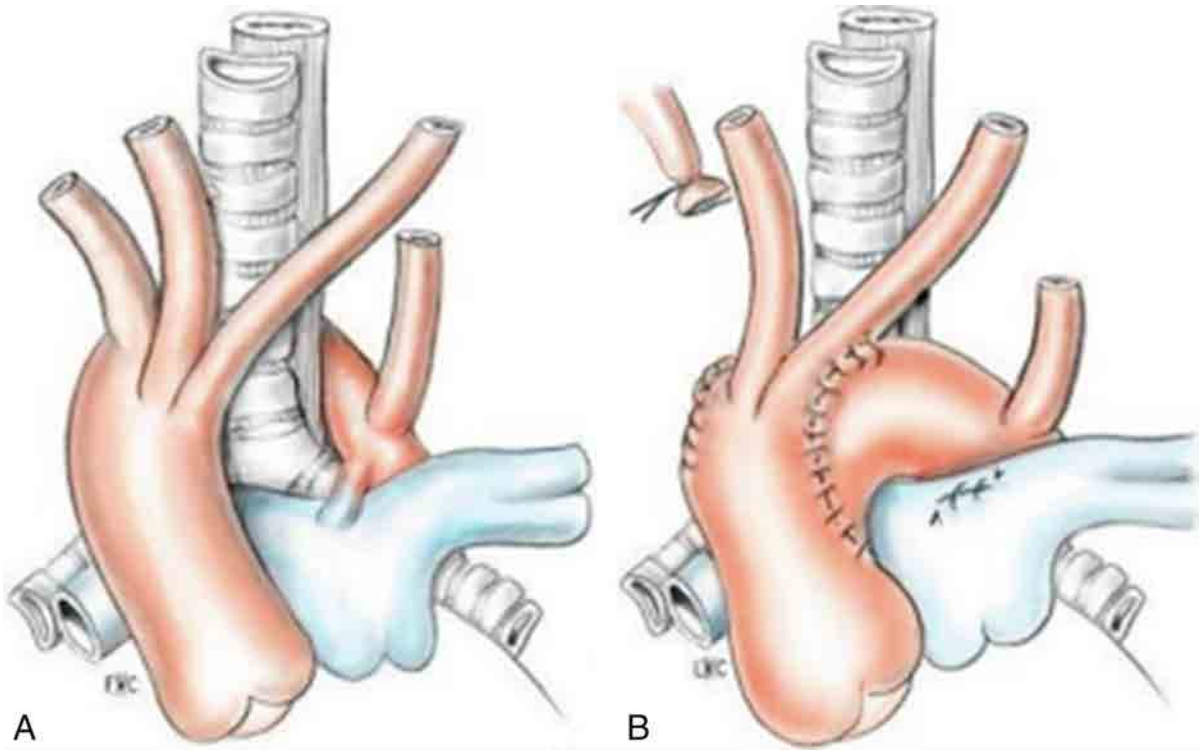


FIG. 10.29 **Crosse aortique encerclante.**
A. Aorte encerclante avec crosse droite, ligament artériel gauche et aorte descendante gauche. B. Aorte décroisée. Extrait de : Le Bret E, Papadatos S, Folliguet T, Laborde F. EMC – Techniques chirurgicales – Thorax. 2002 : 42-767. Copyright © 2002 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Artère subclavière droite rétro-œsophagienne ou *arteria lusoria*

Il s'agit de l'anomalie des arcs aortiques la plus fréquente, isolée ou associée à des malformations cardiaques (communication interventriculaire, canal artériel, coarctation de l'aorte). Le trajet rétro-œsophagien de l'artère subclavière droite ne réalise pas un anneau compressif car le ligament artériel est situé du même côté que l'arc aortique ; ce trajet anormal est en général parfaitement toléré et de découverte fortuite mais dans quelques cas, il peut expliquer la survenue de dysphagie. Le traitement consiste en une section-réimplantation de l'artère subclavière.

Tronc artériel brachiocéphalique compressif

Il s'agit d'une entité dont le rôle pathologique reste controversé. Sur un arc aortique gauche, le tronc artériel brachiocéphalique droit naît trop à gauche de la crosse, juste en amont de la carotide commune gauche et passe en avant de la trachée pour rejoindre l'hémicorps droit (fig. 10.30). En réalité, cette disposition est habituelle chez le nourrisson, alors qu'avec la croissance de l'enfant, elle disparaît progressivement Cette disposition a été rendue responsable de compression trachéale, mais souvent dans des situations où il existait habituellement une trachéomalacie ou une autre cause ORL de gêne respiratoire. L'aortopexie ou la transposition du tronc artériel brachiocéphalique sont les traitements proposés en cas de symptômes sévères, mais l'efficacité de ce geste reste discutée.

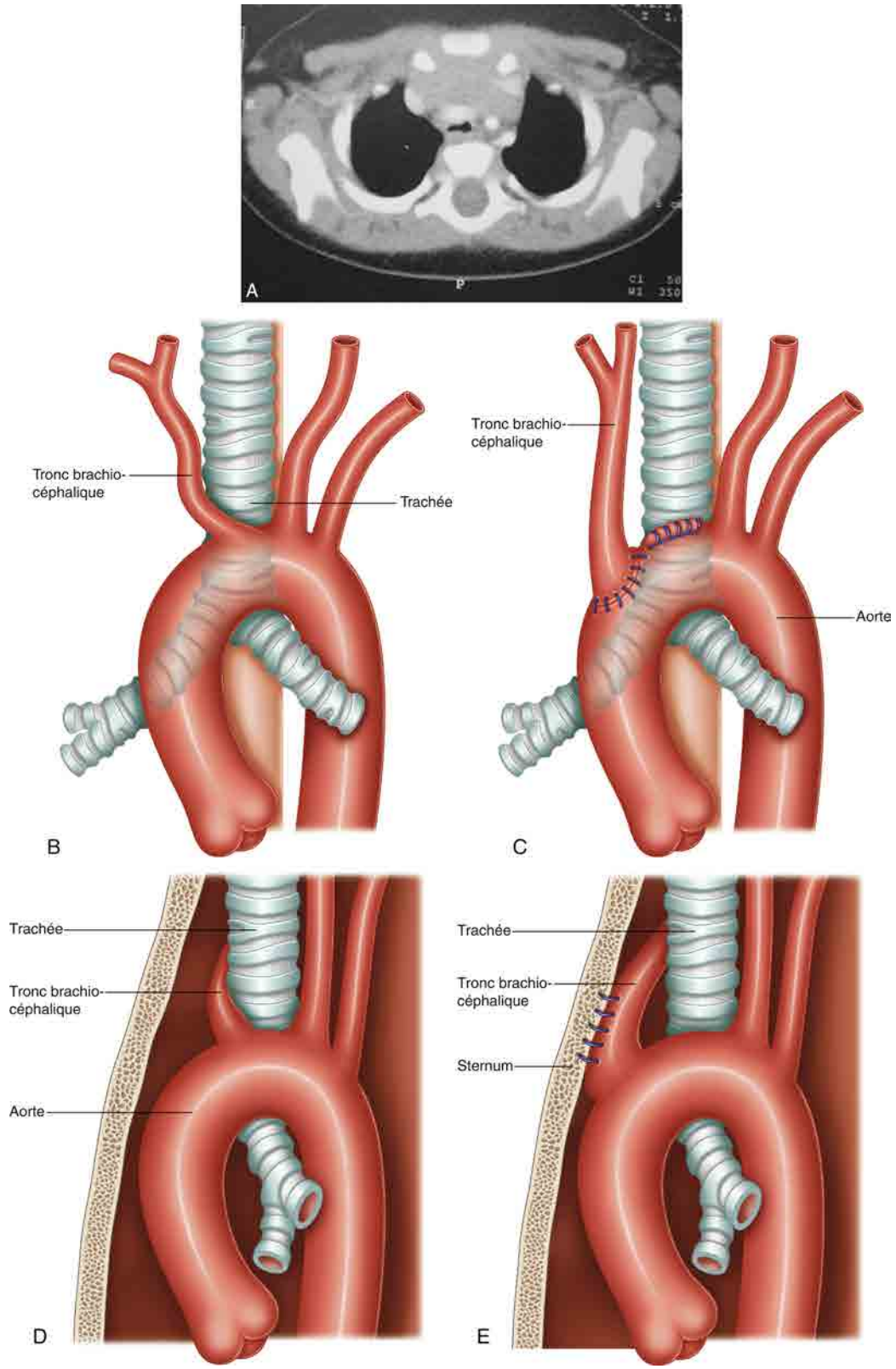


FIG. 10.30 **Tronc artériel brachiocéphalique (TABC) compressif (A).**
B. Vue antérieure d'une compression antérieure de la trachée par un TABC. C. Vue antérieure après intervention de transposition du TABC. D. Vue de profil d'une compression antérieure de la trachée par un TABC. E. Vue de profil après intervention de Pexie du TABC. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Artère pulmonaire gauche encerclante ou aberrante (APGA)

Au lieu de suivre un trajet antérieur à la trachée avec connexion au tronc de l'artère pulmonaire, la branche pulmonaire gauche encerclante passe entre la trachée et l'œsophage avant de se connecter à l'artère pulmonaire droite (fig. 10.31). La compression trachéale dans cette anomalie est souvent importante, responsable d'une détresse respiratoire sévère dès la période néonatale. Dans 50 % des cas, une sténose congénitale de la trachée par hypoplasie des cartilages trachéaux est associée. En cas d'hypoplasie de trachée, celle-ci est composée de cartilages circulaires, sans portion membraneuse en arrière. Une trachéobronchoscopie est ainsi indiquée dans le bilan préopératoire chez ces patients. En cas de confirmation d'une hypoplasie des cartilages trachéaux, une chirurgie de la trachée est nécessaire en association à la réimplantation de l'artère pulmonaire gauche sur le tronc de l'artère pulmonaire, par sternotomie, sous circulation extracorporelle.

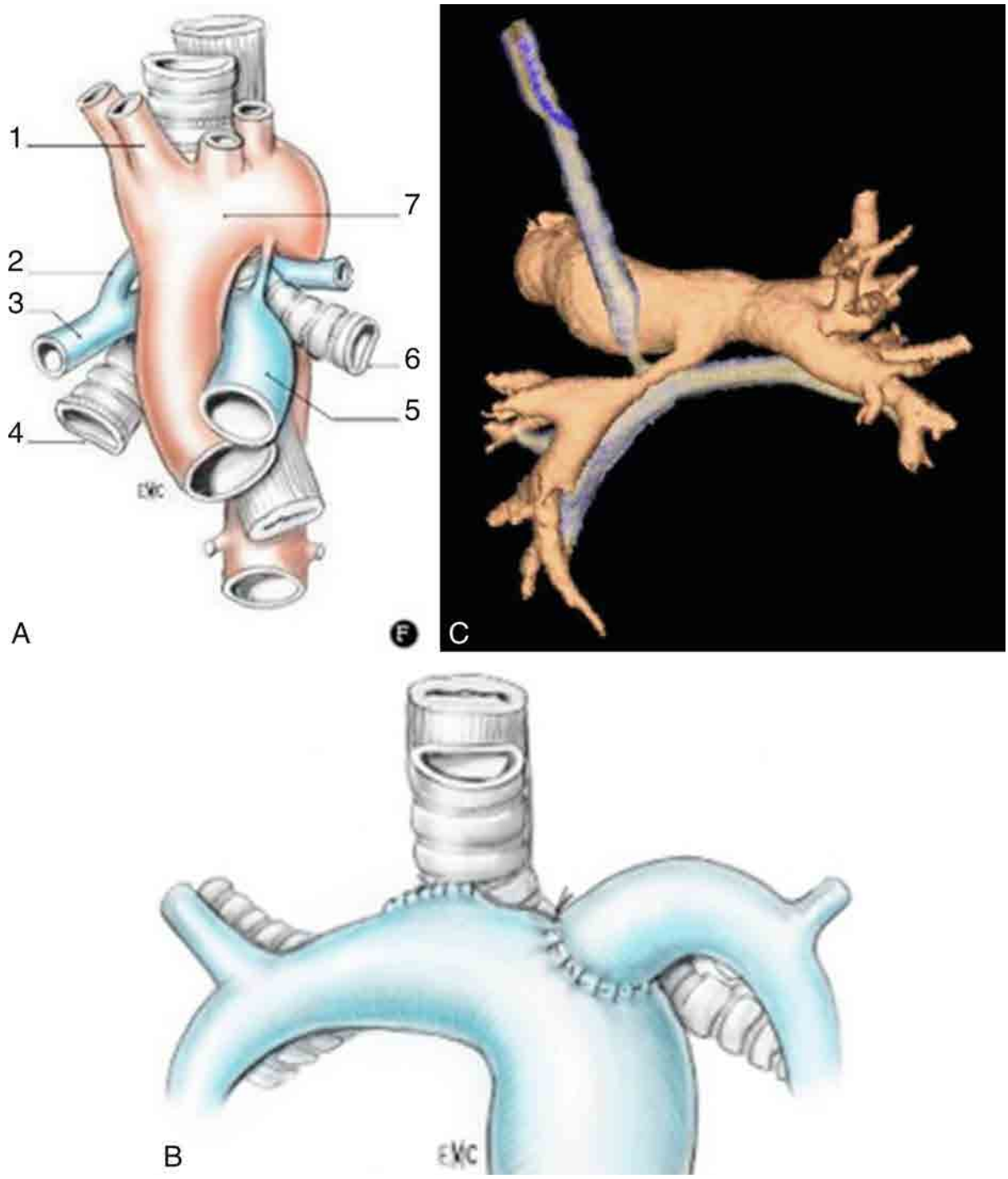


FIG. 10.31 **Artère pulmonaire encerclante (A) ou aberrante (B).**
1 : tronc artériel brachio-céphalique ; 2 : artère pulmonaire gauche anormale ; 3 : artère pulmonaire droite ; 4 : bronche droite ; 5 : tronc de l'artère pulmonaire ; 6 : bronche gauche ; 7 : crosse aortique. A, B : Extrait de Le Bret E, Papadatos S, Folliguet T, Laborde F. EMC – Techniques chirurgicales – Thorax. 2002 : 42-767. Copyright © 2002 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Présentation clinique et diagnostic

La détresse respiratoire associée à un stridor aux deux temps est le mode de révélation clinique le plus fréquent des arcs vasculaires compressifs. Les autres symptômes comprennent le bruit respiratoire permanent à l'éveil et discret ou absent pendant le sommeil, les infections des voies aériennes supérieures

récidivantes, le *wheezing*, la toux rauque, la dyspnée d'effort et la dysphagie. Dans de rares cas, la compression des voies respiratoires est sévère (double arc, artère pulmonaire gauche encerclante) et souvent associée à une trachéobronchomalacie ; dans ces cas, la détresse respiratoire est intense et précoce nécessitant parfois en urgence une intubation avec un tube endotrachéal qui doit être placé jusqu'au ras de la carène. La dysphagie est rarement au premier plan, surtout chez les nourrissons nourris uniquement au lait, sauf en cas de compression majeure. Une dysphagie aux solides peut révéler un arc vasculaire compressif chez l'enfant plus grand. Des errances diagnostiques ne sont pas rares car la pathologie des arcs aortiques peut simuler d'autres maladies respiratoires comme l'asthme.

La démarche diagnostique a considérablement évolué ces dernières décennies avec les progrès de l'imagerie médicale [97-99]. La radiographie thoracique de face peut être intéressante en 1re intention. Son examen attentif permet de déterminer si l'arc aortique est droit ou gauche et s'il existe une distension des poumons. Si le patient a un arc droit, la compression trachéale peut parfois être visualisée. L'opacification œsophagienne avec la baryte, autrefois utile pour le diagnostic des compressions, n'a plus d'indication actuellement. Le scanner thoracique avec injection est aujourd'hui l'examen de référence pour le diagnostic anatomique de l'anomalie des arcs et pour l'évaluation des conséquences sur les poumons, les voies aériennes et digestives supérieures. Les avancées technologiques de cet examen permettent la réalisation d'une imagerie d'excellente qualité avec reconstruction tridimensionnelle des différents organes impliqués à l'aide d'une acquisition rapide et avec une réduction considérable de l'irradiation. Cet examen permet de guider précisément la stratégie chirurgicale (fig. 10.32 à 10.34).



FIG. 10.32 **Double arc aortique : scanner avec reconstruction 3D.**

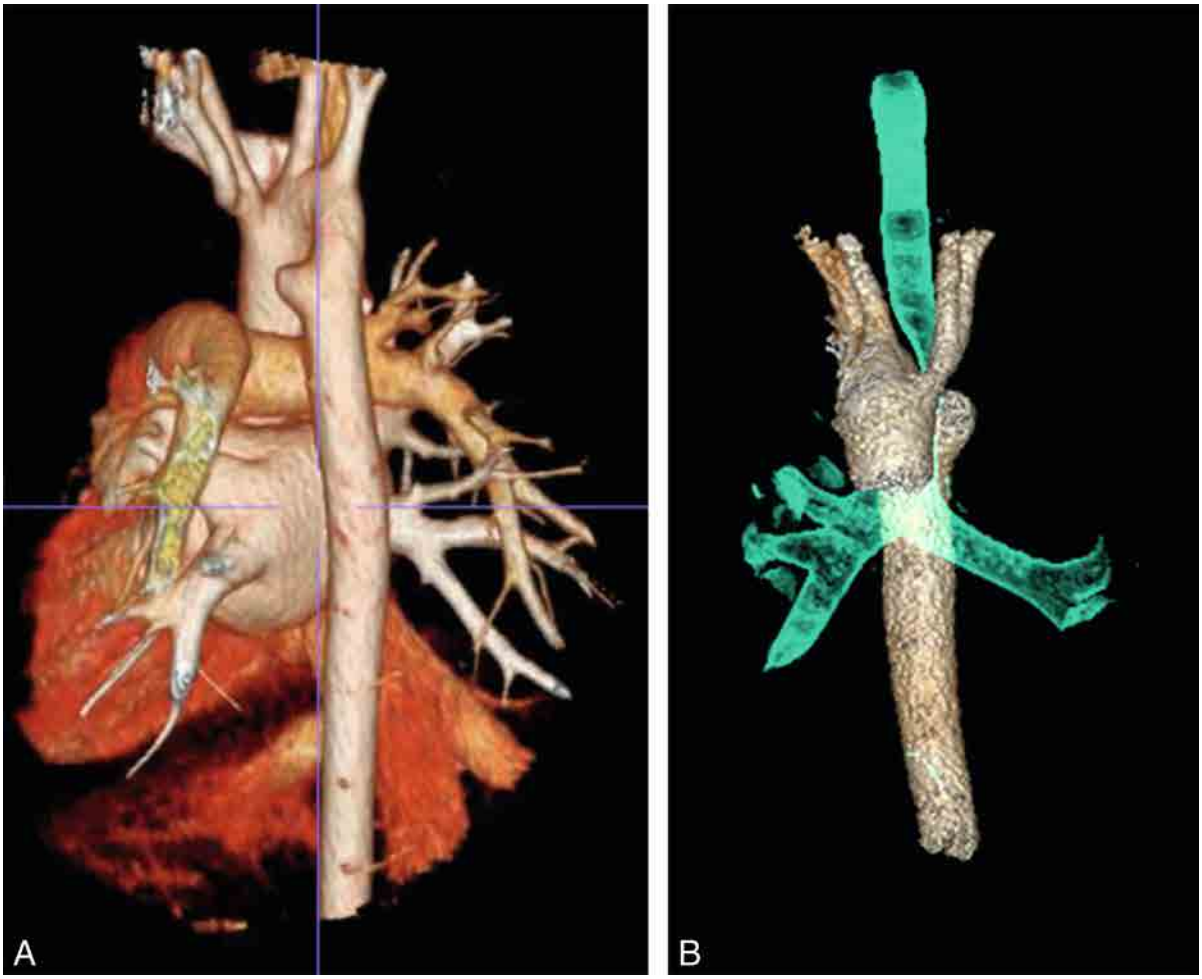


FIG. 10.33 **Arc aortique droit et ligament artériel gauche avec disposition des vaisseaux en miroir (A), responsable d'une compression trachéale (B).**

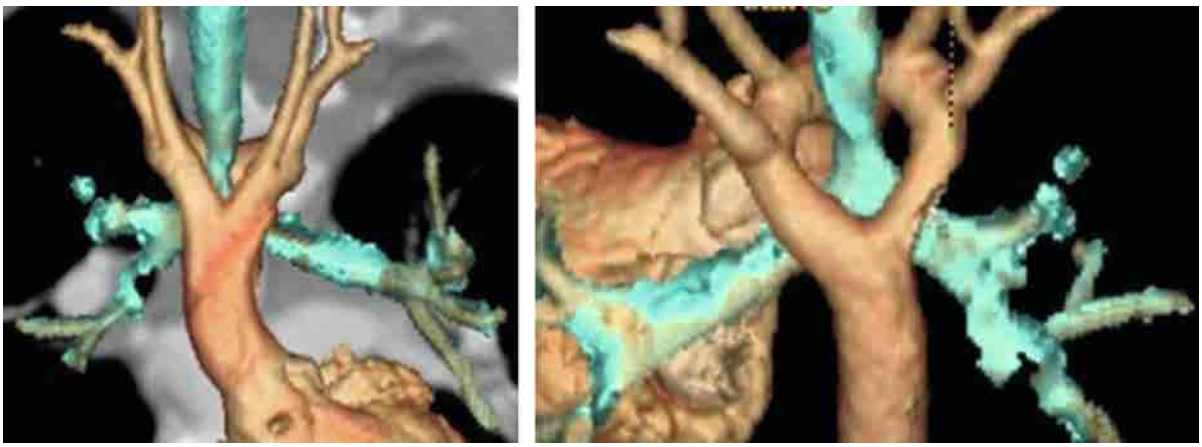


FIG. 10.34 **Double arc.**

Le diagnostic de compression vasculaire des voies aériennes est parfois suspecté lors de la réalisation d'une endoscopie bronchique, réalisée dans le bilan d'une dyspnée aux deux temps. Cet examen montre alors une masse extrinsèque pulsatile comprimant la trachée ou les bronches proximales. La

trachéobronchoscopie peut également être utile dans le bilan préopératoire des arcs compressifs afin d'apprécier l'importance de la malacie.

Enfin, une échocardiographie est indispensable afin de dépister une malformation cardiaque qui est associée aux arcs vasculaires anormaux dans environ 10 % des cas. Le diagnostic d'un arc vasculaire compressif par échographie est difficile mais doit être fortement suspecté en cas d'arc aortique droit.

Indication et technique chirurgicale

La décompression chirurgicale de l'œsophage et/ou de la trachée est indiquée en cas de manifestation clinique. Cette intervention s'impose rapidement afin d'éviter les complications respiratoires potentiellement sévères associées à ces malformations (apnées, détresse respiratoire, infection). La compression chronique peut entraîner une malacie irréversible de la trachée ou des bronches souches compliquant le pronostic de la pathologie des arcs aortiques. Plus rarement, il peut persister une sténose œsophagienne résiduelle avec dysphagie en cas de prise en charge tardive chez l'adolescent ou le jeune adulte.

L'abord chirurgical est en général une thoracotomie postérolatérale du côté opposé à l'arc aortique afin de pouvoir sectionner le ligament artériel et le segment fibreux ou vasculaire créant l'anneau compressif. D'autres gestes peuvent être nécessaires comme la résection d'un volumineux diverticule de Kommerell, la réimplantation d'une artère subclavière. En cas d'artère pulmonaire gauche encerclant la trachée, la correction chirurgicale nécessite un abord par sternotomie et une circulation extracorporelle.

La mortalité opératoire est faible lorsqu'aucun geste sur la trachée n'est nécessaire (environ 1 %), le plus souvent en rapport avec la persistance d'une sténose trachéale ou bronchique et avec des complications respiratoires. La trachéomalacie est le problème postopératoire le plus important, mais les symptômes respiratoires s'amendent progressivement avec le temps. L'évolution à long terme après chirurgie est très satisfaisante.

Sténoses aortiques congénitales

Claire Bertail-Galoin, Julia Mitchell

Les sténoses aortiques congénitales représentent environ 4 % des cardiopathies congénitales.

On distingue le rétrécissement aortique valvulaire de l'obstacle sous ou supravalvulaire.

Rétrécissement aortique valvulaire (fig. 10.35)

Épidémiologie

La sténose aortique valvulaire représente environ 75 % des formes de valvulopathie aortique au sens large et est plus présente dans la population masculine. On distingue les formes avec valve unie, bi ou tricuspide. La forme avec bicuspidie est de loin la plus importante (1-2 % de prévalence dans la population générale). La classification de Sievers permet de distinguer les bicuspidies de type 0, 1 ou 2 sachant que la forme la plus commune est le type 2 avec présence d'un raphé. La valve unicuspide est plus souvent retrouvée dans la population néonatale et est associée à plus de risque de dysfonction ventriculaire gauche que la valve bicuspide.



FIG. 10.35 **Valve aortique bicuspide avec ouverture antéropostérieure en incidence petit axe.**

Le rétrécissement aortique peut bien sûr s'intégrer dans un syndrome avec obstacles étagés de la voie gauche de type Shone, dont la forme décrite initialement comporte un rétrécissement aortique, une membrane sous-aortique, une valve mitrale en parachute et une membrane supramitrale.

Il existe souvent un spectre familial pouvant aller de la simple bicuspidie asymptomatique aux obstacles multi-étagés de la voie gauche. Des mutations dans le gène *NOTCH1* ont été décrites dans les familles de bicuspidie et/ou de calcifications valvulaires aortiques précoces.

Le taux de récurrence du rétrécissement aortique fait partie des plus importants, d'autant plus quand la mère est porteuse (17,9 *versus* 2,8 % quand le père est porteur) d'où l'importance du dépistage des apparentés du 1er degré.

Diagnostic

L'auscultation retrouve un souffle systolique au foyer aortique et le long du bord gauche du sternum, irradiant dans le dos. Un click protosystolique est fréquemment retrouvé, maximum à l'apex. Lorsque le rétrécissement aortique est serré, on note un *thrill* suprasternal, ainsi qu'une irradiation dans les carotides. Dans les formes très serrées, l'ensemble des pouls périphériques sont abolis.

Dans le rétrécissement aortique critique du nouveau-né, ce dernier peut se présenter en état de choc suite à la fermeture du canal artériel en postnatal.

L'électrocardiogramme peut retrouver de manière peu spécifique des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (indice de Sokolov > 40 mm, anomalies de la repolarisation dans les dérivations précordiales gauches), mais il peut être normal même en cas de rétrécissement aortique serré.

La radiographie pulmonaire est le plus souvent normale mais peut montrer une dilatation de l'aorte ascendante.

L'échographie cardiaque transthoracique fait le diagnostic : elle confirme le caractère tricuspide ou non de la valve aortique, son remaniement (cusps épaissies, dysplasiques), son degré de sténose avec la quantification du gradient en doppler continu en 5 cavités ou, mieux, en parasternal droit sur l'axe ventricule gauche – aorte, et la présence d'une fuite aortique associée. L'échographie transthoracique permet aussi d'évaluer la taille de l'anneau aortique ainsi que la chambre de chasse du ventricule gauche et la valve pulmonaire dans l'éventualité d'une intervention de Ross plus ou moins associée à une ventriculo-septoplastie de Konno. Il existe classiquement une dilatation post-sténotique de l'aorte ascendante. Il faut bien sûr évaluer la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou, dans des cas plus avancés, d'une dysfonction ventriculaire gauche. Il est important de regarder la morphologie de la valve mitrale pour ne pas méconnaître un syndrome de Shone.

Évolution

Elle se fait vers l'aggravation progressive, qui semblerait plus rapide chez les patients porteurs d'une bicuspide horizontale ou d'une asymétrie d'ouverture de la valve aortique marquée. Le pronostic est bon et la mort subite rare chez les patients asymptomatiques avec une bonne tolérance à l'effort malgré un rétrécissement aortique serré. En revanche, l'apparition de symptômes est corrélée à une dégradation rapide et une baisse de l'espérance de vie. Une dilatation de l'aorte au niveau des sinus de Valsalva ou du segment 1 est retrouvée chez 45 % des patients après 9 ans de suivi.

L'indication opératoire est portée sur la présence d'une sténose serrée, c'est-à-dire un gradient moyen supérieur ou égal à 50 mmHg, une Vmax supérieure ou égale à 4 m/s ou une surface valvulaire aortique inférieure à 1 cm^2 (ou indexée < 0,6 cm^2/m^2) et la présence de symptômes (douleur thoracique, dyspnée, syncope) au repos ou à l'effort, d'où l'intérêt de l'épreuve d'effort dans l'évaluation de ces patients.

L'intervention peut aussi être envisagée dans le cas de sténose serrée asymptomatique mais en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche en rapport, ou en cas de chirurgie prévue de changement de l'aorte ascendante, de chirurgie valvulaire autre ou encore de pontage coronarien.

À noter, la forme particulière du rétrécissement aortique critique du nouveau-né ductodépendant, dont la survie est assurée *via* la perméabilité du canal artériel systémique qui perfuse l'aorte descendante et par voie rétrograde, la crosse et l'aorte ascendante et dont l'indication opératoire ou interventionnelle est posée d'emblée en postnatal, voire en anténatal.

Il faut savoir que ces patients ont, malgré la levée d'obstacle, plus de dysfonctions diastoliques que dans la population générale du fait de la persistance d'une fibrose myocardique. Certaines études ont montré que les traitements inhibant la voie du système rénine – angiotensine – aldostérone pourraient jouer un rôle dans la réversibilité de cette fibrose [100].

Examens complémentaires

- L'épreuve d'effort fait partie des examens complémentaires recommandés chez les patients asymptomatiques avec un rétrécissement aortique serré, le but étant de confirmer l'absence de symptômes : chute ou mauvaise montée tensionnelle à l'effort, présence ou non d'une arythmie ventriculaire.
- L'angioscanner peut être indiqué pour évaluer l'aorte ascendante en cas de dilatation semblant significative à l'échographie transthoracique (> 50 mm).
- L'IRM cardiaque a un intérêt dans le suivi de la dilatation de l'aorte ascendante ; bien que moins précise dans ses mesures par rapport au scanner, elle a l'avantage d'être non irradiante. Il a été démontré qu'elle sous-estimait le rétrécissement aortique en termes de gradient par rapport à l'échographie transthoracique mais qu'elle était meilleure que cette dernière pour l'évaluation de la surface aortique [101].
- Le cathétérisme cardiaque est demandé en cas de résultats échographiques incertains, notamment pour l'évaluation du gradient ventricule gauche – aorte.

Traitement

Il peut être proposé, selon la forme et l'âge, en 1re intention, soit une dilatation percutanée de la valve aortique par voie artérielle fémorale, soit une valvulotomie aortique chirurgicale sous CEC. La décision de réaliser en 1re intention l'une ou l'autre procédure dépend de l'expérience propre à chaque centre. En France, il est coutume de proposer en période néonatale une dilatation percutanée dans les rétrécissements aortiques critiques plutôt qu'une valvulotomie aortique chirurgicale, d'une part, du fait de la présence la

plupart du temps d'une dysfonction ventriculaire gauche associée et, d'autre part, afin d'éviter une CEC car il a été montré que cette dernière pouvait être délétère à un âge aussi précoce sur le développement neurologique et/ou comportemental de l'enfant [102, 103]. Au-delà de la période néonatale, la valvulotomie aortique est préférée car le chirurgien, qui a un accès direct à la valve aortique, aurait un résultat plus optimal en termes de sténose aortique résiduelle avec un minimum de fuite aortique par rapport au cathétérisme cardiaque. Quelle que soit la procédure, la période néonatale reste une période à risque avec plus de mortalité, de réinterventions et ce, de manière précoce.

Une méta-analyse récente suggère que la mortalité néonatale est plus faible chez les nouveau-nés ayant eu une valvulotomie aortique chirurgicale, ainsi que le nombre de réinterventions, avec un délai plus long entre deux procédures que chez ceux ayant eu une dilatation percutanée de la valve aortique. Tout âge confondu, la mortalité précoce est de l'ordre de 4 %, la survie à 10 ans de 81 % (ballon) à 88 % (chirurgie) et la survie sans réintervention à 10 ans de 47 % (ballon) à 67 % (chirurgie). La survie sans remplacement valvulaire aortique à 10 ans est d'environ 80 % pour les deux procédures en sachant qu'une première intervention avant l'âge de 2 ans est un facteur de risque connu de remplacement valvulaire aortique [103].

Lorsque la valve aortique est trop abîmée, notamment avec une insuffisance aortique très importante, et que l'on discute un remplacement valvulaire aortique, on s'oriente vers une intervention de Ross où l'on prélève le culot pulmonaire pour le mettre en position aortique et on remplace la voie droite par une homogreffe pulmonaire. Cette procédure est plus ou moins associée à une intervention de Konno si l'anneau aortique est petit ou s'il existe un obstacle sous-valvulaire aortique. L'avantage du Ross-Konno est d'éviter le recours aux anticoagulants chez l'enfant et surtout chez le nourrisson mais chez ce dernier, la mortalité précoce est importante, de l'ordre de 12 %. En revanche, il existe peu de réinterventions sur l'autogreffe pulmonaire du fait de la maturation de la valve pulmonaire qui continue longtemps en postnatal avec de fait une adaptation aux résistances systémiques qui s'effectue plus facilement chez le nourrisson que chez le grand enfant. *A contrario*, le risque de développer une sténose pulmonaire est non négligeable avec une survie sans réintervention sur la voie droite de seulement 64 % à 10 ans [104].

Rétrécissement aortique sous-valvulaire (fig. 10.36)

Épidémiologie

Le rétrécissement aortique sous-valvulaire représente entre 8 et 30 % des obstacles de la voie d'éjection gauche chez l'enfant ; la prévalence rapportée dans la population GUCH (*Grown Up with Congenital Heart disease*) est de 6,5 %. Il est deux fois plus fréquent dans la population masculine. Il peut être isolé mais est fréquemment associé à d'autres lésions (communication interventriculaire, canal atrioventriculaire, syndrome de Shone) ou peut se développer après correction de ces dernières. Il a été décrit pour la première fois par Cheevers comme un petit anneau fibromusculaire localisé sous la valve aortique ou, au contraire, un long tunnel fibreux sous-aortique [105]. Le diagnostic différentiel est représenté par la cardiomyopathie hypertrophique. Cependant, il a aussi été décrit dans cette pathologie un sous-groupe de patients présentant une membrane sous-aortique responsable d'un obstacle sous-valvulaire isolé ou associé au SAM (*Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve*) rentrant en contact avec le septum interventriculaire.

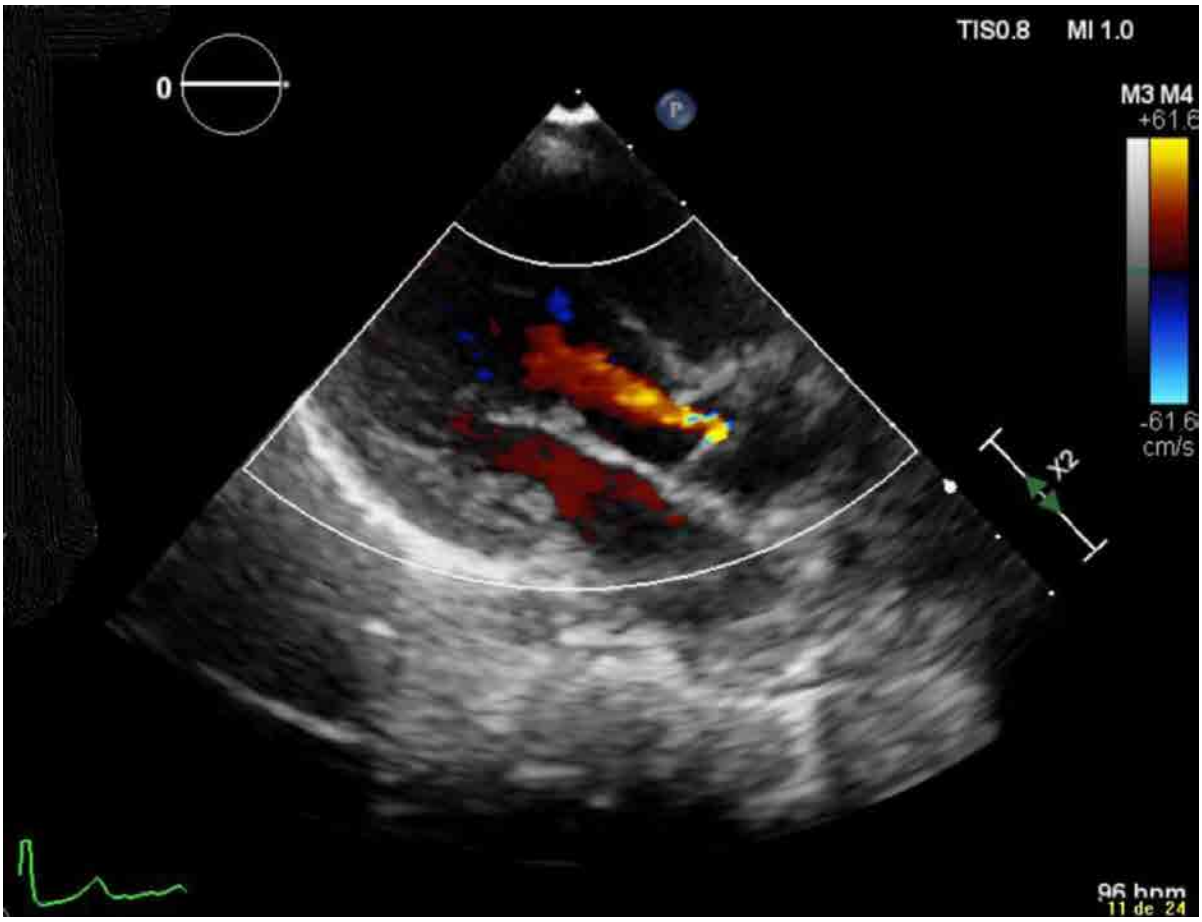


FIG. 10.36 **Membrane sous-valvulaire aortique avec fuite aortique grade 2/4 en incidence grand axe.**

Diagnostic

On note à l'auscultation un souffle systolique le long du bord gauche du sternum. Il n'y a pas de clic à l'endapex, contrairement au rétrécissement aortique, ni d'irradiation dans les carotides. Un souffle diastolique peut être associé en cas d'insuffisance aortique.

L'ECG peut retrouver des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et la radiographie pulmonaire, contrairement au rétrécissement aortique, ne retrouve pas de dilatation de l'aorte ascendante.

L'échographie transthoracique fait le diagnostic : en mode 2D, en grand axe, nous pouvons voir une membrane ou un tunnel sous-aortique, la présence ou non d'une insuffisance aortique et l'hypertrophie ventriculaire gauche. Le mode TM (temps mouvement) à travers la valve aortique en petit ou grand axe peut montrer un *flutterring* des sigmoïdes et/ou une fermeture précoce en proto ou mésosystole. Le doppler continu en 5 cavités sur l'axe ventricule gauche – aorte montre un aspect en lame de sabre du fait de l'obstacle intraventriculaire gauche. Il est possible de voir un double spectre si un rétrécissement aortique est associé.

L'échographie transœsophagienne avec l'aide du 3D peut être utile chez les patients peu échogènes pour caractériser l'obstacle gauche.

Évolution

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers l'aggravation de l'obstacle avec hypertrophie ventriculaire gauche. L'aggravation est plus rapide et sévère dans la population pédiatrique et chez les patients âgés de plus de 50 ans. Le risque est aussi beaucoup lié à l'apparition d'une insuffisance aortique qui risque de progresser d'autant plus que le gradient préopératoire est élevé. Environ 15 % des patients non traités développent une insuffisance aortique dans les 10 ans suivant le diagnostic [105]. Cette insuffisance aortique est générée par une turbulence du flux sanguin, secondaire à l'obstacle sous-valvulaire aortique, qui va

endommager la valve aortique, entraînant un prolapsus avec défaut de coaptation, ou bien il peut s'agir d'une atteinte directe de la valve aortique par extension de la membrane sous-valvulaire [106]. Dans la population adulte, la fuite aortique est fréquente mais rarement sévère ou évolutive.

Prise en charge

Les seuils opératoires sont abaissés par rapport au rétrécissement aortique à cause du risque de progression de l'insuffisance aortique. Cependant, nos seuils en France restent plus élevés qu'ailleurs : gradient maximum supérieur à 50 mmHg et moyen 30 mmHg (*versus* gradient maximum 30 mmHg dans plusieurs autres pays), et/ou progression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et/ou développement d'une dysfonction ventriculaire gauche et/ou apparition, progression d'une insuffisance aortique [105, 106]. Cette différence de seuil opératoire s'explique par un risque de récurrence et donc de réintervention plus élevé chez les patients opérés jeunes, avant 5-10 ans, surtout s'ils n'ont pas de fuite aortique associée [105].

Traitement chirurgical et pronostic

Décrit pour la première fois par Brock en 1959, il consistait en une dilatation transventriculaire de l'obstacle puis d'une résection transventriculaire jusqu'à l'ère de la CEC, où la voie d'abord est devenue transaortique avec par la suite une standardisation de cette technique s'accompagnant de bons résultats avec une morbimortalité faible. Reste la question d'une résection de l'obstacle plus ou moins agressive (myomectomie ou procédure de type Konno) à cause des récidives mais en contrepartie un risque accru de bloc atrioventriculaire, de communication interventriculaire iatrogène et de perforation de la valve mitrale [105]. Cependant, le taux de bloc atrioventriculaire a bien baissé (4 %) depuis les premières études. Ceci est lié au changement de technique chirurgicale qui évite les voies de conduction malgré la myomectomie.

La mortalité opératoire retrouvée dans la littérature est proche de 0 %, et la mortalité tardive est retrouvée jusqu'à 4 %. On note en revanche une récurrence précoce dans les 3 premières années d'autant plus prononcée que la membrane sous-aortique est proche de la valve (*cut-off* de 7 mm) ou bien qu'il s'agit d'un tunnel sous-aortique plutôt que d'une membrane localisée. Le taux de réintervention est de l'ordre de 15 à 30 % selon les études avec un risque plus important de bloc atrioventriculaire là où le taux de réintervention est plus faible mais la chirurgie plus agressive. Le taux de réintervention est similaire dans la population pédiatrique et adulte ; cependant, il est plus rapide dans la population pédiatrique les 10 premières années postopératoires, puis se stabilise tandis que chez l'adulte, le taux de récurrence est plus régulier et constant [107].

In fine, les facteurs de risque retrouvés dans la littérature de récurrence et/ou réintervention sont l'âge inférieur à 5 ans au moment de la chirurgie, un gradient pic préopératoire supérieur à 50 mmHg, la présence d'un tunnel sous-aortique et l'association à une coarctation de l'aorte [106].

Rétrécissement aortique supravalvulaire (fig. 10.37)

Épidémiologie

Le rétrécissement aortique supravalvulaire est la forme la moins fréquente des obstacles de la voie d'éjection gauche du cœur (< 7 %). Il peut s'agir de forme sporadique ou familiale ; il peut entrer dans le cadre d'une artériopathie liée à des mutations sur le gène codant pour l'élastine. Il s'agit du syndrome de Williams-Beuren entraînant soit une forme localisée de la sténose, soit une forme plus diffuse pouvant atteindre toute l'aorte ascendante, la crosse aortique, l'origine des troncs supra-aortiques, l'aorte descendante et ses branches (mésentériques et rénales), les coronaires mais aussi les branches pulmonaires [108].

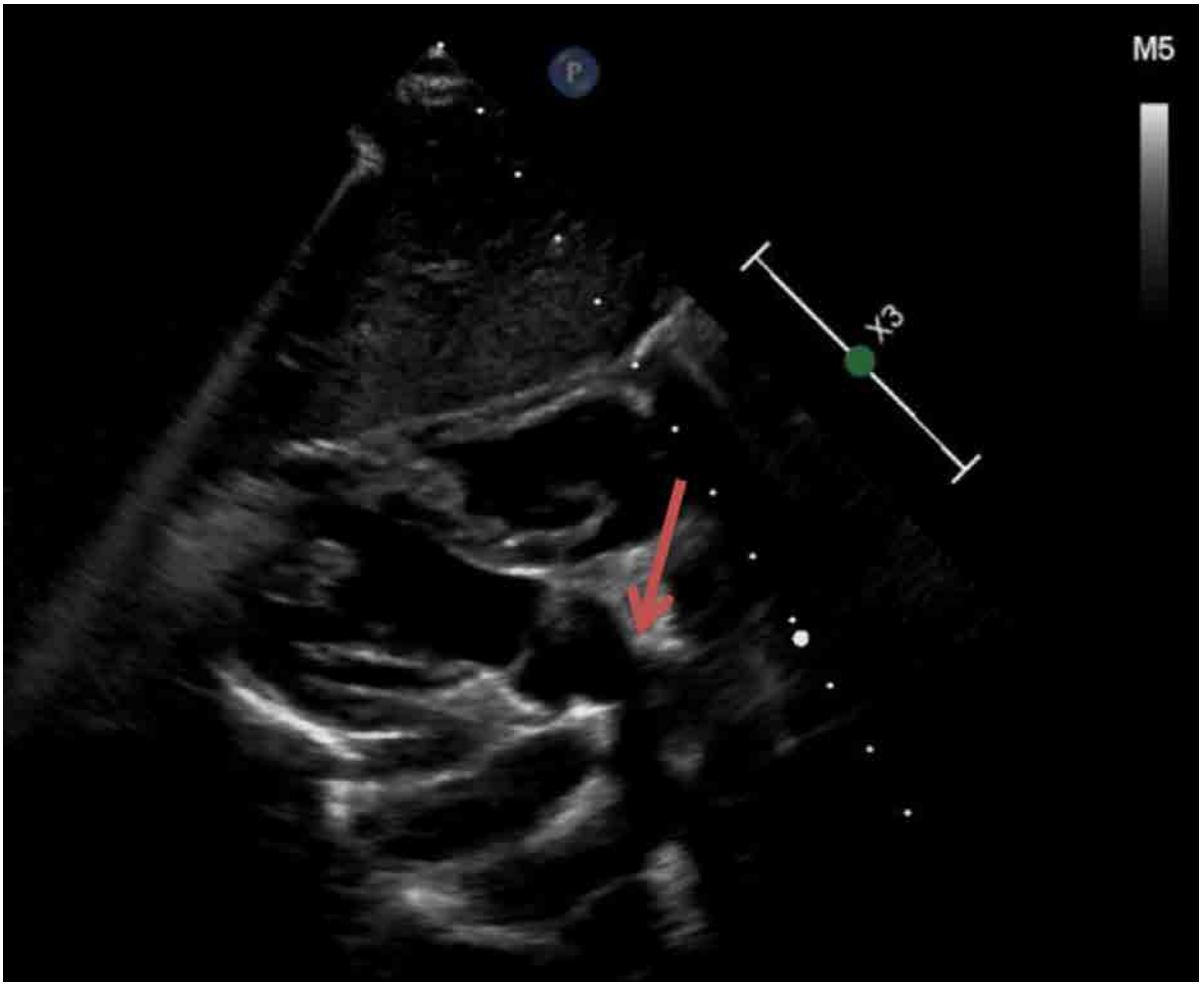


FIG. 10.37 **Obstacle supravalvulaire aortique en incidence sous-costale.**

Le syndrome de Williams-Beuren est une maladie génétique rare (incidence 1/20 000) due à une microdélétion chromosomique située dans la région 11q.23 d'un des chromosomes 7. Cette microdélétion entraîne la suppression de plusieurs gènes dont celui de l'élastine. Sur le plan extracardiaque, on note une dysmorphie avec un faciès d'elfe, un retard du développement psychomoteur, un comportement très spécifique, plutôt jovial, se liant mal avec les enfants du même âge et recherchant plutôt la compagnie des adultes. Ce syndrome présente par ailleurs une hypersensibilité aux bruits, une hypercalcémie idiopathique disparaissant entre 18 et 24 mois. Il existe parfois des dysmorphoses dentofaciales avec agénésie des dents ainsi que des atteintes ophtalmiques. Mis à part le rétrécissement aortique supravalvulaire, les patients peuvent aussi présenter sur le plan cardiaque des sténoses sur les branches pulmonaires mais à la différence du rétrécissement aortique supravalvulaire, la plupart régressent et il est exceptionnel d'intervenir sur ces lésions.

Le diagnostic génétique se fait par FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) car non visible sur un caryotype standard.

Diagnostic

La tolérance clinique est bonne. Les signes fonctionnels sont les mêmes que pour tout obstacle à l'éjection gauche du cœur (douleurs thoraciques d'effort, syncopes, insuffisance cardiaque en cas de défaillance ventriculaire).

L'auscultation retrouve un souffle systolique haut situé irradiant dans les carotides. Le pouls et la tension humérale droite sont fréquemment plus élevés. Cet effet Coanda est lié au flux préférentiel du jet systolique vers le tronc brachiocéphalique droit. On peut noter aussi un *thrill* dans le creux suprasternal.

L'ECG est non spécifique et peut retrouver des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

L'échographie transthoracique fait le diagnostic en révélant un obstacle au-dessus des valves aortiques souvent en forme de sablier, s'il est localisé, sinon une sténose plus diffuse s'il y a une atteinte plus généralisée de la paroi aortique. Le doppler, en parasternal droit, permet d'estimer le gradient ventricule gauche – aorte ; l'échographie cardiaque permet d'apprécier les lésions associées notamment sur les branches pulmonaires en cas de syndrome de Williams-Beuren ainsi que la répercussion de l'obstacle (hypertrophie ventriculaire gauche, pressions pulmonaires). On retrouve fréquemment des anomalies au niveau de la valve aortique comme une bicuspidie et un épaississement des valves.

Le cathétérisme cardiaque est à proscrire car très dangereux [109]. Il est par ailleurs inefficace sur le plan thérapeutique. Il faut préférer pour le bilan d'extension un scanner thoracique injecté.

Évolution

L'évolution se fait plutôt vers l'aggravation du gradient ventricule gauche – aorte, surtout lors des périodes de poussée de croissance. On peut retrouver des fuites aortiques dans 25 % des cas mais celles-ci ne progressent pas après le traitement chirurgical.

Le risque de mort subite est plus important dans cette population : 1/1 000 patients par an comparé à la population générale (0,01-0,04/1 000 patients). Il est rapporté dans la littérature un risque important lié à l'anesthésie générale. L'atteinte des coronaires est multifactorielle : accolement d'une sigmoïde aortique à la jonction sinotubulaire obstruant ainsi l'ostium coronaire, sténose ostiale ou étagée des coronaires et présence d'un régime à haute pression sous-sténotique responsable du développement d'athérosclérose et d'anévrismes coronariens [109].

Prise en charge

Elle est uniquement chirurgicale. Elle utilise une technique d'élargissement de la zone sténosée par un patch initialement dans le sinus non coronaire (McGoon en 1956), puis une évolution de la technique chirurgicale avec extension de l'aortoplastie au sinus coronaire droit (Doty) et enfin la technique du triple patch (3 sinus) décrite par Brom. Il n'a pas été démontré, pour l'instant, de supériorité de la reconstruction symétrique des trois sinus par rapport aux deux sinus [108]. L'indication chirurgicale est portée sur la symptomatologie au repos et/ou l'effort et la présence d'un gradient moyen supérieur à 50 mmHg ou plutôt s'il existe une coronaropathie associée. La survie à long terme est bonne : 94 et 90 % à 5 et 20 ans respectivement ; la survie sans réintervention est estimée à 83 % à 5 et 20 ans. Cependant, il faut d'une part distinguer les formes diffuses qui sont de plus mauvais pronostic avec une survie sans réopération, chutant à 40 % avant 5 ans, et la population pédiatrique de moins d'un an qui présente une survie à 5 et 20 ans plutôt de l'ordre de 60 %, ainsi qu'une survie sans réopération plutôt de l'ordre de 50 % [108].

Coarctation aortique et interruption de l'arche aortique

Aitor Guitarte, Yves Dulac, Clément Karsenty, Nicolas Combes, Fabio Cuttone

La **coarctation** (du latin *coartatio* = action de serrer, réunir) **aortique** est un rétrécissement du diamètre de l'aorte supérieur à 50 % (par rapport à l'aorte diaphragmatique) qui, dans sa forme *congénitale*, est typiquement situé à proximité de l'insertion du canal artériel. Elle s'inscrit dans un large spectre d'obstacle à l'éjection du ventricule gauche, dont la forme la plus extrême est représentée par **l'interruption de l'arche aortique**.

La coarctation aortique a une **prévalence** estimée de 4/10 000 nouveau-nés (59 % garçons), soit entre 4 et 6 % de toutes les cardiopathies congénitales dont l'interruption de l'arche aortique en représente 1 % des formes « critiques » (nécessitant une procédure avant 1 an de vie).

Le **mécanisme embryologique** précis reste inconnu. Il existe un risque familial pour toutes les anomalies obstructives de la voie gauche.

Jusqu'à 15 % des filles avec une coarctation aortique sont atteintes du syndrome de Turner, d'où la nécessité de réaliser un dépistage. Inversement, plus de 50 % des patientes atteintes d'un syndrome de Turner ont une coarctation. Pour l'interruption de l'arche aortique, une association directe avec la microdélétion du chromosome 22q11 (syndrome de Di George) est fréquente.

Deux théories concernant le développement congénital de la coarctation aortique/interruption de l'arche aortique ont été proposées :

- une théorie hémodynamique : diminution du flux aortique antérograde entraînant un sous-développement de l'arc aortique fœtal ;
- une théorie mécanique : migration ou extension du tissu ductal dans la paroi aortique. Dans le syndrome de Di George, on note en plus une anomalie de migration des cellules de la crête neurale.

Anomalies associées

La bicuspidie aortique est présente chez 50 % des patients avec coarctation aortique, une valvulopathie mitrale chez 20 %, une communication interventriculaire chez 18 % et une communication interatriale chez 16 %. D'autres cardiopathies peuvent être associées (hypoplasie ventriculaire gauche, canal atrioventriculaire, transposition des gros vaisseaux). Le complexe de Shone associe des obstacles étagés du cœur gauche comprenant une valve mitrale en parachute, un anneau supravalvulaire mitral et une sténose sous-valvulaire aortique.

Dans 3 % des cas, il existe une subclavière droite rétro-œsophagienne naissant en aval de la zone de coarctation et, exceptionnellement, les deux subclavières naissent en aval de la coarctation aortique.

Formes cliniques

De la sévérité de l'obstacle dépendra l'*âge d'apparition des symptômes* et, par conséquent, le moment de la prise en charge.

Les symptômes sévères d'apparition très précoce, en période **néonatale**, sont souvent révélés par des signes de *défaillance cardiaque* à la fermeture du canal artériel avec abolition des pouls fémoraux. Ces formes critiques sont l'expression d'une coarctation très serrée ou d'une interruption de l'arche aortique (dans toutes ses formes anatomiques : A, B ou C) ou d'un rétrécissement étendu de l'aorte (coarctation aortique + hypoplasie de l'arche). La réouverture médicamenteuse du canal artériel est nécessaire avec un shunt droite – gauche permettant la perfusion de l'aorte descendante au prix d'une *cyanose différentielle (désaturation aux membres inférieurs)*.

Les principaux diagnostics différentiels à exclure sont le sepsis, l'anoxie-ischémie et les troubles du métabolisme. Les autres obstacles de la voie gauche peuvent également s'exprimer par un état de choc cardiogénique néonatal.

Dans les formes dites « **de l'enfant et de l'adulte** », la clinique peut être paucisymptomatique. L'examen clinique montre une diminution/absence des pouls fémoraux, une hypertension artérielle avec un gradient systolique membres supérieurs/membres inférieurs supérieur à 20 mmHg avec souvent un souffle systolique classiquement doux et irradiant dans l'espace interscapulaire.

Des mécanismes d'adaptation tels que l'hypertrophie ventriculaire gauche et la genèse d'un réseau artériel collatéral surviennent pour contourner la zone sténotique. Dans ces cas « **tardifs** », l'hypertension artérielle en amont de l'obstacle, associée à ses complications, est le signe évocateur d'une coarctation aortique sans diagnostic préalable. Le flux périphérique en aval est compensé par des phénomènes de vasodilatation et vasoconstriction. Une claudication des membres inférieurs peut alors survenir. En cas de collatérales importantes, le gradient tensionnel peut être diminué, voire absent.

De plus, dans tous les cas, tout patient avec une bicuspidie aortique doit être dépisté et parfois par une imagerie de coupe chez l'adulte.

L'espérance de vie d'un patient ayant une coarctation aortique en l'absence de correction est de 35 ans avec une mortalité de 75 % à l'âge de 46 ans. La mortalité est la plupart du temps secondaire aux complications de l'hypertension artérielle.

Diagnostic

La prédiction anténatale de la survenue d'une coarctation aortique/interruption de l'arche aortique est difficile. Une asymétrie ventriculaire et vasculaire précoce au 2^{e} trimestre est suspecte. Un long segment coarcté et les anomalies associées (persistance d'une veine cave supérieure gauche, structures gauches de petite taille) améliorent la prédiction. Le ratio isthme/canal artériel et les Z-scores de l'isthme sont des marqueurs fœtaux importants.

Les examens de base comme l'ECG et la radiographie du thorax sont souvent normaux, en dehors de signes indirects (hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomégalie).

Après la naissance, l'**échocardiographie** est l'examen de référence pour le diagnostic, la recherche de lésions associées, une évaluation de la cinétique biventriculaire et suffit souvent pour définir l'anatomie avant l'intervention chirurgicale. *Les incidences parasternale haute et suprasternale grand axe* montrent un rétrécissement de la lumière dans l'aorte isthmique.

Le doppler couleur et pulsé permet de localiser la zone de rétrécissement (accélération turbulente avec persistance d'un flux diastolique antérograde). Le doppler continu met en évidence un *prolongement diastolique*, confirmant le diagnostic. L'évaluation doppler dans l'aorte abdominale en aval de l'obstacle décrit un flux amorti, de faible amplitude, peu ondulé et continu. L'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à l'obstacle doit être recherchée.

Pour les ***anatomies complexes et chez l'adulte***, afin de mieux planifier le geste (notamment dans les interruptions de l'arche aortique), l'imagerie de coupe par scanner ou IRM reste l'outil diagnostique de référence. Chez les adultes avec coarctation aortique, la réalisation d'une imagerie de coupe est recommandée et, de préférence, l'IRM, non irradiante. La recherche d'anévrisme intracrânien, présent dans 10 % des cas, est envisagée.

En cas de doute sur une hypertension artérielle, une mesure ambulatoire de la pression artérielle est préconisée. La recherche d'hypertension artérielle à l'effort est intéressante.

Rarement, le diagnostic est réalisé au décours d'une complication telle qu'une dissection aortique ou une rupture d'anévrisme intracrânien.

Prise en charge [110-112]

Une correction le plus précoce possible d'obstacle gauche est recommandée afin d'améliorer la survie et de diminuer la morbidité à long terme, en présence d'un des **critères** suivants :

- coarctation aortique critique/interruption de l'arche aortique ;
- gradient de pression > 20 mmHg ;
- coarctation aortique avec une collatéralité importante sur l'imagerie ;
- hypertension artérielle associée à une coarctation aortique.

Dans les *formes néonatales,* un diagnostic précoce permet la mise en place d'un traitement médical de sauvetage par perfusion continue de PGE1 pour garder le canal artériel perméable.

Un support inotrope lors d'une *défaillance ventriculaire gauche* associée à la correction des anomalies métaboliques (acidose, hypoglycémie, détresse respiratoire, anémie) peut être nécessaire dans les cas plus sévères. La réparation chirurgicale aura lieu après une période initiale de stabilisation/récupération en secteur de réanimation.

Pour les formes de coarctation aortique *« à ventricule gauche adapté »*, un geste de réparation est préconisé après la période néonatale pour diminuer le risque de réintervention.

Traitement chirurgical [113]

La chirurgie peut réparer toute forme de coarctation aortique/interruption de l'arche aortique. Pour les **enfants de moins de 5 ans et moins de 25 kg**, la correction chirurgicale reste le traitement de choix dans la plupart des centres.

Deux stratégies différentes doivent être prises en considération par rapport aux différentes formes anatomiques :

- en cas de **coarctation aortique localisée**, une plastie aortique chirurgicale de résection-anastomose selon *Crafoord* (end-to-end classique ou étendu) est réalisée par thoracotomie postérolatérale gauche, *sans mise en place de la circulation extracorporelle* (CEC) (fig. 10.38). La mortalité est faible (< 1 %) avec un risque de complication neurologique très faible ;
- en présence d'une **lésion étendue** et souvent dans certaines formes d'**interruption de l'arche aortique**, la plastie aortique est plus complexe et doit être réalisée en sternotomie médiane, sous CEC en hypothermie modérée et arrêt circulatoire avec perfusion cérébrale antérograde (fig. 10.39). Dans ces cas, la mortalité est plus élevée (environ 10 %) compte tenu de la difficulté du geste et de la gravité de l'état clinique préopératoire.

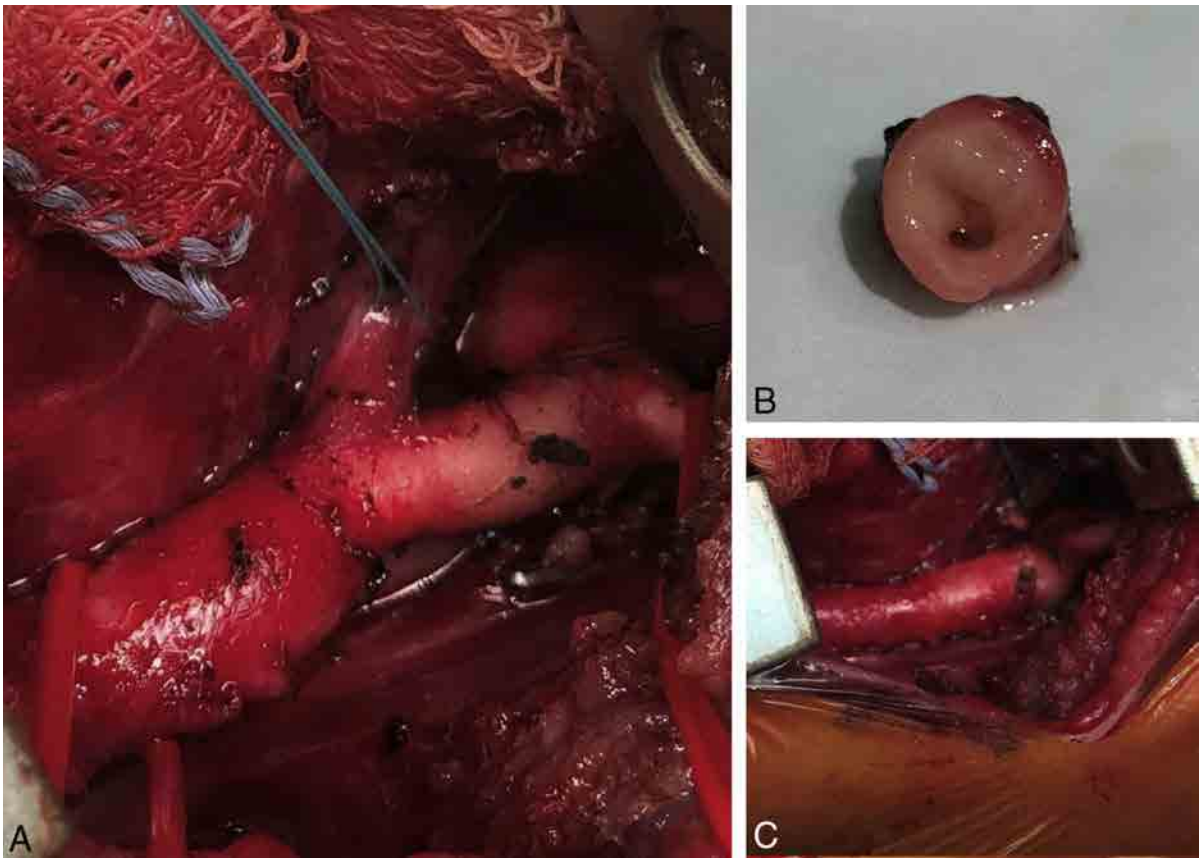


FIG. 10.38 **Vue chirurgicale par thoracotomie.**
A. Coarctation localisée. B. Zone coarctée après résection. C. Reconstruction selon Crafoord.

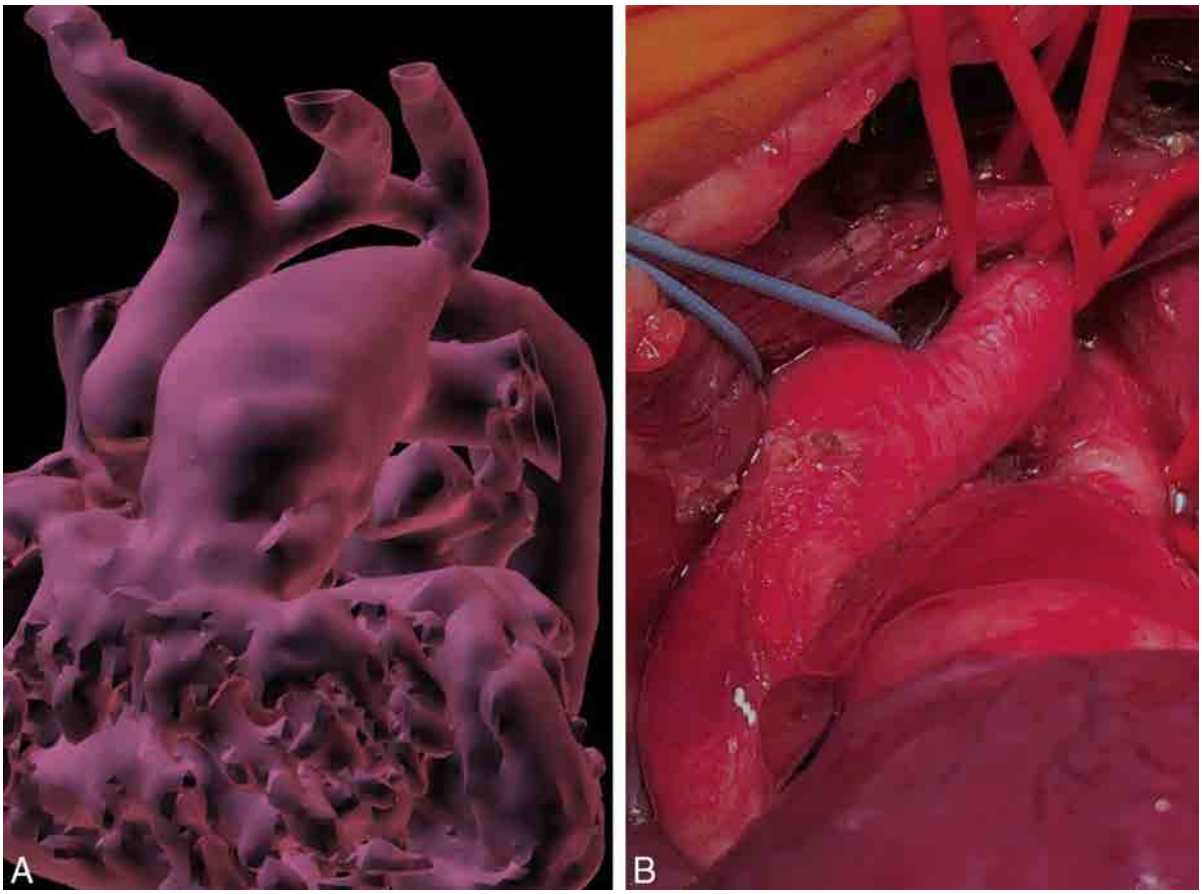


FIG. 10.39 **Hypoplasie de l'arche aortique.**
A. TDM 3D. B. Vue chirurgicale après sternotomie.

Les formes anatomiques intermédiaires sont les plus complexes du point de vue décisionnel. Compte tenu de cette grande différence en termes de morbimortalité, la stratégie chirurgicale doit être discutée en staff multidisciplinaire, avec une imagerie cardiovasculaire la plus exhaustive possible afin de pouvoir choisir au mieux l'abord chirurgical.

Le risque de recoarctation après chirurgie est de 5 à 15 %, l'âge précoce au moment de la chirurgie initiale est le facteur de risque principal. Le risque d'anévrisme sur les sutures est également à surveiller.

Traitement interventionnel [112, 114]

Pour les **patients de plus de 25 kg**, le cathétérisme cardiaque est devenu la procédure la plus utilisée en raison de son caractère moins invasif et de ses bons résultats (fig. 10.40). Néanmoins, aucun essai randomisé n'a comparé la chirurgie au cathétérisme. Le succès du *stenting* est conditionné par des particularités anatomiques (tortuosité vasculaire, hypoplasie de l'arche transverse) et la décision de correction chirurgicale *versus stenting* doit être individualisée et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire.

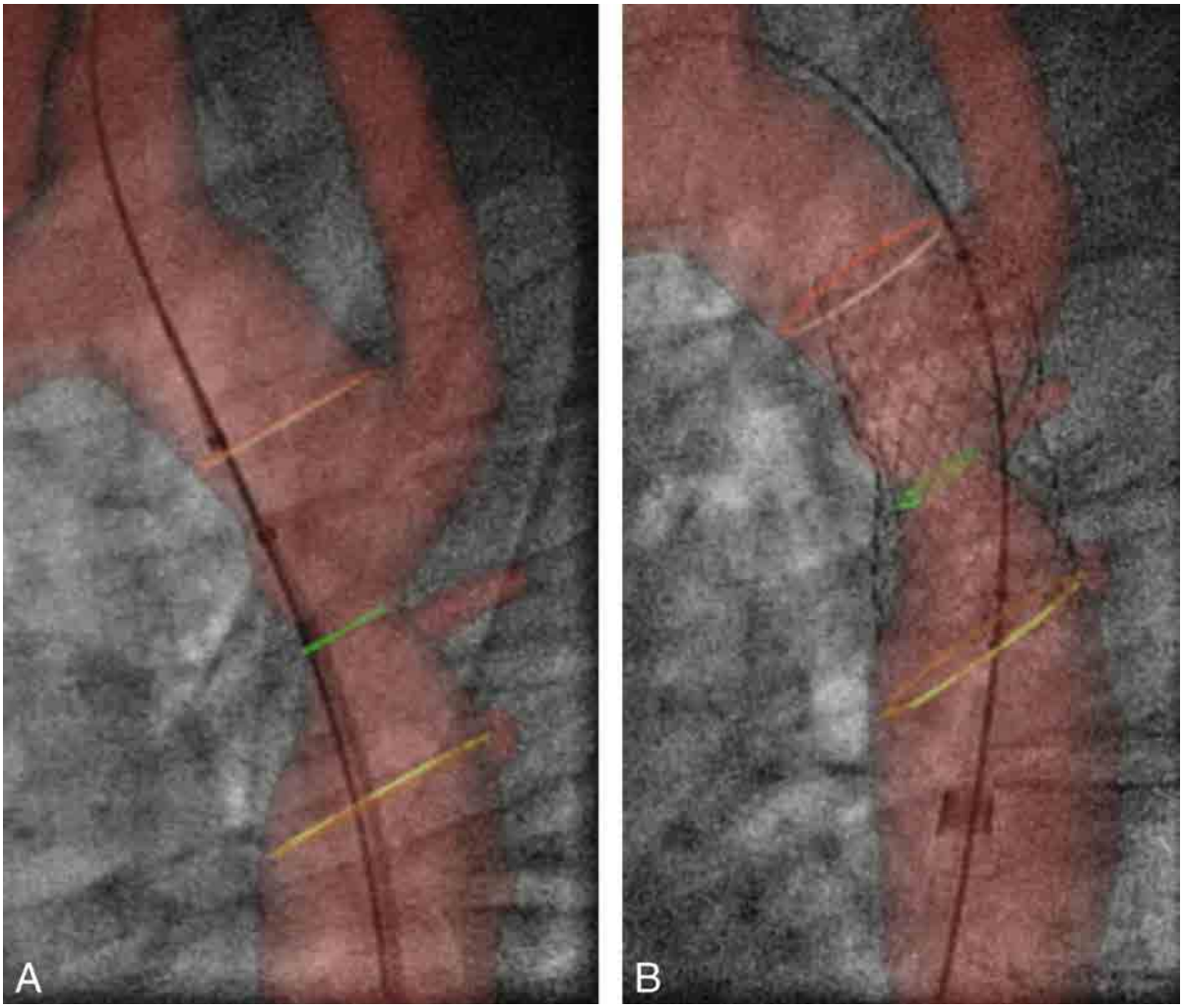


FIG. 10.40 **Coarctation isthmique visualisée en imagerie de fusion (scanner fusionné à la scopie) en salle de cathétérisme pré (A) et post-traitement (B) percutanée avec implantation d'un stent.**

Le traitement interventionnel représente aussi la technique de référence pour la réparation des *recoarctations*, compte tenu du surrisque de mortalité de la reprise chirurgicale. La chirurgie est réservée aux recoarctations étendues, avec hypoplasie de l'arche aortique, en présence d'anévrismes ou pseudo-anévrismes et en cas d'échec du cathétérisme.

Coarctation et grossesse

Les femmes ayant eu une correction de coarctation aortique doivent poursuivre une évaluation cardiologique avant la grossesse avec une discussion sur les risques potentiels : récurrence de cardiopathie congénitale chez le fœtus (4 % de risque), hypertension artérielle et prééclampsie, dissection/rupture aortique, saignement intracrânien [115].

Un suivi rapproché de la pression artérielle et indispensable.

En cas de coarctation aortique non corrigée ou recoarctation et d'hypertension artérielle mal contrôlée malgré un traitement médical maximal pendant la grossesse, la décision d'une correction est effectuée au cas par cas. La réparation percutanée par *stenting* doit être réservée aux hypertensions artérielles à risque materno-fœtal (en particulier de dissection) compte tenu du risque tératogène de l'irradiation. Un anévrisme aortique, dissection ou rupture, peut se développer après correction d'une coarctation aortique et notamment après correction avec plastie par patch, faite tardivement ou pendant la grossesse.

Dans le cas particulier du syndrome de Turner, en cas de désir de grossesse (habituellement par don d'ovocyte), celle-ci est évaluée au cas par cas par une équipe experte. Les éléments de mauvais pronostic sont l'aorte dilatée > 25 mm/m^2, un antécédent de chirurgie aortique, une hypertension artérielle non contrôlée.

Suivi à distance [116]

La survie à 10 ans d'une coarctation aortique réparée est supérieure à 90 %, avec un meilleur pronostic pour les patients réparés dans la petite enfance et sans hypertension artérielle préopératoire. Néanmoins, la survie à long terme est réduite par rapport à la population générale même en cas de traitement, ceci justifiant une surveillance prolongée.

L'examen clinique et l'échocardiographie sont nécessaires au suivi à long terme, avec la mesure systématique de la pression artérielle aux quatre membres. La persistance d'une hypertension artérielle est le facteur principal de mortalité par accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde chez les patients avec coarctation aortique réparée. L'intervention tardive est le facteur de risque principal de persistance de l'hypertension artérielle. Le traitement médicamenteux se fait en accord avec les recommandations de traitement de l'hypertension artérielle.

Des imageries aortiques doivent être effectuées à la recherche de recoarctation, anévrisme. Le délai de suivi est variable, en fonction de l'état physiologique du patient. L'IRM est à privilégier pour le suivi des adultes.

Un **suivi à vie** tous les 2 ans chez l'adulte dans un centre spécialisé est recommandé.

Une attention particulière doit être portée à surveiller l'aorte ascendante et la valve aortique en cas de bicuspidie aortique.

Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est indispensable étant donné la surmortalité cardiovasculaire.

Chez l'enfant, l'échocardiographie est l'examen préféré avec une évaluation dans les 6 mois post-procédures, puis une fois par an.

Les patients avec une coarctation aortique réparée peuvent participer à des sports en compétition sans risque et de contact après 3 mois de l'intervention sous réserve d'une épreuve d'effort normale, de l'absence de dilatation de l'aorte, pression artérielle systolique à l'effort normale et d'un gradient tensionnel inférieur à 20 mmHg. Dans le cas contraire, il est recommandé la pratique d'activités sportives de faible intensité (groupe IA de la classification de Mitchel).

Anomalies mitrales congénitales

Fedoua El Louali, Virginie Fouilloux, Caroline Ovaert

Les anomalies mitrales congénitales sont peu fréquentes. Elles peuvent être isolées ou associées, en particulier aux autres malformations congénitales du cœur gauche comme la coarctation, la bicuspidie aortique, l'hypoplasie du cœur gauche. Ainsi, le syndrome de Shone associe sténose mitrale, anneau supravalvulaire mitral, obstruction au niveau de la chambre de chasse du ventricule gauche et coarctation [117].

Nous ne traitons ici que les anomalies mitrales isolées et n'abordons pas les anomalies de la valve atrioventriculaire gauche (*cf.* Canal atrioventriculaire).

Classification des lésions

On distingue les anomalies à l'étage des feuillets, les anomalies de l'appareil sous-valvulaire et les anomalies supravalvulaires. Toutefois, ces lésions distinctes sont très souvent associées [118].

Anomalies des feuillets

- Dysplasie valvulaire : les valves et les cordages sont épaissis et rétractés et les commissures fusionnées. La dysplasie peut être harmonieuse, touchant tous les composants, constituant ainsi une véritable miniaturisation de la valve.
- Double orifice : il est produit par une bande du tissu valvulaire qui s'étend entre les deux feuillets divisant l'orifice valvulaire en deux composants. Chaque orifice est supporté par l'un des muscles papillaires (fig. 10.41A et 10.41B).
- Fente mitrale : elle concerne le feuillet antérieur et apparaît comme une scission sur celui-ci en diastole. La fente est dirigée vers la voie de sortie du ventricule gauche (et non vers le septum

comme dans le canal atrioventriculaire). L'orientation des muscles papillaires est également normale dans la majorité des cas, contrairement au canal atrioventriculaire (fig. 10.41C).

- Prolapsus mitral : il peut concerner un ou les deux feuillets de la valve mitrale. Il s'agit d'un déplacement au-delà du plan de l'anneau > 2 mm, avec ou sans épaississement des feuillets valvulaires.
- Perforation ou agénésie partielle de la valve postérieure : perte de substance du feuillet postérieur de la valve mitrale.
- Ebstein mitral : le feuillet antérieur de la mitrale prend naissance normalement par rapport à l'anneau tricuspide, mais le feuillet postérieur est déplacé vers l'apex.

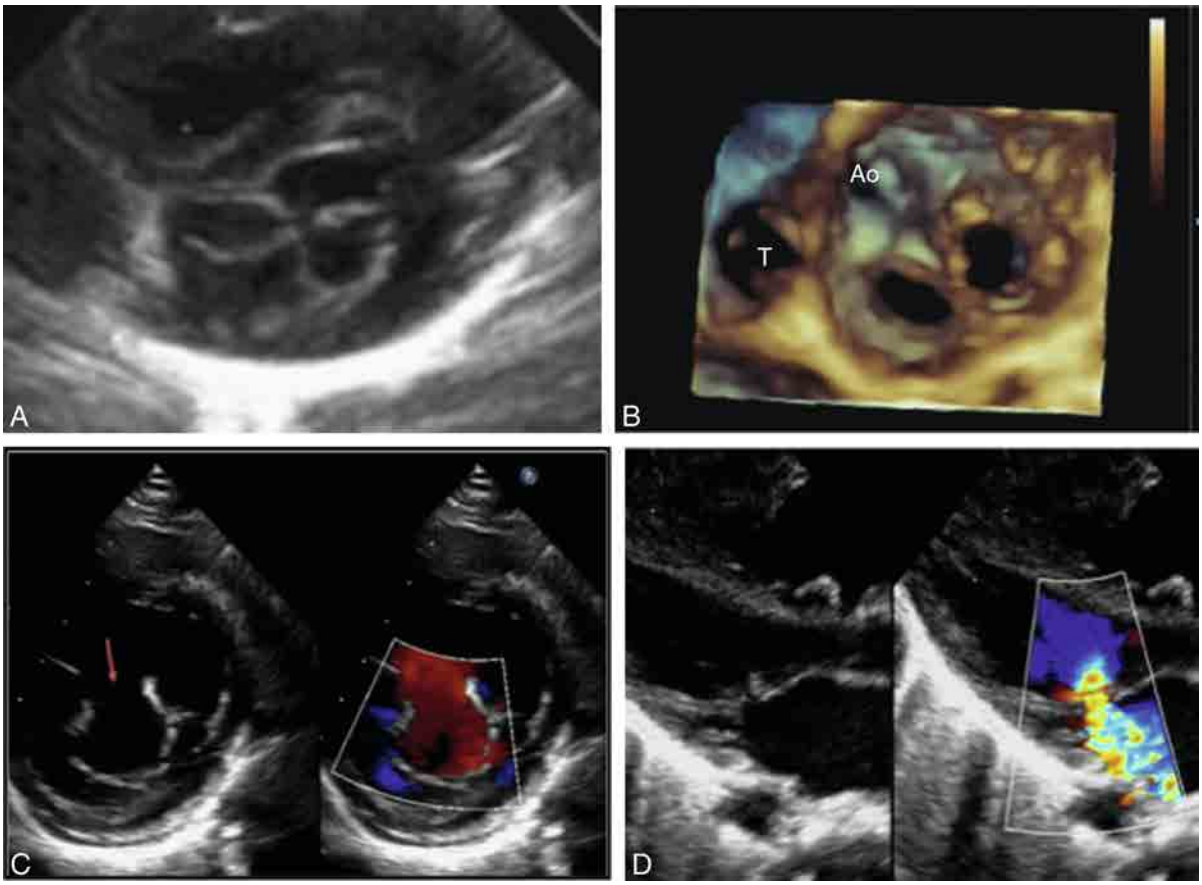


FIG. 10.41 Images échocardiographiques montrant des anomalies des feuillets de la valve mitrale. A. Image transthoracique 2D en parasternal petit axe d'un double orifice mitral. B. Même valve avec double orifice en 3D en vue ventriculaire. T : valve tricuspide ; Ao : valve aortique. C. Image transthoracique 2D en parasternal petit axe montrant une fente mitrale (flèche) en noir et blanc (gauche) et en Doppler couleur (droite), orientée vers les voies de sortie. D. Image transthoracique 2D en parasternal long axe, en doppler couleur à droite montrant une insuffisance mitrale néonatale sévère en rapport avec une dysplasie des feuillets surtout postérieur, et cordages postérieurs très courts. A et B : clichés du Dr K Hadeed – CHU de Toulouse.

Anomalies sous-valvulaires

Les anomalies des muscles papillaires et des cordages sont au premier plan, mais les feuillets de la mitrale sont souvent anormaux (fig. 10.41D).

- Anomalies de nombre de piliers ou « valve mitrale en parachute » : présence d'un seul gros muscle papillaire sur lequel se fixent tous les cordages. Ces derniers sont très épaissis et souvent fusionnés les uns avec les autres réalisant un entonnoir sténosant. L'hypoplasie marquée d'un des deux piliers est considérée comme une variante (fig. 10.42A et 10.42D).

■ Fusion pilier – commissure ou « valve en hamac » : absence de cordages tendineux. Les feuillets de la valve sont directement en contact avec les muscles papillaires (fig. 10.42C et 10.42D).

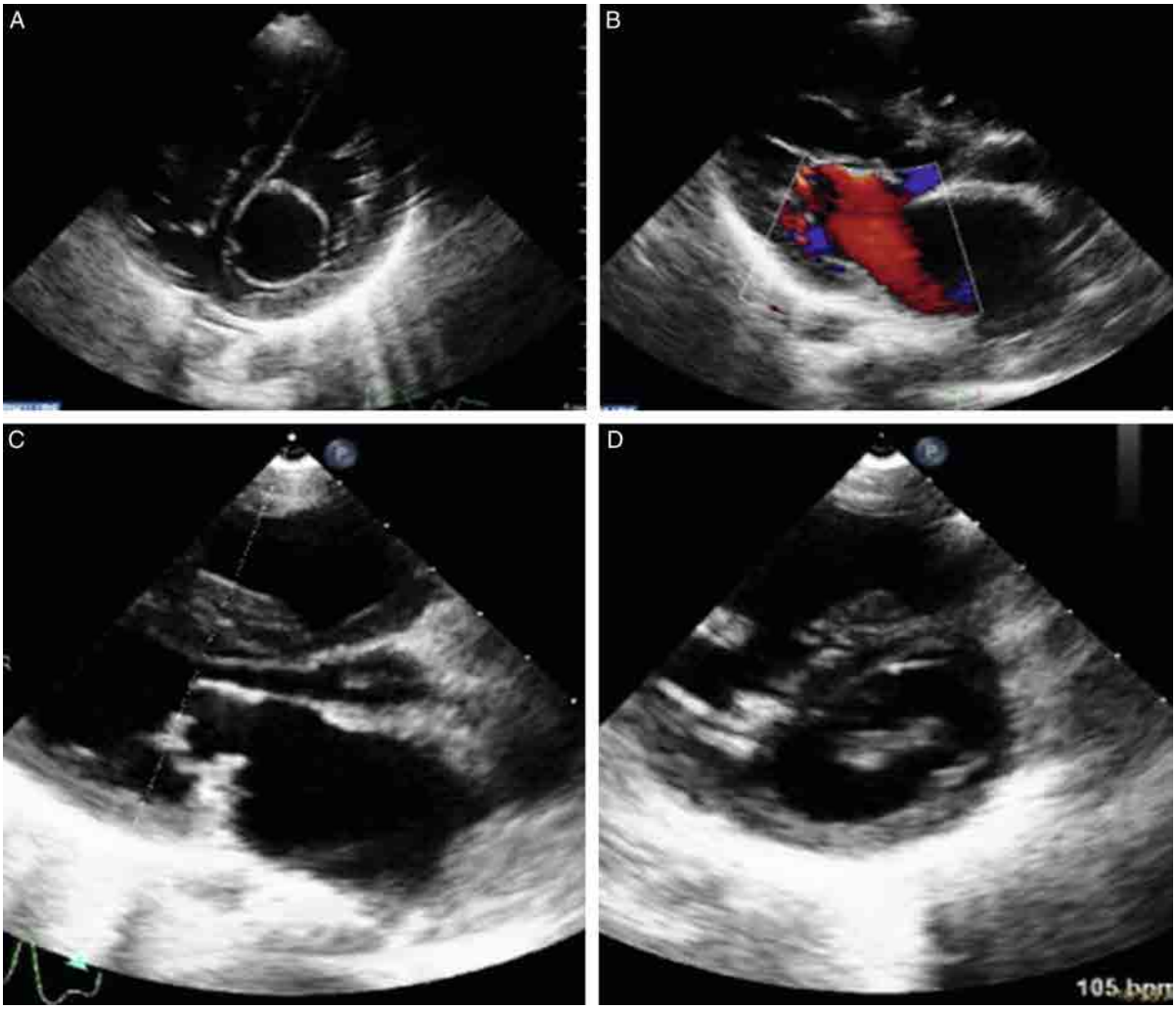


FIG. 10.42 Images échocardiographiques transthoraciques 2D.
Image parasternale petit eaxe (A) et long axe avec doppler couleur (B) montrant l'aspect anormal des feuillets en cas de valve parachute s'insérant sur un pilier unique (non vu). Images parasternales long axe (C) et petit axe (D) montrant la fusion pilier – commissure de la valve en « hamac » avec le pont au niveau des piliers (D). Clichés du Dr K Hadeed – CHU de Toulouse.

Anomalies supravalvulaires

Essentiellement représentées par l'anneau ou membrane supravalvulaire mitrale, il s'agit de prolifération de tissu fibreux à partir de la surface atriale des feuillets mitraux entraînant la constitution soit d'un diaphragme complet, soit d'un croissant obstructif au-dessus de la valve (fig. 10.43).

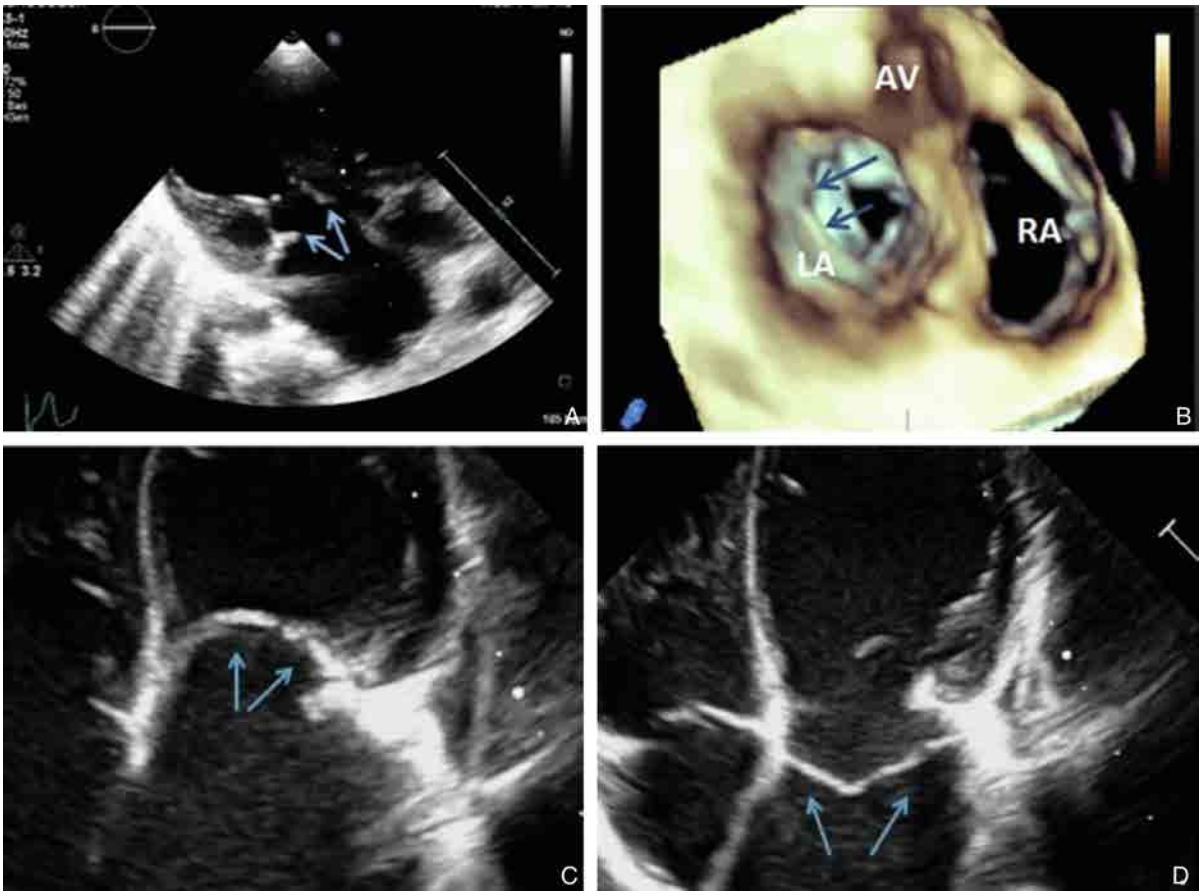


FIG. 10.43 **Anneau supravalvulaire mitral en vue transthoracique (A) et 3D (B, vue atriale).**
Les flèches montrent la membrane accolée à la valve mitrale. AV : valve aortique ; LA : oreillette gauche ; RA : oreillette droite. C, D. Membrane quasi complète, difficile à voir en diastole car elle s'accole complètement à la valve (C, flèches) mais qui se décolle en systole (D, flèches).

Bien que généralement décrit comme une structure supravalvulaire, l'anneau est souvent partiellement adhérent à la face atriale du feuillet mitral et peut ou non être obstructif. Cette anomalie doit être distinguée du *cor triatrium* qui est un manque de résorption du sinus veineux pulmonaire et qui se caractérise par un cloisonnement de l'oreillette gauche en amont de l'auricule.

Physiopathologie

La sténose mitrale (RM) et l'insuffisance mitrale (IM) engendrent une augmentation des pressions de l'oreillette gauche (OG). Les lésions sévères entraînent en amont des élévations des pressions pulmonaires et ventriculaires droites avec dilatation des veines et artères pulmonaires. L'évolution se fait vers la congestion pulmonaire et l'insuffisance cardiaque droite. S'y associent des signes d'insuffisance cardiaque gauche en rapport avec un défaut de précharge ventriculaire gauche (VG) dans le rétrécissement mitral sévère et avec une altération progressive de la fonction ventriculaire gauche en cas d'insuffisance mitrale sévère.

Symptômes

La symptomatologie est variable en fonction de la sévérité de la lésion, du mécanisme prédominant (insuffisance mitrale ou sténose mitrale) et en fonction de l'âge. Chez le nourrisson, la prise alimentaire devient médiocre, avec hypersudation à l'effort (biberon) et retard de croissance. Les enfants plus grands peuvent présenter une dyspnée d'aggravation progressive. L'orthopnée est extrêmement rare, mais une toux nocturne sèche peut être rapportée. Une respiration sifflante et les infections respiratoires sont fréquentes. Syncope, hémoptysie, ou aphonie en raison de la compression du nerf récurrent par une dilatation de l'oreillette gauche, ont parfois été décrites.

L'auscultation cardiaque permet de différencier les sténoses (souffle diastolique) des insuffisances (souffle systolique doux). En présence d'hypertension pulmonaire sévère, on peut retrouver un éclat du B2 et/ou un souffle d'insuffisance tricuspidienne. Des signes d'insuffisance cardiaque droite, de congestion pulmonaire peuvent être présents en cas d'insuffisance mitrale et de rétrécissement mitral. Les signes d'insuffisance cardiaque gauche peuvent survenir surtout dans les insuffisances mitrales évoluées.

Évaluation échocardiographique

L'échocardiographie transthoracique, éventuellement complétée de l'échocardiographie transœsophagienne (ETO) avec ou sans reconstruction 3D doit s'efforcer de décrire le mécanisme des lésions, la sévérité de l'insuffisance et/ou sténose, et les répercussions hémodynamiques. L'intérêt croissant de l'échocardiographie 3D dans l'évaluation anatomique préopératoire est à souligner [119, 120].

Mécanisme

- Analyse méthodique de la valve : nombre, position et anatomie des piliers, taille et longueur des cordages, aspect des feuillets valvulaires et taille de l'anneau. Les coupes parasternales petit axe et sous-costales permettent de vérifier l'intégrité des feuillets valvulaires (fente mitrale et agénésie-perforation du feuillet postérieur). En ETO, la vue transgastrique permet l'analyse détaillée des feuillets.
- Coupes parasternales long axe et apicale 4 cavités : détection des anneaux supravalvulaires et des anomalies sous-valvulaires, et appréciation du mouvement valvulaire et du niveau de coaptation des feuillets mitraux.
- Mesure de l'anneau mitral en 2 et 4 cavités et indexation à la surface corporelle (Z-score : http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html).

Sévérité

Sténose mitrale

Le tableau 10.6 montre l'estimation du gradient de pression transvalvulaire moyen par doppler continu.

Tableau 10.6

Estimation du gradient de pression transvalvulaire moyen par doppler continu.

Sténose	Gradient moyen (mmHg)
Légère	≥ 4-5
Modérée	6-12
Sévère	≥ 13

Insuffisance mitrale

Approche qualitative ou semi-quantitative

La surface du jet dans l'oreillette gauche peut être utilisée mais est sujette à de nombreux pièges.

Approche quantitative

Les différentes techniques quantitatives comme l'estimation du volume régurgité (VR) par équation de continuité, le calcul de la surface effective de l'orifice régurgitant calculée en utilisant la convergence d'écoulement et la surface d'isovélocité proximale (PISA) sont peu utilisées chez le jeune enfant avec anomalie mitrale congénitale car non validées.

Répercussions hémodynamiques

C'est principalement l'évaluation des répercussions hémodynamiques qui prévaut pour estimer la sévérité et orienter la prise en charge.

- Le flux systolique dans les veines pulmonaires, au doppler pulsé, peut être émoussé ou inversé, témoignant d'une fuite sévère.
- Dilatation de l'oreillette gauche, de l'artère pulmonaire, du ventricule droit, de l'oreillette droite sont à indexer en fonction de l'âge, du poids, le la taille ou de la surface corporelle.
- La pression systolique ventriculaire droite est estimée à partir de la vitesse du jet de régurgitation tricuspide (équation de Bernoulli).
- Pour l'insuffisance mitrale : dilation et fonction ventriculaire gauche sont évaluées. Il n'existe pas de diamètre ventriculaire gauche seuil validé chez l'enfant mais un Z-score de DTSVG > 2 peut être considéré comme une valeur *cut-off*. Une augmentation rapide du DTSVG traduit une altération de la fonction.

Autres examens complémentaires

- ECG : hypertrophie atriale gauche en cas de lésion sévère, souvent associée à une tachycardie sinusale. La fibrillation atriale est très rarement présente chez l'enfant.
- Radiographie thoracique : à un stade avancé, on peut noter une cardiomégalie, parfois avec double contour (saillie de l'oreillette) associée à une congestion pulmonaire.
- BNP : les anomalies de la valve mitrale peuvent s'accompagner d'élévation du BNP. Le rôle exact de leur dosage et l'impact sur la prise en charge chez l'enfant restent toutefois non déterminés [121].
- Épreuve d'effort : chez le grand enfant, asymptomatique, l'épreuve d'effort avec évaluation des pressions pulmonaires à l'effort peut aider dans l'algorithme thérapeutique, sur la base des recommandations adultes [122].

Traitement médical

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour les enfants avec atteinte mitrale congénitale. Les pratiques dérivent donc des recommandations « adultes » [122]. Aucun traitement n'a toutefois fait la preuve d'une efficacité pour diminuer le risque d'une intervention chirurgicale.

Sténose mitrale

Seuls les diurétiques sont couramment utilisés chez l'enfant pour juguler les symptômes pulmonaires et d'insuffisance droite.

Insuffisance mitrale

Comme chez l'adulte, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'a pas fait ses preuves [122, 123]. En pratique, ils sont cependant largement utilisés, associés à des diurétiques en cas de signes de congestion pulmonaire.

Traitement chirurgical

Les indications et principes de la chirurgie sont très largement conditionnés par l'âge du patient au moment de la décision. Chez un jeune patient dont le potentiel de croissance annulaire et valvulaire doit absolument être préservé, les techniques de plastie de la valve native doivent à tout prix être favorisées, quitte à tolérer un résultat imparfait. En effet, la morbimortalité du remplacement valvulaire mitral reste significative chez le très jeune enfant [124]. La mise en place d'une prothèse valvulaire mitrale est néanmoins inévitable dans certaines situations anatomiques. Toute chirurgie doit être précédée d'une ETO et d'un examen attentif de la valve et de l'appareil sous-valvulaire.

Principes chirurgicaux en cas de rétrécissement mitral

Un anneau supravalvulaire mitral est en général facilement réséqué.

Le fonctionnement d'une valve dont les commissures sont fusionnées peut parfois être grandement amélioré par une simple commissurotomie. Lorsque les mouvements des feuillets sont limités par des cordages ou piliers courts et malformés, le chirurgien doit s'efforcer de redonner de la mobilité en divisant ceux-ci. Ces gestes sont en général réalisés à l'aide d'une lame de bistouri.

Des techniques d'extension valvulaire, à l'aide de patch de péricarde, peuvent s'associer en cas d'anomalie plus complexe.

Principes chirurgicaux en cas d'insuffisance mitrale

Chez le jeune enfant, les techniques d'annuloplasties doivent absolument préserver le potentiel de croissance. Elles ne sont donc pas circonférentielles mais limitées aux commissures ou à l'hémi-circonférence postérieure.

En absence d'anomalie associée de l'appareil sous-valvulaire, une fente mitrale isolée est simplement refermée.

Chez le patient plus âgé, les techniques de plasties « adultes » sont adaptées aux anomalies anatomiques congénitales. Cependant, les techniques type « résection quadrangulaire » doivent être évitées.

Cardiopathies conotroncales

Marie-Lou Dinet, Jérémy Laïk, Jean-Benoît Thambo

Embryologie

Les cardiopathies conotroncales sont liées à un défaut de migration des cellules de la crête neurale entre le 45e et le 49e jour de vie intra-utérine pendant la phase de formation de la voie d'éjection. La bascule antérosupérieure du septum conal résultante crée une communication interventriculaire par mal alignement dite cono-ventriculaire. Les termes anglo-saxons désignant les cardiopathies que nous traitons ici illustrent cette même origine embryologique : tétralogie de Fallot avec sténose pulmonaire, tétralogie de Fallot avec atrésie pulmonaire, tétralogie de Fallot avec agénésie de la valve pulmonaire.

Diagnostic prénatal

L'échographie fœtale morphologique du 2e trimestre permet de rechercher des éléments d'orientation : communication interventriculaire cono-ventriculaire, aorte « à cheval », asymétrie de calibre des voies d'éjection. Une amniocentèse est systématiquement proposée afin de rechercher des anomalies chromosomiques possiblement impliquées telles que la microdélétion 22q11 du syndrome de DiGeorge (près de 80 % de cardiopathies conotroncales dont 20 % de tétralogie de Fallot) ou la trisomie 21 (50 % de cardiopathies).

Tétralogie de Fallot

C'est la cardiopathie congénitale cyanogène la plus fréquente. Elle concerne environ 6 % des nouveau-nés présentant une cardiopathie congénitale.

Anatomie et physiopathologie

La tétralogie de Fallot associe quatre anomalies historiquement décrites (fig. 10.44) : communication interventriculaire cono-ventriculaire, dextroposition de l'aorte, sténose de la voie de sortie pulmonaire (infundibulaire ± valvulaire), hypertrophie du ventricule droit en réaction à l'obstacle pulmonaire.

- La cardiopathie est dite « régulière » en l'absence des anomalies suivantes : communication interventriculaire additionnelle, anomalie coronaire, anomalie de l'arbre artériel pulmonaire (en nombre, taille, ou origine).

■ La tétralogie de Fallot est dite « irrégulière » si une de ces anomalies est constatée ; l'impact en est essentiellement pronostique et thérapeutique.

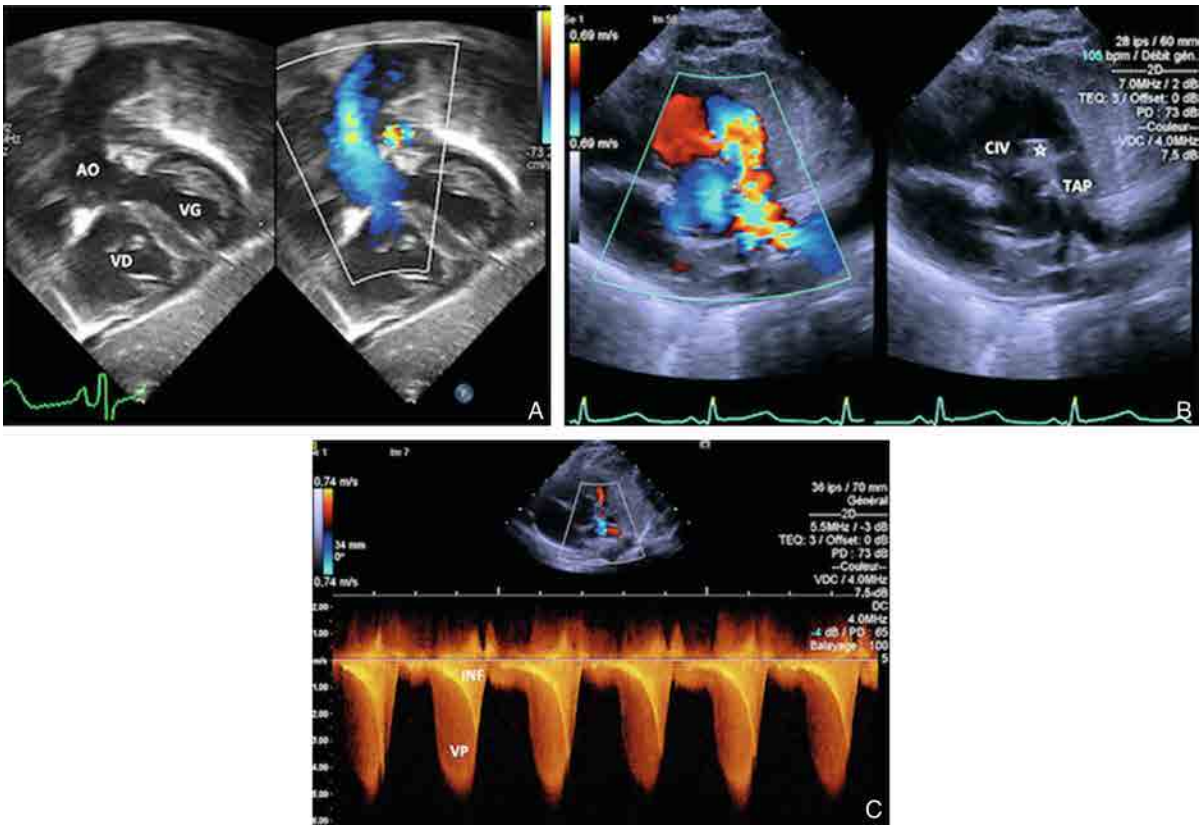


FIG. 10.44 Échographie dans la tétralogie de Fallot.
A. Coupe sous-costale : visualisation de l'aorte à cheval. B. Coupe parasternale petit axe. CIV : communication interventriculaire ; étoile : septum conal ; TAP : tronc de l'artère pulmonaire. C. Doppler continu sur la voie ventricule droit – artère pulmonaire : noter la composante infundibulaire « INF » en lame de sabre et la composante valvulaire « VP ».

La sténose de la voie de sortie pulmonaire est responsable d'un obstacle plus ou moins sévère à l'écoulement sanguin qui entraîne une surcharge barométrique du ventricule droit. Il en résulte un shunt droit – gauche à travers la communication interventriculaire responsable d'une cyanose.

Diagnostic

Il est évoqué devant une cyanose néonatale avec un souffle systolique au foyer pulmonaire. Le risque évolutif est représenté par la survenue de malaises hypoxiques : l'obstacle pulmonaire peut être accentué lors de phases de tachycardie (comme lors de pleurs), augmenter le shunt droit – gauche *via* la communication interventriculaire et aggraver la désaturation dans l'aorte (et donc dans le cerveau) avec un risque potentiel de convulsions. La séquence clinique est représentée par une phase tonique avec agitation, pleurs, suivie d'une phase hypotonique avec pâleur, diminution, voire disparition du souffle et possibles convulsions. Le traitement des malaises repose sur un remplissage vasculaire, une injection de diazépam lors de la phase tonique et un bêtabloquant intraveineux lors de la phase hypotonique. Leur prévention repose traditionnellement sur l'introduction d'un bêtabloquant oral. Aujourd'hui, la survenue d'un malaise témoigne de la sévérité de l'obstacle et implique une prise en charge chirurgicale rapide.

La radiographie thoracique montre un cœur « en sabot » (apex surélevé en lien avec l'hypertrophie ventriculaire droite) et une hypovascularisation pulmonaire mais elle n'a plus sa place dans le diagnostic. Il en est de même pour l'ECG qui retrouve une hypertrophie ventriculaire droite. L'échographie cardiaque est l'examen de référence, elle permet le diagnostic positif (*cf.* fig. 10.44) et reste l'examen central du bilan préopératoire en recherchant des anomalies associées. En cas de doute, une tomodensitométrie thoracique injectée peut analyser les trajets coronaires et/ou l'arbre artériel pulmonaire.

Prise en charge néonatale

En l'absence de correction chirurgicale, la mortalité est de 50 % à 1 an et la survie exceptionnelle après l'âge de 30 ans, essentiellement en lien avec les complications de la cyanose chronique. La prise en charge passe donc par une étape chirurgicale réalisée généralement lors de la 1re année de vie, avec une mortalité autour du geste inférieure à 1 %. Les premières chirurgies comprenaient une large ventriculotomie droite pour fermer la communication interventriculaire et réséquer l'obstacle pulmonaire au prix d'une infundibulotomie d'élargissement, voire la mise d'un patch transannulaire si l'anneau pulmonaire était trop petit. Cette correction avait l'avantage de lever complètement l'obstacle pulmonaire mais présentait l'inconvénient d'induire une fuite pulmonaire sévère et de créer des zones proarythmogènes (par le biais des cicatrices et/ou du patch). Depuis, la ventriculotomie est limitée, voire remplacée par un abord transatrial et transpulmonaire et la valve pulmonaire est, autant que possible, conservée. Dans certains cas (anomalies de naissance coronaire avec interventriculaire antérieure précroisant l'anneau pulmonaire, enfants prématurés avec petits poids de naissance, etc.), une première chirurgie palliative peut s'avérer nécessaire (anastomose systémicopulmonaire).

Prise en charge à l'âge adulte

La survie d'un patient opéré d'une tétralogie de Fallot peut atteindre 96 % à 20 ans et diminue à 86 % à 40 ans. Le suivi de la période postopératoire à l'âge adulte est indispensable.

Évolution postopératoire

L'histoire naturelle de la tétralogie de Fallot corrigée explique l'intérêt des modalités de suivi (fig. 10.45) :

- les lésions résiduelles : les modifications des conditions de charge (surcharge diastolique d'une insuffisance pulmonaire, surcharge systolique d'une sténose pulmonaire) favorisent le remodelage du ventricule droit et augmentent le temps d'activation ventriculaire droit et la durée du QRS [125, 126] ;
- l'asynchronisme interventriculaire est un phénomène mécanique qui se traduit sur l'ECG par un bloc de branche droite. Il est présent chez tous les patients et résulte des lésions résiduelles. Il est responsable à terme d'une diminution de la contractilité myocardique et d'un remodelage ventriculaire souvent délétère [127, 128] ;
- la dysfonction ventriculaire est multifactorielle : asynchronisme interventriculaire, akinésies infundibulaires, mécanismes adaptatifs en lien avec les lésions résiduelles dépassées, phénomènes ischémiques périopératoires. La diminution de la fraction d'éjection ventriculaire droite mesurée en IRM est un marqueur de mauvais pronostic. La dysfonction ventriculaire gauche est décrite comme facteur de risque de mort subite ;
- la fibrose endomyocardique joue un rôle déterminant dans l'altération de la conduction interventriculaire, dans l'entretien d'une dysfonction ventriculaire et dans la survenue de complications rythmiques ;
- les cicatrices chirurgicales (atriotomie, ventriculotomie, patchs de communication interventriculaire) favorisent le remodelage histologique du myocarde et, à terme, le remodelage électrophysiologique en créant des isthmes de conduction lente propices à des circuits de macro-réentrées.

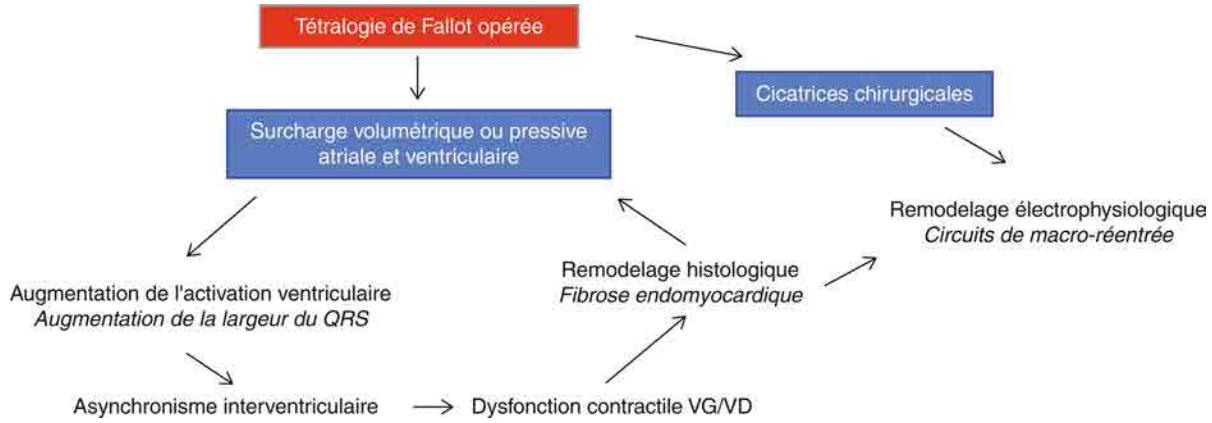


FIG. 10.45 Histoire naturelle et évolution de la tétralogie de Fallot réparée.
VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Suivi hémodynamique

Les examens d'imagerie ont pour but d'identifier les lésions résiduelles et leur retentissement hémodynamique. L'échographie cardiaque est l'examen de 1re intention. Elle permet de rechercher une sténose résiduelle entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire, une insuffisance pulmonaire résiduelle, de quantifier les pressions systoliques ventriculaires droites, d'analyser la fonction biventriculaire, de rechercher une dilatation ou une hypertrophie ventriculaire. L'échographie est prise en défaut en cas de mauvaise échogénicité notamment pour l'analyse des artères pulmonaires. L'IRM constitue l'examen de référence. Elle permet une étude anatomique (dimensions de la voie d'éjection et des artères pulmonaires), hémodynamique (fonction et volumes biventriculaires, degré d'insuffisance pulmonaire, répartition des flux entre les artères pulmonaires, rapport des débits en cas de shunts résiduels), pronostique (recherche de zones de fibrose). La scintigraphie pulmonaire peut parfois s'avérer intéressante pour quantifier l'importance d'une sténose artérielle pulmonaire en recherchant un différentiel de perfusion.

Les indications de réintervention sont indiquées dans le tableau 10.7. La valvulation pulmonaire percutanée est validée dans la prise en charge des dysfonctions de voies ventricule droit – artère pulmonaire [129]. Les complications sont rares mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital et justifient à ce titre une prise en charge dans un centre médico-chirurgical certifié en cardiologie congénitale (réseau M3C français). Le préalable de la procédure est d'éliminer un trajet coronaire à risque de compression par le stent valvé (jusqu'à 5 %). Au centre des complications décrites, le risque d'endocardite infectieuse ne doit pas être négligé avec un taux annualisé de premier épisode de 2,4 % par patient et par an. La prévention passe donc par un bilan ORL et dentaire avant implantation et il convient de bien éduquer le patient sur la prophylaxie de l'endocardite [130]. La valvulation chirurgicale est de plus en plus réservée aux contre-indications ou aux échecs d'une procédure percutanée, aux lésions associées nécessitant une correction dans le même temps. Les meilleurs résultats à long terme sont obtenus avec la mise en place d'une homogreffe pulmonaire. La chirurgie permet notamment une prise en charge rythmologique en réalisant des lignes de cryoablation des isthmes retrouvés sur l'exploration préopératoire.

Tableau 10.7

Indications de remplacement valvulaire pulmonaire dans la tétralogie de Fallot opérée – Synthèse des recommandations.

Catégorie	Indications	Classe de recommandation	
		ESC 2010	AHA 2018
Statut fonctionnel	Symptômes	I	I
	Capacité à l'effort diminuée (intérêt de l'épreuve d'effort cardiopulmonaire)	IIa	IIa
Statut hémodynamique	Insuffisance pulmonaire avec dilatation VD	IIa VTDVDi > 160 mL/m^2	IIa VTDVDi > 160 mL/m^2 VTSVDi > 80 mL/m^2
	Sténose VD – AP avec augmentation des PSVD	IIa PSVD > 80 mmHg	IIa PSVD > 2/3 PAS
	Dysfonction systolique ventriculaire droite	IIa	IIa
Statut rythmique	Arythmies atriales ou ventriculaires soutenues	IIa	IIb
Lésions résiduelles	Insuffisance tricuspide moyenne à sévère	IIa	IIb
	Insuffisance aortique sévère symptomatique ou avec dysfonction ventriculaire gauche		
	Shunt gauche – droite résiduel		

AP : artère pulmonaire ; PAS : pression artérielle systolique ; PSVD : pressions systoliques ventriculaires droites ; VD : ventricule droit ; VTDVDi : volume télédiastolique ventriculaire droit indexé ; VTSVDi : volume télésystolique ventriculaire droit indexé.

Suivi rythmologique

La prévalence des arythmies ventriculaires peut atteindre 14 % chez les patients adultes opérés de tétralogie de Fallot [131]. L'incidence de mort subite est par conséquent augmentée, comprise entre 2 et 6 % (*versus* 0,1 à 0,2 % dans la population générale) [132]. La réalisation annuelle d'un électrocardiogramme, d'un holter-ECG et d'une épreuve d'effort est recommandée. Le profil de risque de chaque patient peut être stratifié au moyen des facteurs de risque reconnus [133, 134] : antécédents de chirurgie palliative (anastomose systémicopulmonaire), âge tardif à la correction définitive, largeur du bloc de branche droite supérieure à 180 ms, dysfonction systolique ou diastolique ventriculaire gauche, large cicatrice ventriculaire droite (zones étendues de fibrose en IRM), tachycardie ventriculaire non soutenue, tachycardie ventriculaire soutenue inductible lors de l'exploration électrophysiologique.

Une stimulation ventriculaire programmée se justifie en présence d'une symptomatologie clinique (syncopes ou palpitations mal tolérées) ou d'un doute diagnostique devant une tachycardie à QRS larges. Elle peut se discuter dans la stratification du risque rythmique des patients asymptomatiques en cas facteurs de risque associés [132]. Certaines équipes la proposent en pré-interventionnel systématiquement ; l'intérêt est de rechercher une arythmie inductible, permettre une ablation par radiofréquence des substrats ou de programmer une ablation complémentaire pendant la chirurgie.

L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est recommandée dans la tétralogie de Fallot opérée en prévention secondaire [135] : mort subite récupérée sans cause aiguë réversible (classe I), tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique après évaluation hémodynamique et électrophysiologique (classe I), syncope inexpliquée avec dysfonction ventriculaire avancée ou arythmie ventriculaire (tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire) lors de la stimulation ventriculaire programmée (classe IIa). En prévention primaire, l'indication du DAI doit être discutée au

cas par cas en prenant en compte les facteurs de risque reconnus. L'indication peut être envisagée si de multiples facteurs sont identifiés et figure en classe IIa dans les recommandations européennes [135] et américaines [134]. L'idée reste globalement de limiter les indications chez des patients parfois très jeunes avec des taux de complications non négligeables. L'arrivée du DAI sous-cutané est prometteuse mais un recueil à plus long terme est nécessaire pour assurer que ce type d'implantation demeure efficace et à moindre risque pour cette population spécifique.

Atrésie pulmonaire à septum ouvert

L'atrésie pulmonaire à septum ouvert (tétralogie de Fallot avec atrésie pulmonaire) équivaut à la forme extrême de la tétralogie de Fallot. Elle représente environ 2 % des cardiopathies congénitales (et 15-20 % des patients ayant une tétralogie de Fallot).

Anatomie

Les anomalies intracardiaques sont semblables à la tétralogie de Fallot (dextroposition de l'aorte et communication interventriculaire cono-ventriculaire) avec en plus la présence d'une atrésie pulmonaire, forme extrême d'obstruction pulmonaire. La vascularisation pulmonaire est assurée par le canal artériel (70 %) connecté aux artères pulmonaires ou par des vaisseaux systémiques (30 %) (collatérales systémicopulmonaires, en anglais MAPCA pour *Major Aorto-Pulmonary Collateral Arteries*). Les MAPCA naissent habituellement de l'aorte thoracique descendante, plus rarement de l'aorte abdominale et des troncs supra-aortiques.

Classification

Le type d'atrésie pulmonaire à septum ouvert (et son implication pronostique) est déterminé par la vascularisation pulmonaire qui peut être scindée en trois types (fig. 10.46) [136] :

- type A : voie pulmonaire développée et absence de MAPCA, vascularisation par le canal artériel uniquement ;
- type B : confluence d'artères pulmonaires hypoplasiques (dite « mouette ») et présence de MAPCA ;
- type C : vascularisation pulmonaire assurée par des MAPCA uniquement.

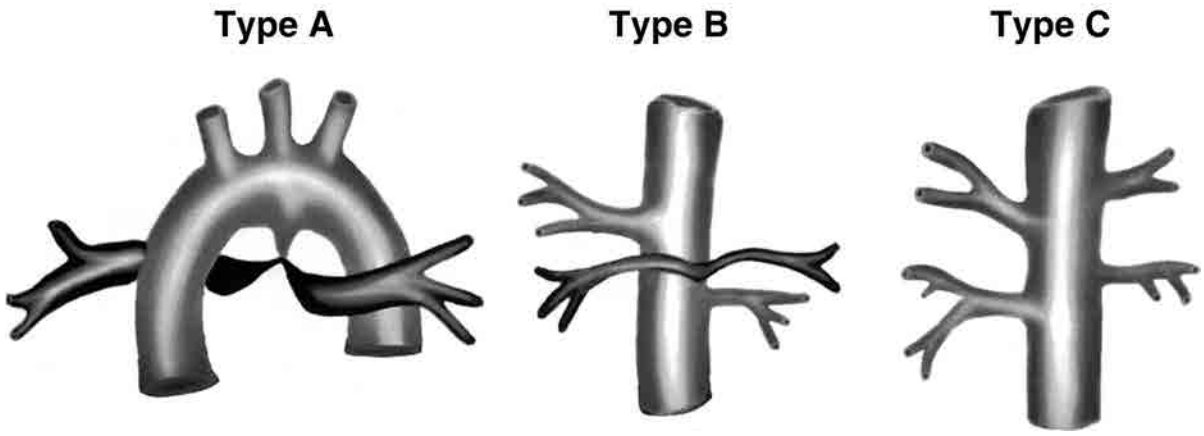


FIG. 10.46 **Types d'atrésies pulmonaires à septum ouvert : classification de Barbero-Marcial [137].**

Diagnostic

- La présentation clinique varie d'une cyanose néonatale isolée dans les formes sans MAPCA à des tableaux d'insuffisance cardiaque en lien avec un hyperdébit pulmonaire dans les formes avec MAPCA seules.

- L'auscultation peut mettre en évidence un ou plusieurs souffles continus sous-claviculaires ou dorsaux relatifs au canal artériel et aux MAPCA.
- La radiographie thoracique retrouve une hypovascularisation pulmonaire et l'électrocardiogramme des signes d'hypertrophie des cavités droites.
- L'échographie cardiaque permet le diagnostic positif en retrouvant la large communication interventriculaire de la voie d'éjection, une aorte ascendante à cheval sur le septum interventriculaire et l'absence de continuité entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Elle doit préciser le pronostic en analysant l'arbre artériel pulmonaire et en recherchant des MAPCA.

Principes de prise en charge

L'objectif est d'assurer le développement d'un arbre artériel pulmonaire le plus complet possible.

- **Dans les formes favorables** (arbre artériel pulmonaire de bonne taille, absence de MAPCA), les artères pulmonaires sont suffisamment développées, la réparation complète s'apparente à celle d'une tétralogie de Fallot comprenant la fermeture de la communication interventriculaire et, généralement, l'interposition d'un conduit ventricule droit – artère pulmonaire.
- **Dans les formes plus avancées** (arbre artériel pulmonaire hypoplasique, MAPCA), la stratégie chirurgicale est complexe et varie selon les équipes avec soit une ouverture ventricule droit – artère pulmonaire sans fermeture de la communication interventriculaire, soit une anastomose systémicopulmonaire. La prise en charge est effectuée de façon séquentielle vers la réparation complète afin de « réhabiliter » les artères pulmonaires. Il est parfois nécessaire « d'unifocaliser » des MAPCA non communicantes avec l'arbre pulmonaire et d'emboliser par cathétérisme les MAPCA communicantes. L'évaluation anatomique multimodale initiale est primordiale afin de guider le programme chirurgical (fig. 10.47). L'objectif de la prise en charge est le développement des artères pulmonaires (évalué par des indices anatomiques spécifiques) qui déterminera la faisabilité et le moment adéquat pour la correction complète avec fermeture de la communication interventriculaire.
- **Dans les formes sévères** (arbre artériel pulmonaire absent, MAPCA seules), le pronostic est généralement défavorable avec une survie de l'ordre de 60 % à 20 ans. Le traitement est essentiellement palliatif (vasodilatateurs pulmonaires, oxygénothérapie, traitement médical de l'insuffisance cardiaque). La transplantation cardio-pulmonaire peut parfois se discuter, avec les problématiques que ce type de projet impose (haut risque opératoire, disponibilité des greffons, etc.).

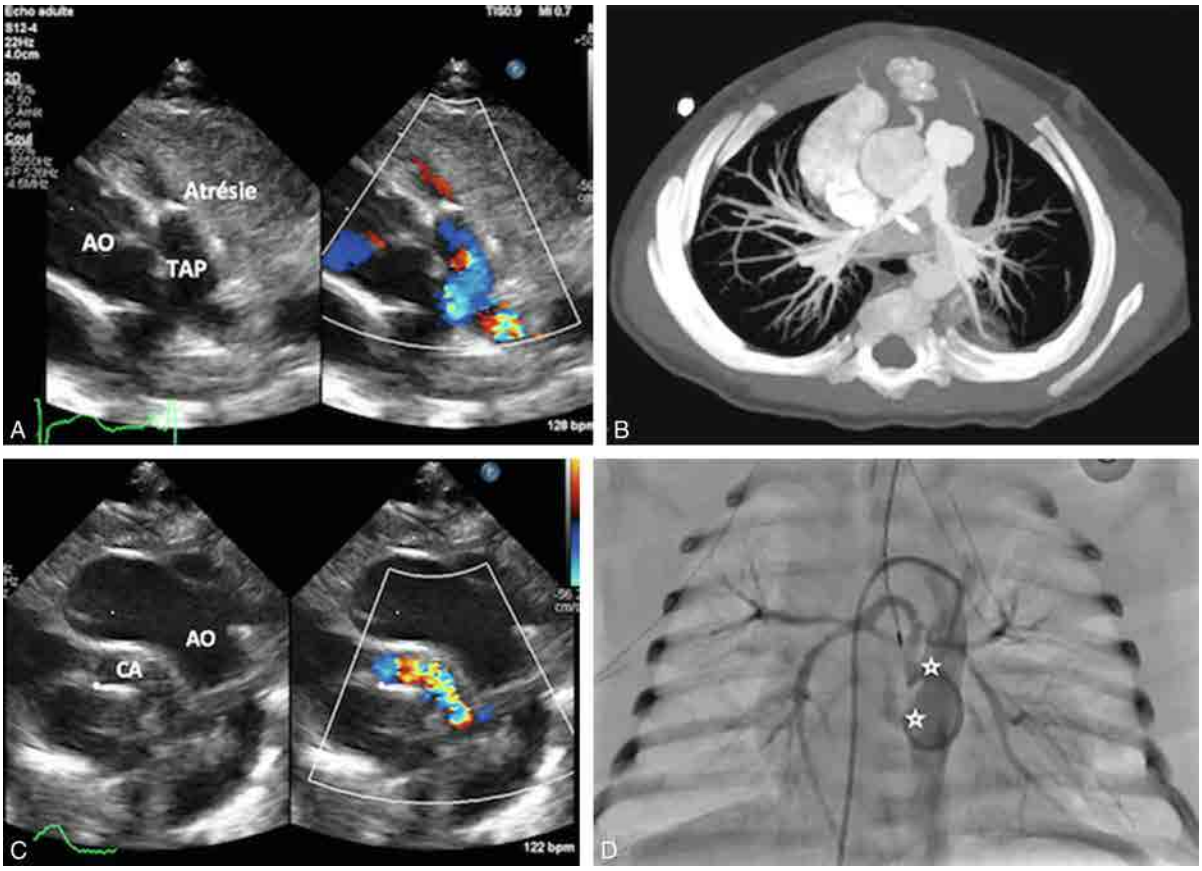


FIG. 10.47 Apport de l'imagerie multimodalité dans l'atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO). A. Incidence parasternale petit axe : visualisation du plancher atrétique avec tronc de l'artère pulmonaire en aval (APSO type A). B. Incidence suprasternale : noter le canal artériel « vertical » qui vient se connecter aux artères pulmonaires. C. Tomodensitométrie injectée postopératoire : étude de la croissance de l'arbre artériel pulmonaire. D. Angiographie aortique de face : noter la naissance de 2 MAPCA sur la face latérale droite de l'aorte thoracique descendante.

Évolution à long terme

La surveillance des patients opérés rejoint celle de la tétralogie de Fallot réparée afin de dépister des complications hémodynamiques, rythmiques, infectieuses (endocardite sur matériel prothétique). La nécessité d'une reprise chirurgicale est de l'ordre de 10-15 % à 20 ans de suivi et représente une cause majeure de mortalité (procédures plus complexes, augmentation du risque hémorragique, du risque de dysfonction ventriculaire). Dans les formes sévères palliatives, le risque des MAPCA est d'induire un hyperdébit pulmonaire, responsable à long terme de lésions artériolaires pulmonaires irréversibles (hypertension artérielle pulmonaire fixée et complications de la cyanose chronique).

Agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire

L'agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire est rare et concerne environ 2 % des patients avec tétralogie de Fallot.

Anatomie

Cette cardiopathie associe la communication interventriculaire cono-ventriculaire connue de la tétralogie de Fallot à une valve pulmonaire absente ou réduite à un bourgeon rudimentaire. L'anneau pulmonaire hypoplasique est non fonctionnel avec une sténose modérée et une fuite libre. De cette dysfonction valvulaire résulte une dilatation anévrismale de l'arbre artériel proximal jusqu'aux hiles, caractéristique

de cette malformation. Les artères pulmonaires ectasiques sont à l'origine d'un hypo-développement bronchique fœtal et les nouveau-nés atteints décèdent généralement, sans traitement, de complications respiratoires (infectieuses, atélectasies, etc.).

Diagnostic

- Le point d'appel est le plus souvent respiratoire. Une cyanose légère peut être présente dans les premiers jours de vie en lien avec un shunt bidirectionnel *via* la communication interventriculaire, conséquences des résistances vasculaires élevées en néonatal.
- L'auscultation cardiaque retrouve un double souffle systolodiastolique au foyer pulmonaire.
- L'auscultation pulmonaire doit rechercher un foyer infectieux pulmonaire ou des sibilants.
- La radiographie thoracique retrouve une hypertrophie du tronc de l'artère pulmonaire et des hiles sans cardiomégalie et doit rechercher des anomalies ventilatoires obstructives.
- L'échographie cardiaque permet le diagnostic positif en retrouvant la large communication interventriculaire avec aorte à cheval, un anneau pulmonaire hypoplasique épaissi siège d'une sténose et d'une fuite (fig. 10.48), des artères pulmonaires en aval anévrismales.

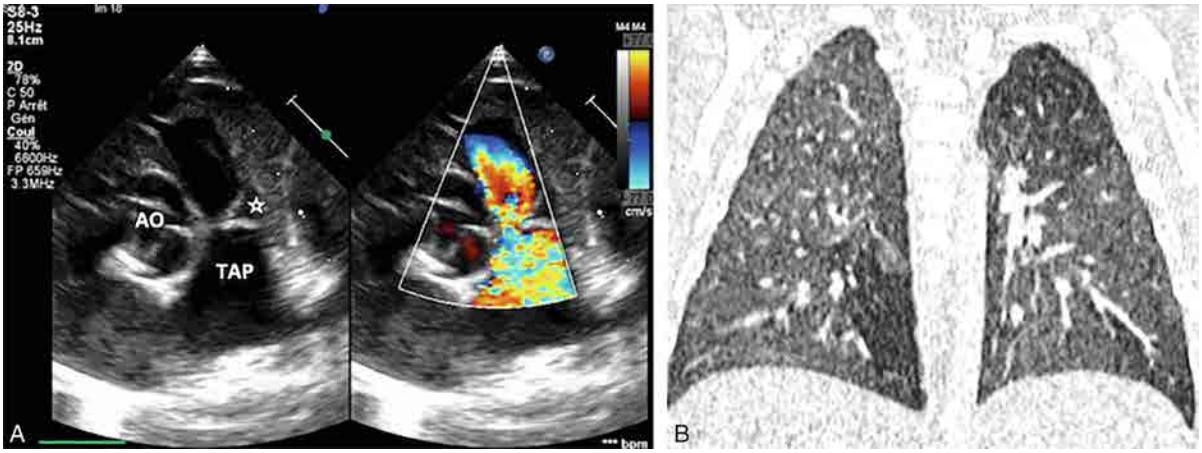


FIG. 10.48 Agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire.
A. Incidence parasternale petit axe : noter le bourgeon rudimentaire de valve pulmonaire responsable d'un *aliasing* en doppler couleur. B. Tomodensitométrie parenchymateuse pulmonaire : poumon mosaïque témoignant de l'asymétrie de ventilation.

Prise en charge

La prise en charge passe obligatoirement par une correction chirurgicale en période néonatale comprenant la fermeture de la communication interventriculaire, la reconstruction de la voie de sortie pulmonaire et la plicature des artères pulmonaires ectasiques. La levée des compressions trachéobronchiques peut se faire dans le même temps opératoire. La mortalité périopératoire peut atteindre 20 %.

Évolution

Les complications potentielles au long cours rejoignent celles rencontrées dans la tétralogie de Fallot opérée, avec une attention particulière à la surveillance de la fonction respiratoire.

Ventricule droit à double issue

Olivier Villemain, Clément Batteux, Pascal Vouhé

Le spectre de ventricule droit à double issue (VDDI) comporte des variabilités importantes, que ce soit en termes d'anatomie ou de stratégie de réparation chirurgicale.

Différentes classifications ont été proposées, dont le point de départ peut être embryologique, anatomique ou chirurgical en fonction des modes de réparation possibles.

L'objectif ici est d'exposer de manière intuitive et logique les différents écueils inhérents à ce type de cardiopathie et d'en expliciter les principes de prise en charge chirurgicale.

Définition

Le ventricule droit à double issue est défini comme un type de connexion ventriculoartérielle dans lequel les deux gros vaisseaux sortent entièrement ou de manière prédominante au-dessus du ventricule droit.

Embryologie

Embryologiquement, on distingue deux types de ventricule droit à double issue, comme Stella et Richard Van Praagh l'ont résumé :

- **les VDDI dits précoces**, souvent intégrés dans des syndromes d'hétérotaxie, où l'anomalie survient au cours de la formation du champ cardiaque primitif, par dysfonction entre la *loop* et la convergence. La communication interventriculaire résultante est alors *non-committed* ;
- **les VDDI dits tardifs**, où sont impliquées des anomalies des crêtes neurales (anomalie de signalisation), de l'endocarde (anomalie de septation aorticopulmonaire) et du myocarde (anomalie de la jonction myocarde – artères, de l'élongation de la voie efférente). L'aorte stoppe sa rotation antihoraire au cours du *wedging*, entraînant un mal alignement entre le septum conal et le reste du septum interventriculaire. La communication interventriculaire résultante est alors cono-ventriculaire (sous-aortique, sous-pulmonaire ou *doubly-committed*).

Anatomie et classification

Pour comprendre l'anatomie et les classifications qui en découlent, il est nécessaire de décrire précisément plusieurs déterminants fondamentaux.

Déterminants

Conus

Dans un cœur normal, le conus est sous-pulmonaire. La continuité mitroaortique est donc respectée. Dans un VDDI tardif, il existe une discontinuité mitroaortique du fait d'un conus anormal, qui peut être sous-pulmonaire, sous-aortique ou court, voire absent. Dans le cas des VDDI précoces, le conus est double et long et la communication interventriculaire est alors dite *non-committed*. Le conus peut être le siège d'attaches valvulaires anormales provenant de l'appareil valvulaire mitral ou sous-valvulaire tricuspide.

Communication interventriculaire

Son rapport avec les deux gros vaisseaux doit être analysé. Si le conus est sous-pulmonaire, la communication interventriculaire est sous-aortique. Un conus sous-aortique rend la communication interventriculaire sous-pulmonaire et l'absence de conus la rend *doubly-committed*.

Lorsque le conus est double et long, la communication interventriculaire est *non-committed*, donc très loin des gros vaisseaux et assez proche du feuillet septal de la valve tricuspide (VDDI précoces).

La taille de la communication interventriculaire est également importante à évaluer : si elle est inférieure à la taille de l'anneau aortique, elle nécessite d'être élargie si une tunnellisation ventricule gauche – aorte est décidée.

Position des gros vaisseaux

Toutes les variantes sont possibles, les deux extrêmes étant d'une part les vaisseaux normoposés, et d'autre part la L-transposition (aorte en avant et à gauche de l'artère pulmonaire) avec communication interventriculaire.

Voie d'éjection droite

Son analyse est indispensable aussi bien pour la classification que pour la décision du mode de réparation chirurgicale.

Valves atrioventriculaires

Il est enfin fondamental de vérifier la bonne insertion des valves atrioventriculaires. Les *straddlings* ou les insertions valvulaires sur le septum conal peuvent contre-indiquer certaines réparations.

Classification

La classification la plus utilisée actuellement est établie par l'IPCCC (*International Pediatric and Congenital Cardiac Code*). Elle est établie sur des critères anatomiques intégrant des considérations hémodynamiques et thérapeutiques :

- VDDI type Fallot (communication interventriculaire sous-aortique ou *doubly-committed* + sténose pulmonaire) ;
- VDDI sans sténose pulmonaire (communication interventriculaire sous-aortique ou *doubly committed*) ;
- VDDI type transposition = Taussig-Bing (communication interventriculaire sous-pulmonaire) ;
- VDDI avec communication interventriculaire *non-committed* ;
- VDDI sans communication interventriculaire.

Examens complémentaires

En théorie, l'échographie cardiaque transthoracique suffit pour affirmer le diagnostic et confirmer la chronologie et les modalités de la réparation la plus appropriée.

Elle doit au mieux être faite en présence du chirurgien qui opérera l'enfant afin qu'il se fasse préciser si besoin certaines données importantes à la préparation de la réparation.

Dans certains cas, l'échographie peut être complétée par un angioscanner thoracique, une IRM ou un cathétérisme cardiaque.

Principes de la réparation chirurgicale

Avant toute chose, l'analyse médico-chirurgicale d'un VDDI doit permettre de répondre à une première question : est-ce réparable en utilisant deux ventricules ?

- si non, la stratégie doit être de type univentriculaire (type Fontan) ;
- si oui (stratégie biventriculaire), il faut préciser le type de réparation anatomique appropriée selon l'anatomie détaillée.

Les chirurgies palliatives de cerclage pulmonaire ou d'anastomose systémicopulmonaire peuvent être des options nécessaires avant la réparation complète.

Le type de réparation en biventriculaire dépend de deux facteurs anatomiques (fig. 10.49) :

- la distance tricuspido-pulmonaire (longueur du conus sous-pulmonaire) qui détermine si une IVR (*Intraventricular Repair*) est possible ou non ;
- l'état de la voie pulmonaire qui définit si elle peut être utilisée comme voie aortique ou pulmonaire ou si elle doit être reconstruite.

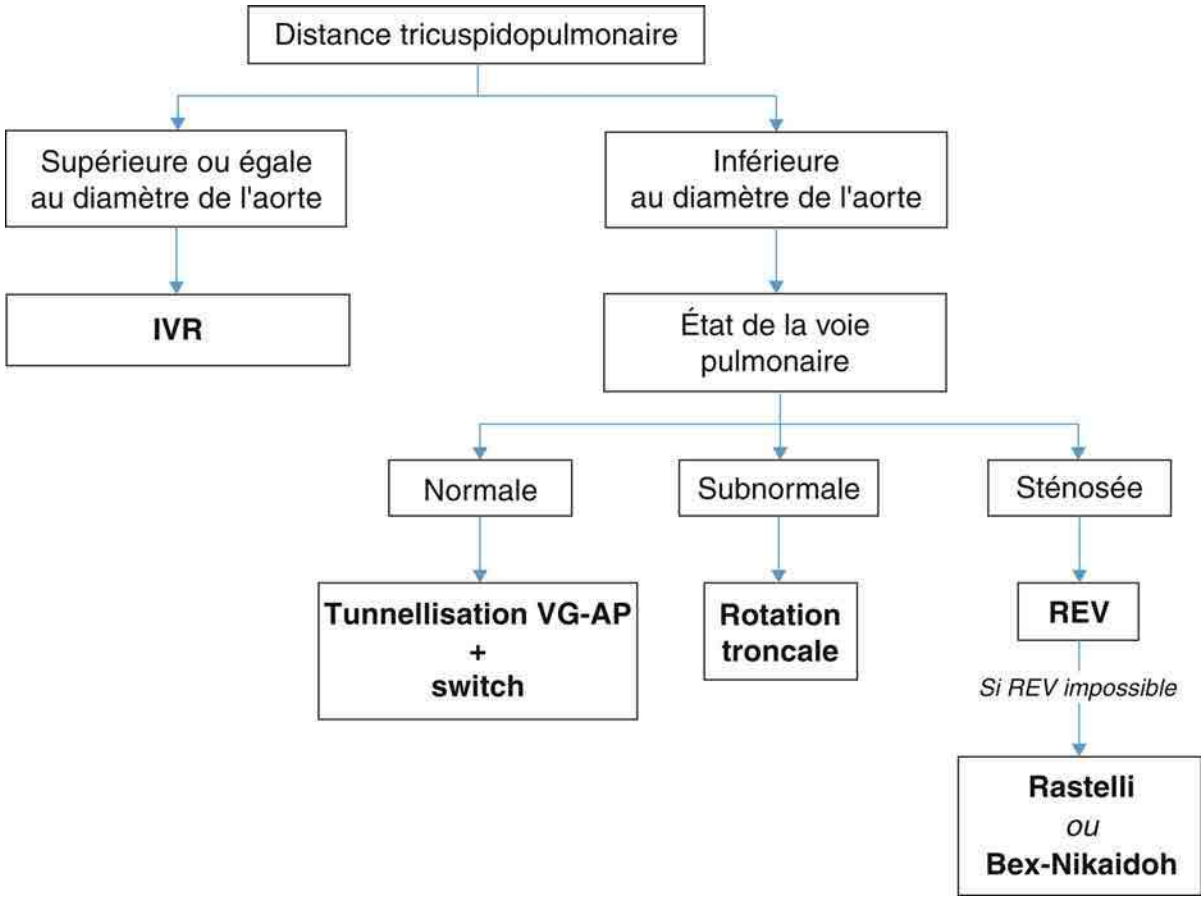


FIG. 10.49 **Principes de la réparation chirurgicale.**
IVR : *Intraventricular Repair* ; REV : réparation à l'étage ventriculaire ; VG-AP : ventricule gauche – artère pulmonaire.

IVR (*Intraventricular Repair*)

C'est la réparation de choix quand elle est possible (fig. 10.50 et 10.51).

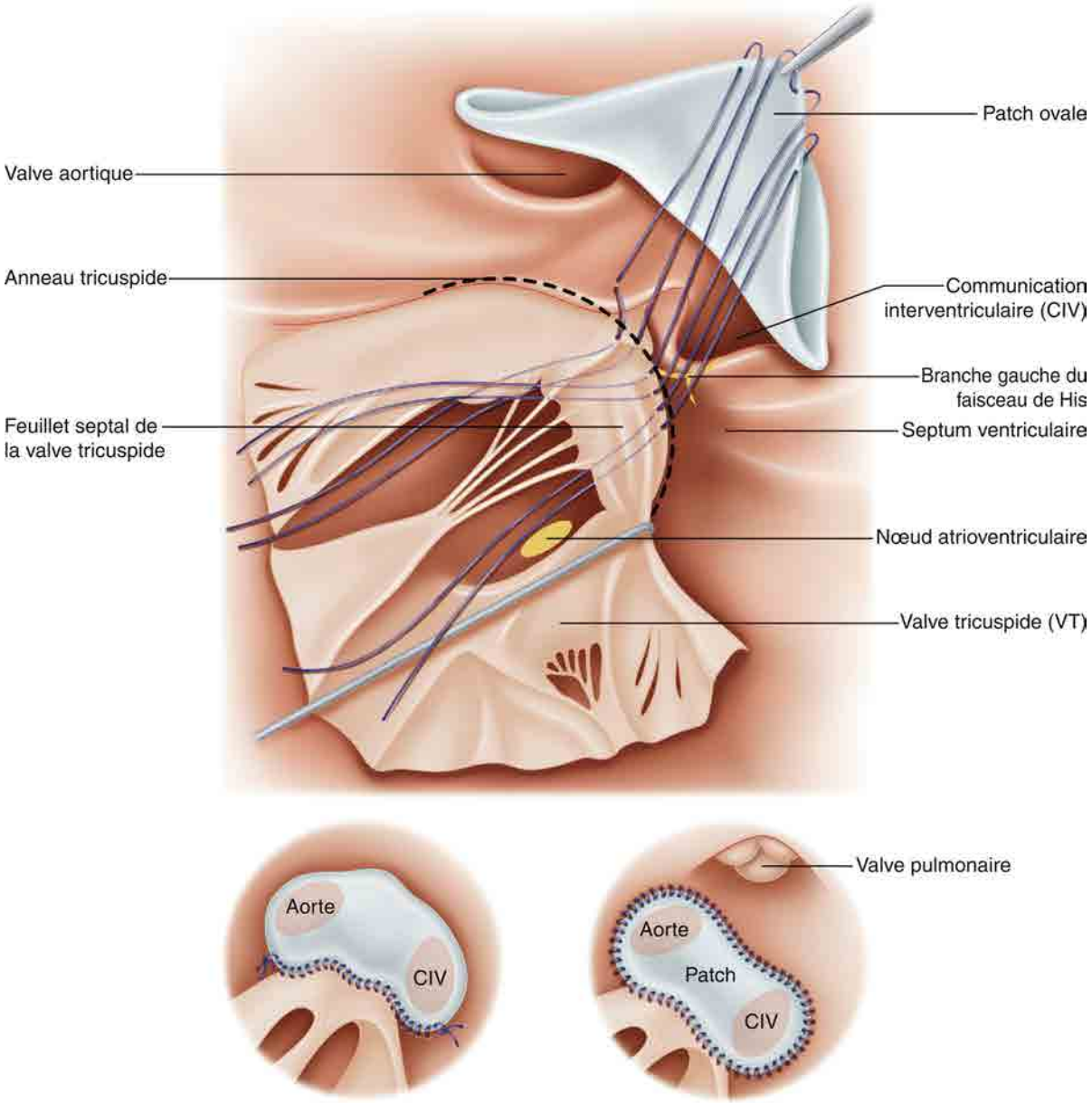


FIG. 10.50 **Représentation de l'*intraventricular repair* : vue d'une ventriculotomie droite.**
D'après [138]. Dessins : Eléonore Lamoglia.

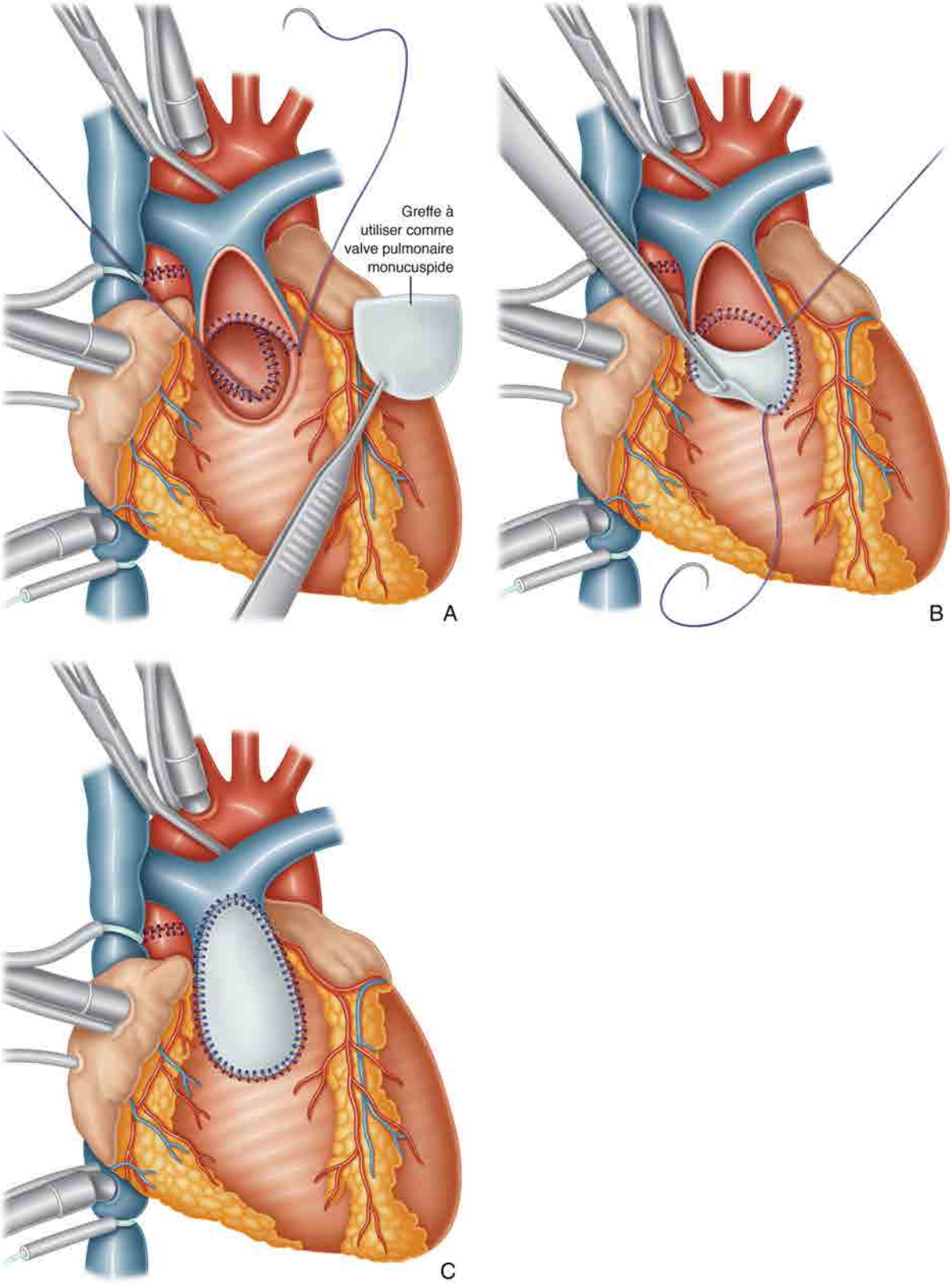


FIG. 10.51 Représentation de la réparation à l'étage ventriculaire.
A. Anastomose postérieure entre le ventricule droit (VD) et sa néovoie d'éjection. B. Fixation de la néovalve monocuspide avant de fixer le patch couvrant la partie antérieure de néovoie d'éjection du VD. C. Néovoie d'éjection du VD complètement fermée grâce au patch antérieur couvrant la monocusp ainsi que le reste de la ventriculotomie réalisée initialement. D'après [139]. Dessins : Eléonore Lamoglia.

La condition indispensable à sa réalisation est une distance tricuspido-pulmonaire supérieure ou égale à l'anneau aortique.

Elle consiste en la tunnellisation simple ventricule gauche – aorte par la fermeture de la communication interventriculaire.

Parfois, la communication interventriculaire doit être agrandie pour que la tunnellisation soit homogène. Si tel est le cas, il s'agit toujours un agrandissement de la communication interventriculaire vers l'avant du cœur, afin d'éviter la lésion des faisceaux de conduction.

En cas de sténose de la voie d'éjection droite, il peut y être associé un élargissement par patch de la voie ventricule droit – artère pulmonaire (avec conservation ou non de la valve pulmonaire).

L'IVR peut comporter une résection du septum conal s'il risque d'obstruer le chenal avec création d'un obstacle sous-aortique. La contre-indication principale de cette technique est l'insertion sur le conus de l'appareil sous-valvulaire tricuspide ou de l'appareil valvulaire mitral.

Les réparations suivantes sont indiquées en cas de distance tricuspido-pulmonaire inférieure à la taille de l'anneau aortique, rendant l'IVR impossible.

Tunnellisation ventricule gauche – artère pulmonaire + *switch*

Si la valve pulmonaire est belle, de fonction normale, et si la voie sous-pulmonaire est libre, elle peut être utilisée comme néovalve aortique. La stratégie optimale est dans ce cas la tunnellisation ventricule gauche – artère pulmonaire associée au *switch* artériel.

Le conus sous-pulmonaire étant souvent plus court que le conus aortique dans cette configuration, il ne nécessite pas d'être réséqué.

La manœuvre de Lecompte (décroisement des gros vaisseaux permettant une réimplantation de l'artère pulmonaire sans interposition de matériel prothétique) ne nécessite pas d'être réalisée si les vaisseaux sont côte à côte. Si elle est effectuée, elle peut être associée à une translation du tronc pulmonaire afin de préserver les coronaires réimplantées d'un trajet menaçant inter-aorto-pulmonaire.

Rotation du tronc artériel (rotation troncale)

En cas de valve pulmonaire insuffisante pour devenir aortique, mais suffisamment pour rester pulmonaire, on peut réaliser une rotation troncale dite en bloc : la rotation du bloc troncal « aorte + artère pulmonaire » est effectuée jusqu'à ce que le culot aortique soit placé au-dessus du ventricule gauche et que le culot pulmonaire soit placé au-dessus du ventricule droit.

Cette méthode nécessite l'incision du conus, le prélèvement puis la réimplantation des ostia coronaires.

L'intervention se termine par la fermeture de communication interventriculaire par patch et la réimplantation du tronc à 180° de sa position initiale, souvent après une manœuvre de décroisement des gros vaisseaux (manœuvre de Lecompte).

Cette technique peut être contre-indiquée par des dispositions coronaires anormales (la coronaire unique naissant entre les deux gros vaisseaux par exemple).

Si la voie pulmonaire est très défaillante et ne peut être conservée, l'option chirurgicale est la réparation à l'étage ventriculaire ou l'intervention de Rastelli (*cf. Infra*).

Réparation à l'étage ventriculaire (REV)

En créant un chenal ventricule gauche – aorte, le conus est systématiquement réséqué. La voie ventricule droit – artère pulmonaire native est sacrifiée. Le tronc de l'artère pulmonaire est sectionné et l'orifice pulmonaire est fermé en accordant une attention particulière aux coronaires.

Le tronc de l'artère pulmonaire est réimplanté sur le ventricule droit sans tube mais *via* un patch, après une manœuvre de décroisement des gros vaisseaux. Le tronc de l'artère pulmonaire étant raccourci par ces deux gestes, l'aorte l'est également dans sa portion ascendante.

Intervention de Rastelli

Cette intervention diffère de la réparation à l'étage ventriculaire par l'interposition d'un tube valvé entre l'artère pulmonaire prélevée et le ventricule droit. Il peut s'agir d'une homogreffe ou d'une hétérogreffe. Elle est proposée quand l'état du patient nécessite une voie pulmonaire non fuyante (artère pulmonaire de petite taille, résistances vasculaires pulmonaires élevées) (fig. 10.52).

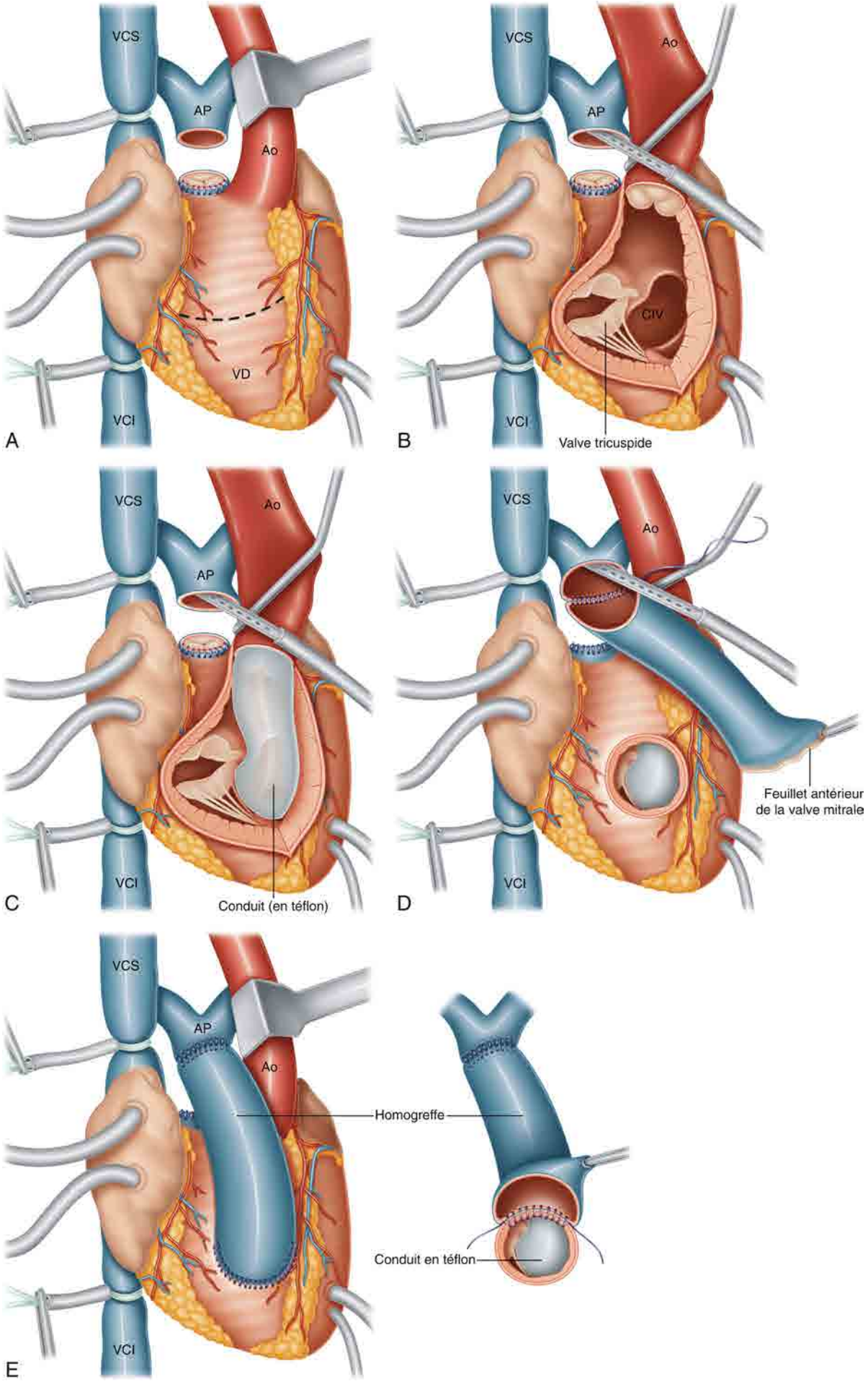

VCS
AP
Ao
VD
VCI
A
VCS
Ao
AP
CIV
VCI
Valve tricuspide
B
VCS
Ao
AP
VCI
Conduit (en téflon)
C
VCS
Ao
Feuillet antérieur
de la valve mitrale
VCI
D
VCS
AP
Ao
Homogreffe
VCI
Conduit en téflon
E

FIG. 10.52 Représentation de l'intervention de Rastelli (ordre chronologique de A à E).
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CIV : communication interventriculaire ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit. D'après [140]. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Intervention de Bex-Nikaidoh

Aussi appelée translocation aortique, elle représente une alternative à certaines chirurgies sus-citées. C'est le cas lorsque la communication interventriculaire n'est pas cono-ventriculaire : la résection du bord supérieur de la communication interventriculaire dégraderait les voies de conduction qui passent à cet endroit. C'est le cas également s'il existe des attaches des valves atrioventriculaires sur le septum conal ou des anomalies coronaires.

Le principe de cette intervention consiste en la séparation l'un de l'autre des culots des gros vaisseaux (à la différence de la rotation troncale où les deux gros vaisseaux sont tournés ensembles) puis à la rotation du culot aortique pour le déposer au-dessus du ventricule gauche. La voie pulmonaire est rendue borgne et une néovoie pulmonaire est créée par réimplantation du tronc sur l'infundibulotomie à l'aide d'un patch de péricarde.

Transposition des gros vaisseaux

Marie Vincenti, Myriam Bensemlali

La transposition des gros vaisseaux (TGV) touche un enfant sur 5 000 et n'est quasiment jamais associée à une anomalie extracardiaque ou génétique. Le diagnostic anténatal a considérablement amélioré la survie des nouveau-nés. Cette cardiopathie réparable, de bon pronostic, est traitée par la chirurgie de *switch* artériel dont les principales complications à court et long terme sont liées à la réimplantation des artères coronaires.

Physiopathologie

Anatomie et embryologie

Le mécanisme embryologique de la TGV associe un défaut de latéralité droite gauche et une anomalie du *wedging*, étape embryonnaire au cours de laquelle la valve aortique doit descendre au contact de la valve mitrale. Dans la TGV (fig. 10.53), alors que les oreillettes et les ventricules sont en concordance, il existe une discordance ventriculoartérielle : l'artère pulmonaire sort du ventricule gauche et l'aorte du ventricule droit. L'aorte est en position antérieure et droite dans la majorité des cas (D-TGV 97 %) et plus rarement antérieure gauche (L-TGV 3 %).

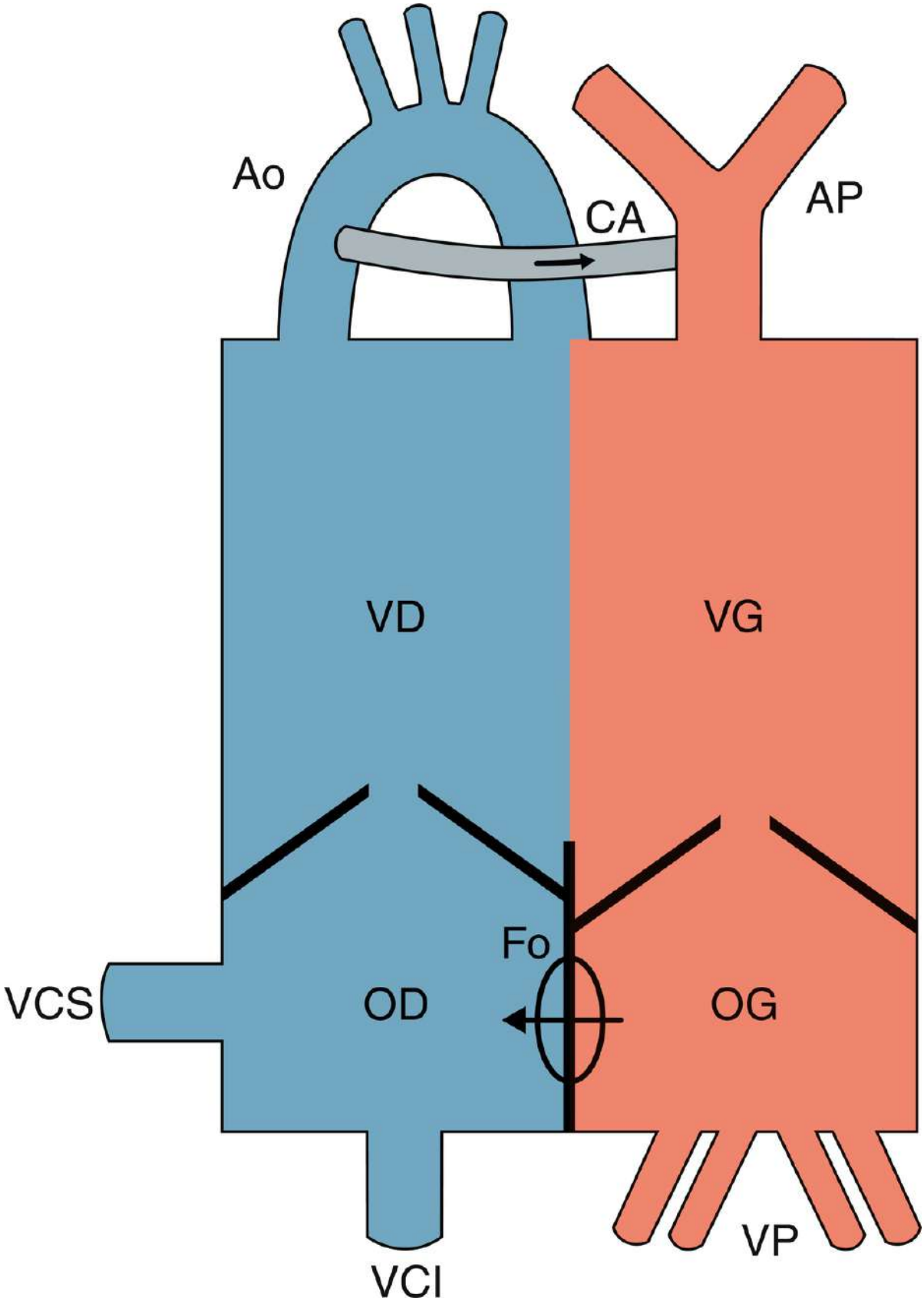


FIG. 10.53 **Anatomie et physiologie de la transposition des gros vaisseaux.**
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CA : canal artériel ; FO : foramen ovale ; OD : oreillette droite ; OG :

oreillette gauche ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VP : veines pulmonaires. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Physiologie anté et postnatale

La TGV est une cardiopathie bien tolérée pendant la vie fœtale car l'hématose est assurée par les échanges placentaires et les deux shunts physiologiques que sont le canal artériel et le foramen ovale largement ouverts. À la naissance, l'interruption de la circulation placentaire et le déploiement des alvéoles pulmonaires entraînent la fermeture de ces shunts. Ainsi, les deux circulations sont en parallèle : le sang désoxygéné provenant de retour veineux cave est renvoyé dans la circulation systémique par le ventricule droit à travers l'aorte, et le sang oxygéné provenant des poumons par les veines pulmonaires est renvoyé dans l'artère pulmonaire par le ventricule gauche. Ces deux circulations ne peuvent communiquer que par le foramen ovale et le canal artériel au travers desquels une partie du sang désaturé va rejoindre les poumons et une partie de sang oxygéné va rejoindre la circulation systémique (*cf.* fig. 10.53). Ce *mixing* peut être rapidement insuffisant, conduire à l'hypoxémie, à l'acidose métabolique et au décès de l'enfant.

Diagnostic et prise en charge anténatale

Signes échographiques

Le dépistage anténatal de la TGV s'est perfectionné depuis l'adjonction de coupes échographiques recommandées des voies de sortie ventriculaire et a contribué à l'amélioration du pronostic de cette cardiopathie [141]. Le taux de diagnostic anténatal de la TGV atteint aujourd'hui en France 71 % [142].

Les signes échographiques évocateurs d'une TGV sont :

- une anomalie des coupes « voies de sortie ventriculaire » droite et gauche : discordance ventriculoartérielle, artère pulmonaire postérieure, aorte antérieure, course parallèle des gros vaisseaux (fig. 10.54), ;
- une anomalie de la coupe des trois vaisseaux : trois vaisseaux en « triangle » (et non « alignés »), aorte en lettre « I » (absence du « V » formé par le canal artériel et l'aorte).

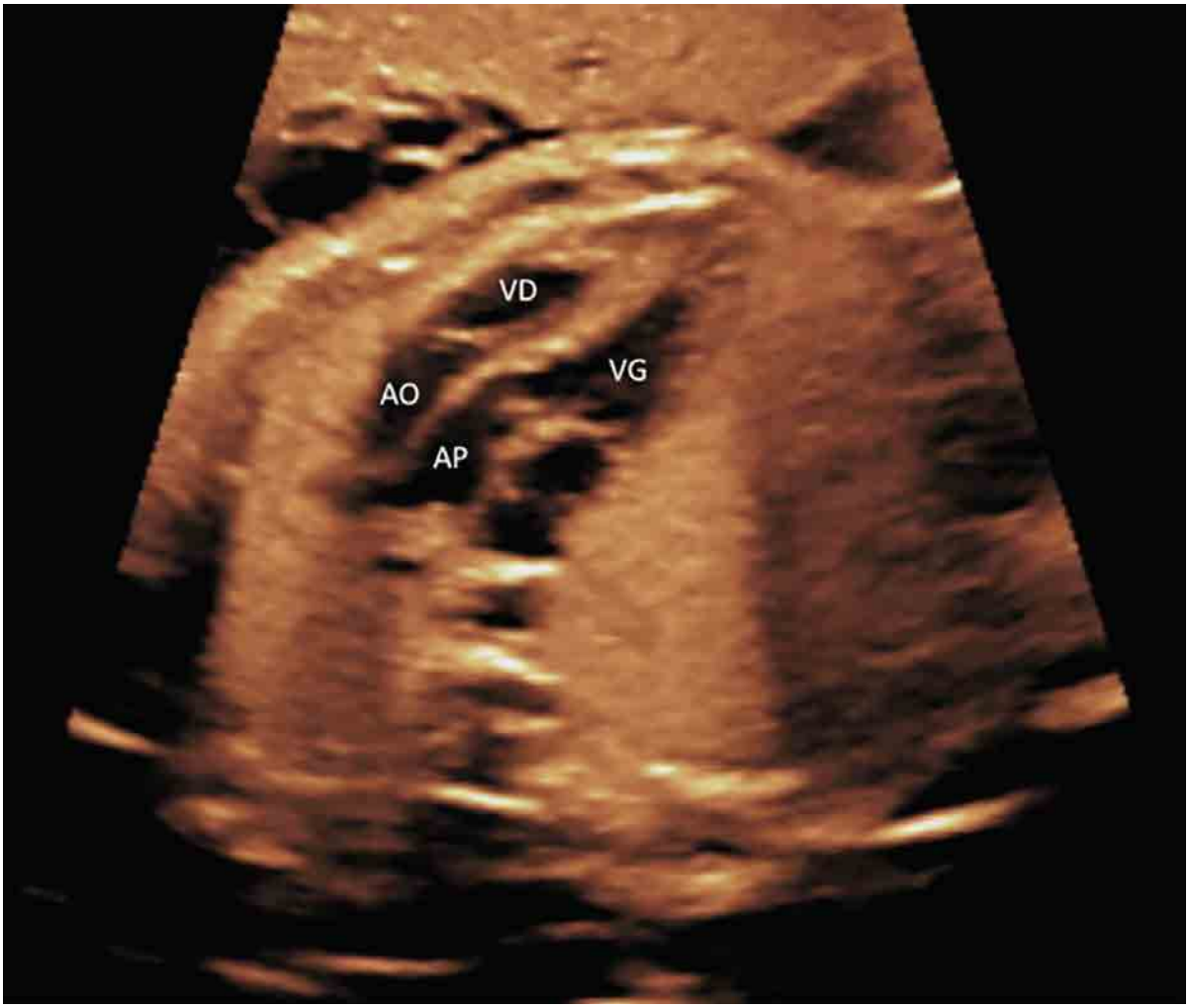


FIG. 10.54 **Diagnostic échographique prénatal.**
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Prise en charge périnatale

En cas de suspicion anténatale de TGV, le diagnostic est confirmé par un cardiopédiatre spécialiste en échocardiographie fœtale. Ce dernier recherche également des lésions anatomiques qui compliquent la prise en charge chirurgicale ou augmentent le risque d'association à une anomalie chromosomique ou un syndrome génétique (TGV complexe). Enfin, une échocardiographie tardive (34-36 SA) permet d'évaluer le risque de restriction néonatale du foramen ovale perméable, c'est-à-dire le degré d'urgence de réalisation de la manœuvre de Rashkind (*cf. infra*) : une fosse ovale anatomiquement étroite, une membrane peu mobile et une accélération de flux dans les veines pulmonaires sont des éléments évocateurs de foramen ovale restrictif.

Une information est fournie à la famille concernant la cardiopathie, sa prise en charge médico-chirurgicale et son pronostic.

Une amniocentèse peut être proposée en cas de TGV complexe.

Enfin, le suivi de la grossesse, l'accouchement et la prise en charge néonatale en maternité de niveau 3 avec astreinte cardiopédiatrique sont organisés.

Diagnostic et prise en charge postnatale

Signes cliniques

Toute cyanose réfractaire en salle de naissance est une TGV jusqu'à preuve du contraire. Elle est définie comme une cyanose isolée, sans signe de détresse respiratoire, ne répondant pas à l'oxygène. Un souffle peut être perçu en cas de TGV complexe associée à un obstacle pulmonaire.

Diagnostic échographique

Après avoir démontré qu'il y a bien une concordance atrioventriculaire, il faut démontrer la discordance ventriculoartérielle : l'artère pulmonaire (artère qui se bifurque précocement en deux branches) sort du ventricule gauche et l'aorte sort du ventricule droit. Les deux vaisseaux ont une course parallèle en « canon de fusil ». L'aorte est en avant de l'artère pulmonaire, à droite (fig. 10.55). Le foramen ovale shunte de l'oreillette gauche vers l'oreillette droite. Le canal artériel shunte de l'aorte vers l'artère pulmonaire en l'absence d'élévation des résistances vasculaires pulmonaires. Dans 50 % des cas, la TGVaux est isolée mais elle peut être associée aux lésions suivantes : communication interventriculaire, hypoplasie du ventricule droit faisant craindre un risque de coarctation, obstacle de la voie d'éjection pulmonaire, anomalies des valves atrioventriculaires (fente mitrale).

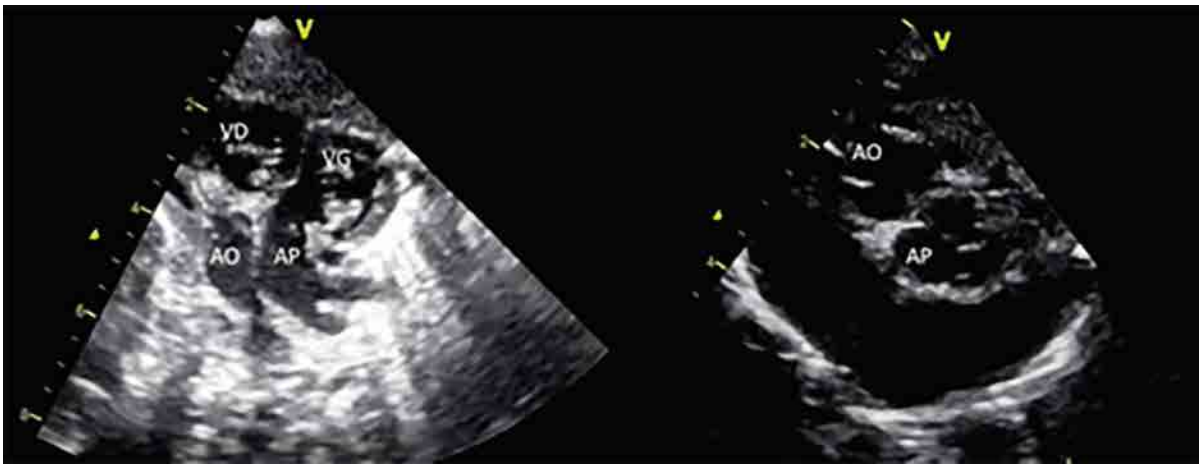


FIG. 10.55 **Diagnostic échographique postnatal.**
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Prise en charge préopératoire

En cas de diagnostic postnatal, aucun examen diagnostic ne doit retarder le transfert de l'enfant par SAMU dans un centre cardiologique spécialisé. Il n'y a pas d'indication à une intubation systématique en dehors de l'acidose profonde, troubles de la vigilance et hyporéactivité. L'indication d'instauration de prostaglandine avant le transfert est rare car le canal artériel est large à la naissance et ce traitement peut être délétère, en raison du risque d'œdème pulmonaire si le foramen ovale est restrictif et du risque d'apnée pouvant nécessiter une intubation en urgence au cours du transport.

Lorsque le diagnostic est confirmé, le cardiopédiatre évalue la nécessité d'une atrioseptostomie de Rashkind [143] (nécessaire dans environ 50 % des cas). L'abord veineux se fait par voie ombilicale ou fémorale. La sonde comporte un ballonnet à son extrémité qui est gonflé par du produit de contraste. Une fois introduite dans l'oreillette droite, l'opérateur doit traverser le foramen ovale pour aller dans l'oreillette gauche, gonfler le ballonnet, le positionner contre la paroi du septum interatrial et réaliser un mouvement court et brusque pour faire passer le ballon de l'oreillette gauche à l'oreillette droite afin de déchirer la membrane du foramen ovale (fig. 10.56). Le succès de la manœuvre est contrôlé par l'augmentation quasi immédiate de la saturation non invasive en oxygène, ainsi que par le flux à travers le foramen ovale qui devient non restrictif. Les risques principaux de cette manœuvre sont la déchirure d'une valve ou la perforation d'une structure comme l'auricule provoquant une tamponnade aiguë.

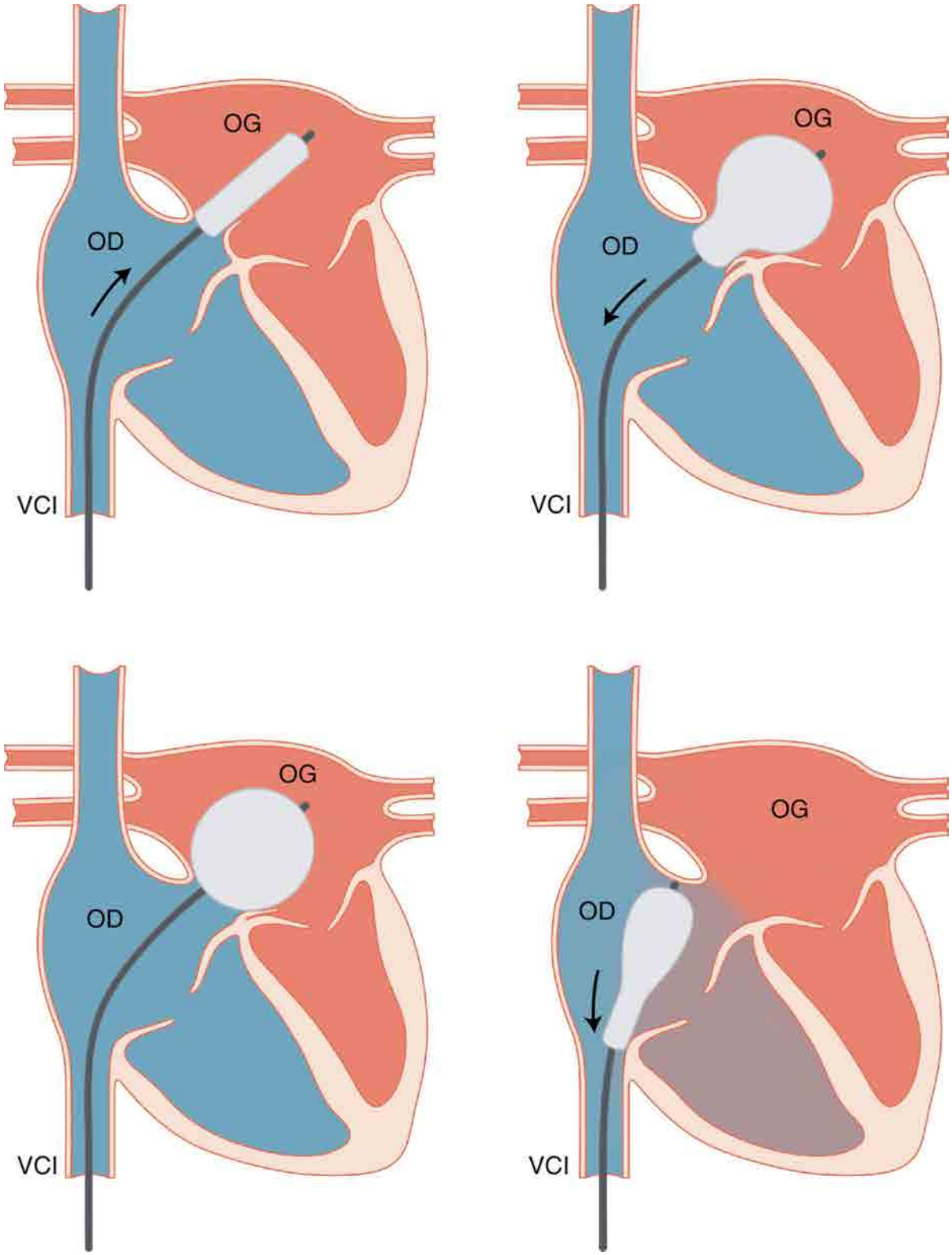


FIG. 10.56 Manœuvre de Rashkind.
OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VCI : veine cave inférieure. Dessins : Eléonore Lamoglia.

À la fermeture du canal artériel, si l'hématose est insuffisante, une perfusion de prostaglandine peut être nécessaire pour maintenir le canal artériel ouvert. Ce traitement se complique souvent de douleur (antalgique systématique), d'apnée, de fièvre modérée, d'œdèmes.

En cas de réalisation d'une manœuvre de Rashkind, les nouveau-nés sont laissés à jeun pendant 24 heures en raison du risque d'entérocolite. Ce risque est majoré par le vol diastolique entraîné par le canal artériel s'il est largement ouvert.

Ces nouveau-nés sont également à risque d'hypoglycémie en raison de l'hyperplasie pancréatique anténatale due à l'hyperoxygénation de l'aorte descendante et entraînant un hyperinsulinisme transitoire.

Les nouveau-nés ayant été intubés pour cyanose et acidose profonde à la naissance doivent être rapidement sevrés de la ventilation assistée en l'absence de pathologie pulmonaire associée.

Switch artériel

Après stabilisation médicale du nouveau-né, une intervention chirurgicale est classiquement programmée entre 5 jours et 3 semaines de vie. En effet, on souhaite attendre la baisse néonatale des résistances vasculaires pulmonaires mais éviter la « dé-préparation » du ventricule gauche trop longtemps placé sous la circulation pulmonaire.

Depuis les années quatre-vingt, l'intervention de *switch* artériel est devenue la chirurgie de choix de la TGV simple. Elle consiste en la section des gros vaisseaux au-dessus des sinus de Valsalva et leur translocation au culot vasculaire opposé afin de rétablir la concordance ventriculoartérielle. S'associent la réimplantation des artères coronaires au niveau du néoculot aortique et le positionnement de la bifurcation pulmonaire en avant de l'aorte (manœuvre de Lecompte) [144]. La mortalité précoce du *switch* artériel est superposable à celle de l'intervention historique de *switch* atrial mais sa morbimortalité tardive est bien moindre (*cf. infra*).

La complexité du *switch* artériel réside en la réimplantation des artères coronaires, geste rendu difficile par la présence d'une anomalie de naissance ou de trajet des artères coronaires (coronaire unique ou trajet intramural), relativement fréquente dans la TGV.

Autres interventions chirurgicales

Avant les années quatre-vingt et le développement de la microchirurgie (indispensable à la réimplantation des artères coronaires), le *switch* atrial (intervention de Mustard ou Senning) permettait une correction physiologique de la TGV en redirigeant, par l'intermédiaire de chenaux, le sang veineux cave vers le ventricule gauche sous-pulmonaire et le sang veineux pulmonaire vers le ventricule droit systémique. Cette intervention, encore réalisée aujourd'hui en cas de contre-indication au *switch* artériel, a été délaissée en raison de complications élevées à long terme : obstruction des chenaux, trouble du rythme atrial, dysfonction du ventricule droit systémique, surmortalité.

Enfin, en cas de TGV associée à une communication interventriculaire et une sténose pulmonaire (transposition des gros vaisseaux complexe), le *switch* artériel, qui aboutirait à une sténose de la néovalve aortique, est abandonné au profit d'une intervention utilisant la communication interventriculaire pour rediriger le sang oxygéné vers l'aorte (intervention de Rastelli ou réparation endoventriculaire – REV).

Complications et suivi à long terme du *switch* artériel

Un suivi annuel cardiopédiatrique est recommandé pendant l'enfance.

À l'âge adulte, un relais auprès d'une équipe cardiologique formée en cardiopathies congénitales est indispensable.

La surveillance systématique comporte un interrogatoire, un examen clinique, un électrocardiogramme et une échocardiographie transthoracique. Un holter ECG et une épreuve d'effort sont fréquemment associés. Enfin, des examens complémentaires tels qu'un angioscanner thoracique ou un coroscanner peuvent être demandés sur points d'appel.

Le dépistage d'une sténose coronaire est difficile, le gold standard étant la coronarographie. Cependant, les lésions coronaires pouvant évoluer pendant la croissance [145], la répétition d'un examen moins invasif (test d'effort, coroscanner) est à privilégier.

Les récentes cohortes montrent une prévalence accrue de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients opérés d'une transposition des gros vaisseaux. Une sténose du tronc ou des branches artérielles pulmonaires, une dilatation du néoculot aortique ou une fuite valvulaire aortique sont également à rechercher systématiquement en échocardiographie.

Les patients opérés d'une TGV ont une qualité de vie et des capacités d'effort peu différentes de la population générale. La pratique régulière d'une activité physique et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire doivent être encouragées.

Enfin, une attention particulière doit être portée au suivi neurodéveloppemental. En effet, des anomalies à l'IRM cérébrale préopératoire ont été retrouvées : rôles suspectés de l'hypoxie et de la manœuvre de Rashkind. Une fréquence particulière de troubles de l'attention, des apprentissages et de l'hyperactivité a également été observée.

Tronc artériel commun (*truncus arteriosus*)

Quentin Hauet

Anatomie pathologique

Le tronc artériel commun est une cardiopathie congénitale peu fréquente (2 % des cardiopathies congénitales). La prévalence de cette anomalie se situe entre 0,03 et 0,056 pour 1 000 naissances vivantes. Elle est caractérisée par l'émergence de la base du cœur d'un tronc artériel unique au-dessus d'une valve artérielle unique appelée valve troncale. Le tronc artériel commun chevauche, le plus souvent, une large communication interventriculaire. Cette cardiopathie conotroncale est souvent associée à la microdélétion 22q1.1 (35 à 40 % des cas).

Morphogenèse et anatomie

Un tronc artériel commun correspond à un défaut de septation du conotroncus et en particulier de sa portion proximale. Il en résulte l'existence d'un seul vaisseau, d'un seul appareil valvulaire sigmoïde, d'une communication interventriculaire, le plus souvent de la voie d'éjection et située sous les valves troncales. Il s'agit de la cardiopathie « conotroncale » par excellence. En effet, l'ablation totale de la crête neurale chez l'embryon de poulet provoque un tronc artériel commun.

Plusieurs formes sont décrites en fonction du mode d'abouchement de la voie pulmonaire dans le tronc commun. Dans la littérature, il est fait essentiellement référence à deux classifications : celle de Colett et Edward [146] et celle proposée par Van Praagh et Van Praagh [147]. Ces deux classifications sont complémentaires (fig. 10.57).

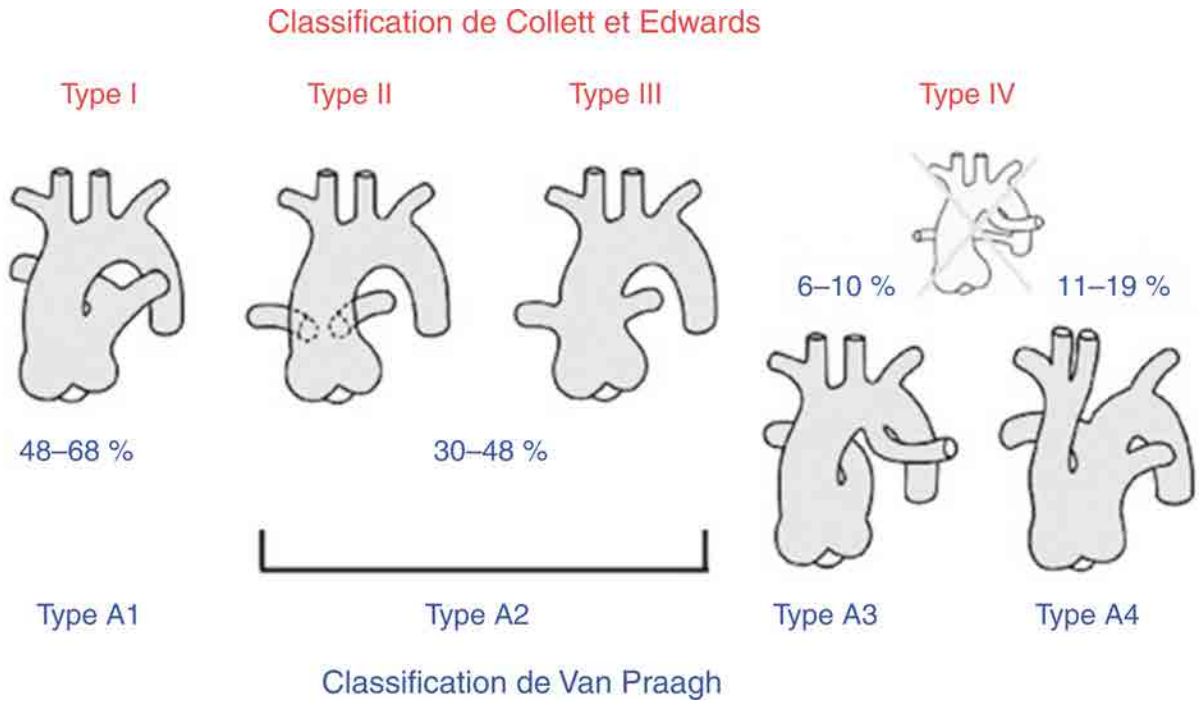


FIG. 10.57 Classifications des troncs artériels communs.
En haut, classification proposée par Collett et Edwards (1949). Le type IV est actuellement considéré comme une forme d'atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire. En bas, classification de Van Praagh. Le type A2 regroupe les types II et III de la classification précédente. Dans le type A3, le tronc commun ne donne naissance qu'à une artère pulmonaire, l'autre naissant du canal ou d'une circulation collatérale. Boussion F, Pézard P. Échocardiographie fœtale. Paris : Elsevier Masson; 2013.

Dans le type I (ou A1), le plus fréquent, un tronc pulmonaire peut être individualisé, traduisant un certain degré de septation distale du troncus. Ce tronc pulmonaire, plus ou moins hypoplasique, naît sur le versant postérolatéral gauche du troncus. La classification distingue le groupe A avec communication interventriculaire des exceptionnelles formes du groupe B à septum interventriculaire intact.

Le canal artériel est absent dans la moitié des cas. Lorsqu'il est présent, il subsiste souvent après la naissance. Sa présence est indispensable dans les types A4 associés à une interruption de l'arche aortique.

Le tronc artériel commun associe donc :

- une communication interventriculaire de la voie d'éjection, avec absence totale de septum conal ;
- un seul tronc artériel donnant naissance aux vaisseaux du cou, aux artères pulmonaires et recevant les artères coronaires ;
- une seule valve artérielle avec le plus souvent trois cusps (2/3 des cas), ou quatre, ou plus rarement deux, pouvant être dysplasique, sténosante ou fuyante.

Malformations associées

- Anomalies coronaires (*ostium* punctiforme et *ostium* en fente) [148, 149].
- Parfois, anomalies de la valve tricuspide, le septum conal participant au développement de son feuillet antérieur et du muscle papillaire médian.
- Anomalies des arcs aortiques (double arc, crosse aortique droite).
- Parfois, sténose du tronc pulmonaire, par un mécanisme provenant d'un mouvement d'une cusp de la valve troncale, lorsque le tronc pulmonaire est très proche de l'anneau troncal.

Diagnostic [150]

Le diagnostic est réalisé la plupart du temps en anténatal. L'échographiste retrouve une anomalie de la voie d'éjection ventriculaire gauche. C'est dans l'incidence des 5 cavités que l'on met en évidence le signe d'appel de la plupart des cardiopathies conotroncales : une « aorte » dilatée, à cheval sur le septum et surplombant une communication interventriculaire. Les avantages du **diagnostic anténatal** sont de permettre l'organisation de la naissance de l'enfant dans un centre où il peut être pris en charge immédiatement par une équipe de cardiologie pédiatrique et ce, sans devoir le transférer l'enfant (et la mère) d'un hôpital à l'autre.

Il permet également d'organiser une **consultation de génétique** afin de réaliser une recherche cytogénétique (le plus souvent microdélétion 22q1.1).

En l'absence de diagnostic anténatal, le diagnostic peut également être réalisé en postnatal, devant une cyanose, un souffle systolique et/ou diastolique (selon l'anomalie de la valve troncale), des signes d'hyperdébit pulmonaire (polypnée, signe de lutte respiratoire, hépatomégalie, mauvaise prise de poids) ou un tableau d'insuffisance circulatoire par choc cardiogénique lors de la fermeture du canal artériel dans la forme associée à une interruption de l'arche aortique.

- Il est alors pratiqué une **échographie transthoracique** qui retrouve, en coupe parasternale grand axe gauche, la large communication interventriculaire de la voie d'éjection, un vaisseau unique à cheval sur la communication interventriculaire, ainsi que l'absence de continuité ventricule droit – artère pulmonaire. Ce vaisseau se divise le plus souvent en deux artères pulmonaires et une aorte. Parfois, une seule artère pulmonaire naît de l'aorte, l'autre naissant d'un canal artériel, parfois en position inhabituelle. La valve troncale est analysée : fuite valvulaire, sténose, nombre de feuillets. On recherche toujours, à l'aide du doppler couleur, la présence d'autres communications interventriculaires, notamment musculaires. On précise la position de la crosse aortique par rapport à la trachée et on recherche toute malformation cardiaque possiblement associée (en particulier des artères coronaires).
- La **radiographie du thorax** retrouve une cardiomégalie et après quelques jours de vie, des signes d'hyperdébit pulmonaire avec une surcharge vasculaire.
- L'**angioscanner** peut être utile pour apprécier l'anatomie des artères pulmonaires, dépister une anomalie coronaire et une anomalie des arcs aortiques.
- Le **cathétérisme cardiaque** diagnostique est rarement utile, sauf dans des formes inhabituelles comme une hypoplasie des artères pulmonaires et les formes de diagnostic tardif, afin d'évaluer les résistances vasculaires pulmonaires. Le cathétérisme peut aussi être utilisé à but thérapeutique selon la situation clinique (enfant de petit poids de naissance).

Histoire naturelle

L'évolution naturelle du tronc artériel commun est très sombre avec, dès les premières semaines de vie, des signes d'insuffisance cardiaque par hyperdébit pulmonaire important, dès la baisse des résistances vasculaires pulmonaires. Après quelques mois, il s'ensuit une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires par hypertension pulmonaire de débit, entraînant un syndrome d'Eisenmenger, lorsque les résistances vasculaires pulmonaires deviennent supérieures aux résistances vasculaires systémiques. Le tronc artériel commun est considéré comme une des cardiopathies où le shunt, s'il n'est pas corrigé rapidement, est responsable d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, très rapidement (quelques mois de vie) [151]. Néanmoins, exceptionnellement, certains enfants ayant un tronc artériel commun n'ont pas ou peu d'élévation des résistances vasculaires pulmonaires et restent opérables.

Prise en charge

Traitement médical

En cas de diagnostic anténatal, la naissance est organisée dans un centre hospitalier avec une maternité de niveau 3 (avec une réanimation néonatale), puis une consultation cardiopédiatrique précoce est programmée.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque liée à un shunt gauche – droite avec hyperdébit pulmonaire comprend l'instauration d'un traitement par diurétiques en cas de signes congestifs (furosémide et spironolactone) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces derniers diminuent les résistances

vasculaires périphériques systémiques et, de ce fait, favorisent le passage du sang vers l'aorte plutôt que vers les artères pulmonaires. Ils réduisent donc le travail cardiaque. L'alimentation est souvent rendue hypercalorique chez les nourrissons afin de favoriser la prise pondérale. Une alimentation par sonde nasogastrique peut être introduite, en milieu hospitalier.

En cas d'interruption de l'arche aortique associée, la prise en charge médicale doit être immédiate. La présence du canal artériel perméable est indispensable (ductodépendance) pour la perfusion de la partie inférieure du corps. Une perfusion de prostaglandine est administrée en intraveineux permettant de réouvrir ou maintenir le canal ouvert, en attendant la prise en charge chirurgicale.

Options chirurgicales

La prise en charge chirurgicale se fait, en période néonatale, lorsqu'il y a une ductodépendance du fait d'une interruption de l'arche aortique. Il est réalisé une cure complète avec une plastie de l'arche aortique. Dans les autres formes, entre le 1er et le 2e mois de vie, selon la tolérance clinique, une correction chirurgicale complète est réalisée à cœur ouvert sous circulation extracorporelle comprenant plusieurs gestes : fermeture de la communication interventriculaire, déconnexion des artères pulmonaires du tronc artériel commun et réinsertion sur le ventricule droit, à l'aide d'une homogreffe ou d'un conduit valvé ventricule, parfois plastie des artères pulmonaires et enfin, plastie de la valve troncale si nécessaire (sténose ou fuite sévère). La valve troncale devient alors la valve aortique. C'est une intervention difficile dont les risques sont réels, surtout lorsque l'enfant est petit ou en cas de lésion de la valve ou d'anomalies coronaires associées.

Une fois la période opératoire passée, le pronostic de ces enfants est généralement bon. La valve pulmonaire (homogreffe) ne grandit cependant pas avec l'enfant et nécessite, parallèlement à la croissance de l'enfant, un, voire plusieurs remplacements pendant l'enfance. En cas de valve troncale initialement très anormale et en fonction de la réparation initiale, d'autres réinterventions sont parfois nécessaires afin de réparer et parfois remplacer la valve « aortique ».

Modalités de suivi

Le suivi cardiologique est nécessaire toute la vie, dans tous les cas, quel que soit le résultat du traitement. Celui-ci doit être réalisé par un cardiologue spécialisé dans les cardiopathies congénitales adultes [152]. Annuellement, il doit évaluer la classe fonctionnelle avec l'utilisation de test objectif (épreuve d'effort VO_2), quantifier une éventuelle insuffisance ou sténose de la voie ventricule droit – artère pulmonaire avec son retentissement possible sur le ventricule droit, évaluer le fonctionnement de la valve troncale et rechercher des troubles rythmiques. En l'absence de lésion résiduelle significative, le sport est en général autorisé.

L'éducation thérapeutique est initiée dès la première rencontre avec la famille et renforcée à chaque visite, notamment après intervention chirurgicale. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances de la famille puis du patient dès que son âge le permet : compréhension de la cardiopathie, information sur le calendrier des interventions et visites de suivi prévues, signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation.

Chez l'adolescent, l'information sur le risque de grossesse, le suivi d'une contraception, l'éducation sur la prévention de l'endocardite infectieuse (tatouage, piercing, etc.) peut être donnée.

Ventricule unique

Sylvie Di Filippo

Le cœur univentriculaire est un concept physiopathologique où un seul ventricule fonctionnel assure en parallèle, à la fois le débit pulmonaire et le débit aortique systémique, configuration non accessible à la réparation biventriculaire.

Anatomie

Les cardiopathies « univentriculaires » sont nombreuses et peuvent être classées en fonction de l'anatomie des valves atrioventriculaires et la position des gros vaisseaux [153-155].

Ventricule à double entrée (« vrai » ventricule unique)

Les deux valves atrioventriculaires communiquent avec une cavité ventriculaire principale unique qui admet à la fois le flux veineux systémique de l'oreillette droite et le flux veineux pulmonaire de l'oreillette gauche. La cavité ventriculaire principale communique par un orifice nommé « foramen bulboventriculaire » avec une cavité accessoire qui n'a pas d'admission (fig. 10.58). Le myocarde du ventricule unique peut être de type droit ou gauche.

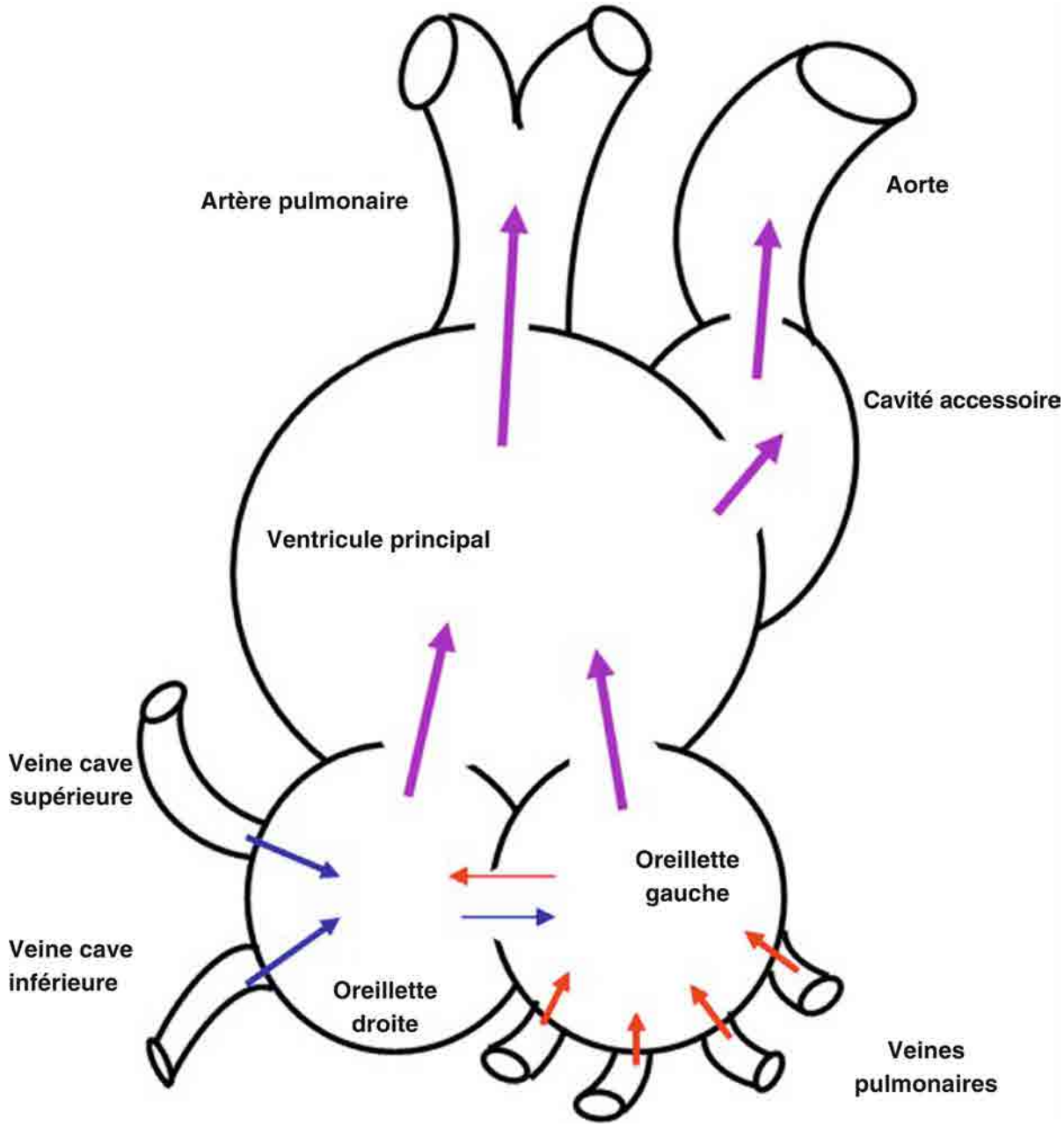


FIG. 10.58 **Physiopathologie du cœur univentriculaire (ventricule à double entrée).**

L'éjection ventriculoartérielle se fait selon différentes variantes anatomiques :

- la position des gros vaisseaux soit normale, soit en transposition ;

- la présence d'un obstacle sur la voie d'éjection droite par sténose valvulaire ou atrésie complète de la valve pulmonaire avec absence de perfusion antérograde entre le ventricule unique et la voie pulmonaire ;
- la présence d'un obstacle sur la voie d'éjection gauche par restriction du foramen bulboventriculaire créant un obstacle sous-aortique à l'éjection ventriculaire avec hypoplasie de l'arche aortique et sténose de l'isthme aortique.

Hypoplasie du cœur gauche

L'ensemble du cœur gauche (valve mitrale, ventricule gauche, valve aortique et aorte ascendante) est hypoplasique et non fonctionnel. Le sang veineux pulmonaire est dévié vers l'oreillette droite à travers une communication interatriale, puis vers le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Le débit aortique est assuré par le canal artériel. Le seul ventricule fonctionnel est donc représenté par le ventricule droit (fig. 10.59).

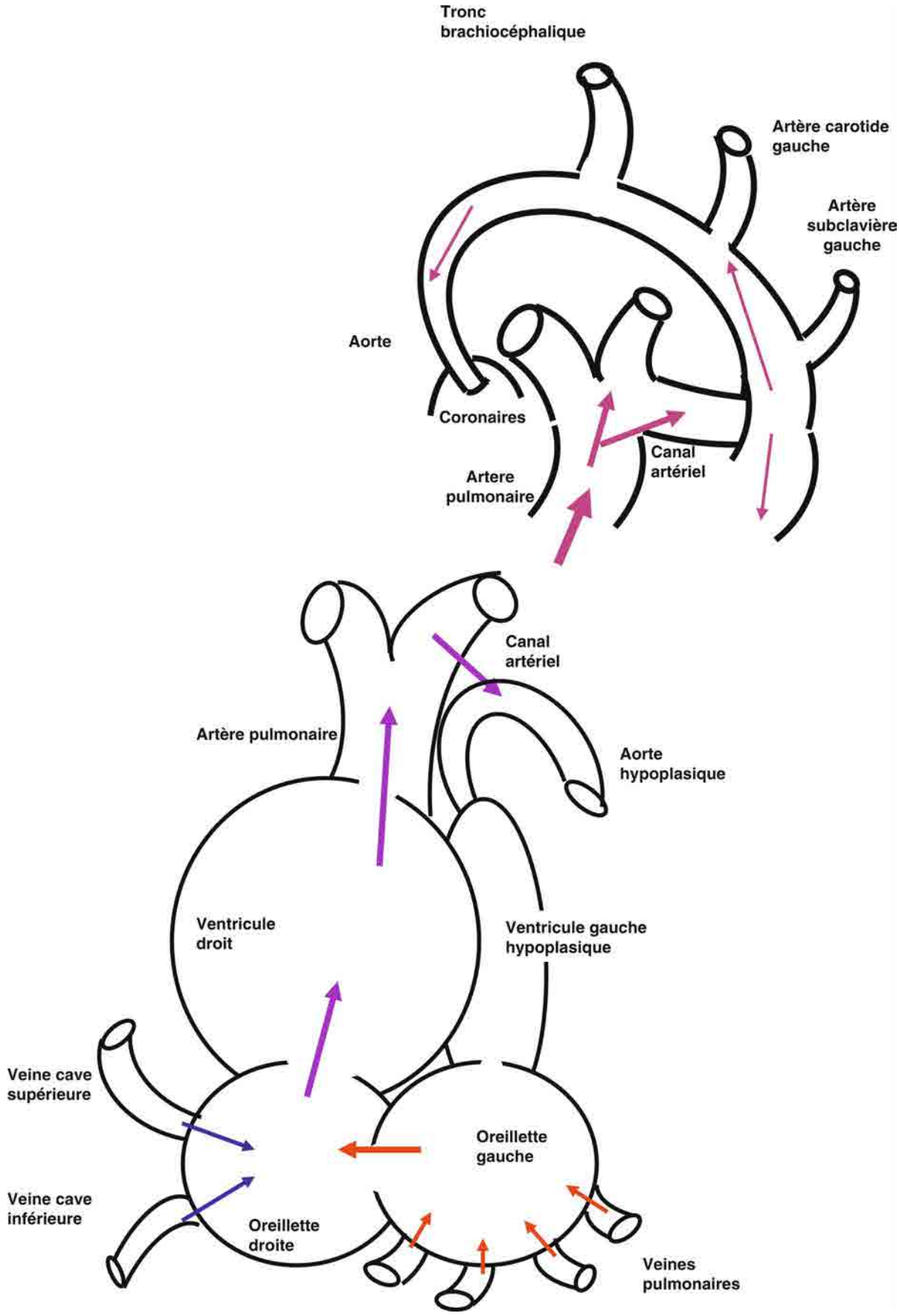

Tronc
brachiocéphalique
Artère carotide
gauche
Artère
subclavière
gauche
Aorte
Coronaires
Canal
artériel
Artere
pulmonaire
Canal
artériel
Artère pulmonaire
Aorte
hypoplasique
Ventricule
droit
Ventricule gauche
hypoplasique
Veine cave
supérieure
Oreillette
gauche
Veine cave
inférieure
Oreillette
droite
Veines
pulmonaires

FIG. 10.59 **Hypoplasie du cœur gauche.**

Atrésie d'une valve atrioventriculaire

- Soit atrésie tricuspide avec hypoplasie du ventricule droit et possible association à une atrésie ou un rétrécissement pulmonaire.
- Soit atrésie de la valve mitrale, qui s'accompagne souvent d'un obstacle sur la voie d'éjection aortique.

Anomalies complexes associées

D'autres anomalies anatomiques peuvent être associées dans chaque forme :

- le retour veineux pulmonaire anormal ;
- l'anomalie de retour des veines systémiques ;
- le syndrome d'hétérotaxie, groupe d'anomalies où il existe une inversion totale (*situs inversus*) ou incomplète (*situs* ambigu) des organes abdominaux et/ou thoraciques. Globalement, l'incidence est d'environ 1/15 000 avec une composante génétique héréditaire familiale. La malformation cardiaque associée est souvent complexe de type univentriculaire, en dextrocardie, lévocardie ou mésocardie.

Physiopathologie

Circulation cardiopulmonaire normale

À l'état normal, les circulations pulmonaire et systémique aortique sont placées en série l'une par rapport à l'autre. Les résistances et pressions pulmonaires sont basses, le poumon reçoit le sang veineux désaturé amené par les veines caves dans l'oreillette droite, puis le ventricule droit. Le débit pulmonaire est établi par la fonction pulsatile du ventricule droit. Le circuit artériel aortique systémique, dans lequel les résistances et pressions sont élevées, reçoit le sang veineux oxygéné ramené du poumon par les veines pulmonaires vers l'oreillette gauche et le ventricule gauche. La pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne normale est inférieure à 20 mmHg et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) inférieures à 6 UI. Le rapport du débit pulmonaire (Qp) sur le débit systémique (Qs) Qp/Qs est égal à 1.

Circulation univentriculaire

Un seul ventricule assure les débits systémique et pulmonaire et les deux circuits fonctionnent en parallèle (*cf.* fig. 10.58 et 10.59). La répartition entre les débits pulmonaire et systémique dépend du niveau respectif des résistances et des pressions dans chaque système. L'ensemble du débit cave et du débit pulmonaire est admis dans le seul ventricule unique (VU) ; le taux de saturation en oxygène du sang systémique dépend du rapport Qp/Qs.

Les conditions pour que l'équilibre de cette circulation univentriculaire soit optimal sont :

- maintenir un débit pulmonaire suffisant pour assurer une oxygénation correcte ;
- éviter l'hyperdébit pulmonaire responsable d'une surcharge volumétrique du ventricule unique, d'une élévation des pressions pulmonaires et d'un hypodébit aortique. L'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l'hyperdébit évolue à long terme vers la vasculopathie pulmonaire avec hypertension pulmonaire précapillaire (ou syndrome d'Eisenmenger) par hypertrophie irréversible de la paroi des artérioles pulmonaires ;
- éviter tout obstacle sur la voie d'éjection systémique aortique qui favorise la déviation du flux vers la voie pulmonaire et contribue à augmenter le débit pulmonaire d'une part et entraîne l'élévation post-capillaire des pressions pulmonaires d'autre part ;
- éviter tout obstacle interatrial en cas de restriction ou d'atrésie d'une valve atrioventriculaire et permettre la déviation du flux vers l'oreillette gauche en cas d'atrésie tricuspide, ou vers l'oreillette droite en cas d'atrésie mitrale.

En pratique, l'équilibre est obtenu avec un rapport Qp/Qs compris entre 1 et 1,5, correspondant à une saturation artérielle en oxygène comprise entre 75 et 85 %.

Hypoxie et hypoventilation contribuent à augmenter les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et limiter le débit pulmonaire ; inversement, O_2 et hyperventilation diminuent les RVP et augmentent le débit pulmonaire. L'administration d'oxygène chez ces patients doit donc se faire de façon contrôlée. Les vasoconstricteurs artériels (adrénaline, dopamine) contribuent à augmenter les résistances vasculaires systémiques (RVS) et le débit pulmonaire, alors que les vasodilatateurs artériels ont l'effet inverse.

Les objectifs principaux qui permettent d'obtenir un équilibre optimal entre les débits pulmonaire et systémique, tout en préservant la fonction contractile du ventricule, sont :

- assurer un débit pulmonaire suffisant et non excessif, tel que le rapport Qp/Qs soit compris entre 1 et 2, pour une saturation cutanée en oxygène (SpO_2) comprise entre 75 et 85 % ;
- préserver l'intégrité anatomique des branches pulmonaires ;
- préserver la fonction systolique du ventricule unique en évitant l'hyperdébit pulmonaire et tout obstacle sur la voie aortique et en préservant la perfusion coronaire.

Tableaux cliniques

Les lésions anatomiques conditionnent la répartition des flux pulmonaire et systémique et la symptomatologie clinique. Si le débit pulmonaire est réduit, la symptomatologie est celle d'une hypoxie réfractaire avec cyanose clinique plus ou moins sévère. Le débit pulmonaire reste suffisant pour une saturation cutanée en oxygène supérieure à 70 %. Si la saturation cutanée en oxygène est inférieure à 70 %, l'hypoxie est mal tolérée (dyspnée, difficultés alimentaires, stagnation pondérale, malaise hypoxique grave, souffrance tissulaire).

En cas d'atrésie pulmonaire complète (absence d'ouverture de la valve pulmonaire), le débit pulmonaire est assuré totalement par le canal artériel dont la fermeture postnatale entraîne une hypoxie aiguë majeure et létale (ductodépendance). La cyanose est sévère et d'apparition précoce à la fermeture du canal artériel dans les premiers jours de vie. Dans les cas favorables, la sténose sur la voie pulmonaire est modérée et permet un débit pulmonaire suffisant, tout en protégeant le lit vasculaire pulmonaire de l'hyperdébit. L'enfant est alors paucisymptomatique, avec une hypoxie modérée (SpO_2 entre 80 et 90 %), compatible avec une croissance et une activité physique quasi normales pendant plusieurs mois ou années.

En l'absence d'obstacle à l'éjection pulmonaire, la baisse des RVP après la naissance entraîne la majoration du débit pulmonaire et l'apparition progressive en quelques jours de signes de défaillance cardiaque clinique (polypnée, difficultés alimentaires, stagnation pondérale, hypotonie, tachycardie et hépatomégalie), cela d'autant plus rapidement qu'il existe un obstacle à l'éjection aortique (facteur de déviation du flux vers le poumon). L'obstacle sur la voie gauche réalise une gêne plus ou moins sévère à l'éjection aortique. Si l'obstacle est sévère, l'enfant présente un tableau d'insuffisance cardiaque avec bas débit circulatoire, mauvaise perception des pouls (fémoraux en cas de coarctation aortique, aux membres supérieurs et inférieurs en cas d'obstacle sous-aortique), avec parfois ductodépendance néonatale. Si l'obstacle est d'apparition progressive, il est responsable d'une dysfonction du ventricule unique avec élévation postcapillaire des pressions pulmonaires ; l'enfant peut être longtemps paucisymptomatique, puis présenter une insuffisance cardiaque avec dyspnée d'effort, douleurs thoraciques ou malaises d'effort. L'hypoplasie du cœur gauche est la forme majeure d'obstacle gauche où la ductodépendance est totale en période néonatale et la fermeture du canal artériel dans les premiers jours de vie entraîne un choc cardiogénique.

Diagnostic positif des lésions [156]

Échodoppler cardiaque

Le bilan initial des lésions anatomiques doit répondre aux questions fondamentales pour la prise en charge immédiate et ultérieure :

- existe-t-il une ductodépendance ? C'est-à-dire est-ce que la tolérance de la cardiopathie est dépendante de la perméabilité du canal artériel ?
- quelles sont les connexions atrioventriculaires et ventriculoartérielles ?
- quel est le niveau respectif des débits et pressions pulmonaires et systémiques ?
- quelle est la fonction systolique du ventricule unique ?
- existe-t-il une insuffisance de la (ou des) valve(s) atrioventriculaire(s) ?

L'échodoppler cardiaque (fig. 10.60 à 10.62) est l'examen clé, aisément reproductible et non invasif, qui permet d'établir un diagnostic précis anatomique et physiopathologique, de guider les indications thérapeutiques, d'établir le pronostic et de suivre l'évolution.

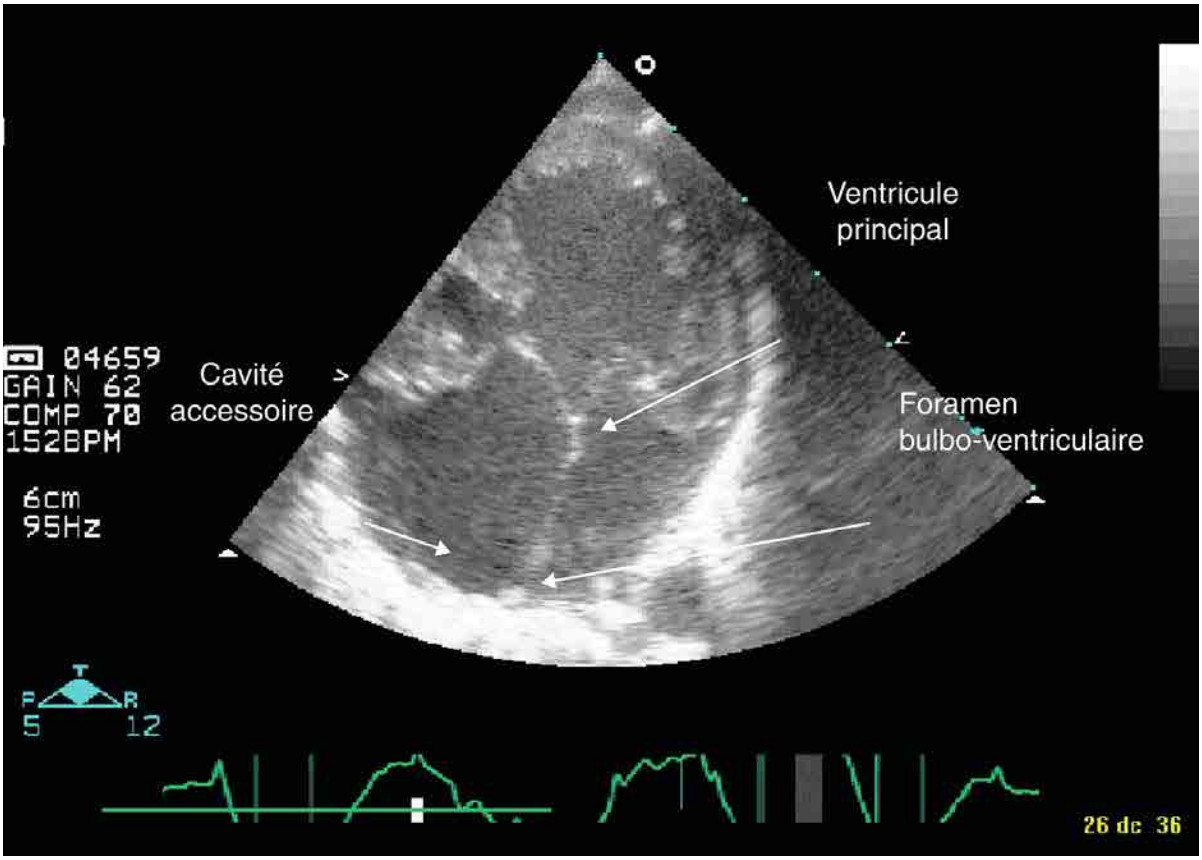


FIG. 10.60 **Aspect échocardiographique du ventricule à double entrée.**

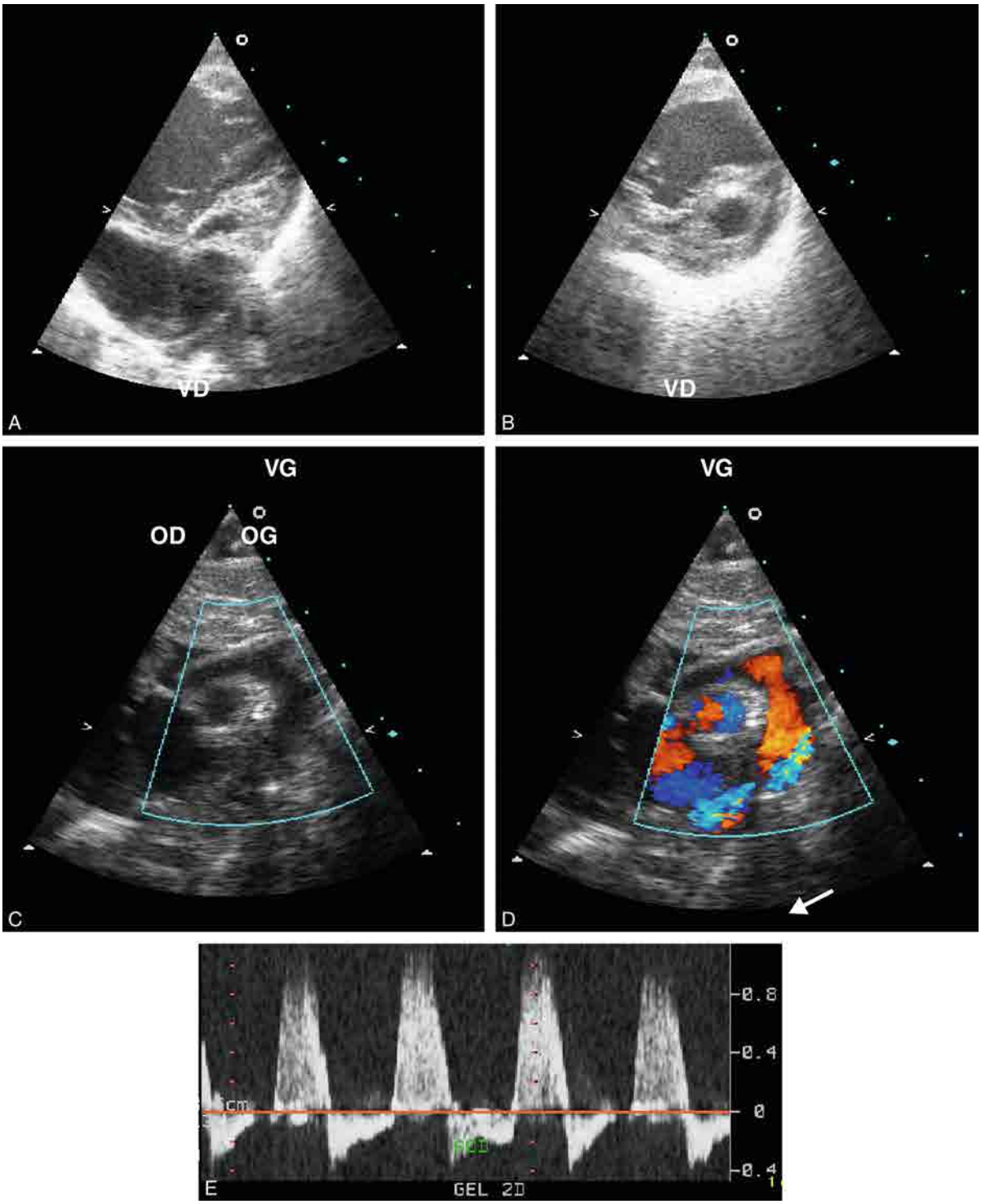
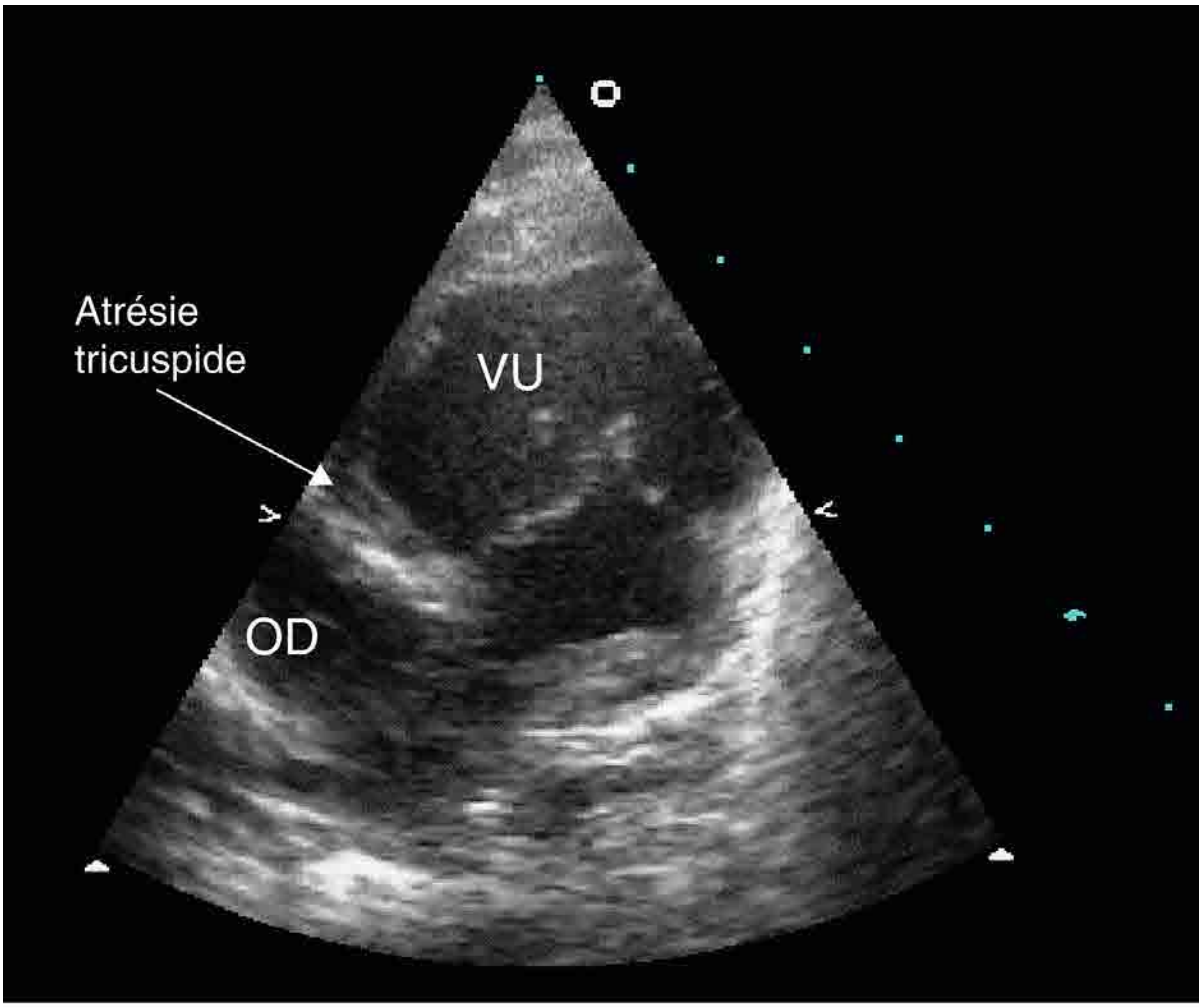


FIG. 10.61 Hypoplasie du cœur gauche dans sa forme majeure sur une vue anatomique en 4-cavités apicale (A) et petit axe parasternal (B).
Le ventricule gauche (VG) est très peu développé avec un aspect de fibrose majeure, la valve mitrale est atrétique, l'oreillette gauche (OG) se draine à droite par un shunt interatrial gauche – droite (bombement à droite du septum interatrial). La vue de l'arche aortique par voie sus-sternale visualise l'hypoplasie majeure de l'aorte ascendante s'étendant jusqu'à la naissance du tronc artériel brachiocéphalique droit (C). La vascularisation rétrograde de l'aorte ascendante par le canal artériel (flèche) est visualisée en doppler couleur (D) et pulsé (E).


Atrésie
tricuspide
VU
OD

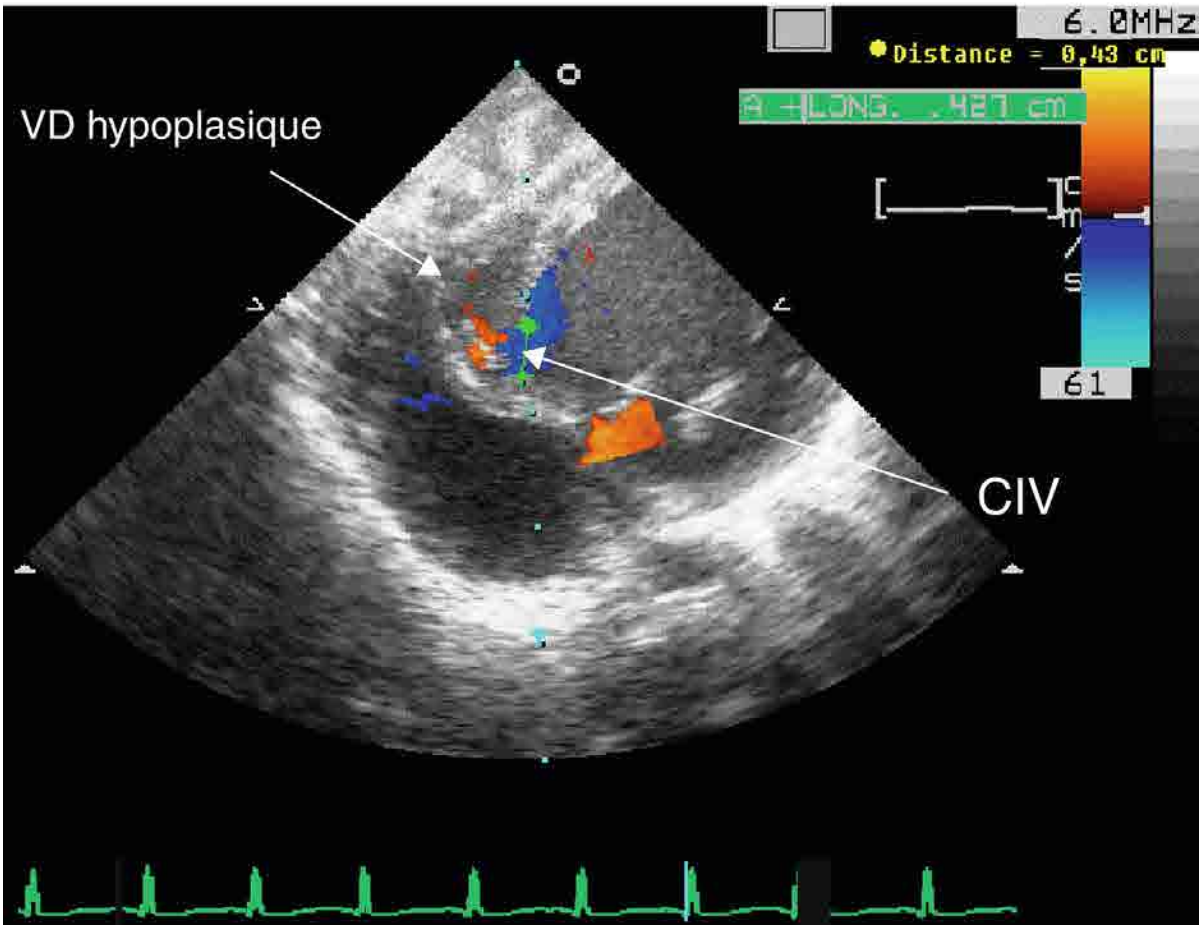

6.0MHz
Distance = 0,43 cm
VD hypoplasique
CIV
61

FIG. 10.62 **Vue échocardiographique en 4 cavités montrant l'atrésie de la valve tricuspide et l'hypoplasie du ventricule droit.**

Autres techniques d'imagerie non invasive

Scanner thoracique

Le scanner spiralé multicoupe est une technique performante qui peut être réalisée chez l'enfant à tout âge, en complément de l'échodoppler et en alternative à une exploration invasive par cathétérisme. Le temps d'acquisition étant très rapide (quelques secondes), il n'y a pas nécessité d'une sédation importante ni d'anesthésie générale. Les limites de cette technique tiennent à l'irradiation et l'administration d'un produit de contraste potentiellement néphrotoxique. Les indications sont limitées aux cas où il faut préciser l'anatomie de la voie pulmonaire, des retours veineux pulmonaires ou systémiques, ou de l'aorte.

IRM thoracique

Cette technique est de réalisation difficile chez le jeune enfant, en raison de la durée du temps d'acquisition qui nécessite une immobilisation prolongée et souvent une anesthésie générale avant l'âge de 7 ans. Elle est d'un apport important chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte dont l'échogénicité est souvent moins bonne que chez le petit enfant. Elle permet de préciser l'anatomie vasculaire ou d'apprécier le résultat chirurgical de la dérivation cavopulmonaire. L'angio-IRM dynamique permet d'évaluer les débits et quantifier la fonction systolique ventriculaire.

Cathétérisme-angiographie cardiaque

Grâce aux techniques d'imagerie non invasive, les indications du cathétérisme-angiographie diagnostique sont actuellement limitées à la mesure précise du niveau des pressions et des résistances pulmonaires avant la chirurgie de Fontan. L'examen est effectué par voie percutanée fémorale veineuse et/ou artérielle, sous anesthésie générale chez le jeune enfant. Le cathétérisme est souvent réalisé au cours du suivi pour un geste thérapeutique interventionnel (fermeture d'une fenestration, angioplastie pulmonaire ou aortique, embolisation de veines collatérales, désobstruction d'une anastomose systémicopulmonaire).

Prise en charge en phase précoce

Diagnostic anténatal

L'échocardiographie fœtale permet le diagnostic précoce des malformations cardiaques majeures. Devant la sévérité du pronostic à long terme de ces cardiopathies, l'interruption médicale de grossesse est une option envisageable. Le diagnostic anténatal permet d'établir le pronostic des lésions anatomiques et de prédire la physiopathologie postnatale, en particulier la ductodépendance de la cardiopathie. La naissance est programmée en maternité de niveau 3, à proximité d'un centre de cardiologie pédiatrique. Certains cas échappent au diagnostic anténatal et ne sont dépistés que pendant les premiers jours de vie devant des manifestations cliniques de type cyanose ou insuffisance cardiaque.

Prise en charge néonatale

La prise en charge médicochirurgicale néonatale doit assurer un débit pulmonaire suffisant pour l'oxygénation, un débit systémique sans obstruction, et éviter l'hyperdébit pulmonaire. Si nécessaire, la perméabilité du canal artériel est maintenue pendant les premiers jours de vie par perfusion intraveineuse continue de prostaglandines, dans l'attente d'une intervention chirurgicale.

Chirurgie palliative précoce

La chirurgie palliative néonatale doit protéger le lit vasculaire pulmonaire de la vasculopathie pulmonaire et assurer une oxygénation minimale suffisante à la croissance de l'enfant. La saturation en oxygène est habituellement comprise entre 75 et 85 % pour obtenir une hémodynamique optimale pour le ventricule unique. L'intervention palliative dépend de l'anatomie et de la physiopathologie du cœur univentriculaire :

- soit cerclage de l'artère pulmonaire (fig. 10.63), réalisé au cours du 1er mois de vie en cas d'hyperdébit pulmonaire (ventricule unique sans obstacle droit) ; il peut être associé à la réparation d'un isthme aortique sténosé (opération de Crafoord) ;
- soit anastomose systémicopulmonaire par tube de Gore-Tex™ (fig. 10.64) qui établit un shunt entre l'aorte et l'artère pulmonaire, en cas d'hypodébit pulmonaire (ventricule unique avec obstacle droit ou atrésie pulmonaire) ;
- soit premier temps de la chirurgie de Norwood classique ou modifiée (intervention de Sano) en cas d'hypoplasie du cœur gauche ou d'obstacle majeur à l'éjection aortique (fig. 10.65) sous circulation extracorporelle ; cette intervention consiste à créer une néoaorte avec le tronc de l'artère pulmonaire et établir le débit pulmonaire soit par un shunt systémicopulmonaire, soit par un tube ventriculopulmonaire.

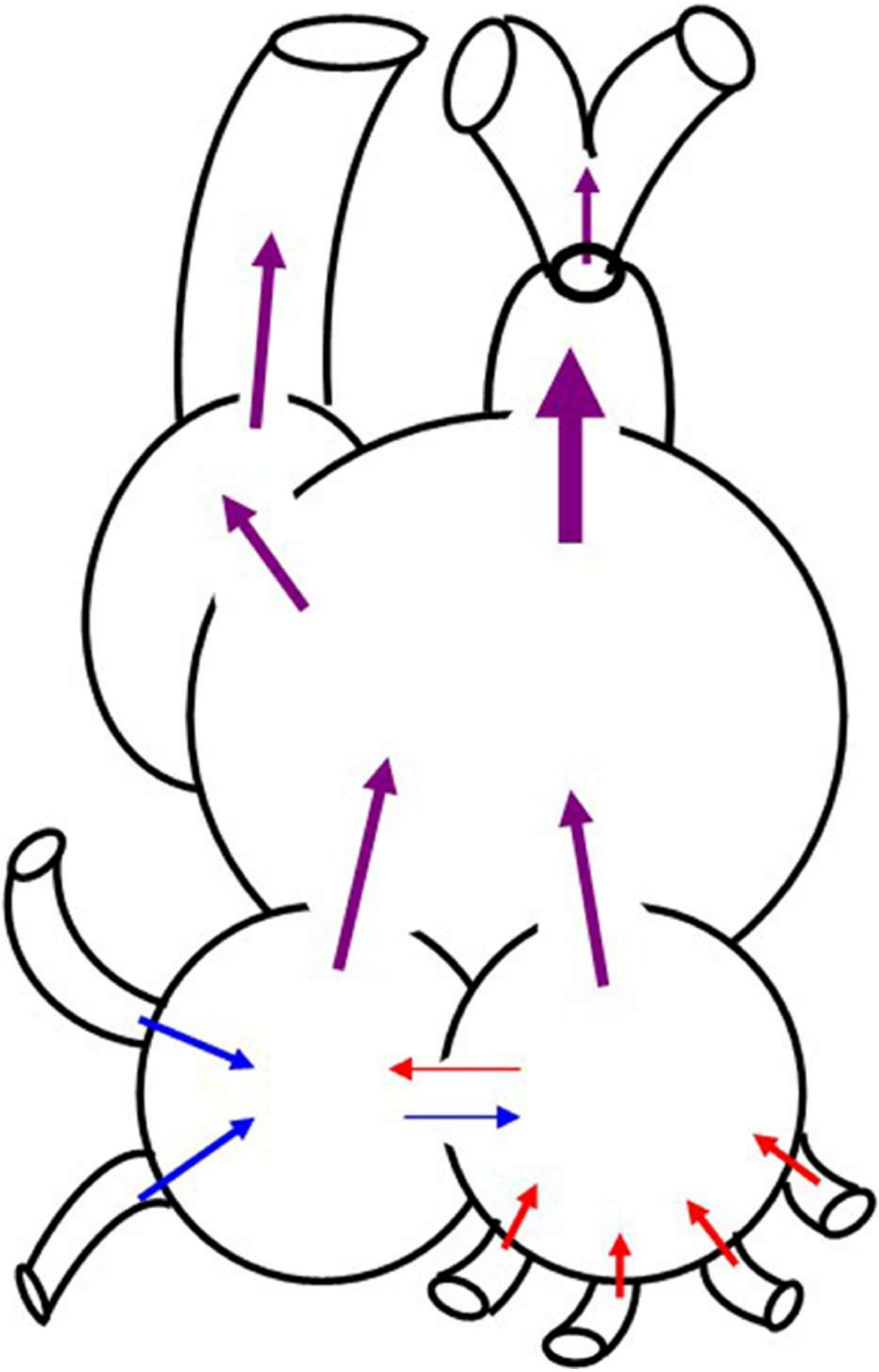


FIG. 10.63 **Cerclage de l’artère pulmonaire.**

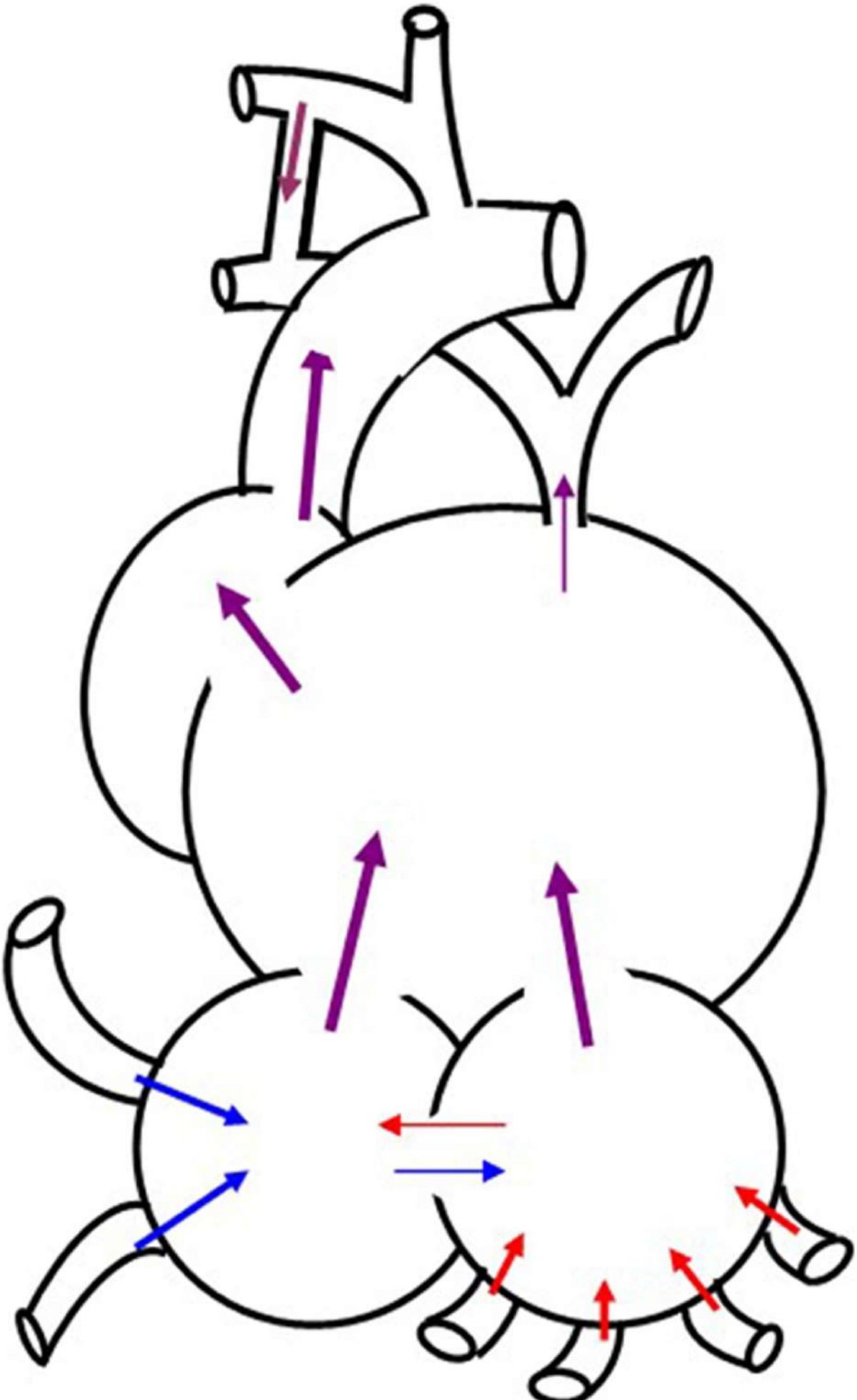


FIG. 10.64 **Anastomose systémicopulmonaire.**

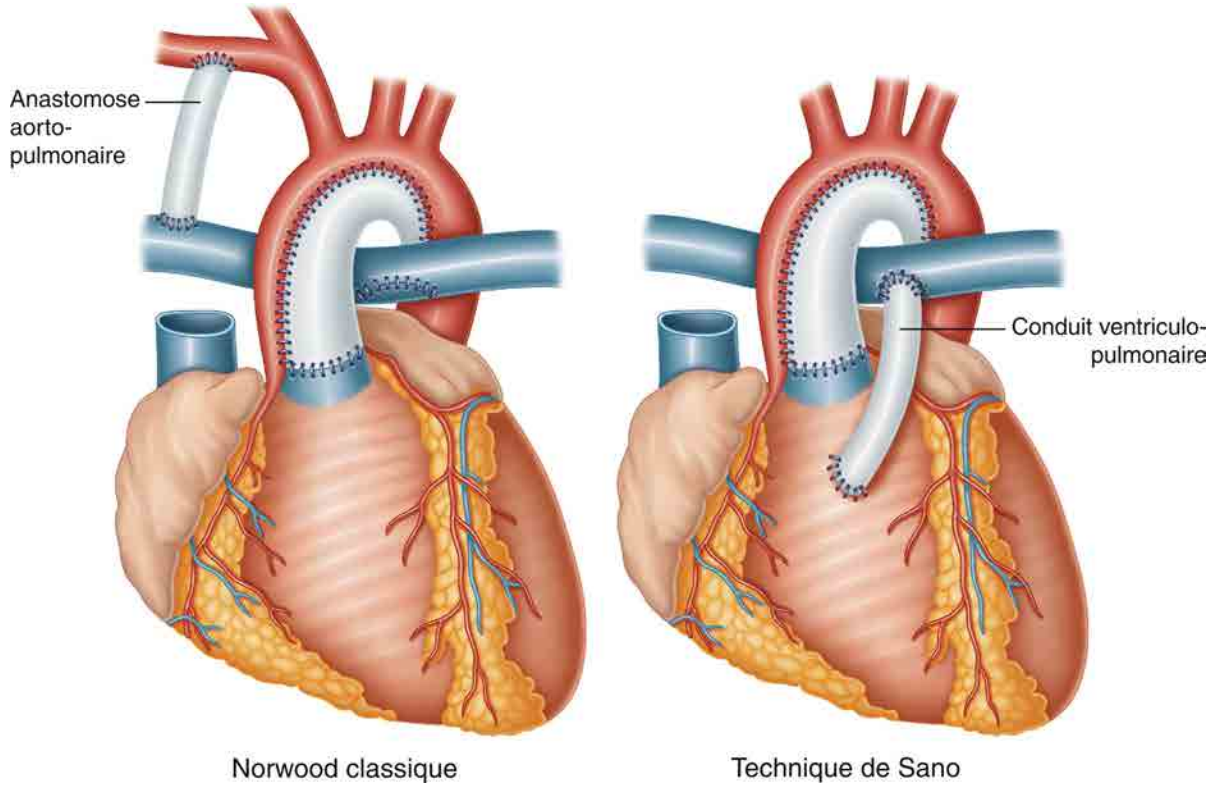


FIG. 10.65 **Procédure de Norwood.**
Norwood-I : reconstruction de l'aorte ascendante avec le tronc de l'artère pulmonaire et établissement du flux pulmonaire par un shunt aortopulmonaire (Norwood classique) ou un conduit ventriculopulmonaire (technique de Sano). Dessin : Eléonore Lamoglia.

Abstention thérapeutique en phase précoce

Certains cas ont une anatomie favorable permettant une évolution satisfaisante en période néonatale sans nécessité d'une intervention palliative. Ces patients bénéficient d'une protection « naturelle » par une sténose pulmonaire native suffisante à limiter le débit pulmonaire, tout en autorisant une oxygénation satisfaisante.

Évolution initiale et surveillance

Surveillance

L'évolution de l'enfant pendant les premiers mois de vie se fait vers la majoration de la cyanose et de l'hypoxie par diminution progressive du débit pulmonaire au cours de la croissance (soit par cerclage de plus en plus serré de l'artère pulmonaire, soit par anastomose systémicopulmonaire qui devient insuffisante, soit par majoration d'une sténose pulmonaire native). Les éléments de la surveillance clinique incluent le degré de cyanose et la saturation cutanée à l'oxymètre de pouls, le comportement alimentaire et la courbe de croissance staturo-pondérale, la présence d'une dyspnée, d'œdèmes périphériques, la palpation des pouls et la mesure de la pression artérielle aux membres supérieurs et inférieurs. La perméabilité d'un shunt aortopulmonaire se traduit par un souffle systolodiastolique, un cerclage de l'artère pulmonaire par un souffle systolique éjectionnel à l'auscultation.

Complications potentielles [157]

Des complications diverses peuvent grever le pronostic fonctionnel et vital des patients :

- dysfonction myocardique, fuite tricuspide, arythmies, recoarctation de l'aorte, hyperdébit pulmonaire sont des facteurs d'insuffisance cardiaque et de décès précoce ;
- réduction du shunt aortopulmonaire ou pathologie respiratoire surajoutée sont des facteurs d'hypoxie excessive. Il est important de protéger ces enfants contre toute surinfection pulmonaire surajoutée, en particulier d'appliquer les mesures de prévention de la bronchiolite à virus respiratoire syncytial pendant la 1re année de vie.

Circulation de type Fontan

Principes de l'opération

Le cœur univentriculaire n'est pas compatible avec une correction anatomique biventriculaire. Le fonctionnement en parallèle des circulations pulmonaire et systémique est délétère à long terme pour la fonction du ventricule unique. Il s'agira à terme de séparer les deux circuits selon un fonctionnement « en série » tout en conservant un seul ventricule fonctionnel. C'est le but de la dérivation cavopulmonaire de type Fontan, où les veines caves sont reliées directement aux artères pulmonaires dans un système circulatoire non pulsé (circulation cavopulmonaire passive), dont le bon fonctionnement suppose l'absence d'obstacle sur la voie pulmonaire, et des pressions et résistances pulmonaires strictement basses (du niveau ou inférieures aux pressions dans les veines caves). Elle est réalisée le plus souvent en deux temps chirurgicaux successifs pour permettre au ventricule unique de s'adapter aux modifications des conditions de charge qu'elle va induire, en particulier à la baisse de la précharge (par suppression du retour cave et diminution du retour veineux pulmonaire). Le bon fonctionnement d'un tel circuit nécessite donc des pressions pulmonaires strictement basses (la pression pulmonaire moyenne doit être < 20 mmHg) avec une pression atriale gauche basse (donc l'absence d'obstacle gauche ou de dysfonction du ventricule unique ou de fuite sur la valve atrioventriculaire), un gradient transpulmonaire bas (qui conditionne le passage sanguin à travers le poumon vers l'oreillette gauche) et des branches pulmonaires anatomiquement non hypoplasiques et non sténosées.

Premier temps de la dérivation cavopulmonaire

Le premier temps de la dérivation cavopulmonaire, ou chirurgie de Glenn bidirectionnel, réalise une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite associée à la suppression de la palliation initiale (fig. 10.66). Cette intervention est réalisée entre 4 et 6 mois de vie et permet de dériver environ la moitié du débit sanguin désaturé vers le poumon, les artères pulmonaires étant confluentes, le sang cave supérieur se répartit entre les deux poumons. La saturation cutanée augmente à 85-90 %. Un traitement antiagrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique est suffisant pour prévenir la thrombose de l'anastomose.

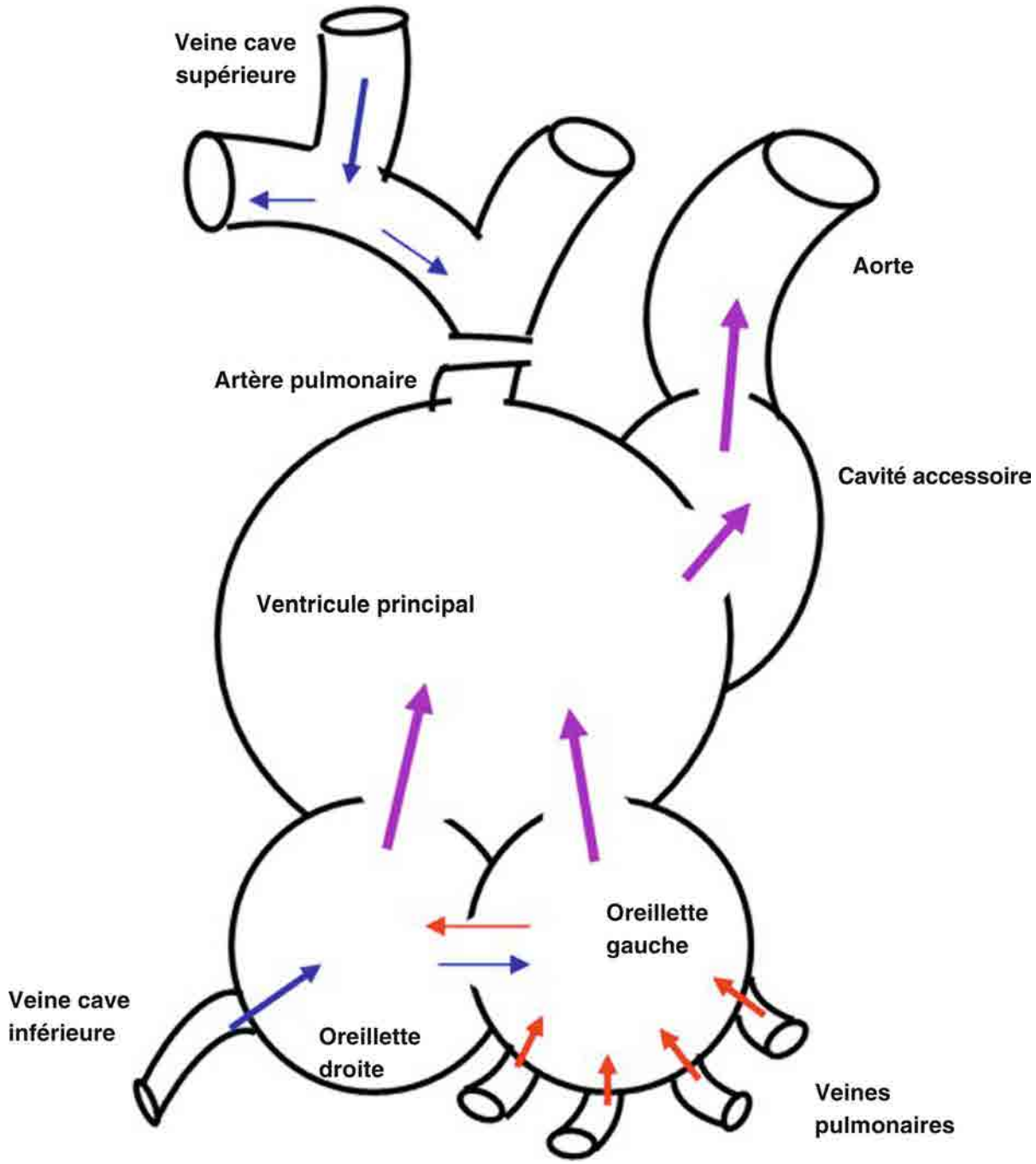


FIG. 10.66 **Anastomose cavo-bipulmonaire de Glenn bidirectionnel (premier temps de la dérivation cavopulmonaire de type Fontan).**

Deuxième temps ou procédure de Fontan

L'intervention est réalisée à l'âge de 2 à 4 ans et totalise la dérivation cavopulmonaire par un tube externe (ou par une tunnellisation intra-atriale) reliant la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire (fig. 10.67). La dérivation cavopulmonaire totale supprime tout shunt intracardiaque, la saturation en oxygène est normale. L'indication opératoire ne peut être retenue qu'au terme d'une évaluation préopératoire précise et complète par échodoppler cardiaque, scanner thoracique et cathétérisme-angiographie. Ce bilan doit vérifier que l'ensemble des conditions sont réunies pour autoriser la réalisation du deuxième temps de la procédure de Fontan : pression pulmonaire basse, branches pulmonaires normales, fonction ventriculaire normale, valve(s) atrioventriculaire(s) continente(s) (ou fuite minime à modérée). Toute dysfonction myocardique,

régurgitation tricuspide ou obstacle aortique sont facteurs d'élévation post-capillaire des pressions pulmonaires et donc de dysfonctionnement du circuit cavopulmonaire avec baisse du débit cardiaque. On peut pallier ce phénomène, au prix d'une désaturation persistante, par une fenestration du circuit réalisant une communication entre le système cave inférieur et l'oreillette veineuse pulmonaire, permettant de diminuer les pressions dans le système cave, et amener directement du flux dans le circuit systémique (sans passer par le poumon) pour prévenir l'hypodébit cardiaque.

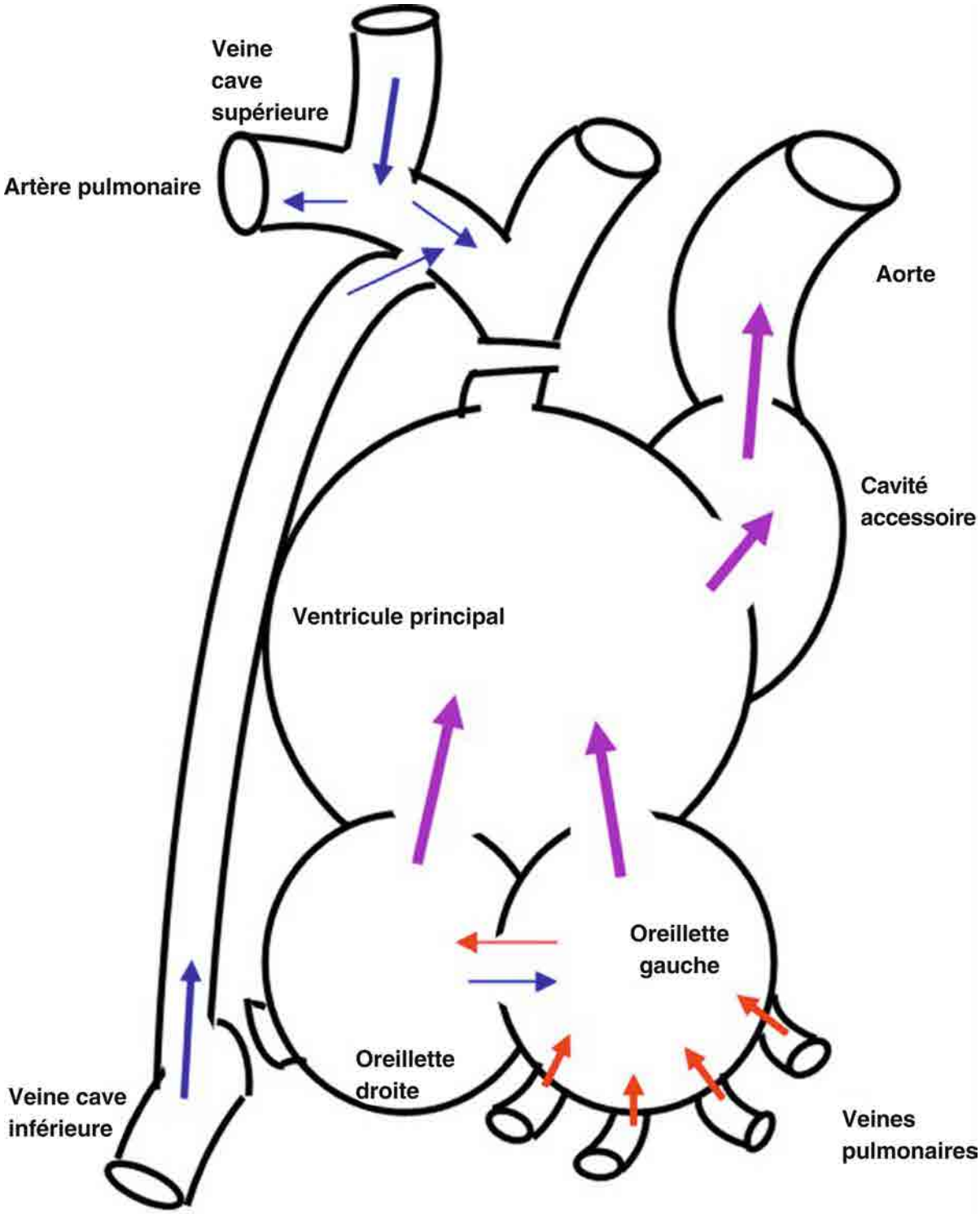


FIG. 10.67 **Dérivation cavopulmonaire totale.**

Évolution et pronostic après la procédure de Fontan

Au premier temps de la procédure : anastomose de Glenn

Après l'anastomose de Glenn, les éléments de surveillance sont superposables à la période postnatale : degré de cyanose et saturation cutanée à l'oxymètre de pouls, comportement alimentaire et croissance staturo-pondérale, dyspnée, œdèmes périphériques, palpation des pouls et mesure de la pression artérielle aux

membres supérieurs et inférieurs. Le risque d'embolie systémique et d'abcès cérébral existe tant que persiste le shunt droit – gauche intracardiaque, c'est-à-dire avant la totalisation de la dérivation cavopulmonaire. Toute infection respiratoire est un facteur de majoration de la cyanose et de décompensation cardiaque. Vaccination antigrippale et prévention de la bronchiolite à virus respiratoire syncytial sont nécessaires.

Deuxième temps de la procédure : opération de Fontan

Après dérivation cavopulmonaire totale, la saturation cutanée est normale (> 95 %), il n'y a plus de shunt droit – gauche intracardiaque, sauf si une fenestration est réalisée. Bien qu'aucun consensus formel n'existe sur la nécessité formelle d'une anticoagulation au long cours, la présence d'un tube prothétique cave inférieur, et surtout la circulation cavopulmonaire non pulsée avec des pressions pulmonaires souvent à la limite supérieure de la normale sont des éléments en faveur d'un traitement antithrombotique par antivitamine K (obligatoire en cas de fenestration du montage).

Épanchements chyleux

La survenue d'épanchements pleuraux et/ou péricardiques prolongés est un évènement fréquent après la chirurgie de Fontan, favorisé par des pressions pulmonaires élevées gênant le bon fonctionnement de la dérivation (la pression dans le système cave plus élevée que la normale empêche l'écoulement du retour lymphatique). Ces épanchements peuvent durer plusieurs semaines en période postopératoire, nécessitant mise à jeun, alimentation parentérale, diurétisation et thérapeutique antihypertensive pulmonaire ciblée.

Devenir et pronostic à long terme [158-161]

Le pronostic à long terme après chirurgie de Fontan dépend de la cardiopathie sous-jacente (ventricule de type droit ou gauche) et des antécédents et résultats des chirurgies itératives. Les éléments de pronostic fonctionnel et vital défavorables sont la dysfonction myocardique, la fuite atrioventriculaire, le niveau élevé des pressions pulmonaires, la présence d'un obstacle sur la voie d'éjection aortique, la survenue d'arythmie. La survie à 10 ans est de 81 % pour les cas non compliqués et globalement de 60 % toutes indications confondues. Les échecs par dysfonction myocardique et/ou insuffisance de la valve atrioventriculaire surviennent plus souvent si le ventricule unique est de type droit. À long terme, les patients restent exposés à des complications multiples.

Troubles du rythme

Flutter ou fibrillation atriaux sont mal tolérés (décompensation cardiaque, syncopes). Ces anomalies rythmiques peuvent être difficiles à contrôler par un traitement médicamenteux et nécessiter un traitement ablatif. En cas de trouble de la conduction de haut degré, un entraînement électrosystolique définitif par pacemaker épicardique est possible [158].

Dégradation de la fonction myocardique

La dysfonction systolique du ventricule unique est un facteur pronostique particulièrement péjoratif, la bonne contractilité ventriculaire étant une condition majeure du bon fonctionnement du circuit cavopulmonaire.

Fuite atrioventriculaire

Elle peut être due à une endocardite infectieuse ou à la dilatation de l'anneau valvulaire secondaire à l'altération de la fonction systolique du ventricule unique. Le caractère dysplasique des valves atrioventriculaires est propice à leur dégradation progressive au cours du temps, en dehors même de tout facteur surajouté. L'insuffisance de la (ou des) valve(s) atrioventriculaire(s) est responsable de l'élévation postcapillaire des pressions pulmonaires, cause de dysfonction de la circulation cavopulmonaire.

Thromboses du circuit cavopulmonaire

Le risque de thrombose du circuit (en particulier cave inférieur) est significatif et d'autant plus important que les pressions caves (et pulmonaires) sont plus élevées, exposant à une embolie pulmonaire, ou une embolie systémique s'il existe une fenestration. L'anticoagulation au long cours par antivitamines K est

largement conseillée chez ces patients et formellement indiquée en cas de dysfonctionnement du montage, d'antécédent thrombotique, de fenestration, d'arythmie ou de dysfonction myocardique.

Entéropathie exsudative

C'est une complication grave et rare (10 % des cas) de la chirurgie univentriculaire par dérivation cavopulmonaire, suspectée devant l'apparition de signes digestifs (diarrhée) avec hypoprotidémie et hypoalbuminémie. Elle est favorisée par l'élévation des pressions dans le circuit cave et se traduit par une malabsorption digestive avec déperdition protidique majeure entraînant des carences multiples. Son traitement est difficile. Fenestration du circuit, traitement corticoïde au long cours, héparinothérapie par héparine non fractionnée sont des moyens thérapeutiques souvent décevants. Le pronostic de cette complication est sévère et peut justifier la transplantation cardiaque, qui permet la régression de l'entéropathie exsudative dans 50 % des cas seulement.

Hypoxie et cyanose

La réapparition d'une hypoxie après dérivation cavopulmonaire totale sans fenestration peut être le témoin d'une dégradation de la fonction myocardique, ou du développement de collatérales veineuses (due à l'hyperpression veineuse cave) se vidant dans l'oreillette gauche, ou bien de la présence de fistules artérioveineuses intrapulmonaires.

Endocardite infectieuse

La prévention de l'endocardite infectieuse est appliquée à vie. Le risque dépend des lésions anatomiques intracardiaques (en particulier valvulaires) ; la présence d'un tube prothétique (cave inférieur) est également un élément du risque de greffe bactérienne.

Adaptation socioprofessionnelle

L'aptitude sportive reste limitée aux activités modérées, le système cavopulmonaire non pulsé n'autorisant pas une adaptation cardiocirculatoire optimale à l'exercice intensif. Les activités et l'orientation professionnelle doivent tenir compte de cette limitation fonctionnelle. Le développement psychomoteur et intellectuel de ces enfants dépend de leur environnement sociofamilial et peut-être des chirurgies cardiaques itératives.

Cas particulier de la procédure de Norwood

La procédure de Norwood comporte trois temps opératoires. Elle est indiquée chez les patients porteurs d'une hypoplasie du cœur gauche ou d'une cardiopathie équivalente (hypodéveloppement majeur des cavités gauches avec débit systémique ductodépendant, ventricule unique avec obstacle à l'éjection aortique). Le premier temps est réalisé en période néonatale, les deuxième et troisième temps correspondent à la dérivation cavopulmonaire. La persistance d'un ventricule de type droit en position systémique est un facteur de pronostic fonctionnel incertain à distance. Nombre de procédures de Norwood peuvent échouer et nécessiter une transplantation cardiaque, à chaque étape de la procédure et à long terme au décours du troisième temps. C'est le groupe où les résultats à long terme de l'opération de Fontan sont les plus défavorables.

Transplantation cardiaque

Elle reste une alternative possible à tout âge, indiquée si la dysfonction myocardique ou la fuite atrioventriculaire interdisent la totalisation de la procédure ou entraînent son dysfonctionnement ultérieurement.

Éléments de la surveillance cardiologique à distance

Face aux complications potentielles de l'opération de Fontan, il est impératif d'assurer un suivi cardiologique spécialisé par les intervenants formés à ces pathologies. L'objectif est de maintenir la fonction ventriculaire et valvulaire, de prévenir les arythmies et les thromboses et de préserver le lit vasculaire pulmonaire. Dans ces conditions, les patients doivent bénéficier :

- d'un contrôle cardiologique annuel, avec examen clinique, radiographie pulmonaire, ECG, échodoppler cardiaque ;
- d'un enregistrement holter ECG annuel en cas d'arythmie ou tous les 2 à 3 ans ;
- d'une épreuve d'effort pour juger l'aptitude physique à l'exercice ou avant une grossesse ;
- le cas échéant, d'une IRM thoracique, de cathétérisme et d'angiographie cardiaque.

Conclusion

Le cœur univentriculaire regroupe nombre de cardiopathies congénitales complexes où l'équilibre entre une oxygénation satisfaisante et la préservation de la fonction myocardique est un compromis difficile à obtenir. La procédure de Fontan par dérivation cavopulmonaire totale permet de répondre à ce challenge. Elle reste cependant une palliation dont les résultats à long terme sont incertains et difficilement prévisibles. La transplantation cardiaque est une solution de recours envisageable à tout âge en cas d'échec de la procédure de Fontan.

Sténose pulmonaire et atrésie pulmonaire à septum intact

Daniela Laux

Sténose valvulaire pulmonaire

La sténose valvulaire pulmonaire est une cardiopathie congénitale fréquente avec une incidence de 72,9/100 000 naissances vivantes [162]. Il s'agit le plus souvent d'une pathologie valvulaire sténosante isolée, caractérisée par une ouverture valvulaire en dôme. Dans 10-20 % des cas, la valve est dysplasique avec un anneau hypoplasique et des cusps épaissis dus à des tissus myxomateux.

Physiologie et clinique

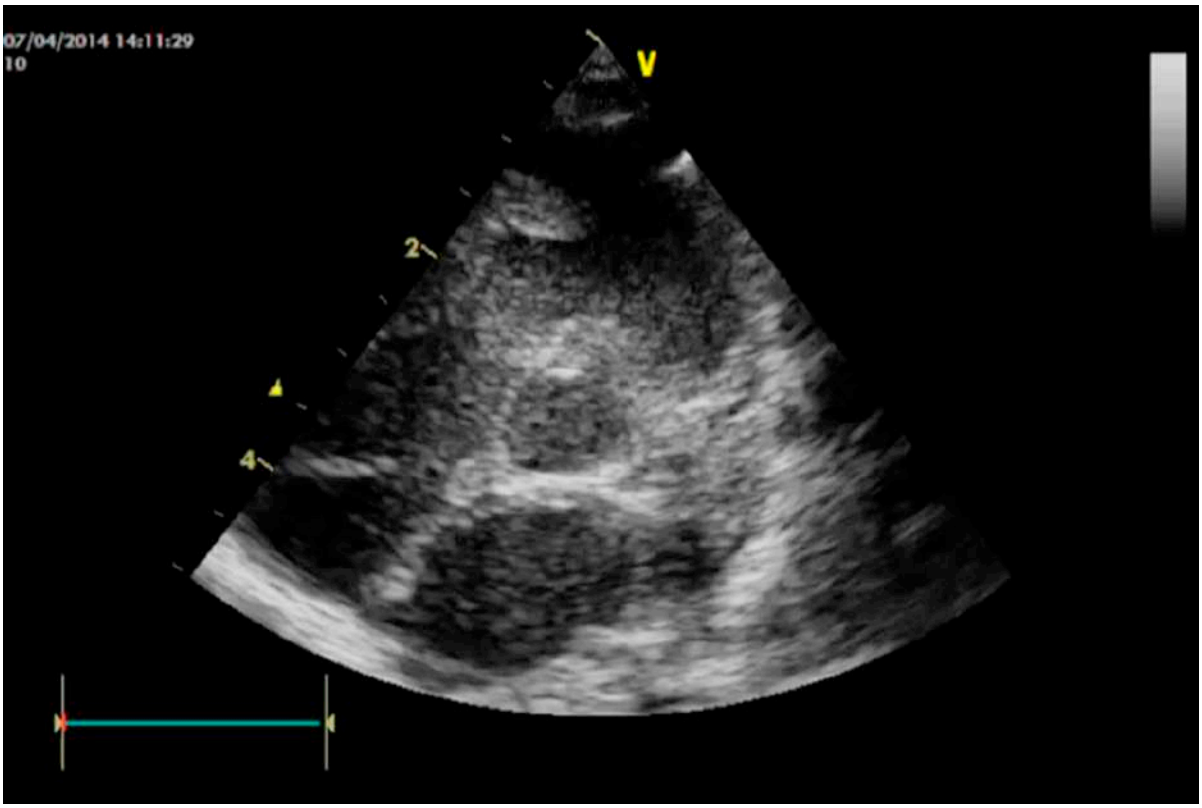
La sténose valvulaire pulmonaire cause une élévation de la pression ventriculaire droite associée à une hypertrophie musculaire altérant la compliance ventriculaire. Cette dysfonction diastolique est responsable d'un shunt droit – gauche et donc d'une cyanose en cas de présence d'un foramen ovale perméable. Une défaillance ventriculaire droite est possible en cas d'obstruction sévère.

Chez le nouveau-né avec une sténose valvulaire pulmonaire critique, le débit cardiaque est maintenu grâce à un foramen ovale perméable souvent large, au prix d'une cyanose franche. L'absence de diagnostic peut être fatale en cas d'hypodébit pulmonaire majeur au moment de la fermeture du canal artériel.

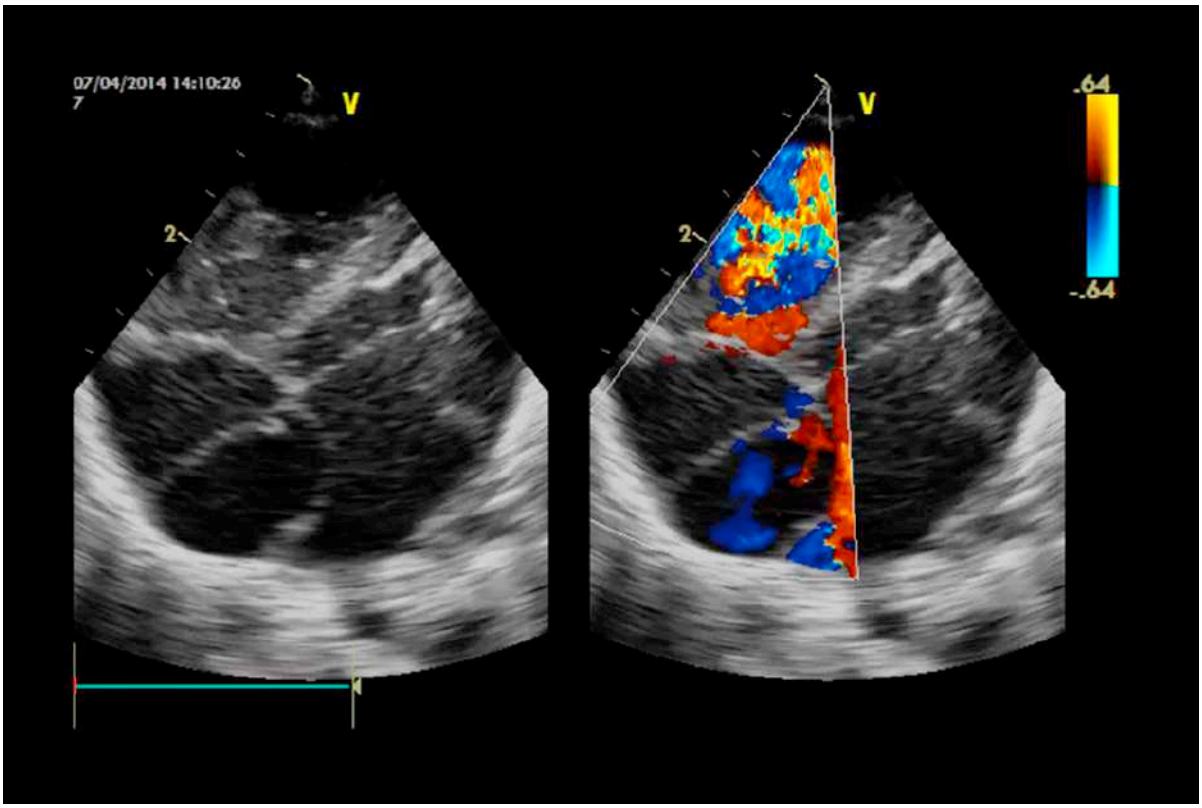
D'autre part, la majorité des enfants avec une sténose valvulaire pulmonaire modérée n'ont pas de symptôme clinique en dehors d'un souffle éjectionnel au foyer pulmonaire ou parfois d'une dyspnée d'effort. En cas de foramen ovale perméable, une cyanose modérée à l'effort est fréquente.

Modalités de diagnostic

L'échocardiographie (ETT) analyse l'ouverture de la valve pulmonaire, l'aspect et l'épaississement des cusps, la taille de l'anneau et l'éventuelle dilatation post-sténotique (vidéo e.10.3). En incidence 4 cavités, on apprécie l'hypertrophie ventriculaire consécutive et l'aspect de la valve tricuspide parfois fuyante (vidéo e.10.4). L'analyse en Doppler continu permet d'estimer la pression ventriculaire droite sur l'insuffisance tricuspide (IT) et la sévérité de la sténose valvulaire.



Vidéo. e.10.3 Sténose pulmonaire : ETT petit axe.

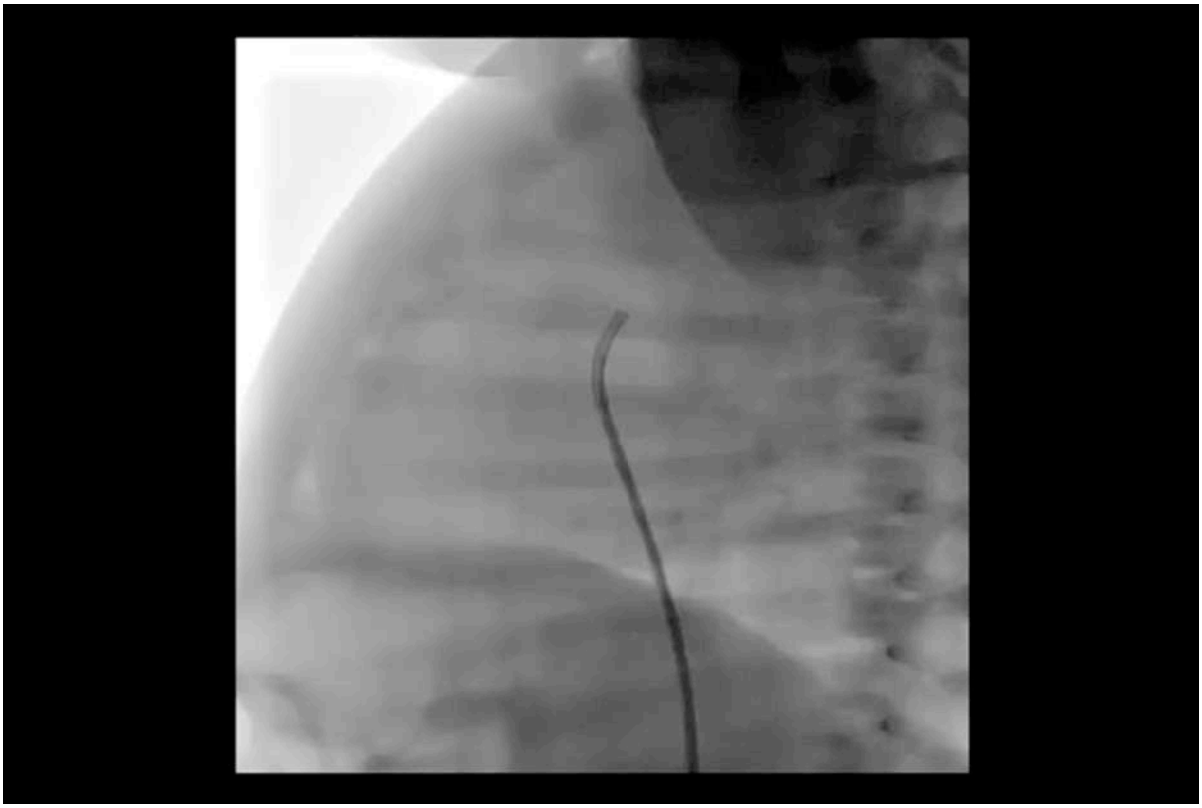


Vidéo. e.10.4 Sténose pulmonaire : ETT 4 cavités.

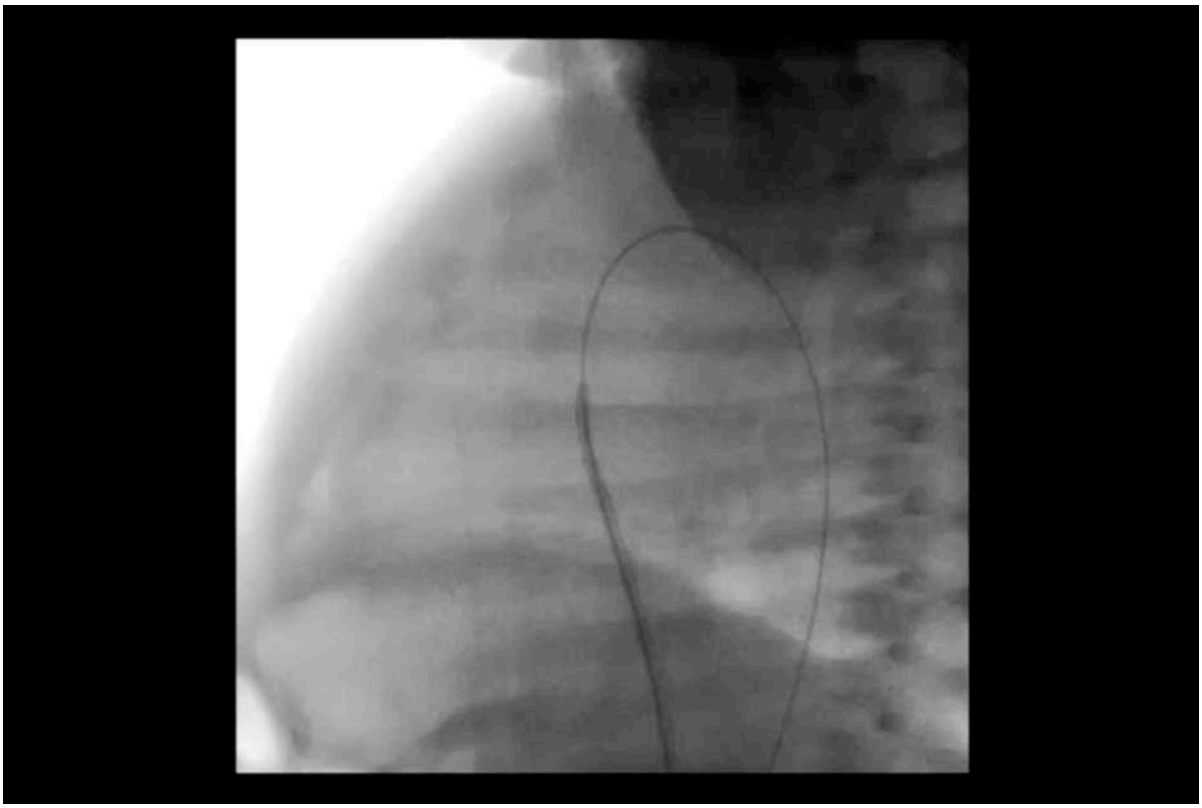
Modalités de traitement

La sténose valvulaire pulmonaire critique du nouveau-né peut nécessiter la perfusion des prostaglandines au moment de la fermeture du canal artériel.

La dilatation valvulaire percutanée par cathétérisme cardiaque est le traitement de premier choix pour toute sténose valvulaire pulmonaire (*cf.* fig. 10.82 ; vidéos e.10.5 et e.10.6), même pour les formes dysplasiques où la technique est moins efficace. Depuis son introduction [163], il est devenu le *gold standard* en remplaçant progressivement la valvulotomie chirurgicale.



Vidéo. e.10.5 Sténose pulmonaire : cathétérisme prédilatation.



Vidéo. e.10.6 Sténose pulmonaire : cathétérisme post-dilatation.

L'ouverture chirurgicale de la valve pulmonaire est souvent choisie en 2e intention ou d'emblée dans les formes dysplasiques. Le chirurgien effectue une commissurotomie ou une exérèse valvulaire complète associée parfois à un patch transannulaire.

La complication habituelle des deux méthodes est une insuffisance pulmonaire plus au moins importante.

Histoire naturelle et devenir après intervention

Une sténose valvulaire pulmonaire légère ou modérée reste longtemps bien tolérée sans intervention. Une progression de la sténose valvulaire pulmonaire est possible en raison d'une disproportion entre la croissance globale de l'enfant et la croissance artérielle.

Les résultats après valvulotomie percutanée en cas de sténose valvulaire pulmonaire sévère sont excellents : la majorité des patients gardent un gradient résiduel faible sans nécessité de réintervention [164]. Le taux de succès est moindre en cas de forme dysplasique.

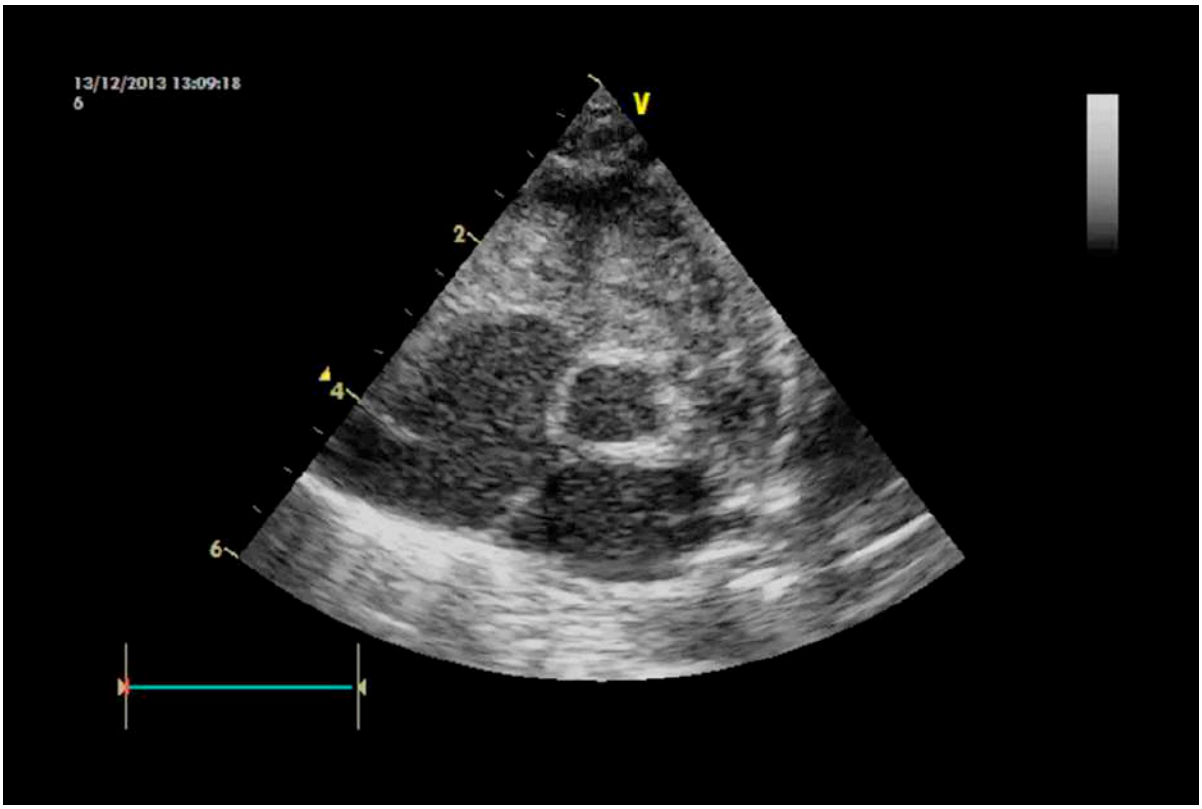
La valvulotomie chirurgicale donne également de très bons résultats avec un faible taux de réintervention.

L'insuffisance pulmonaire est la principale raison de réintervention à long terme. La valvulation de la voie pulmonaire est envisagée en cas d'intolérance croissante à l'effort, des troubles du rythme atriaux et d'une dilatation ventriculaire droite importante. Depuis 2000, la valvulation percutanée se développe notamment avec la valve Melody™ et dernièrement avec la valve Edwards Sapiens™. Initialement réservée aux conduits chirurgicaux préexistants, elle est aujourd'hui aussi utilisée dans les voies pulmonaires natives sténosantes et/ou fuyantes.

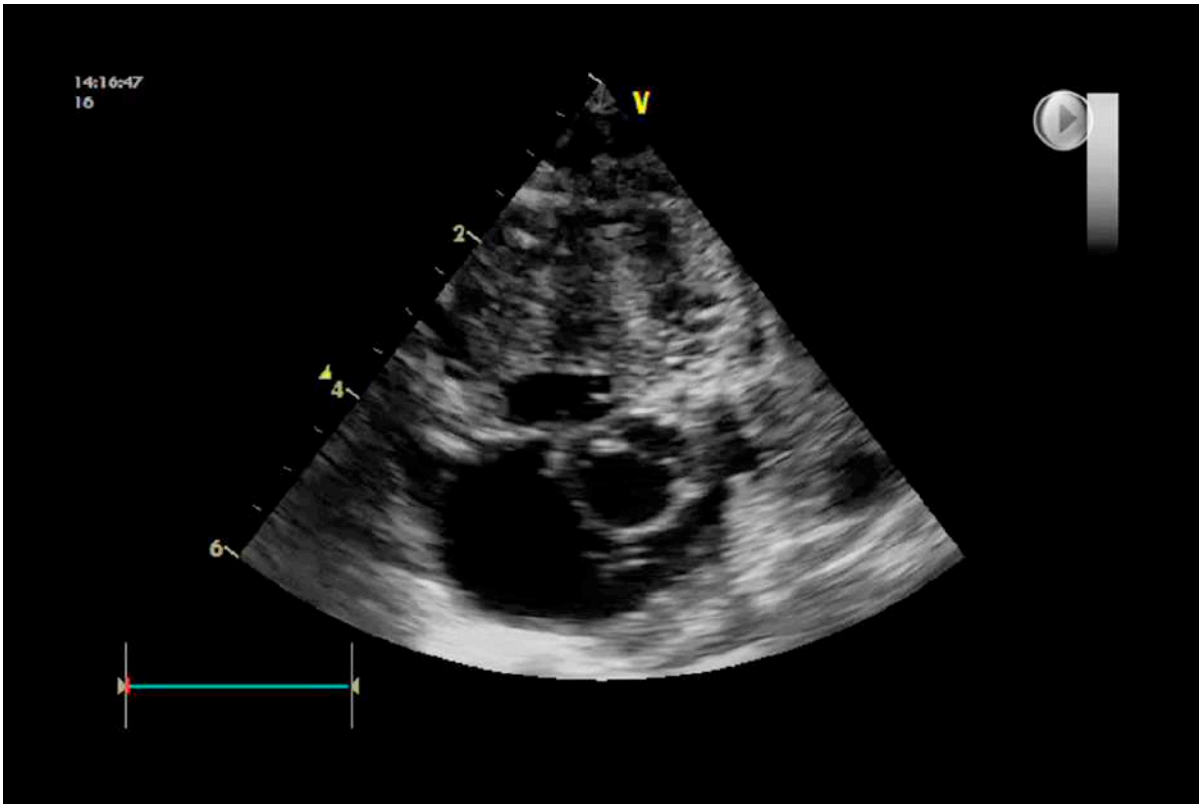
Atrésie pulmonaire à septum intact

L'atrésie pulmonaire à septum intact est une cardiopathie congénitale assez rare avec une incidence de 13/100 000 naissances vivantes [162]. Anatomiquement, il existe une atrésie membraneuse ou musculaire de la voie d'éjection du ventricule droit. Le ventricule droit est hypertrophique et de taille réduite. On différencie les formes favorables avec ventricule droit dit « tripartite » (chambre d'admission, chambre trabéculée, voie d'éjection ; vidéo e.10.7) des formes sévères dites « unipartites » (chambre d'admission seule ; vidéo e.10.8). La valve tricuspide est souvent anormale, sténosante et/ou fuyante. La taille des artères pulmonaires est normale. Des anomalies coronaires de type sténose/interruption ou fistules coronaro-camérales parfois

responsables d'ischémie myocardique sont connues. Il existe rarement une circulation coronaire où la perfusion myocardique dépend de la pression suprasystémique dans le ventricule droit.



Vidéo. e.10.7 Atrésie pulmonaire à septum ouvert – ETT petit axe : ventricule droit tripartite.



Vidéo. e.10.8 Atrésie pulmonaire à septum ouvert – ETT petit axe : ventricule droit unipartite.

Physiologie et clinique

L'atrésie pulmonaire à septum intact est une cardiopathie cyanogène avec un shunt droit – gauche obligatoire pour la circulation systémique *via* le foramen ovale perméable. La pression ventriculaire droite est toujours suprasystémique en raison de l'obstruction complète de la voie d'éjection. La circulation pulmonaire est ductodépendante.

À l'auscultation, on retrouve un souffle systolique dû à l'insuffisance tricuspide ainsi qu'un souffle continu en raison du canal artériel. La cyanose est modérée avec le canal artériel ouvert puis s'accroît rapidement à sa fermeture, causant une hypoxémie sévère pouvant être fatale sans diagnostic rapide.

Modalités de diagnostic

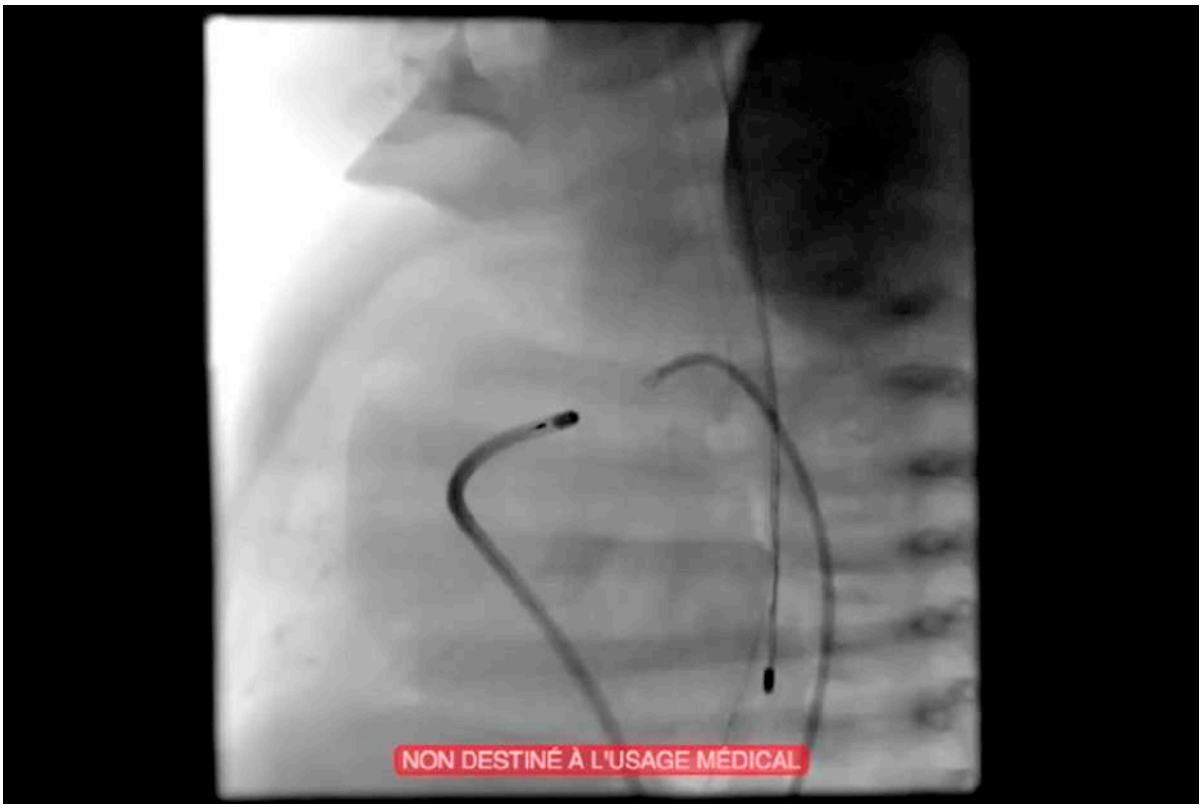
L'ETT permet l'analyse de la valve pulmonaire atrétique, de la taille du ventricule droit, de la pression ventriculaire droite sur l'insuffisance tricuspide et de la valve tricuspide. Il existe des atrésies fonctionnelles de la valve pulmonaire. La présence d'une insuffisance pulmonaire, même minime, ou d'un flux doppler antérograde en doppler pulsé est en faveur d'une atrésie fonctionnelle.

L'ETT n'est pas performante pour évaluer les fistules coronarocamérales. Le cathétérisme demeure le *gold standard* pour décrire le réseau coronaire en cas de ventricule droit très hypoplasique où l'incidence des anomalies coronaires est importante. Une évaluation coronaire est toujours nécessaire avant décompression du ventricule droit pour exclure une circulation coronaire ventricule droit-dépendante.

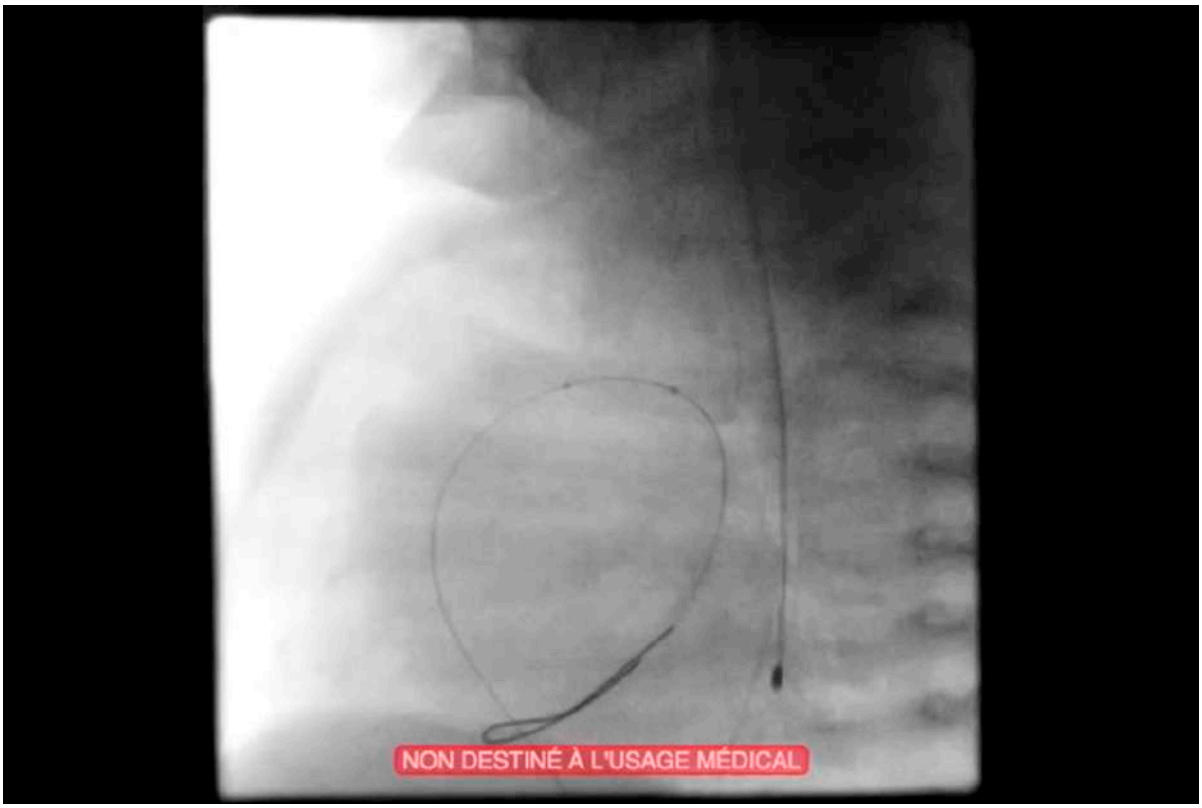
Modalités de traitement

En période néonatale, la perfusion de prostaglandines est obligatoire.

Le choix thérapeutique dépend de la taille du ventricule droit. S'il est tripartite, une perforation par radiofréquence suivie d'une dilatation de la valve pulmonaire est le traitement de choix (vidéo e.10.9 et e.10.10) [165]. Une fuite tricuspide massive ou une circulation coronaire ventricule droit-dépendante sont des contre-indications.



Vidéo. e.10.9 Atrésie pulmonaire à septum ouvert : cathétérisme préperforation.



Vidéo. e.10.10 Atrésie pulmonaire à septum ouvert : cathétérisme dilatation post-perforation.

En cas de ventricule droit unipartite ou de présence d'une circulation coronaire ventricule droit-dépendante, le choix thérapeutique est la circulation univentriculaire.

Les formes d'atrésie pulmonaire à septum intact avec ventricule droit bipartite sont les plus difficiles à prendre en charge. Une combinaison de stratégies thérapeutiques percutanées et chirurgicales est nécessaire.

Histoire naturelle et devenir après traitement

L'issue est fatale sans traitement au moment de la fermeture du canal artériel.

Pour les formes d'atrésie pulmonaire à septum intact avec ventricule droit tripartite, on obtient habituellement une circulation biventriculaire grâce à la perforation-dilatation avec parfois la nécessité d'un complément par intervention chirurgicale [165]. Le bilan est mitigé pour les formes unipartites avec un taux de morbimortalité plus important, s'expliquant par la stratégie univentriculaire et l'éventuelle ischémie myocardique avec défaillance cardiaque gauche.

Maladie d'Ebstein

Olivia Domanski, Emre Belli

La maladie d'Ebstein est une malformation cardiaque congénitale rare de la valve tricuspide et du ventricule droit qui représente moins de 1 % des cardiopathies congénitales et dont les causes ne sont pas bien connues. Elle peut s'intégrer dans des syndromes polymalformatifs ou dans certaines embryofœtopathies (ingestion de lithium en per-partum). Il existe également des formes familiales et génétiques (mutation dans le gène *NKX2.5*). L'histoire naturelle varie considérablement avec des formes cliniques sévères d'insuffisance cardiaque anté ou néonatale et la découverte fortuite chez des adultes asymptomatiques.

Embryologie – Anatomopathologie

La formation des valves cardiaques se fait à partir des bourgeons endocardiques. Les trois feuillets de la tricuspide se forment ensuite par délamination (expansion de la lumière ventriculaire entre myocarde compact et myocarde trabéculé) depuis l'apex du ventricule jusqu'au niveau de la jonction atrioventriculaire. Le feuillet antérieur (formé en premier) va toujours se situer normalement au niveau du plan de l'anneau. Les feuillets postérieur et septal (formés après) vont rester accolés au myocarde par échec de délamination.

Le déplacement de l'anneau tricuspide fonctionnel vers l'apex du ventricule droit va ainsi créer un « ventricule droit atrialisé » et un « ventricule droit fonctionnel » (fig. 10.68). Une communication interatriale est souvent associée. Des connexions musculaires peuvent persister entre l'oreillette et le ventricule, responsables de voies accessoires parfois multiples.

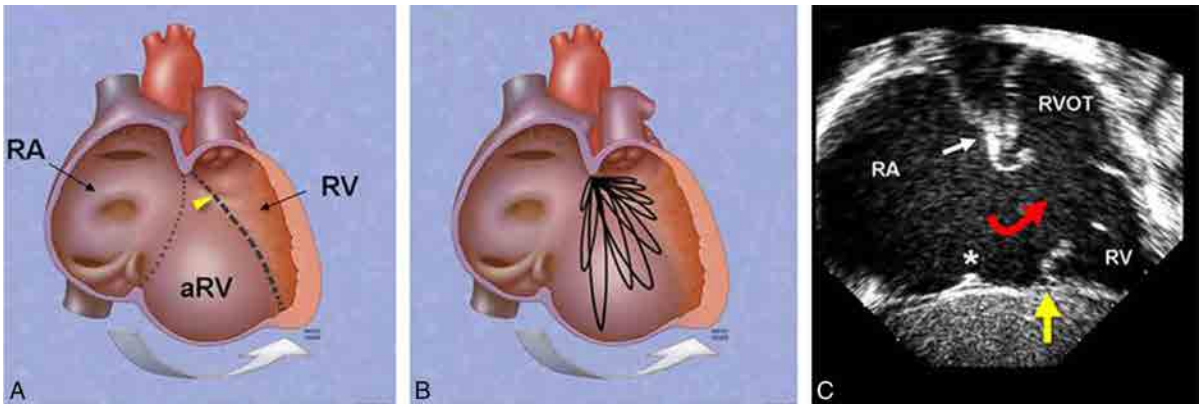


FIG. 10.68 Embryologie de la maladie d'Ebstein.
A. Déplacement de l'orifice fonctionnel de la valve tricuspide. B. À la fois vers l'apex et vers la voie de sortie du ventricule droit. C. Vue sous-costale inversée : le feuillet antérieur (flèche blanche) et le feuillet postérieur (flèche jaune) sont visualisées. aRV : partie atrialisée du ventricule droit ; RA : oreillette droite ; RV : ventricule droit ; RVOT : chambre de chasse ventriculaire droite. Flèche rouge : mouvement de déplacement apical et vers la chambre de chasse du ventricule droit de l'orifice fonctionnel de la valve tricuspide. Étoile : jonction atrioventriculaire anatomique séparant l'oreillette droite de la partie atrialisée du ventricule droit. Qureshi MY, O'Leary PW, Connolly HM. Cardiac imaging in Ebstein anomaly. Trends Cardiovasc Med. 2018 ; 28 (6) : 403-9.

Physiopathologie

La présence d'une insuffisance tricuspide, l'altération de la contractilité ventriculaire droite et l'asynchronisme de contraction entre l'oreillette droite et la partie atrialisée du ventricule droit peuvent se compliquer d'une diminution du débit pulmonaire et d'une insuffisance cardiaque droite. Lorsqu'il existe une communication interatriale, le shunt peut devenir droit – gauche (cyanose). Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la forme anatomique et la tolérance clinique, essentiellement dépendante de la sévérité de la fuite tricuspide.

Formes cliniques

Forme de gravité moyenne de l'enfant ou l'adolescent

Les symptômes apparaissent souvent dans la deuxième partie de l'enfance avec une dyspnée d'effort modérée, une asthénie, une discrète cyanose et des palpitations.

L'auscultation retrouve un souffle systolique au foyer tricuspide avec un clic protosystolique lorsque le feuillet antérieur tricuspide très mobile est mis en tension, et éventuellement un dédoublement du B2 lorsque la conduction est retardée du fait de la dilatation de l'oreillette droite.

Radiographie de thorax

Il existe souvent un aspect de cardiomégalie avec un débord cardiaque droit important, un décollement de la pointe du cœur et une hypovascularisation pulmonaire.

Électrocardiogramme

Il met en évidence une hypertrophie atriale droite, un bloc atrioventriculaire de type I dans 20 à 40 % des cas, un bloc de branche droit quasi constant, des extrasystoles atriales ou ventriculaires. Une pré-excitation est présente dans 15 à 25 % des cas [166]. Les sujets plus âgés peuvent présenter un flutter ou de la fibrillation atriale.

Échocardiographie transthoracique

L'échocardiographie, examen de référence, permet de visualiser le déplacement apical du feuillet septal de la tricuspide et ses attaches au myocarde (apicale 4 cavités). Un déplacement supérieur à 8 mm/m^2 entre les insertions septales tricuspide et mitrale confirme le diagnostic. La coupe parasternale petit axe béquée sur les cavités droites permet d'analyser le feuillet postérieur. La quantification de la fuite reste difficile en pratique [167].

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet de mesurer la taille du ventricule droit (qui varie de 150 à 250 mL/m^2 dans l'expérience de la Mayo Clinic) [168] et sa fonction. La technique du « 4D phase contrast » semble prometteuse pour quantifier la fuite tricuspide [169].

Formes du nouveau-né

Chez le nourrisson, la maladie peut être sévère d'emblée avec une atrésie pulmonaire fonctionnelle et une ductodépendance.

Formes de l'adulte

Chez l'adulte, la survie est bonne lorsque l'insuffisance tricuspide est peu sévère et sans anomalie associée. L'aggravation est progressive avec l'apparition d'une dyspnée, voire d'une insuffisance cardiaque (aggravation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche sur l'interdépendance ventricule droit – ventricule gauche), de cyanose, de troubles du rythme atrial paroxystiques et, rarement, de mort subite. En cas de communication interatriale, il existe un risque d'embole paradoxal et d'abcès cérébral.

Traitement

Prise en charge du nourrisson

En cas d'insuffisance cardiaque ou de cyanose, la prise en charge médicale est intensive : traitement diurétique, monoxyde d'azote pour faire diminuer plus rapidement les résistances pulmonaires et favoriser le passage vers l'artère pulmonaire, prostaglandines pour assurer le débit pulmonaire par le canal artériel.

- En cas d'échec du traitement médical, la première option chirurgicale est une réparation de type monocusp de la tricuspide associée à une fermeture partielle de la communication interatriale et à une réduction de l'oreillette droite pour permettre une meilleure compliance pulmonaire. La mortalité de cette opération reste pour le moment élevée (25 %) [170].
- La deuxième option consiste à exclure complètement le ventricule droit (chirurgie de Starnes), avec patch de fermeture de la tricuspide, élargissement de la communication interatriale et création d'un shunt aortopulmonaire [171]. La prise en charge ultérieure est celle des cardiopathies univentriculaires (*cf.* Ventricule unique plus haut dans ce chapitre).

Prise en charge de l'enfant ou adulte

Une anticoagulation orale est recommandée en cas de fibrillation atriale ou d'embolie paradoxale. Une exploration électrophysiologique couplée éventuellement à un geste d'ablation endocavitaire est proposée en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White. L'indication de plastie tricuspide est retenue chez le patient

présentant une insuffisance tricuspide symptomatique avec une altération de sa capacité fonctionnelle à l'effort [172, 173].

Actuellement, la chirurgie de Cone vise à reconstruire la valve tricuspide en délaminant tous les feuillets tricuspides avec une rotation et un rapprochement de l'insertion des feuillets de l'anneau tricuspide anatomique. Cette technique récente présente une faible mortalité (1 à 3 % dans les centres experts) et une probabilité élevée de succès (> 90 %) dans l'enfance [170, 174].

Le remplacement valvulaire tricuspide reste une excellente option chez les patients âgés présentant une dilatation majeure ventriculaire droite associée ou non à une anastomose cavopulmonaire supérieure (*cf.* Ventricule unique plus haut dans ce chapitre).

Double discordance

Mathieu Vergnat, Laurianne Le Gloan, Alban-Elouen Baruteau

La double discordance ou transposition congénitalement corrigée des gros vaisseaux est une cardiopathie congénitale rare (incidence : 1/33 000 naissances), d'étiologie inconnue, définie par l'association d'une discordance atrioventriculaire et ventriculoartérielle.

Double discordance isolée

En *situs* atrial *solitus* et lévocardie (cardiotype {S,L,L}, 95 % des cas), l'oreillette de morphologie droite est connectée au ventricule de morphologie gauche *via* une valve mitrale, lui-même connecté à l'artère pulmonaire ; l'oreillette de morphologie gauche est connectée au ventricule de morphologie droite *via* une valve tricuspide, ce ventricule droit étant en position systémique, connecté à l'aorte, avec une aorte antérieure et à gauche de l'artère pulmonaire (fig. 10.69). Les double discordances en *situs inversus* (cardiotype {I,D,D}) ou ambigus (isomérismes) sont plus rares.

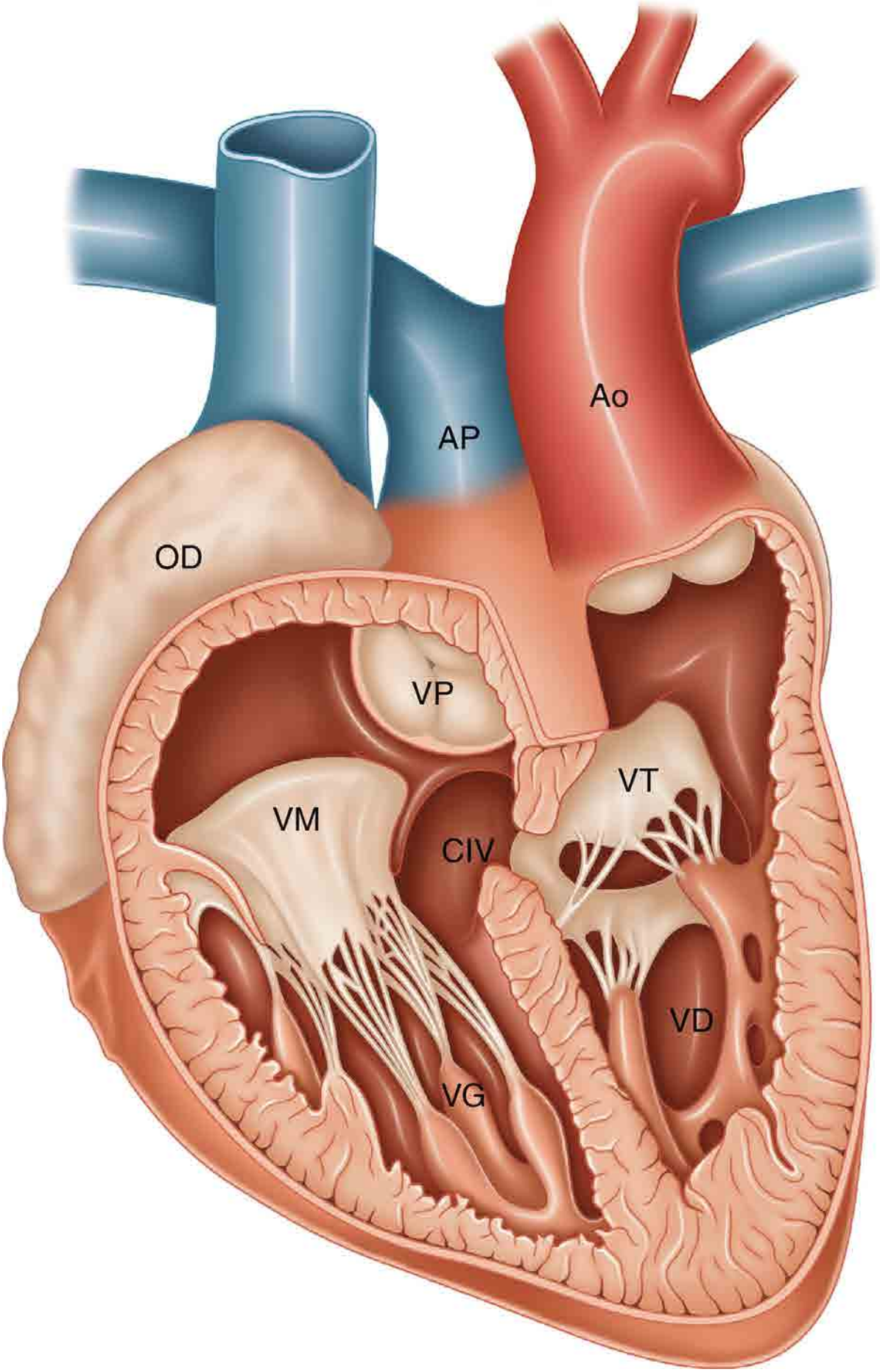

Ao
AP
OD
VP
VT
VM
CIV
VD
VG

FIG. 10.69 Anatomie d'une double discordance {S,L,L} avec communication interventriculaire.
Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CIV : communication interventriculaire ; OD : oreillette droite ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VM : valve mitrale ; VP : valve pulmonaire ; VT : valve tricuspide.
Dessin : Eléonore Lamoglia.

L'anatomie des voies de conduction est particulière, du fait du mal alignement des septa interatrial et interventriculaire. En *situs solitus*, le nœud atrioventriculaire est antérieur, le faisceau de His chemine sous la valve pulmonaire, en avant de la communication interventriculaire le cas échéant [175]. Il peut exister un second nœud atrioventriculaire postéro-inférieur. En *situs inversus*, le meilleur alignement des septa conduit à un nœud atrioventriculaire postérieur et un trajet habituel du faisceau de His [176].

La distribution coronaire est inversée, suivant la disposition ventriculaire.

Anomalies associées

La double discordance isolée est rare et les malformations associées sont fréquentes : communication interventriculaire (60-80 % des cas, le plus souvent dans l'*outlet*, avec possible extension dans l'*inlet*), sténose pulmonaire sous-valvulaire ou valvulaire (30-50 %), anomalie de la valve atrioventriculaire (VAV) systémique (90 % : dysplasie, anomalie ebsteinoïde, *straddling*, *overriding*), et parfois voies de conduction atrioventriculaire accessoires. L'*ostium* du sinus coronaire est atrétique dans 20 % des cas. Des malformations plus complexes peuvent être associées.

Diagnostic

Le diagnostic anténatal est possible. Le diagnostic postnatal n'est fait tôt qu'en cas de lésion associée : souffle de communication interventriculaire, insuffisance cardiaque en cas de fuite tricuspide sévère ou de communication interventriculaire large, cyanose en cas de communication interventriculaire avec obstacle de la voie pulmonaire. Le diagnostic de double discordance isolée peut être porté tardivement chez l'adulte.

L'électrocardiogramme est caractéristique, traduisant l'inversion des voies de conduction [176] avec, en *situs solitus*, une déviation axiale gauche, une onde Q en V1 et l'absence d'onde Q dans les dérivations latérales. Il peut s'y associer une préexcitation ventriculaire et/ou un bloc atrioventriculaire (BAV), le plus souvent proximal (BAV complet à la naissance : 4 %, BAV *de novo* : 2 % par an tout au long de la vie) [176].

L'échocardiographie confirme le diagnostic de double discordance (fig. 10.70), recherche des malformations associées, évalue la continence de la valve atrioventriculaire systémique et la fonction du ventricule droit sous-aortique.

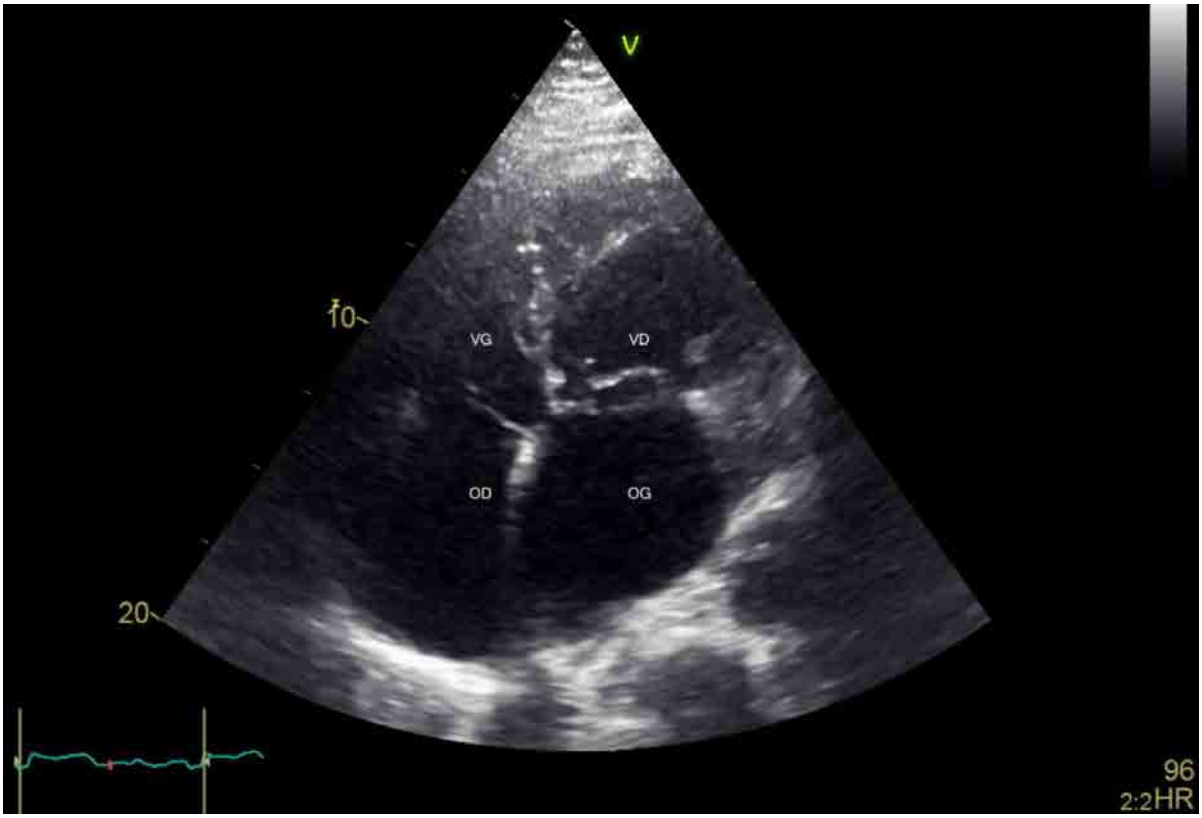


FIG. 10.70 **Échocardiographie (coupe 4 cavités) d'une double discordance.**

L'IRM cardiaque et l'épreuve d'effort cardio-respiratoire complètent le bilan anatomique et fonctionnel.

Histoire naturelle

L'évolution spontanée d'une double discordance isolée expose aux risques de troubles du rythme atrial, jonctionnel et/ou ventriculaire, de BAV, de fuite de la valve atrioventriculaire systémique (lié à la sphérisation du ventricule droit et du septum) et de dysfonction du ventricule systémique.

S'y associent :

- les complications évolutives dues aux éventuelles lésions associées : évolution des shunts gauche – droite post-tricuspides avec risque de fixation des résistances vasculaires pulmonaires en cas de communication interventriculaire, aggravation de la cyanose en cas d'obstacle pulmonaire ;
- et les complications postopératoires le cas échéant : BAV postopératoire, arythmies sur substrat cicatriciel.

Les arythmies supraventriculaires ont un impact hémodynamique. Les arythmies ventriculaires comportent un risque de mort subite, en particulier en cas de dysfonction systolique du ventricule systémique (fraction d'éjection < 35 %).

Traitement médical

Par analogie à la prise en charge de la défaillance ventriculaire gauche, diurétiques et inhibiteurs du système rénine – angiotensine – aldostérone visent à prévenir la dégradation de la fonction systolique ventriculaire droite. Les bêtabloquants sont à manier prudemment pour ne pas aggraver des troubles conductifs préexistants.

La stimulation cardiaque permanente répond aux indications usuelles [177]. Le taux élevé de BAV postopératoire peut justifier l'implantation systématique de sondes épicardiques de stimulation biventriculaire, la stimulation monochambre permanente pouvant induire un remodelage défavorable avec

altération de la fonction systolique ventriculaire droite et majoration de la fuite tricuspide. La resynchronisation cardiaque est donc séduisante, avec des résultats prometteurs (amélioration de la classe fonctionnelle et de la fonction systolique), bien qu'inconstants.

La prise en charge des arythmies supraventriculaires doit être précoce et agressive. En cas d'ablation, une attention particulière doit être portée à la position des voies de conduction [176].

Traitement chirurgical

Concepts

- Réparation physiologique (RP) : réparation (communication interventriculaire ou sténose pulmonaire) laissant ventricule de morphologie droite et valve tricuspide en position systémique.
- Réparation anatomique (RA) : réparation replaçant ventricule morphologiquement gauche et valve mitrale en position systémique par correction de la discordance AV (*switch* atrial : procédure de Senning) et de la discordance ventriculoartérielle (*switch* artériel ou procédure de Rastelli/REV/Nikaïdoh).

Dans la double discordance, le ventricule gauche sous-pulmonaire, sans surcharge barométrique (communication interventriculaire ou sténose pulmonaire) se déconditionne : après la chute des résistances pulmonaires (1 mois de vie), il perd sa capacité à assurer une hémodynamique systémique si on le replace en position sous-aortique (RA). Pour restaurer ce phénotype systémique, il faut le reconditionner en créant une sténose pulmonaire (cerclage). Le cerclage peut être :

- palliatif : protection de la circulation pulmonaire en cas de communication interventriculaire ou plus tardivement, pour corriger une fuite tricuspide en déplaçant le septum interventriculaire (plastie ou remplacement valvulaire sont complexes et donnent de mauvais résultats) ;
- préparatoire à une réparation anatomique (reconditionnement, réentraînement) ;
- prophylactique : préventif du déconditionnement du ventricule gauche (indication discutée).

Le cerclage pour double discordance est une procédure complexe et risquée (défaillance sévère plus ou moins rapide nécessitant un décerclage). Il n'est pas rare de modifier plusieurs fois le degré de cerclage, selon la tolérance clinique et le résultat hémodynamique.

Indications

Elles dépendent des symptômes, des anomalies anatomiques et de l'expérience du centre. Du fait d'un faible niveau de preuve (faible prévalence, grande variabilité phénotypique), la stratégie chirurgicale est non consensuelle [178], surtout dans les indications prophylactiques (réparation anatomique d'une double discordance isolée) et chez les patients asymptomatiques. La figure 10.71 propose un cadre volontairement didactique, qu'il faut savoir modérer.

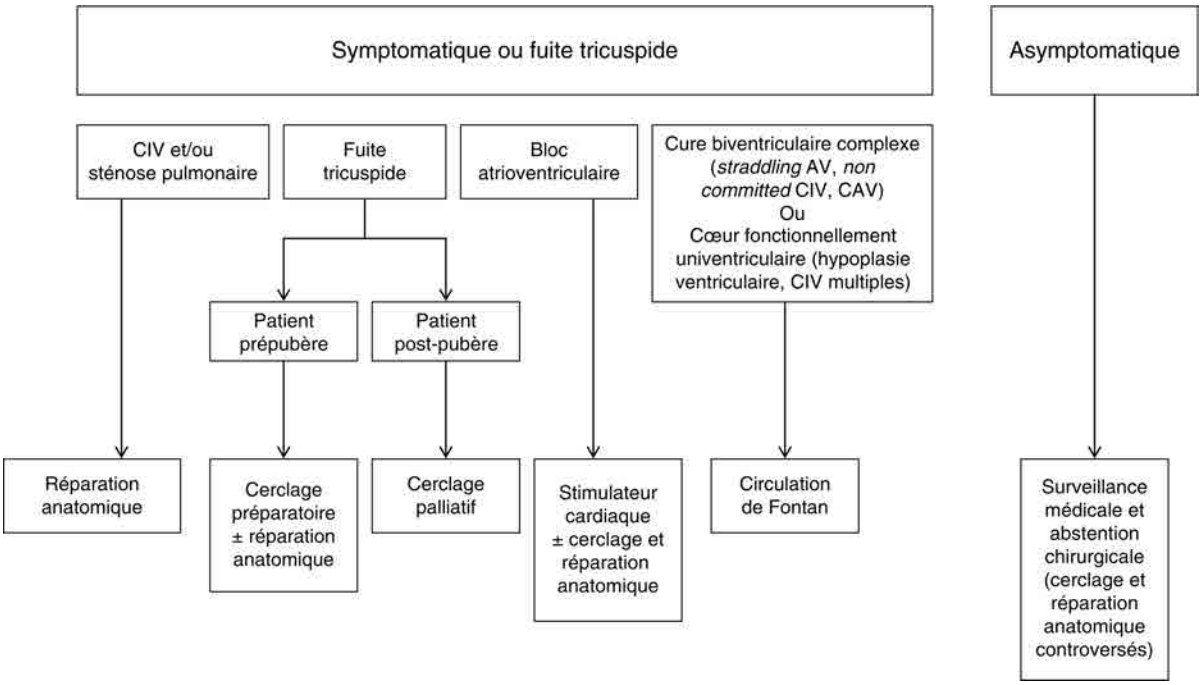


FIG. 10.71 **Indications chirurgicales.**
AV : atrioventriculaire ; CAV : canal atrioventriculaire ; CIV : communication interventriculaire.

Les patients sans lésion associée sont équilibrés et ne requièrent pas forcément d'opération.

La réparation anatomique (car complexe) n'est pas réalisée avant 8 mois. En cas de symptôme préalable, on réalise un cerclage. Le cerclage préparatoire est réalisé à partir de 3 mois, la limite d'âge supérieure étant autour de 13 ans.

Les doubles discordances avec sténose pulmonaire ont le meilleur pronostic, la sténose préservant de la fuite tricuspide et l'insuffisance cardiaque.

Résultats

Les résultats limités de la réparation physiologique ont conduit de nombreux centres dans les années 2000 vers la réparation anatomique : le suivi moyen des réparations anatomiques est donc limité (7 ans) et sujet à caution.

Réparation physiologique

La mortalité opératoire historique (opération rare actuellement) est inférieure à 10 %. La survie moyenne à 10 ans est de 75 %. À 20 ans, la plupart des patients ont une fuite tricuspide, une dysfonction ventriculaire droite systémique et une capacité d'effort réduite.

Réparation anatomique

La mortalité opératoire actuelle est de 5 %. La survie moyenne à 10 ans est de 85 %.

Le suivi après réparation anatomique doit rechercher :

- une obstruction des chenaux veineux systémiques et/ou pulmonaires (*switch* atrial) ;
- pour les réparations anatomiques avec *switch* artériel (double discordance sans lésion associée) :
  - une dysfonction ventriculaire gauche systémique (15 % des cas) [179] surtout sur ventricule gauche reconditionné et si le réentraînement est tardif ; la survie sans dysfonction ventriculaire est cependant meilleure après RA que RP [180],
  - une fuite de la néovalve aortique (en cas de cerclage préalable) ;
- pour les réparations anatomiques avec Rastelli/REV/Nikaïdoh (double discordance avec sténose pulmonaire) : un obstacle sous-aortique ou de la voie droite (conduit ou valvulation).

Cure univentriculaire

Les résultats sont ceux de la circulation de Fontan.

Suivi

Il est réalisé par une équipe multidisciplinaire compétente en cardiologie congénitale adulte. Annuellement, il évalue : classe fonctionnelle, fonction systolique du ventricule systémique, continence de la valve atrioventriculaire systémique, conduction atrioventriculaire et existence de troubles du rythme. La grossesse nécessite l'évaluation spécialisée des risques maternel et fœtal.

Conclusion

La double discordance est une pathologie rare et complexe, de grande variabilité phénotypique, d'étiologie inconnue. L'histoire naturelle et le pronostic dépendent essentiellement des lésions associées. La faible prévalence et la grande variabilité phénotypique imposent une prise en charge multidisciplinaire dans des centres experts. La stratégie thérapeutique, parfois non consensuelle, doit être définie au cas par cas.

Cardiomyopathies de l'enfant

Fabien Labombarda, Pascale Maragnes

Les cardiomyopathies de l'enfant sont des maladies rares associées à une morbimortalité élevée [181]. Leur classification reste fondée sur une combinaison de critères morphologiques, physiologiques et étiologiques. La génétique occupe une place croissante dans leur bilan. Le premier enjeu de la prise en charge des cardiomyopathies de l'enfant est l'identification rapide d'une cause curable accessible à un traitement spécifique, en plus du traitement symptomatique. Le second enjeu est l'évaluation pronostique comportant l'identification des cardiomyopathies que l'on devra orienter vers un projet de greffe cardiaque et la stratification du risque de mort subite rythmique.

Classification – Épidémiologie

Les cardiomyopathies sont définies comme des anomalies morphologiques et fonctionnelles du myocarde associées à une dysfonction ventriculaire. Leur classification repose sur une combinaison de critères morphologiques (cardiomyopathie dilatée, hypertrophique, non-compaction du ventricule gauche), physiologiques (cardiomyopathie restrictive) et étiologiques (fig. 10.72) [182]. Bien qu'imparfaite et remise en question suite aux progrès de la génétique, elle reste la plus utilisée dans les registres pédiatriques. Cette classification est plus complexe que chez l'adulte du fait de phénotypes mixtes explicites (cardiomyopathie hypertrophique dilatée hypokinétique), de chevauchements phénotypiques (cardiomyopathie dilatée – non-compaction du ventricule gauche, cardiomyopathie hypertrophique – non-compaction du ventricule gauche), de phénotypes changeants ou encore indéterminés en cas de pénétrance variable. Les cardiomyopathies de l'enfant sont génétiquement très hétérogènes ; les formes autosomiques dominantes sont les plus fréquentes (tableau 10.8).

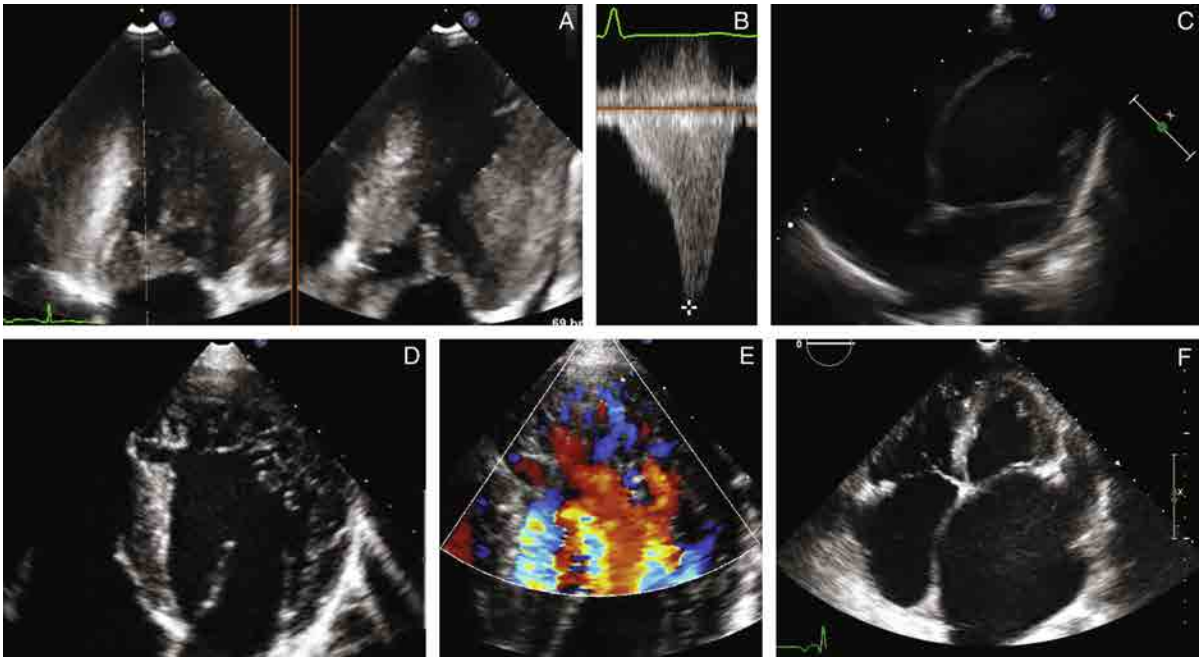


FIG. 10.72 Cardiomyopathies de l'enfant : phénotypes.
Incidence : 1,1 à 1,5/100 000, plus élevée avant 1 an (8,4 *vs* 0,7/100 000). A, B. Cardiomyopathie hypertrophique (42 % des cardiomyopathies de l'enfant) : épaississement pariétal > 2 Z-score, obstacle à l'éjection, vitesse = 419 cm/s, GP = 70 mmHg. C. Cardiomyopathie dilatée (50 %) : diamètre télédiastolique du ventricule gauche > 2 Z-score, fraction de raccourcissement < 25 %. Parois normales ou mixtes. D, E. Non-compaction du ventricule gauche (4,8 %) : multiples trabéculations apicales (> 3), récessus intertrabéculaires profonds, flux doppler couleur à l'intérieur des récessus en communication avec la cavité. F. Cardiomyopathie restrictive (4,5 %) : cavités ventriculaires de petite taille, dilatation atriale majeure, trouble de la compliance, élévation des pressions télédiastoliques.

Tableau 10.8

Principaux gènes impliqués dans les cardiomyopathies de l'enfant.

Mutation	Transmission	Phénotype cardiaque	Anomalies associées
Sarcomère			
MYBPC3	AD	Cardiomyopathie hypertrophique Cardiomyopathie dilatée Cardiomyopathie restrictive Non-compaction du ventricule gauche	
MYH7	AD		
TNNC1	AD	Cardiomyopathie hypertrophique Cardiomyopathie dilatée	
Maladies neuromusculaires			
DMD	Liée à l'X	Cardiomyopathie dilatée	Dystrophie musculaire de Duchenne/ Becker
FRDA1	AR	Cardiomyopathie hypertrophique	Ataxie de Friedreich
CAV3	AD AR	Cardiomyopathie hypertrophique	*Limb-Girdle Muscular Dystrophy*
EMD	Liée à l'X	Cardiomyopathie dilatée	Dystrophie musculaire d'Emery Dreyfuss,
LaminA/C	AD AR	Cardiomyopathie hypertrophique Cardiomyopathie dilatée Cardiomyopathie restrictive	Dystrophie musculaire congénitale Bloc atrioventriculaire Tachycardie ventriculaire
DES	AD AR	Cardiomyopathie hypertrophique Cardiomyopathie dilatée	Desminopathie Bloc atrioventriculaire Tachycardie ventriculaire Dystrophie musculaire
RASopathies			
BRAF	AD	Cardiomyopathie hypertrophique	Syndromes de Noonan/Costello/cardio-facio-cutané Dysmorphie, retard statural, déficit intellectuel, anomalies cutanées
HRAS			
KRAS			
PTPN11			
Maladies métaboliques			
GLA	Liée à l'X	Cardiomyopathie hypertrophique	Maladie de Fabry

Mutation	Transmission	Phénotype cardiaque	Anomalies associées
LAMP2	Liée à l'X	Cardiomyopathie hypertrophique Cardiomyopathie dilatée	Maladie de Danon
TAZ	Liée à l'X	Cardiomyopathie dilatée	Syndrome de Barth (neutropénie, myopathie)
PRKAG2	AD	Cardiomyopathie hypertrophique	Wolff-Parkinson-White, troubles conductifs
GAA	AR	Cardiomyopathie hypertrophique	Maladie de Pompe
CPT2	AR	Cardiomyopathie dilatée	Déficit en carnitine palmitoyltransférase II, myopathie
IDS	AR	Cardiomyopathie hypertrophique	Maladie de Hunter
IDUA	AR	Cardiomyopathie hypertrophique	Maladie de Hurler
MT TL1	Mitochondriale	Cardiomyopathie dilatée	*Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episod*

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

Évaluation clinique

La recherche de signes d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance circulatoire doit être systématiquement complétée par un examen clinique complet à la recherche d'anomalies syndromiques et systémiques qui orienteront le diagnostic étiologique. Les signes d'insuffisance cardiaques sont spécifiques chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, associant difficultés alimentaires ou anorexie, retard de croissance ou amaigrissement, dyspnée d'effort, polypnée et hépatomégalie. La classe fonctionnelle est difficile à évaluer et peut être approchée par le score de Ross sans valeur pronostique.

Étiologies

La recherche d'une cause curable est capitale. L'incidence des maladies métaboliques est notable [183] ; certaines d'entre elles ont un traitement spécifique. La définition du phénotype cardiaque n'est qu'un élément d'orientation. L'approche diagnostique doit comprendre une enquête exhaustive incluant l'âge à la présentation, l'histoire clinique, la recherche de manifestation infectieuse/inflammatoire et d'anomalies d'autres organes ou du muscle squelettique. L'enquête familiale doit être complète (arbre généalogique, bilan cardiaque chez les apparentés du 1er degré). Cette évaluation requiert la participation d'une équipe multidisciplinaire incluant les cardiologues, généticiens, neurologues et métaboliciens.

Cardiomyopathies secondaires

Les cardiomyopathies liées à une surcharge barométrique et/ou volumétrique et les cardiopathies rythmiques ne sont pas abordées.

Myocardites infectieuses et inflammatoires

Les myocardites infectieuses sont responsables d'un nombre élevé de cardiomyopathies dilatées chez l'enfant. Elles peuvent être d'origine bactérienne (streptocoque, Lyme), parasitaire (Chagas, toxoplasmose) ou virale (adénovirus, entérovirus, Epstein-Barr, Parvovirus B19, VIH, herpès, grippe), ces dernières étant les plus fréquentes. L'expression clinique, la gravité et le risque évolutif sont variables, allant de la forme fruste à la forme fulminante avec choc cardiogénique. La myocardite aiguë est évoquée en cas d'infection

récente, d'absence de symptôme cardiaque au préalable et d'absence d'histoire familiale de cardiomyopathie.

- L'augmentation de la troponine est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte myocardique. La recherche du virus causal est souvent négative.
- L'ECG peut montrer des troubles diffus de la repolarisation, des ondes Q de pseudo-nécrose et des arythmies.
- L'échographie est l'examen d'imagerie de 1re intention et peut montrer un épaississement des parois lié à l'œdème myocardique.
- L'IRM est la technique la plus sensible pour le diagnostic de myocardite lorsque le contexte clinique est évocateur. Elle permet de confirmer l'atteinte focale de la maladie, le plus souvent localisée à la paroi libre du ventricule gauche et permet d'améliorer le rendement diagnostique d'une biopsie endomyocardique.

Une forme fulminante doit faire contacter un centre ayant la capacité de mettre en place une ECMO, le plus souvent en ayant recours à une unité mobile d'assistance circulatoire. Les myocardites inflammatoires peuvent compliquer une maladie de système auto-immune connue (lupus, maladie de Still).

Cardiomyopathies toxiques

Elles sont largement représentées par les cardiomyopathies liées aux chimiothérapies (anthracyclines) et radiothérapies. La toxicité aiguë se présente comme une myocardite aiguë, le contexte clinique fait le diagnostic. Les effets directs de la chimiothérapie sur les myocytes (apoptose, relargage des radicaux libres, anomalies mitochondriales) favorisent l'apparition retardée d'une cardiomyopathie dilatée. Le sexe féminin, le jeune âge au moment du traitement, la dose cumulée d'anthracyclines (> 250 mg/m^2) et la radiothérapie sont des facteurs de risque. L'irradiation médiastinale peut entraîner une fibrose myocardique et causer une cardiomyopathie restrictive.

Cardiomyopathies ischémiques

L'anomalie de naissance de la coronaire gauche depuis l'artère pulmonaire entraîne une hypoperfusion myocardique sévère aboutissant à une cardiomyopathie dilatée ischémique sévère du nourrisson. L'ECG (onde Q en D1 AVL) et l'échographie (piliers hyperéchogènes, fuite mitrale ischémique, coronaire droite dilatée, flux diastolique dans l'artère pulmonaire) font le diagnostic. L'anatomie coronaire est précisée par un coroscanner. Une récupération progressive de la fonction cardiaque après réimplantation coronaire est la règle.

Des lésions coronaires après transfert coronaire (transposition des gros vaisseaux) ou séquellaires d'une maladie de Kawasaki ou d'athérosclérose accélérée (*progeria*, hypercholestérolémie homozygote) sont possibles.

Cardiomyopathies carencielles ou par anomalies nutritionnelles

Des carences sévères en vitamine comme la thiamine (béribéri), en sélénium (Keshan) ou en calcium peuvent donner des cardiomyopathies dilatées. Ces carences ont été incriminées dans la survenue de cardiomyopathies dilatées de certaines maladies chroniques (mucoviscidose).

Cardiomyopathies syndromiques

Elles sont dominées par les RASopathies (syndromes de Noonan, Costello, LEOPARD, cardio-facio-cutané) qui peuvent associer dysmorphie, déficience intellectuelle, retard de croissance, anomalies cutanées et cardiopathie. L'atteinte myocardique est une cardiomyopathie hypertrophique d'apparition précoce, souvent obstructive et de pronostic plus sévère que les cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques.

Maladies métaboliques

Elles sont responsables de 15 % des cardiomyopathies chez l'enfant de moins de 2 ans et doivent être systématiquement recherchées. L'histoire familiale (cardiomyopathie, mort subite), le phénotype cardiaque inhabituel, des troubles de l'ECG (bloc atrioventriculaire, arythmie ventriculaire, syndrome de Wolff-Parkinson-White), des épisodes d'altération générale aiguë et une atteinte multisystémique sont évocateurs.

Maladie de surcharge

L'atteinte multisystémique et les signes extracardiaques sont au premier plan. L'atteinte cardiaque, classiquement une cardiomyopathie hypertrophique avec atteinte biventriculaire et infiltration valvulaire, étaye le diagnostic. La maladie de Pompe (glycogénose de type 2, déficit en maltase acide), la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose de type I, déficit en hyaluronidase), la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, déficit en iduronidase) et la maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase A) ont des traitements spécifiques (enzymothérapie, allogreffe de moelle, chaperon moléculaire). Un syndrome de Wolff-Parkinson-White et des troubles conductifs de haut grade doivent faire évoquer une maladie de Danon (mutation LAMP2) ou un stockage du glycogène secondaire à une mutation PRKAG2.

Maladie du métabolisme énergétique

Une cardiomyopathie mitochondriale doit être suspectée en cas d'atteinte multisystémique (anomalies du système nerveux central, du muscle/nerf périphérique, rénale, ophtalmologique, auditive, endocrine, digestive ou hématologique) et d'épisodes d'exacerbation aiguë des atteintes cliniques. Tous les phénotypes cardiaques peuvent être observés. Les syndromes de MELAS, MERRF, Kearns-Sayre et la cardiomyopathie histiocytoïde sont parmi les plus fréquentes. Les anomalies de l'oxydation des acides gras peuvent aussi causer des atteintes plurisystémiques et sont révélées par une cardiomyopathie (cardiomyopathie hypertrophique – cardiomyopathie dilatée) et des arythmies ventriculaires graves dans 10 à 15 % des cas. Seul le déficit primaire en carnitine (mutation OCTN2) bénéficie d'un traitement curatif (carnitine *per os*).

Hypersinsulinisme

L'hyperinsulinisme transitoire des enfants de mère diabétique peut engendrer une cardiomyopathie hypertrophique sévère parfois obstructive, qui régresse en quelques semaines. L'hyperinsulinisme peut également être associé au rare syndrome d'anomalie congénitale de la glycosylation (type Ib).

Maladies neuromusculaires

Classiquement, la maladie neuromusculaire est au premier plan et le diagnostic de cardiomyopathie est fait au cours du bilan ou du suivi systématique. Le phénotype musculaire peut être fruste et l'atteinte cardiaque révélatrice. La cardiomyopathie dilatée est le phénotype habituel des formes classiques.

- La myopathie de Duchenne, seule dystrophinopathie à expression pédiatrique, peut se compliquer d'une cardiomyopathie dilatée vers 10 ans. Un traitement par périndopril ralentit l'apparition de la dysfonction ventriculaire gauche et réduit la mortalité.
- La dystrophie myotonique de type 1 peut donner des cardiomyopathies hypertrophiques ou des non-compactions du ventricule gauche dans sa forme néonatale.
- L'ataxie de Freidreich se complique d'une cardiomyopathie hypertrophique dans deux tiers des cas. Un traitement par idébénone, analogue de la coenzyme Q10, ralentit l'évolution.
- Les dystrophies musculaires des ceintures (cardiomyopathie dilatée), la maladie d'Emery Dreyfus (cardiomyopathie dilatée) ou les desminopathies (cardiomyopathie hypertrophique et troubles du rythme grave) peuvent se compliquer de cardiomyopathies.

Cardiomyopathies héréditaires

La présentation clinique est très hétérogène, allant des formes asymptomatiques à l'insuffisance cardiaque congestive sévère ou la mort subite. Les cardiomyopathies hypertrophiques sont les plus fréquentes (mutations MYH7 et MYBPC3). La 1re année de vie et l'adolescence sont les deux périodes à risque de décès par insuffisance cardiaque ou mort subite rythmique. Le traitement de l'obstruction ventriculaire gauche repose sur les bêtabloquants et la myomectomie. La stratification du risque rythmique est mal codifiée chez l'enfant. Les scores appliqués chez l'adulte ne sont pas validés en pédiatrie. Les cardiomyopathies dilatées sont liées principalement à des mutations de gènes codant pour les protéines du sarcomère. Leur évolution est très variable et difficile à prédire ; certains patients nécessitent une greffe rapide, d'autres recouvrent une fonction cardiaque normale sous traitement (20 à 45 % des patients). Les cardiomyopathies restrictives et la non-compaction du ventricule gauche sont à risque d'accidents thromboemboliques et d'arythmies ventriculaires graves.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le traitement spécifique de la cause est associé à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque qui reste calquée sur les stratégies adultes. Le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë fait appel aux diurétiques, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et à la ventilation non invasive. Un support inotrope ou une assistance circulatoire peuvent être nécessaires lorsqu'une récupération rapide de la fonction cardiaque est espérée. Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique repose sur les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les digitaliques. L'ivabradine améliore la fonction ventriculaire gauche dans les cardiomyopathies dilatées [184]. Le sacubitril – valsartan et la thérapie cellulaire sont en cours d'évaluation [185]. La resynchronisation cardiaque est une option en cas de bloc de branche gauche complet. Le recours à l'assistance circulatoire est de plus en plus fréquent du fait de l'allongement des délais de transplantation. Les complications hémorragiques et thrombotiques sont fréquentes, surtout chez le petit enfant.

Épidémiologie des cardiopathies congénitales à l'âge adulte

Sarah Cohen, Ariane Marelli

L'épidémiologie des cardiopathies congénitales s'est beaucoup modifiée ces dernières années, sous l'influence de différents facteurs :

- l'amélioration du diagnostic prénatal entraînant la diminution de fréquence des formes graves, voire irréparables de malformations cardiaques ainsi que des formes associées à des anomalies chromosomiques ou à des syndromes polymalformatifs ;
- le développement de l'échocardiographie permettant désormais le diagnostic de patients asymptomatiques ou avec cardiopathies congénitales mineures ;
- l'amélioration de la prise en charge médico-chirurgicale ;
- l'amélioration de l'organisation des soins aussi bien en période néonatale (transposition des gros vaisseaux et cardiopathies ductodépendantes) que plus tard ;
- la mise en place de stratégies de prévention primaire (vaccination anti-rubéolique, supplémentation vitaminique pendant la grossesse).

Tout ceci a accompagné la réduction de la mortalité infantile et l'augmentation de la prévalence des cardiopathies congénitales chez l'adulte et notamment chez les femmes en âge de procréer. La cardiologie congénitale ne concerne désormais plus uniquement la pédiatrie.

Incidence et prévalence des cardiopathies congénitales à la naissance

L'incidence exacte des cardiopathies congénitales ne peut être mesurée avec précision puisqu'elle nécessiterait de comptabiliser le nombre de nouveaux cas de cardiopathies congénitales depuis la conception *in utero*. Or, certaines cardiopathies congénitales ne se révèlent qu'à l'âge adulte et ne sont donc pas comptabilisées dans les études pédiatriques (ex : communication interatriale). Certaines formes sévères entraînent un décès précoce sans diagnostic préalable. Enfin, le développement de l'échocardiographie fœtale et le diagnostic anténatal de cardiopathies congénitales complexes peuvent aboutir à une interruption médicale de grossesse avec pour conséquence une diminution de l'incidence postnatale de certaines formes graves (ex : hypoplasie du cœur gauche) [186, 187].

La prévalence, quant à elle, désigne le nombre total de patients présents à un moment défini, c'est-à-dire ceux déjà présents et ceux incidents durant la même période. Pour estimer la prévalence des cardiopathies congénitales, il est nécessaire d'inclure tous les cas enregistrables, c'est-à-dire les cardiopathies congénitales diagnostiquées chez les nouveau-nés vivants mais aussi les celles ayant conduit à une mort fœtale ou à une interruption médicale de grossesse.

Ainsi, le meilleur indicateur pour estimer l'incidence des nouveaux cas d'enfants nés chaque année est la prévalence à la naissance. La prévalence de l'ensemble des cardiopathies congénitales, dans les pays

développés, est estimée en moyenne entre 8 et 9 pour 1 000 naissances (nés vivants, mort-nés de plus de 20 SA et interruption médicale de grossesse après diagnostic prénatal d'une cardiopathie congénitale), ce qui en fait la cause la plus fréquente de malformations congénitales [188-190]. Il existe cependant une grande variabilité selon les régions concernées. Une récente revue systématique dresse un aperçu à l'échelle mondiale de la prévalence des 8 cardiopathies congénitales les plus communes [191]. Celle-ci semble plus élevée en Asie (9,3 pour 1 000 naissances vivantes) que dans les autres continents, Afrique comprise. Les pays à revenu élevé ont une prévalence à la naissance plus élevée (8 ‰) que ceux à bas ou moyens revenus (6,9 pour 1 000 naissances vivantes) [191]. Ces variations reflètent une variation vraie de la prévalence mais aussi des différences méthodologiques entre sources de données (portant sur le diagnostic et la confirmation des cas, les périodes d'enregistrement, les politiques de dépistage pré et néonatal), des caractéristiques de la population (ex : femmes plus âgées) ou des variations dans l'accès aux soins, la prise en charge des nouveau-nés, ou encore dans la disponibilité des outils de diagnostic précoce.

Des variations temporelles existent également. Une augmentation de la prévalence a été observée de manière générale jusque dans les années 2000 [192, 193] pour laisser place à une stabilisation, voire une diminution observée au Canada [194, 195] ou en Europe [193]. La diminution de certains facteurs de risque (ex : tabagisme maternel), l'amélioration de la prise en charge maternelle (ex : diabète), ou encore de l'implémentation de politique publique de prévention (ex : enrichissement en acide folique) peuvent l'expliquer.

Évolution de la mortalité et de la survie dans la population des cardiopathies congénitales

Malgré les progrès de la prise en charge, les cardiopathies congénitales demeurent l'une des principales causes de décès durant l'enfance et la première cause de mortalité infantile par malformation [196-198]. Aux États-Unis, de 1979 à 1997, près de la moitié des décès des patients avec cardiopathies congénitales survenaient dans l'enfance. La mortalité des cardiopathies congénitales a diminué à tous les âges de 40 % mais en particulier chez les enfants de moins 5 ans [186]. Chez les patients qui ont survécu à la 1re année de vie, 76,1 % des décès sont survenus à l'âge adulte, après 18 ans [199].

À partir de données en population du Québec, l'évolution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients avec cardiopathies congénitales a été étudiée entre 1987 et 2005. Au total, 8 561 décès sont survenus chez 71 686 patients avec cardiopathies congénitales suivis pendant 982 363 patients-années. La mortalité en 1987-1988 a été comparée à celle de 2004-2005. En 1987-1988, deux pics de mortalité ont été mesurés : le plus élevé au cours de la petite enfance, puis plus tard à l'âge adulte. En 2004-2005, la mortalité globale avait diminué de 31 % et la répartition des décès par âge n'était plus bimodale, avec désormais un décalage de la mortalité vers un âge plus avancé. De plus, les taux de mortalité ajustés sur la population générale ont diminué pour toutes les catégories d'âge [200].

Ainsi, la survie de la population des cardiopathies congénitales s'est considérablement améliorée. En Belgique, la survie globale à 18 ans des enfants nés entre 1990-1992 était de 89 %, correspondant à une amélioration significative par rapport aux décennies précédentes (98 % pour les cardiopathies congénitales dites simples, 90 % pour les cardiopathies congénitales modérées et 56 % pour les cardiopathies congénitales sévères) [201]. Utilisant un large registre national suédois, une récente étude a comparé la survie chez 21 982 patients nés avec cardiopathies congénitales entre 1970 et 1993 avec des témoins appariés [198]. La survie des enfants de moins de 5 ans est passée de 96 % pour ceux nés en 1970-1979 à 98 % pour ceux nés en 1990-1993. Le taux de mortalité était plus élevé comparativement à la population générale avec tout de même une amélioration pour les cohortes les plus récentes, le *Hazard Ratios* (HR) étant à 225,8 chez les enfants nés en 1970-1979, à 136,5 pour ceux nés en 1980-1989, et 33,5 pour ceux nés en 1990-1993. Chez les patients plus âgés, une augmentation moins prononcée de la survie était observée (HR : 24,5 chez les 5-9 ans et 4,3 chez les 18-29 ans). Mais de façon intéressante, aucune amélioration de la survie conditionnelle à 18 ans n'avait été constatée durant la période d'étude, suggérant que les améliorations concernant la prise en charge des cardiopathies congénitales n'avaient pas autant bénéficié aux adultes qu'aux enfants [202].

Émergence d'une population nouvelle d'adultes avec cardiopathies congénitales

Du fait de l'amélioration de la survie, la prévalence des cardiopathies congénitales à l'âge adulte ne cesse d'augmenter. De 1985 à 2000 au Québec, la prévalence des cardiopathies congénitales a augmenté de 18 % chez les enfants, contre 85 % chez les adultes (soit de 6,88 à 11,89 ‰ enfants et de 3,57 à 4,09 ‰ adultes)

[203]. En 2000, les adultes représentaient alors 54 % de la population totale des cardiopathies congénitales au Québec. De 2000 à 2010, la prévalence des cardiopathies congénitales a continué d'augmenter, avec une hausse de 11 % chez les enfants *versus* 57 % chez les adultes. En 2010, le nombre d'adultes atteints de cardiopathies congénitales a dépassé le nombre d'enfants et les adultes représentaient 66 % de la population totale de cardiopathies congénitales. Ces constatations étaient aussi valables pour les cardiopathies congénitales sévères puisque 60 % des patients avec cardiopathies congénitales sévères en 2010 étaient des adultes. En transposant ces résultats à la population américaine, on estime qu'en 2010, 1,4 million d'adultes et 1 million d'enfants vivaient avec une cardiopathie congénitale aux États-Unis, dont 300 000 avec une cardiopathie congénitale sévère. Enfin, le nombre de patients de plus de 65 ans avec cardiopathies congénitales augmente aussi avec une prévalence de 3,7 ‰ indexée à la population générale pour les années 1990-2005 [204].

Besoins spécifiques et impact sur la consommation de soins

Les comorbidités sont actuellement au centre des besoins de santé de cette population comme en témoigne l'émergence de certaines complications telles que les arythmies atriales [205], l'hypertension pulmonaire [206], l'endocardite [207], ou la nécessité d'interventions répétées [208].

Le vieillissement de la population des cardiopathies congénitales a eu pour conséquence une évolution des causes et modes de décès avec désormais moins de décès périopératoires mais une mortalité cardiaque et extracardiaque à distance importante. Les décès de cause cardiaque restent majoritaires [209-211]. Néanmoins, le vieillissement de la population a fait apparaître des complications extracardiaques nouvelles, retentissement direct ou indirect de la cardiopathie et de son traitement (cirrhose cardiaque, entéropathie exsudative, arthropathies, abcès cérébraux, néoplasies). Dans une récente étude rétrospective monocentrique du Royal Brompton à Londres incluant 6 969 patients suivis de 1991 à 2013, les principales causes de décès étaient l'insuffisance cardiaque chronique (42 %), la pneumopathie (10 %), la mort subite (7 %), le cancer (6 %) et l'hémorragie (5 %). La probabilité de décès d'origine cardiaque diminuait avec l'âge, tandis que la proportion de patients décédant de causes non-cardiaques, comme le cancer, augmentait [211].

Les besoins spécifiques de cette population ont entraîné une consommation de soins grandissante. Aux États-Unis, le nombre de séjours hospitaliers des adultes avec cardiopathies congénitales a plus que doublé entre 1998 et 2005, avec une augmentation de 82 % pour les séjours liés à l'insuffisance cardiaque [212]. Le taux d'admission annuel des adultes est proche de celui de la population pédiatrique atteinte de cardiopathies congénitales. Entre 1998 et 2010, aux États-Unis toujours, celui-ci a augmenté deux fois plus que celui des enfants [213]. Cette évolution est constatée aussi bien pour les cardiopathies congénitales dites simples que pour celles dites complexes. Des résultats similaires ont été montrés au Québec, avec un taux d'hospitalisation 4 fois supérieur pour les adultes avec cardiopathies congénitales que ceux de la population générale [214].

Hypertension pulmonaire de l'adulte avec cardiopathie congénitale

Sébastien Hascoet, Jérôme Le Pavec, Elie Fadel, Hélène Bouvaist, Marc Humbert, Laurent Savale

L'évolution à long terme des patients ayant une cardiopathie congénitale est marquée par un risque augmenté de complications, en particulier d'hypertension artérielle pulmonaire. Parmi les adultes avec cardiopathie congénitale, le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire est associé à un pronostic altéré.

Physiopathologie (fig. 10.73)

Shunt post-tricuspide – Exemple type : communication interventriculaire

Une communication interventriculaire large isolée égalise les pressions entre les deux ventricules, la pression artérielle pulmonaire systolique et la pression artérielle systémique, à l'origine d'une hypertension pulmonaire. Cette surcharge barométrique du lit vasculaire pulmonaire induit progressivement en quelques mois un remodelage vasculaire pulmonaire aboutissant à une augmentation des résistances vasculaires

pulmonaires (RVP). Celle-ci est initialement réversible si la surcharge barométrique est corrigée précocement, puis devient rapidement irréversible. Les RVP étant initialement inférieures aux résistances vasculaires systémiques, le shunt est dans un premier temps gauche – droite, provoquant ainsi un hyperdébit pulmonaire. Cet hyperdébit induit un remodelage vasculaire pulmonaire associé à une augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires, puis à une inversion progressive du shunt. L'inversion du shunt (à prédominance droite – gauche) aboutit à une cyanose périphérique et à une baisse du débit pulmonaire qui devient inférieur au débit systémique. Ce phénomène est appelé syndrome d'Eisenmenger. Les shunts post-tricuspides comme la communication interventriculaire ou le canal artériel persistant large peuvent générer une hypertension artérielle pulmonaire irréversible en quelques mois (6 à 12 mois).

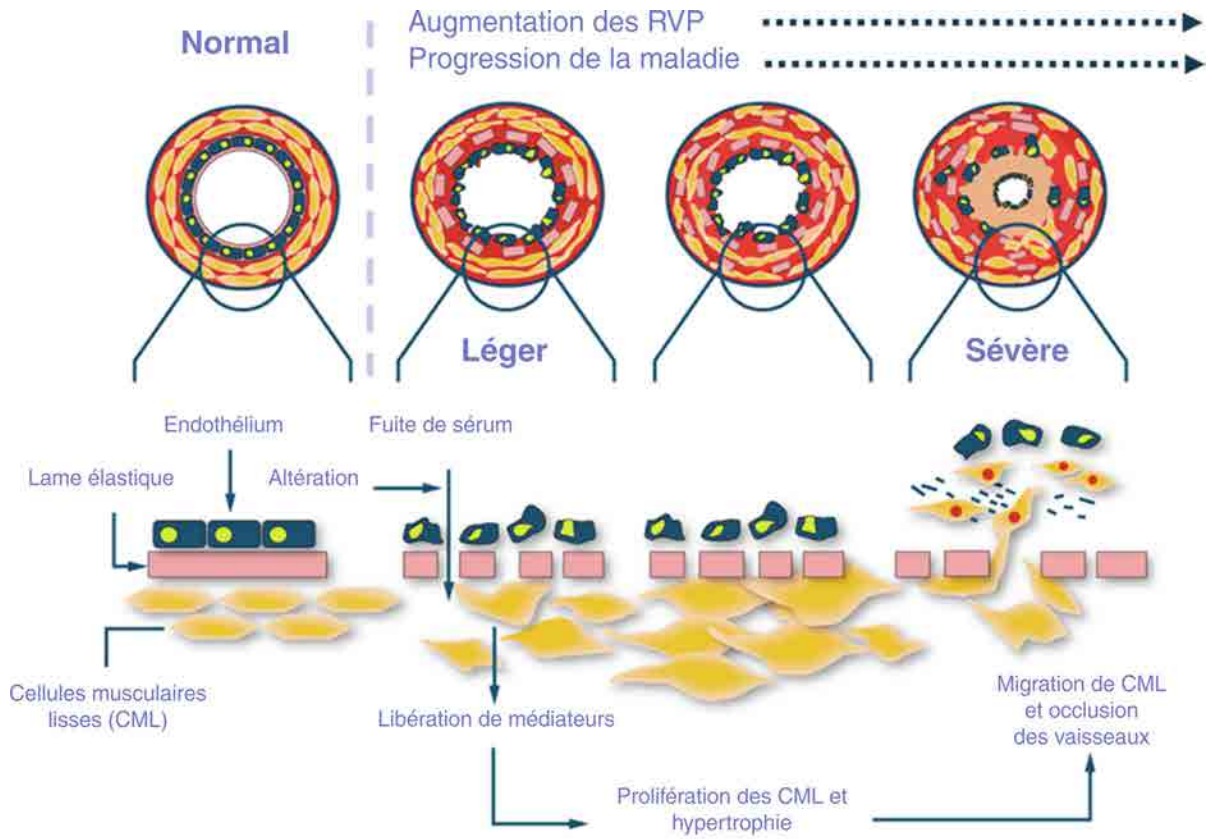


FIG. 10.73 Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales.
RVP : résistances vasculaires pulmonaires.

Shunt prétricuspide – Exemple : communication interatriale

Le sens et le volume du shunt à travers une communication interatriale dépendent de sa taille et de la différence de compliance entre les deux ventricules. Une communication interatriale isolée est de ce fait habituellement à l'origine d'un shunt de l'oreillette gauche vers les cavités droites car la compliance du ventricule droit est supérieure à celle du ventricule gauche. L'hyperdébit engendré prolongé dans la circulation pulmonaire induit des forces de cisaillement qui peuvent être responsables d'une dysfonction endothéliale progressive et d'un remodelage vasculaire pulmonaire. Les lésions histologiques induisent une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et sont proches de celles observées chez les patients avec hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. L'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire chez un patient avec communication interatriale est inconstante et plus tardive. Une susceptibilité génétique est évoquée.

Complications (fig. 10.74)

La mortalité prématurée des patients avec hypertension artérielle pulmonaire et cardiopathie congénitale est secondaire à l'insuffisance cardiaque, aux arythmies, aux hémoptysies et aux complications thromboemboliques. Dans le syndrome d'Eisenmenger, la cyanose est à l'origine d'une polyglobulie réactionnelle et d'une atteinte d'organe multisystémique. Le risque d'infection grave, en particulier d'endocardite et d'abcès cérébral, est augmenté.

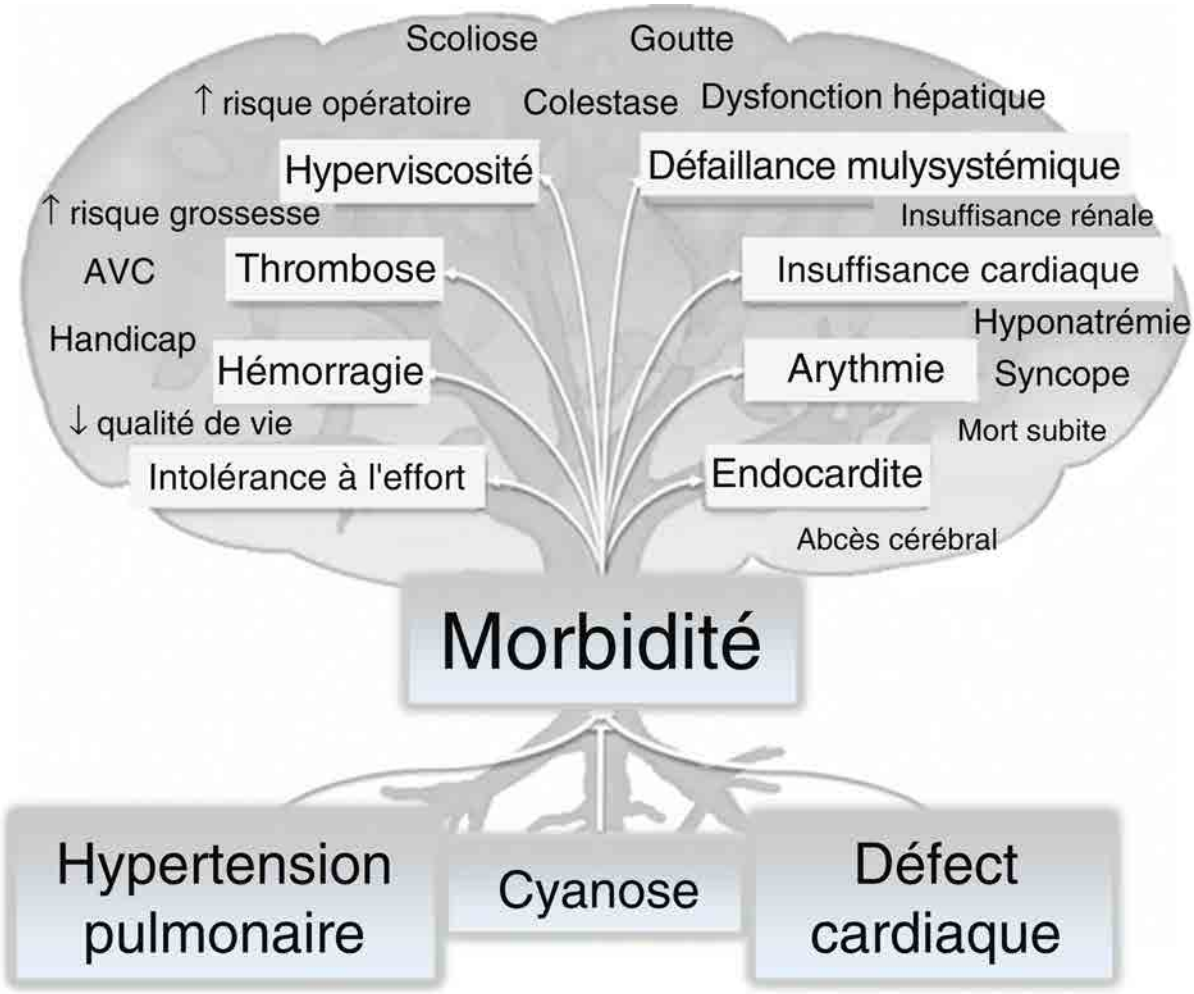


FIG. 10.74 **Conséquences de l'hypertension artérielle pulmonaire.**

Classification

Définitions

L'hypertension pulmonaire était jusqu'en 2018 définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPM) supérieure ou égale à 25 mmHg au repos, mesurée par cathétérisme cardiaque [215]. Il a néanmoins été démontré que la valeur normale de la PAPM est de 14,0 ± 3,3 mmHg. Par conséquent, il a été proposé par les experts internationaux d'abaisser ce seuil à 20 mmHg, considéré comme plus pertinent, correspondant à la valeur normale + 2 déviations standards (97,5^{e} percentile) [216].

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par l'association d'une hypertension pulmonaire, d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires (≥ 3 unités Wood – UW) et d'une pression veineuse pulmonaire dans la norme (≤ 15 mmHg), en l'absence d'autres causes d'hypertension pulmonaire.

- Le gradient moyen de pression transpulmonaire (GTP) est défini par la différence de pression moyenne entre l'artère pulmonaire et les veines pulmonaires. En l'absence d'obstacles sur les veines pulmonaires, la pression moyenne veineuse pulmonaire est similaire à la pression moyenne dans l'oreillette gauche (POG) : GTP = PAPM – POG (en mmHg).
- Le gradient de pression pulmonaire diastolique (GPD) est défini par la différence entre la pression artérielle pulmonaire diastolique (PAPD) et la POG : GPD = PAPD – POG (en mmHg).

Les résistances vasculaires pulmonaires expriment la résistance à l'écoulement du sang en tant que liquide visqueux dans la circulation pulmonaire assimilée à un tube. La loi de Poiseuille stipule que le GTP à travers la circulation pulmonaire est égal aux résistances vasculaires pulmonaires que multiplie le débit cardiaque à travers la circulation pulmonaire (Qp). On peut donc en déduire que : RVP = GTP/Qp exprimée en unités Wood. Le siège des résistances vasculaires pulmonaires se situe principalement dans les artérioles pulmonaires.

Classification modifiée de Wood fondée sur la physiopathologie (fig. 10.75)

$$PAPM = (RVP \times Qp) + POG$$

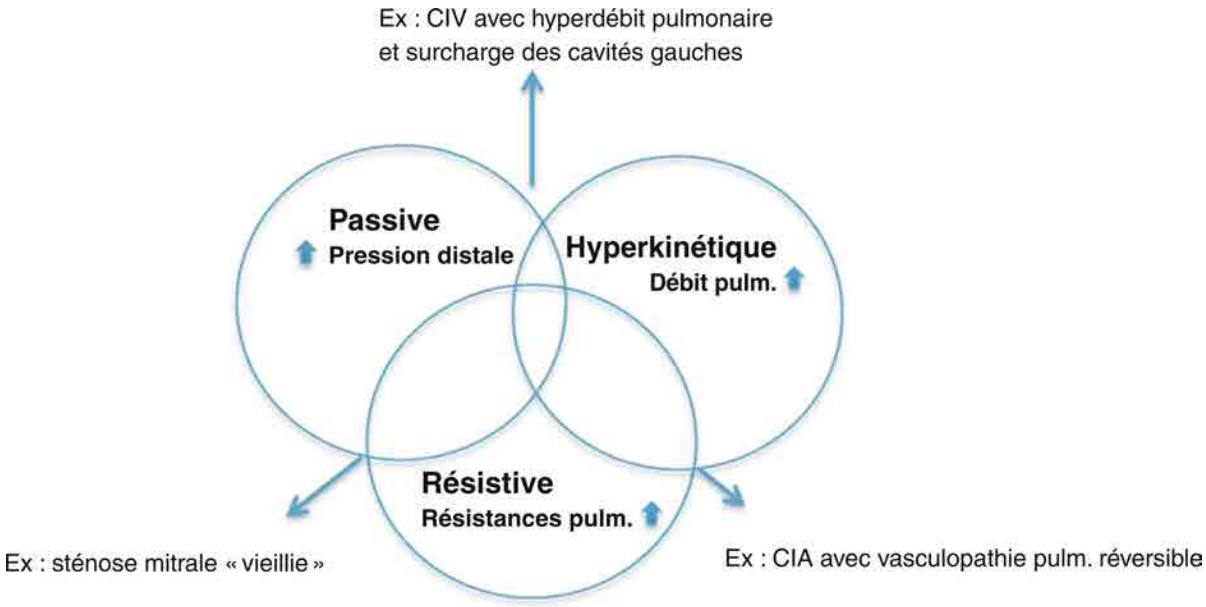


FIG. 10.75 Les différents retentissements de l'hypertension pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales.

L'hypertension pulmonaire peut donc être :

- passive (↑ de la pression veineuse pulmonaire : hypertension pulmonaire post-capillaire ; PAPM > 20 mmHg, pression moyenne dans l'oreillette gauche > 15 mmHg) ;
- résistive (↑ de la RVP, HTAP : hypertension pulmonaire précapillaire ; PAPM > 20 mmHg, pression moyenne dans l'oreillette gauche ≤ 15 mmHg et RVP ≥ 3 UW) ;
- hyperkinétique (hypertension pulmonaire avec shunt gauche – droite, hyperdébit pulmonaire et RVP basses) ;

- mixte, lorsque les différents mécanismes sont intriqués. L'hypertension pulmonaire post-capillaire peut être isolée (RVP < 3 UW) ou combinée à une hypertension pulmonaire précapillaire (RVP ≥ 3 UW).

Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'hypertension pulmonaire est classifiée en cinq groupes :

- groupe 1 : hypertension pulmonaire précapillaire – hypertension artérielle pulmonaire ;
- groupe 2 : hypertension pulmonaire post-capillaire secondaire à une cardiopathie du cœur gauche ;
- groupe 3 : hypertension pulmonaire précapillaire secondaire aux maladies respiratoires et à l'hypoxie ;
- groupe 4 : hypertension pulmonaire précapillaire chronique thromboembolique ;
- groupe 5 : hypertension pulmonaire d'origine incertaine ou multifactorielle.

L'hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale peut être classifiée dans les différents groupes. Le plus souvent, l'hypertension pulmonaire est de type hypertension artérielle pulmonaire – groupe 1. Néanmoins dans d'autres situations, une cardiopathie congénitale avec obstacles étagés du cœur gauche et hypertension pulmonaire post-capillaire est classée dans le groupe 2. Les interventions thoraciques successives, par thoracotomie et sternotomie, associées aux maladies du parenchyme pulmonaire conduisent parfois à une insuffisance respiratoire restrictive et à une hypertension pulmonaire par anomalie du système respiratoire (groupe 3).

Dans le groupe 1, 4 phénotypes cliniques d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale sont identifiés :

- syndrome d'Eisenmenger défini par une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et une cyanose périphérique secondaire à un shunt droite – gauche. La baisse de la saturation périphérique en oxygène (SpO_2) est proportionnelle à l'importance du shunt droite – gauche et n'est pas améliorée significativement par l'oxygénothérapie en l'absence de trouble associé de l'hématose. Un profil hémodynamique, clinique et pronostique différent est observé selon la position du shunt. Grâce aux progrès du diagnostic et du traitement chirurgical et interventionnel des cardiopathies congénitales, le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger est désormais rare à l'âge adulte. Sa survenue est prévenue par la correction complète dans les premiers mois de vie des cardiopathies avec shunt post-tricuspide. Il arrive néanmoins que l'on fasse encore le diagnostic de syndrome d'Eisenmenger à l'âge adulte chez des patients avec développement d'une hypertension artérielle pulmonaire tardive en relation avec un shunt prétricuspide méconnu ;
- hypertension artérielle pulmonaire associée à un shunt gauche – droite persistant. Chez l'adulte, il est fréquent qu'une communication interatriale soit diagnostiquée lors de la découverte d'une hypertension pulmonaire. La problématique clinique est alors d'évaluer la sévérité et le degré d'évolution de la vasculopathie pulmonaire afin de déterminer si le patient aura un bénéfice à la fermeture du shunt ;
- hypertension artérielle pulmonaire associée à un petit défect. La relation de causalité entre le défect et l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas formelle ;
- hypertension artérielle pulmonaire apparaissant ou persistant après chirurgie cardiaque congénitale d'occlusion de shunt. L'hypertension artérielle pulmonaire peut persister après occlusion du shunt si la vasculopathie pulmonaire a été sous-estimée et la prise en charge tardive. Dans d'autres cas, l'hypertension artérielle pulmonaire apparaît à distance de la fermeture du shunt.

Examen clinique et examens complémentaires

La dyspnée d'effort est quantifiée selon le stade NYHA/la classe OMS. Des hémoptysies, des douleurs thoraciques angineuses, une syncope sont des signes de sévérité clinique. La SpO_2 est mesurée.

Les examens complémentaires de base utilisés sont essentiellement l'électrocardiogramme, l'échocardiographie, le dosage biologique des peptides natriurétiques, le test de marche de 6 minutes et le cathétérisme cardiaque.

À l'échocardiographie transthoracique, outre les caractéristiques anatomiques de la cardiopathie congénitale et les pressions pulmonaires, les paramètres de fonction systolique et diastolique biventriculaires sont étudiés. Pour les patients avec syndrome d'Eisenmenger, les marqueurs de mauvais pronostic sont la position prétricuspide du shunt, une arythmie supraventriculaire, une effusion péricardique, une SpO_2 basse, l'âge et certains critères échocardiographiques, en particulier la TAPSE.

La réalisation d'un cathétérisme cardiaque est recommandée à titre systématique pour confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire et établir la physiopathologie. C'est l'examen de référence pour le calcul des RVP. Néanmoins, une méthodologie extrêmement rigoureuse est nécessaire pour l'évaluation des RVP chez les patients avec shunt, reposant sur la méthode de Fick avec mesure de la consommation d'oxygène. Le cathétérisme cardiaque est un examen invasif qui est à risque de complications chez ces patients fragiles. Ces cathétérismes doivent donc être réalisés dans des centres experts en hypertension pulmonaire et cardiopathie congénitale.

Traitement

Afin d'établir la stratégie thérapeutique, il faut prendre en compte la singularité et les particularités de chaque patient avec notamment la cardiopathie initiale, le type de correction chirurgicale ou interventionnelle, l'état fonctionnel et les données hémodynamiques.

Hypertension pulmonaire de groupe 2 ou 3

Les patients ayant une hypertension pulmonaire des groupes 2 et/ou 3 associée à une cardiopathie congénitale relèvent d'un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque gauche (valvulopathies) ou de la pathologie pulmonaire (scolioses et autres anomalies thoraciques).

Hypertension pulmonaire de groupe 1 avec shunt gauche – droite opérable

La fermeture tardive des shunts gauche – droite, en particulier les communications interatriales avec hypertension pulmonaire et hyperdébit pulmonaire, est évaluée au cas par cas par une équipe spécialisée. Une baisse, voire une normalisation des PAP est observée lorsque l'hémodynamique est favorable. La correction chirurgicale ou endovasculaire d'une cardiopathie congénitale doit être envisagée chez les patients avec shunt gauche – droite prédominant et des RVP indexées inférieures à 4 UW.m^2 ou des RVP inférieures à 2,3 UW. En cas de RVP indexées entre 4 et 8 UW.m^2 ou de RVP entre 2,3 et 4,6 UW, la décision doit être discutée au cas par cas par le centre de référence ou un centre de compétences de l'hypertension artérielle pulmonaire et des cardiopathies congénitales (réseau M3C). Au-delà de ces niveaux de résistance, la correction est habituellement contre-indiquée [217].

Hypertension pulmonaire de groupe 1

Chez les patients avec syndrome d'Eisenmenger, avec hypertension artérielle pulmonaire persistante après fermeture de shunt et avec shunt non opérable, une stratégie thérapeutique chronique palliative globalement similaire peut être proposée.

Mesures préventives

La survenue de complications doit être prévenue par un suivi régulier avec en particulier :

- vaccinations antigrippales annuelle et antipneumococcique tous les 5 ans ;
- éviter les pacemakers endocavitaires (risque thromboembolique lié au shunt),
- supplémentation en fer, éviter les saignées tant que l'hématocrite est ≤ 65 % ;
- prescription d'anticoagulants limitée aux situations à risque (thrombose pulmonaire, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, recommandation ESC/ERS IIbC) ;
- contre-indication à la grossesse.

Traitement médicamenteux spécifique

Un traitement médicamenteux vasodilatateur et agissant sur le remodelage pulmonaire spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire est envisagé dans certaines situations. Ce traitement est palliatif et ne permet pas à l'heure actuelle de corriger l'hypertension artérielle pulmonaire. Le niveau de preuve chez les patients avec hypertension artérielle pulmonaire et cardiopathie congénitale est limité [218-220]. Ces traitements permettent d'améliorer l'état fonctionnel, hémodynamique et probablement pronostique des patients avec syndrome d'Eisenmenger. Un consensus international autorise l'utilisation des autres traitements spécifiques commercialisés (antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 et prostacyclines, recommandation de classe IIa, C) [215]. Ces traitements sont utilisés en mono, bi ou trithérapie (IIb, C) [215] pour les patients symptomatiques, avec une stratégie comparable à celle de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Les traitements oraux sont privilégiés. Le patient doit être réévalué régulièrement en centre spécialisé pour adapter le traitement aux éléments de suivi.

Traitement invasif

En cas d'évolution défavorable, dans certaines situations cliniques particulières et au cas par cas, la création d'un shunt de décharge est envisagée (anastomose de Potts entre l'aorte et l'artère pulmonaire ou atrioseptostomie). En l'absence de traitement curatif de l'hypertension artérielle pulmonaire, le traitement ultime reste la transplantation cardiopulmonaire chez des patients hautement sélectionnés. Les antécédents fréquents de chirurgie thoracique, la néoangiogenèse médiastinale et pleurale, la polyglobulie avec troubles de l'hémostase rendent cette procédure à haut risque. C'est pourquoi cette approche ne peut s'envisager qu'en centre expert. Chez les patients ayant une communication interatriale accessible à une fermeture par voie percutanée, une transplantation bipulmonaire peut être une solution de choix et précéder la fermeture de la communication interatriale. L'indication théorique d'une transplantation repose sur la présence d'un handicap respiratoire significatif (classes NYHA III et IV) malgré un traitement médical maximal, ou la présence de signes d'insuffisance cardiaque ou d'hémoptysies récidivantes.

Grossesse et contraception chez les patientes avec cardiopathie congénitale

Magalie Ladouceur, Marielle Gouton, Jacky Nizard

Depuis 50 ans, les progrès des traitements médicaux et chirurgicaux ont permis à plus de 90 % des enfants avec une cardiopathie congénitale d'atteindre l'âge adulte avec, pour les patientes, la possibilité de mener une grossesse. Cependant, la grossesse, l'accouchement et le post-partum peuvent être associés à des complications maternelles et fœtales dans cette population. L'amélioration de la prise en charge de ces patientes repose sur une évaluation préconceptionnelle avec une optimisation thérapeutique cardiaque maternelle et une prise en charge pluridisciplinaire (obstétricien, anesthésiste, cardiologue) pouvant recourir à un traitement médical jusqu'à l'interruption thérapeutique de la grossesse. La mise en place de recommandations internationales a contribué à cette amélioration.

Changements hémodynamiques induits par la grossesse

Les changements hémodynamiques induits par la grossesse chez la patiente avec une cardiopathie congénitale sont représentés sur la figure 10.76. En post-partum, une partie du sang placentaire revient dans la circulation maternelle, augmentant ainsi la précharge cardiaque dans les heures qui suivent l'accouchement.

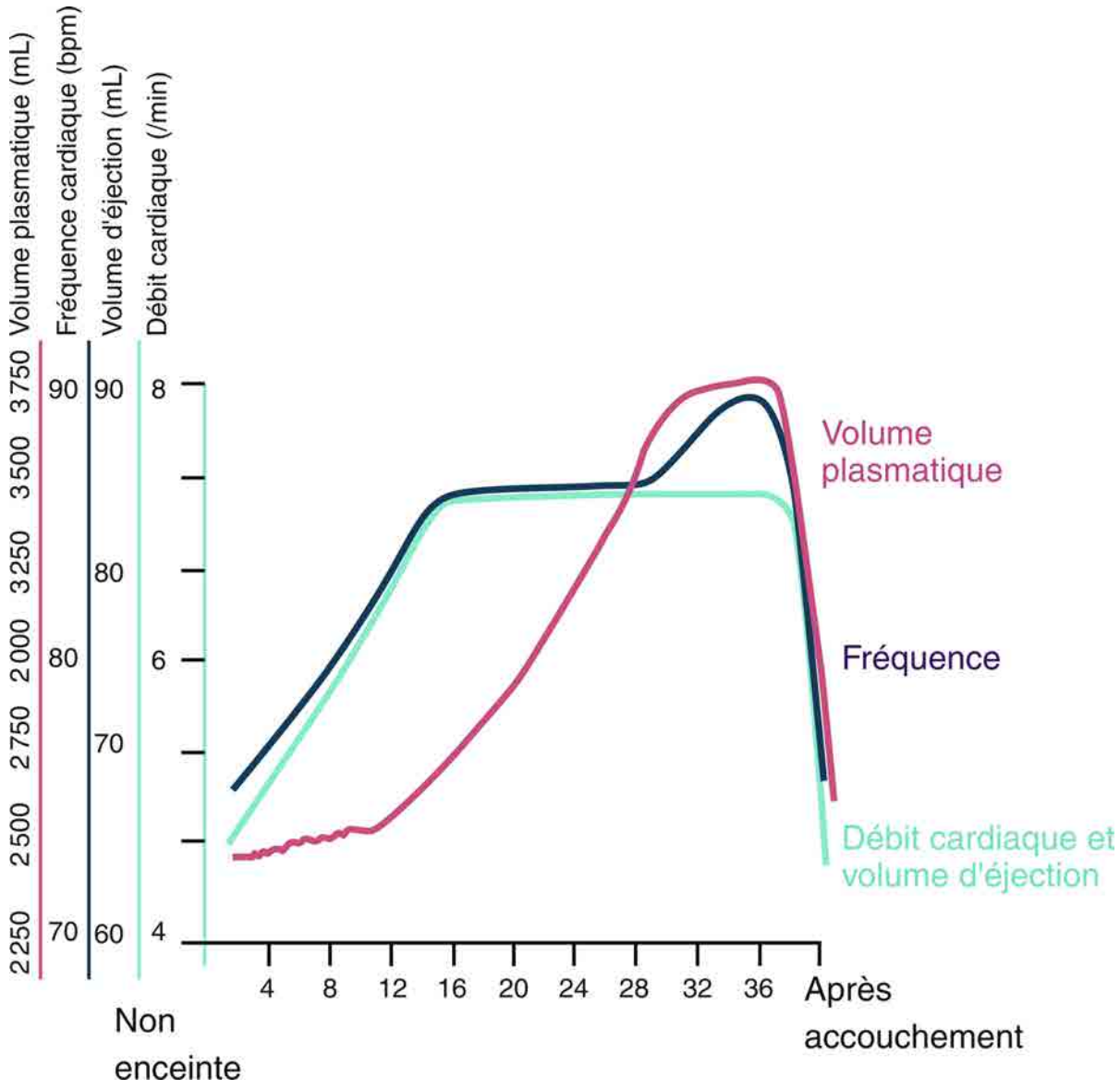


FIG. 10.76 **Changements hémodynamiques induits par la grossesse chez la patiente avec une cardiopathie congénitale.**

Évaluation préconceptionnelle

L'évaluation cardiovasculaire optimale en préconception doit estimer le risque individuel de grossesse et diriger des thérapies appropriées pour réduire ce risque. À l'heure actuelle, les algorithmes de risque sont imparfaits pour évaluer le risque individuel. Le plus fiable semble être la classification OMS modifiée du risque cardiovasculaire maternel (tableau 10.9). Ce risque doit être pondéré par le terme de la grossesse.

Tableau 10.9

Classification OMS modifiée du risque cardiovasculaire maternel [221].

Caractéristiques	OMSm I	OMSm II	OMSm II-III	OMSm III	OMSm IV
Diagnostic	Minime : – SP – canal artériel – PVM Lésions simples réparées (CIA ou CIV, canal artériel persistant, RVPA)	CIA et CIV non opérées Tétralogie réparée de Fallot La plupart des arythmies supraventriculaires Syndrome de Turner sans dilatation aortique	Dysfonction VG minime (FE > 45 %) Maladie valvulaire native ou tissulaire non prise en compte par l'OMS I ou IV (sténose mitrale légère, sténose aortique modérée) Syndrome de Marfan ou autre aortopathie héréditaire sans dilatation aortique Aorte < 45 mm dans la bicuspide aortique Coarctation réparée Canal atrioventriculaire	Dysfonction VG modérée (FE 30-45 %) Valve mécanique VD systémique avec fonction ventriculaire bonne ou légèrement réduite Circulation de Fontan non compliquée Cardiopathie cyanogène non réparée Autre maladie cardiaque complexe Sténose mitrale modérée Sténose aortique asymptomatique sévère Dilatation aortique modérée (40-45 mm dans le syndrome de Marfan ou autre aortopathie héréditaire, 45-50 mm dans la valvule aortique bicuspide, syndrome de Turner 20-25 mm/m^2, tétralogie de Fallot < 50 mm) Tachycardie ventriculaire	Hypertension artérielle pulmonaire Dysfonction ventriculaire systémique sévère (FE < 30 % ou NYHA classe III-IV) Sténose mitrale sévère Sténose aortique symptomatique sévère VD systémique avec fonction ventriculaire modérément ou sévèrement diminuée Dilatation aortique sévère (> 45 mm dans le syndrome de Marfan ou autre aortopathie héréditaire, > 50 mm dans la bicuspidie, syndrome de Turner > 25 mm/m^2, tétralogie de Fallot > 50 mm) Ehlers-Danlos vasculaire (Re)coarctation sévère Fontan avec n'importe quelle complication
Risques	Pas de risque accru de mortalité maternelle et morbidité faible/ inexistante	Risque légèrement accru de mortalité maternelle ou augmentation modérée de la morbidité	Risque intermédiaire de mortalité maternelle ou d'augmentation modérée à sévère de la morbidité	Risque considérablement accru de mortalité maternelle ou de morbidité grave	Risque extrêmement élevé de mortalité maternelle ou de morbidité grave

Caractéristiques	OMSm I	OMSm II	OMSm II-III	OMSm III	OMSm IV
Taux d'événements cardiaques maternels (%)	2,5-5	5,7-10,5	10-19	19-27	40-100
Conseil préconceptionnel	Oui	Oui	Oui	Oui, conseil d'expert requis	Oui, grossesse contre-indiquée Si une grossesse est débutée, une interruption doit être discutée
Soins durant la grossesse	Hôpital local	Hôpital local	Hôpital de référence	Centre expert dans la prise en charge des grossesses sur cardiopathie maternelle	Centre expert dans la prise en charge des grossesses sur cardiopathie maternelle
Visites de suivi minimal	1-2 fois	1 fois/trimestre	Tous les 2 mois	Tous les 1-2 mois	Tous les mois
Lieu d'accouchement	Hôpital local	Hôpital local	Hôpital de référence	Centre expert dans la prise en charge des grossesses sur cardiopathie maternelle	Centre expert dans la prise en charge des grossesses sur cardiopathie maternelle

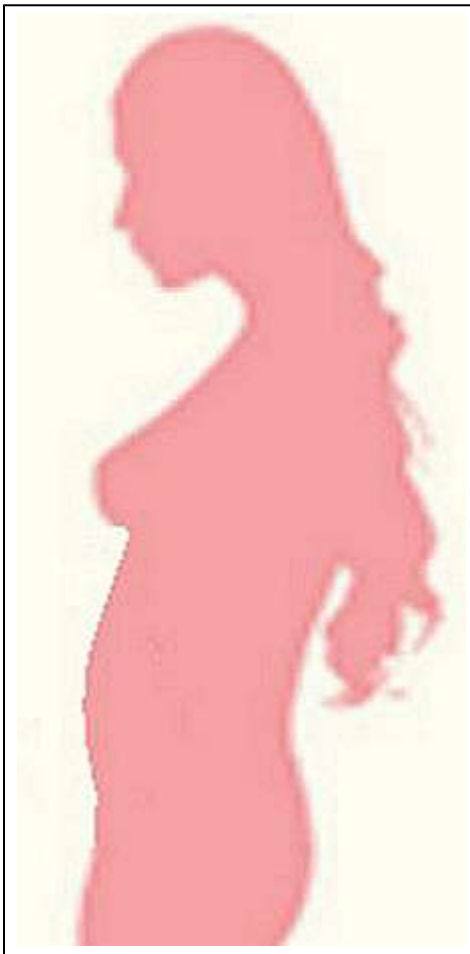
CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire ; FE : fraction d'éjection ; NYHA : *New York Heart Association* ; PVM : prolapsus de la valve mitrale ; RVPA : retour veineux pulmonaire anormal ; SP : sténose pulmonaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Prise en charge de la grossesse

La prise en charge de la grossesse chez la patiente avec une cardiopathie congénitale est décrite dans le tableau 10.10.

Tableau 10.10

Prise en charge de la grossesse chez la patiente avec une cardiopathie congénitale.

 Préconceptionnel ou 1re visite	Antécédents dont antécédents familiaux Traitement avec ajustement approprié Saturation Bilan biologique ECG VO_2 ou test d'effort Échographie Conseil génétique si nécessaire Tests supplémentaires : IRM/scanner (aorte, fonction ventriculaire et valvulaire), cathétérisme (RVP) **Estimation du risque maternel** (*cf.* tableau 10.9) **et fœtal** *Informer la patiente : risque, centre expert si CC complexe, planification des soins*

 1er trimestre	– Recherche de nouveaux symptômes cardiaques – Adaptation du traitement médicamenteux (arrêt si tératogénicité, sinon ajustement des doses) – Individualisation du rythme des visites en fonction du risque (*cf.* tableau 10.9), des symptômes ou des complications : • patientes cliniquement asymptomatiques : visite au début du 2e trimestre et au début du 3e trimestre • patientes à risque modéré à élevé ou symptomatiques : visites plus fréquentes (de bimestrielles à hebdomadaires) *Adresser à un centre expert si CC pour mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire réunissant cardiologues experts en CC, obstétriciens, anesthésistes avec une expérience dans les cardiopathies maternelles*

 2e trimestre	– Échographie pour évaluer les effets hémodynamiques de la grossesse sur la fonction cardiaque et valvulaire – Échographie fœtale complète entre 18 et 22 semaines de gestation pour dépister une cardiopathie fœtale – Plan clair et coordonné pour le travail, l'accouchement et les soins post-partum *1re réunion de planification multidisciplinaire* (une fois que la viabilité du fœtus a été établie, c'est-à-dire après les semaines 23 à 24) pour les patientes à risque élevé Si back-up pour assistance circulatoire ou chirurgie cardiaque nécessaire, prévoir des membres de l'équipe de chirurgie thoracique, des services sociaux et de l'équipe d'éthique interventionnelle

<table>
<tr><td> 
3e trimestre</td><td>– Fréquence de l'évaluation cardiaque individualisée en fin de grossesse
– Finalisation de la planification et des modalités d'accouchement par l'équipe pluridisciplinaire</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Accouchement</td><td>Faible risque et cliniquement stable : accouchement normal</td></tr>
<tr><td>Haut risque : check-list
– Induction élective du travail : bénéfice maternel vs risque néonatal si < 39 semaines
– Prise en charge de la douleur par péridurale ou rachianesthésie (précaution si CC pré/postcharge-dépendante)
– Mode d'accouchement : vaginal sauf :
• indication obstétricale
• MAP sous AVK si valve mécanique et planification de l'accouchement compliquée
• Marfan Ao > 45 mm, dissection aortique
• IC non contrôlée
• RA serré et HTAP (au cas par cas)
– Efforts expulsifs déterminés au cas par cas (risque rythmique, mauvaise fonction cardiaque)
– Monitoring : PA, rythme cardiaque, saturation (si CC complexe)
– Pas d'antibioprophylaxie (à discuter dans Eisenmenger ou CC cyanogène)
– Gestion de l'HPP : mauvaise tolérance des dérivés d'ergotamine et des analogues des prostaglandines dans les CC avec HTAP ou anomalie coronaire (tachycardie réflexe, vasoconstriction)
– Filtre sur lignes vasculaires dans les CC cyanogènes (risque d'embolie paradoxale)</td></tr>
</table>

 Post-partum	– *Surveillance* du post-partum (augmentation du volume vasculaire par autotransfusion utérine) fonction de la CC, de la prédisposition aux arythmies, de la présence ou non de signes d'IC et de l'évolution clinique pendant la grossesse et l'accouchement : transfert en unité mère – enfant avec instructions pour surveiller les symptômes cardiorespiratoires – *Planification des visites* appropriées pour l'évaluation cardiaque post-partum (modifications hémodynamiques au cours des 6 à 12 semaines post-partum, pouvant persister jusqu'à 6 mois)

Ao : aorte ; AVK : antivitamines K ; CC : cardiopathie congénitale ; ECG : électrocardiogramme ; HPP : hémorragie du post-partum ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IC : insuffisance cardiaque ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MAP : menace d'accouchement prématuré ; PA : pression artérielle ; RA : rétrécissement aortique ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; VO_2 : consommation d'oxygène.

Complications cardiaques

Arythmies

Les extrasystoles sont fréquentes et généralement bénignes. Cependant, la grossesse peut également abaisser le seuil des arythmies ventriculaires et des tachycardies supraventriculaires par réentrée ; par conséquent, les arythmies cliniquement significatives ne sont pas rares chez les femmes enceintes avec une cardiopathie congénitale, en particulier chez celles ayant des antécédents d'arythmie. Les taux de récidive peuvent atteindre 50 % pour les tachycardies supraventriculaires et 27 % dans le cas d'antécédents de tachycardie ventriculaire. La patiente avec une arythmie préexistante doit être informée du risque de récidive lors de l'entretien préconceptionnel. Les antiarythmiques doivent être poursuivis pendant la grossesse, en augmentant la posologie pour maintenir le niveau d'efficacité du médicament au cours de la grossesse.

En général, les principes de prise en charge de l'arythmie chez les femmes enceintes sont similaires à ceux des femmes non enceintes, mais les conditions hémodynamiques sous-jacentes spécifiques à chaque anomalie congénitale doivent être prises en compte (*cf.* fig. 10.76). Chez les patientes avec une cardiopathie congénitale complexe et un dysfonctionnement ventriculaire résiduel ou d'autres anomalies, telles qu'une circulation de Fontan ou une hypertension artérielle pulmonaire, les tachyarythmies peuvent être associées à une instabilité hémodynamique. Il faut garder à l'esprit que les arythmies maternelles non traitées conduisent à une mauvaise perfusion placentaire et fœtale et compromettent aussi le devenir fœtal. Pendant le travail et la période post-partum, les arythmies cardiaques sont aussi fréquentes ; par conséquent, les patientes ayant des antécédents d'arythmie ou qui ont eu des arythmies documentées pendant la grossesse doivent être soumises à une surveillance cardiaque continue pendant le travail, l'accouchement et la période post-partum.

De nombreux médicaments antiarythmiques traversent le placenta et peuvent nuire au développement du fœtus. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte dans tous les cas (tableau 10.11). La cardioversion par choc électrique externe est sûre et peut être utilisée pour traiter les arythmies hémodynamiquement instables. Le traitement par ablation est déconseillé et ne doit être envisagé que dans les arythmies réfractaires et mal tolérées. En cas de tachycardie supraventriculaire, la prévention thromboembolique est recommandée chez les patientes avec une cardiopathie congénitale, surtout les formes complexes,

considérées à haut risque thromboembolique. Le choix du traitement antithrombotique dépend du risque relatif et du stade de la grossesse.

Tableau 10.11

Traitements médicamenteux cardiaques durant la grossesse.

Classe thérapeutique	Exemples	Risques tératogènes (1er trimestre)	Autres problèmes de grossesse (2e et 3e trimestres)	Évaluation suggérée	Allaitement	Note
Antihypertenseurs						
β-bloquants	Métoprolol, propranolol, carvédilol, aténolol	Non rapportés	Hypoglycémie du nouveau-né Association possible avec un retard de croissance fœtale (aténolol, propranolol), Bradycardie néonatale (esmolol, nadolol)	Surveillance de la croissance fœtale aux 2e et 3e trimestres	À l'exception de l'aténolol, probablement sans danger	
α/β-bloquants combinés	Labétalol	Non rapportés	Aucun		Oui	
Inhibiteurs calciques	Nifédipine, vérapamil, diltiazem	Non rapportés	Précaution en association avec le sulfate de magnésium		Oui	
IEC	Captopril, énalapril, lisinopril		Dysplasie rénale fœtale, oligohydramnios, retard de croissance et décès intra-utérin rapportés	Envisager une échocardiographie fœtale si exposition au 1er trimestre, série d'échographies pour évaluer la croissance du fœtus et le volume de liquide amniotique au cours des 2e et 3e trimestres	Oui (captopril et énalapril) Inconnu (lisinopril)	Éviter pendant la grossesse
Agonistes α2-adrénergiques	Méthyldopa, clonidine	Non rapportés	Induction de tests de Coombs indirects positifs (méthyldopa), rare hypertension néonatale (clonidine)		Oui (méthyldopa) Probablement sans danger (clonidine)	
Vasodilatateurs	Hydralazine, époprosténol, nitroprussiate*, nitroglycérine, dinitrate d'isosorbide, sildénafil	Non rapportés	Bradycardie fœtale transitoire possible (nitroprussiate*)		Oui (hydralazine) Probablement sans danger (nitroglycérine) Inconnu (époprosténol, nitroprussiate*, isosorbide dinitrate, sildénafil)	
Diurétiques						
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide	Non rapportés	Risque accru possible d'hypoglycémie et de thrombopénie néonatale	Prévoir une numération néonatale et l'évaluation des électrolytes	?	Traitement d'entretien autorisé, mais traitement généralement pas commencé pendant la grossesse
Diurétiques de l'anse	Furosémide	Non rapportés	Association possible avec la persistance d'un canal artériel néonatal et la perte de l'audition	Ionogramme maternel	Non	
Épargneurs potassiques	Spironolactone (non recommandée)	Non rapportés			Oui (probablement sans danger mais non recommandée)	
Anticoagulants						
Héparine (dont héparines de bas poids moléculaire)	Héparine, énoxaparine, daltéparine	Non rapportés	Ostéoporose maternelle possible, thrombopénie induite par l'héparine et saignement	Surveillance des plaquettes maternelles et de l'état de la coagulation (selon le cas)	Oui	

Classe thérapeutique	Exemples	Risques tératogènes (1er trimestre)	Autres problèmes de grossesse (2e et 3e trimestres)	Évaluation suggérée	Allaitement	Note
AVK	Coumadine	Syndrome aux AVK fœtal (anomalies craniofaciales et squelettiques) si exposition au cours des semaines 6 à 9	Hémorragie intracrânienne fœtale	Échographie fœtale complète à 18-20 semaines de gestation	Oui	
Antiagrégants	Aspirine (dose antiagrégante), clopidogrel	Non rapportés			?	
Inhibiteurs directs de la thrombine	Argatroban	Non rapportés			?	
Inhibiteurs du facteur Xa indirects	Fondaparinux	Non rapportés	Inhibition du facteur Xa chez le nouveau-né possible		?	
Inhibiteurs du facteur Xa directs	Rivaroxaban	Non rapportés	Risque théorique d'hémorragie maternelle		?	
Fibrinolytiques	Streptokinase	Non rapportés			?	
Inotropes/vasopresseurs						
Glycosides cardiaques	Digoxine	Non rapportés			Oui	
Agents adrénergiques	Épinéphrine, norépinéphrine, phényléphrine, dopamine, isoprotérénol	Association possible avec le laparoschisis ou la microsomie hémifaciale (phényléphrine)			Probablement sans danger (dopamine) Inconnu (épinéphrine, norépinéphrine, phényléphrine, isoproterénol)	
Antiarythmiques						
β-bloquants	*Cf.* Antihypertenseurs	*Cf.* Antihypertenseurs	*Cf.* Antihypertenseurs	*Cf.* Antihypertenseurs	*Cf.* Antihypertenseurs	*Cf.* Antihypertenseurs
Classe IA	Quinidine, procaïnamide	Non rapportés			Oui	
Classe IC	Flécaïnide	Non rapportés			Oui	
Classe III	Sotalol, amiodarone	Non rapportés	Dysthyroïdie sous amiodarone		Non	
Nucléosides puriques	Adénosine	Non rapportés			Inconnu	

AVK : antivitamines K ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

* Arrêt de commercialisation en 2017.

Valves mécaniques et anticoagulation

La grossesse chez les femmes avec des valves cardiaques mécaniques est associée à des risques significatifs pour la mère, le fœtus et le nouveau-né. En raison de la nature à haut risque de ces grossesses, toutes les femmes doivent être vues en préconceptionnel par un cardiologue expert en grossesse et en valvulopathie.

La complication la plus courante menaçant le pronostic vital est la thrombose de valve. Le risque de complications thromboemboliques est plus élevé chez les femmes ayant des valves mécaniques plus anciennes (valves à bille et cage), chez les femmes avec valve en position mitrale (par rapport à la position aortique), lorsqu'il y a plusieurs valves mécaniques, une dysfonction valvulaire et lorsque l'héparine est utilisée pour l'anticoagulation par rapport à la warfarine. L'observance de la patiente est un facteur majeur affectant le résultat, indépendamment des types d'anticoagulants utilisés.

Les risques et les avantages des diverses options d'anticoagulation doivent être discutés avec les patientes avant la grossesse ou, si elles n'ont pas été abordées auparavant, au moment de la première visite prénatale (fig. 10.77). Toutes les formes d'anticoagulation augmentent le risque de fausse couche, de saignement rétroplacentaire, de mort fœtale et néonatale. La warfarine est l'anticoagulant le plus sûr pour la mère, associée aux taux les plus bas de complications thromboemboliques (2,9 à 3,9 % des grossesses) et de mortalité maternelle (1,1 à 1,3 %). Cependant, elle traverse le placenta et peut causer une embryopathie, si l'exposition se produit pendant l'embryogenèse (6e-12e semaines). L'embryopathie à la warfarine est moins fréquente pour des doses faibles (≤ 5 mg/j) et suffisante pour obtenir une anticoagulation efficace. L'héparine

ne traverse pas le placenta mais elle est associée à des taux plus élevés de complications thromboemboliques, la plupart survenant lorsque les taux sont sous-efficaces. Les taux de complications thromboemboliques avec une héparine non fractionnée varient de 13 à 33 %. L'utilisation prolongée de l'héparine non fractionnée est associée à l'ostéoporose et à la thrombopénie. L'importance de la conformité avec les visites cliniques prévues et les rendez-vous en laboratoire pour maintenir les ajustements de dose doit être soulignée lors de la consultation préconceptionnelle et lors de la première visite prénatale.

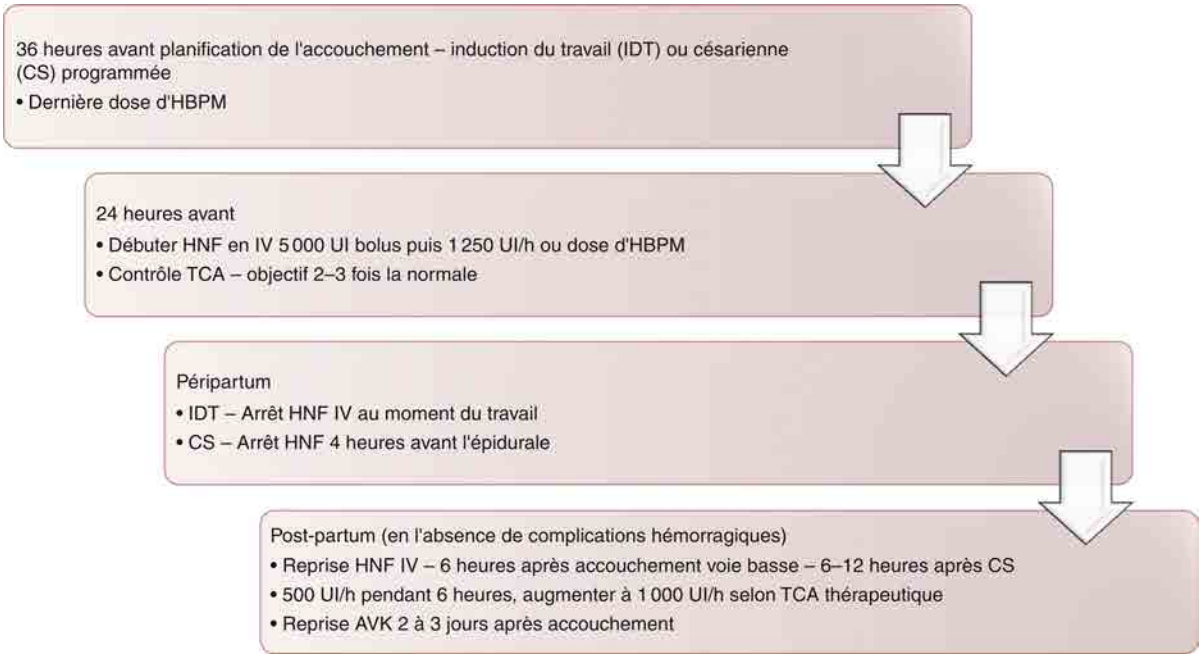


FIG. 10.77 **Planification de l'accouchement.**
AVK : antivitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; IV : intraveineux ; TCA : temps de céphaline activée.

Des recommandations pour la prise en charge des patientes avec des valves mécaniques sont disponibles auprès de l'*European Society of Cardiology* [222] et de l'*American Heart Association/American College of Cardiology* [223]. Les recommandations de l'AHA suggèrent que les femmes qui ont une anticoagulation efficace avec une dose inférieure ou égale à 5 mg/j de warfarine doivent être maintenues sous ce traitement pendant toute la grossesse jusqu'à l'accouchement. Les femmes qui ont besoin de dose supérieure à 5 mg/j peuvent utiliser une héparine de bas poids moléculaire ou une héparine non fractionnée intraveineuse avec une surveillance méticuleuse de l'efficacité de l'anticoagulation. En raison de la difficulté à obtenir une anticoagulation thérapeutique stable avec l'héparine non fractionnée sous-cutanée, il n'est pas recommandé de l'utiliser dans ces situations.

Ces patientes nécessitent un suivi étroit tout au long de la grossesse et du post-partum : un suivi clinique mensuel et biologique hebdomadaire est nécessaire, en particulier du niveau d'anticoagulation pour ajuster le traitement anticoagulant tout au long de la grossesse : sous héparine non fractionnée, l'objectif est un TCA supérieur à deux fois la normale, sous héparines de bas poids moléculaire, l'objectif est un taux anti-Xa entre 0,8 et 1,2 UI/mL. Selon les recommandations américaines, les patientes avec une valve mécanique doivent recevoir de l'aspirine à faible dose (75-100 mg 1 fois/j) en plus des anticoagulants.

Un plan coordonné pour l'accouchement doit être élaboré en vue de la programmation de l'accouchement (*cf.* fig. 10.77).

Insuffisance cardiaque

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque chez la patiente avec une cardiopathie congénitale pendant la grossesse. Les tachycardies supraventriculaires, l'arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'hypertension gravidique, la prééclampsie et l'anémie sont autant de facteurs de risque d'insuffisance cardiaque au cours de la grossesse. Un antécédent d'insuffisance cardiaque avant la

grossesse, une fonction systolique du ventricule systémique réduite (fraction d'éjection < 40 %) sont associés à une augmentation des complications cardiaques et de la mortalité.

La grossesse est contre-indiquée chez les patientes avec une dysfonction ventriculaire systémique sévère (fraction d'éjection < 30 %, NYHA classe III ou IV). Les patientes doivent également être informées du risque d'altération irréversible de la fonction ventriculaire à la suite de la grossesse, en particulier pour les cardiopathies congénitales avec un ventricule droit systémique.

En général, les femmes qui développent une insuffisance cardiaque doivent être traitées de la même manière que les femmes non enceintes, en évitant les médicaments fœtotoxiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, antagonistes de l'aldostérone).

L'insuffisance cardiaque aiguë survient généralement vers la fin du 2e ou du 3e trimestre ou au début du post-partum. Il est important de différencier les signes normaux et les symptômes de la grossesse de ceux de l'insuffisance cardiaque. Le BNP peut être utile pour le diagnostic. Les signes congestifs doivent être traités avec des diurétiques de l'anse, en commençant par des faibles doses, pour éviter une réduction de la perfusion placentaire. Bien que les données sur l'innocuité ne soient pas disponibles, des médicaments inotropes tels que la dopamine ou la dobutamine ont été utilisés chez les femmes souffrant d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical conventionnel. Cette complication doit être prise en charge dans des centres disposant de système d'assistance ventriculaire et de possibilités de transplantation cardiaque. L'induction du travail est déterminée par l'évolution clinique, mais doit être amenée au-delà de 37 semaines. Un accouchement précoce peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire et peut nécessiter une césarienne. Une prise en charge efficace de la douleur par péridurale et aide au travail doit être mise en place. Une corticothérapie pour la maturité pulmonaire fœtale doit être administrée si nécessaire. Les analogues de la prostaglandine E, utilisés pendant l'induction, peuvent diminuer les résistances vasculaires systémiques et entraîner une tachycardie réflexe mal tolérée. Le risque d'insuffisance cardiaque persiste après l'accouchement et des évaluations cliniques fréquentes doivent se poursuivre pendant le post-partum. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être repris après l'accouchement. Le captopril et l'énalapril ont été utilisés chez des patientes allaitant. La plupart des bêtabloquants peuvent être utilisés pendant l'allaitement, bien que l'aténolol ne soit pas recommandé.

Cyanose (à l'exclusion des patientes atteintes du syndrome d'Eisenmenger)

La cyanose chez une patiente avec une cardiopathie congénitale complexe non réparée ou palliée indique la présence d'un shunt de droite à gauche. À mesure que la grossesse progresse, l'hypoxémie peut s'aggraver du fait de la baisse des résistances vasculaires systémiques qui augmente le shunt de droite à gauche. En raison des anomalies inhérentes à la cyanose, les patientes ont un risque accru de thrombose et d'hémorragie. L'état prothrombotique de la grossesse augmente le risque de thrombose, en plus des autres risques d'insuffisance cardiaque, d'arythmie, d'hémoptysie et d'endocardite [224].

La cyanose maternelle comporte également un risque important pour le fœtus, avec un risque plus élevé de perte fœtale au 1er trimestre, de prématurité et de nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel. Le risque est corrélé au degré de cyanose maternelle et si la saturation maternelle est inférieure ou égale à 85 %.

On sait peu de choses sur la prise en charge optimale des femmes atteintes de cyanose au cours de la grossesse, mais comme la cyanose pose des risques sérieux pour la mère et le fœtus, il faut décourager la grossesse jusqu'à ce que la lésion soit réparée si cela est envisageable. Si la grossesse n'est pas planifiée, l'interruption de grossesse doit être une option. Si la patiente décide de poursuivre une grossesse, elle justifie d'une surveillance très étroite dans un centre tertiaire avec une équipe expérimentée dans les cardiopathies congénitales adultes.

Lésions cardiaques spécifiques

Hypertension artérielle pulmonaire

Elle peut compliquer des cardiopathies congénitales avec shunt. Le cas extrême est le syndrome d'Eisenmenger associé à une cyanose. Bien que la mortalité maternelle ait diminué ces dernières années [225], elle demeure inacceptable (entre 20 et 30 %), raison pour laquelle la grossesse reste contre-indiquée chez les patientes avec une hypertension artérielle pulmonaire. Le plus grand risque de décès survient dans la période post-partum, jusqu'à 6 mois après l'accouchement.

Le décès peut être lié à des arythmies, à une défaillance du ventricule droit ou à une hémorragie, entraînant une chute des résistances vasculaires systémiques et une aggravation de la cyanose

La grossesse doit être contre-indiquée chez ces patientes qui doivent donc avoir recours à une contraception efficace et sans risque. Tout état de grossesse doit être référé à un centre expert auprès d'une équipe multidisciplinaire incluant un spécialiste de l'hypertension artérielle pulmonaire, des cardiologues, anesthésistes et obstétriciens avec une expérience dans la prise en charge des grossesses à risque cardiaque. En cas de grossesse, l'interruption thérapeutique doit être indiquée en premier ; cependant, cette intervention peut être risquée au-delà de la 12e semaine de grossesse.

La prise en charge est axée sur l'optimisation de la précharge et de la fonction systolique du ventricule droit ainsi que sur la réduction des résistances vasculaires pulmonaires. Un traitement vasodilatateur pulmonaire doit être envisagé le plus tôt possible [226]. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline sont tératogènes ; en revanche, les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 ont été utilisés et les prostacyclines sont indiquées dans les stades avancés (NYHA III ou IV).

La patiente doit faire l'objet d'un suivi mensuel ou plus fréquemment si nécessaire avec contrôle de la fonction ventriculaire droite en échocardiographie. La saturation artérielle doit être surveillée et si elle chute en dessous de 85 %, une surveillance fœtale étroite est organisée. La patiente doit avoir une activité réduite, voire être hospitalisée dès le 2e trimestre ; elle est souhaitable à partir du 3e trimestre. L'anticoagulation est controversée et doit être poursuivie si la patiente était traitée avant la grossesse. L'oxygénothérapie est indiquée en cas de désaturation artérielle ou de décompensation cardiaque. L'accouchement doit être planifié vers 36 semaines de gestation. Le mode d'accouchement reste controversé, bien que l'accouchement par césarienne soit plus largement pratiqué, permettant un meilleur contrôle de l'environnement. L'anesthésie générale étant associée à quatre fois plus de décès, l'anesthésie régionale avec titration de faibles doses d'opioïdes lui est préférée, permettant de limiter les variations hémodynamiques. Une surveillance ambulatoire régulière (hebdomadaire) durant les 2 mois suivant l'accouchement est souhaitable.

Sténose aortique et obstruction du tractus de sortie ventriculaire gauche

La bicuspidie aortique est la cause la plus fréquente de rétrécissement aortique chez les femmes en âge de procréer. Les patientes avec un rétrécissement aortique sévère peuvent devenir symptomatiques pendant la grossesse. Une échocardiographie et un test d'effort avant la grossesse sont recommandés chez les patientes asymptomatiques pour rechercher la présence de symptômes et identifier les facteurs de risque tels qu'une capacité d'effort réduite, une baisse de la pression artérielle, des signes d'ischémie et une arythmie pendant l'effort. La bicuspidie est souvent associée à une dilatation aortique. Le bilan doit être complété par une imagerie de l'aorte avant la grossesse pour évaluer ses dimensions et pour exclure une coarctation. Le remplacement de l'aorte ascendante doit être envisagé avant la grossesse lorsque le diamètre de l'aorte est supérieur à 50 mm.

La morbidité cardiaque maternelle pendant la grossesse est liée à la gravité et aux symptômes du rétrécissement aortique [227]. La grossesse est bien tolérée chez les patientes asymptomatiques ou avec un rétrécissement aortique peu serré (gradient moyen < 25 mmHg) ou modéré (gradient moyen à 25-40 mmHg). Les patientes avec un rétrécissement aortique sévère (gradient moyen > 40 mmHg, surface < 1,0 cm^2) peuvent tolérer une grossesse et rester asymptomatiques, mais une évaluation individualisée minutieuse est nécessaire car les complications pendant la grossesse sont plus fréquentes. Elles comprennent l'insuffisance cardiaque et les arythmies. La grossesse est déconseillée chez les patientes avec un rétrécissement aortique serré symptomatique ou les patientes asymptomatiques avec un rétrécissement aortique serré et une altération de la fonction ventriculaire gauche, un test d'effort anormal avec arythmie, des signes d'ischémie myocardique, l'absence d'augmentation de la pression artérielle. Ces patientes doivent être référées pour une valvuloplastie ou un remplacement valvulaire avant la grossesse.

Cardiopathies congénitales avec un ventricule droit systémique (transposition des gros vaisseaux et double discordance)

La grossesse chez une patiente avec un ventricule droit systémique peut être mal tolérée. L'augmentation du volume sanguin, du rythme cardiaque, de la postcharge et du débit cardiaque pendant la grossesse peut favoriser une insuffisance cardiaque, aggraver une insuffisance tricuspide ou exacerber les arythmies. Certaines données suggèrent que la grossesse accélère la défaillance du ventricule droit systémique et la progression de la fuite tricuspide ; cependant, ces données restent controversées. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes devraient être prévenues de ces risques au cours de la grossesse et à long terme.

Remarque

Peu de données existent sur la grossesse chez les patientes avec une transposition des gros vaisseaux réparée par l'intervention de switch artériel [228]. On s'attend à ce que les femmes avec une réparation artérielle supportent bien la grossesse, à condition qu'il n'y ait pas de lésions hémodynamiquement significatives (lésion coronaire, dilatation aortique sévère > 55 mm, insuffisance aortique ou sténose pulmonaire sévère).

Ventricule unique et physiologie de Fontan

Chez certaines patientes cliniquement stables, avec une bonne fonction ventriculaire, sans antécédents d'arythmie atriale ou d'événements thromboemboliques, la grossesse et l'accouchement peuvent être bien tolérés mais ne sont pas sans risque [229]. Les arythmies, les complications thromboemboliques et l'insuffisance cardiaque sont les principaux événements cardiaques signalés [229]. De fréquentes complications obstétricales ont également été rapportées (hémorragie, fausse couche ou mort fœtale). Par conséquent, il est important que ces patientes aient une évaluation complète avant conception afin de déterminer la fonction ventriculaire, la présence de thrombose intracardiaque, le risque d'arythmies, la saturation en oxygène et les pressions pulmonaires.

Ces patientes doivent être prises en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée en cardiopathie congénitale de l'adulte. L'anticoagulation pendant la grossesse est controversée en dehors des indications classiques que sont les antécédents d'accidents thromboemboliques ou d'arythmies atriales, alors l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire est justifiée [230].

Contraception

La contraception est un sujet important à réadapter périodiquement tout au long de la vie d'une femme avec une cardiopathie congénitale complexe. La méthode optimale repose sur une efficacité relative au risque d'une grossesse non planifiée, une innocuité et une bonne adhésion de la patiente à la contraception choisie, qui doit tenir compte d'éventuels problèmes gynécologiques (tableau 10.12) [231].

Tableau 10.12

Efficacité et risque selon les cardiopathies congénitales des différents modes contraceptifs (classification WHO) et le risque induit par la contraception (classification WHO-MEC).

Efficacité de la contraception	Type de contraception	Risque cardiovasculaire maternel induit par la grossesse (WHO)	Risque spécifique de la contraception sur la CC (WHO-MEC)
Haute efficacité (< 1 %) Réversible	Implant	WHO 3 et 4	1
	DIU		3 pour les CC avec risque d'endocardite et/ou réaction vasovagale
Haute efficacité (< 1 %) Irréversible	Vasectomie	WHO 3 et 4	1
	Occlusion tubaire*		2 pour les CC avec risque relatif à la laparoscopie : risque induit par un pneumopéritoine/à l'hystéroscopie : manque de preuves
Efficacité modérée (3-12 %)	Depo-provera® (médroxyprogestérone acétate) injectable	WHO1 et 2	3 à 4 (contraception combinée) pour les CC avec risque thrombotique, même sous AVK
	COC Patch Anneau Combiné injectable	WHO1 et 2	3 to 4 pour les CC avec risque thromboembolique, même sous AVK 3 pour les cardiopathies avec risque coronarien
	Pilule contenant du désogestrel seulement	WHO 3 (en 2e choix)	Risque de spotting
Faiblement efficace (18-28 %)	Méthodes bariatriques, méthodes du calendrier, retrait	WHO 1 et 2	

AVK : antivitamine K ; CC : cardiopathie congénitale ; COC : contraceptifs oraux combinés ; DIU : dispositif intra-utérin ; WHO : *World Health Organization*.

* Les techniques d'occlusion tubaire type Essure® ont été retirées du marché français.

Cathétérisme des cardiopathies congénitales

Sébastien Hascoet, Francisco Gonzalez-Barlatay, Clément Karsenty

Initialement diagnostique, en particulier préopératoire, le cathétérisme cardiaque des cardiopathies congénitales est devenu interventionnel permettant de traiter ou pallier certaines cardiopathies congénitales. Depuis la première dilatation de sténose valvulaire pulmonaire en 1953, puis la première atrioseptosomie percutanée par William Rashkind en 1966, le cathétérisme interventionnel des cardiopathies congénitales s'est grandement développé et a contribué à l'amélioration de l'espérance de vie des enfants atteints.

Grâce aux progrès techniques, en particulier des dispositifs médicaux implantables par voie percutanée, les actes interventionnels sont extrêmement variés. La majorité des actes concernent la fermeture de shunts (communication interatriale, canal artériel persistant en particulier). Il est aussi parfois nécessaire de créer ou maintenir des shunts ouverts. Des rétrécissements de valves ou de vaisseaux peuvent être levés par

dilatation et parfois avec un stent. Il est aussi désormais possible de remplacer des valves par voie percutanée. Le cathétérisme interventionnel est devenu une alternative de 1re intention à la chirurgie dans certaines indications du fait de la moindre morbidité. L'objectif ici est de décrire les principales interventions réalisées par cathétérisme pour les cardiopathies congénitales.

Procédure

Plateau technique

En France, les cathétérismes des cardiopathies congénitales de l'enfant et de l'adulte sont réalisés au sein d'un centre de référence ou de compétence du réseau maladies rares M3C par des cardiopédiatres spécialistes. Une solide expérience médicale cardiopédiatrique couplée à une expertise technique est nécessaire pour appréhender la complexité anatomique et physiologique de chaque cas et réaliser les actes thérapeutiques adaptés.

Les actes étant extrêmement variés et chez des patients de tout âge et de tout poids, le matériel utilisé en salle de cathétérisme est vaste, devant permettre de s'adapter à chaque particularité anatomique.

Jusqu'à présent, les cathétérismes sont guidés par fluoroscopie. Un capteur biplan est très utile afin d'une part de pouvoir limiter le volume de contraste et d'autre part de pouvoir travailler avec deux incidences orthogonales. L'incidence de profil est en particulier utile pour les gestes sur l'aorte et sur la voie pulmonaire.

Les examens sont réalisés en présence d'un anesthésiste chez l'enfant. Néanmoins, la grande majorité des examens peuvent être réalisés sous sédation douce et anesthésie locale, en ventilation spontanée sans intubation orotrachéale. Chez le grand enfant ou l'adulte, certains actes diagnostiques ou thérapeutiques peuvent être faits sous anesthésie locale seule.

Voies d'abord

Les cathétérismes cardiaques pédiatriques sont réalisés le plus souvent par voie veineuse fémorale. Les shunts permettent d'accéder aux cavités gauches en évitant une ponction artérielle. Si un accès artériel fémoral est nécessaire, le désilet le plus petit adapté au geste est utilisé. Le choix de la voie d'abord est guidé par les objectifs du cathétérisme et les caractéristiques anatomiques. Par exemple, chez un enfant ayant un ventricule unique pallié par une dérivation cavopulmonaire partielle avec occlusion de la voie pulmonaire antérograde, la mesure de la pression pulmonaire ne peut être faite que par voie veineuse jugulaire.

Les autres voies d'abord possibles sont la voie veineuse ombilicale pour la manœuvre de Rashkind chez le nouveau-né, plus rarement la voie veineuse transhépatique et la voie artérielle carotide. La voie artérielle radiale n'est pas utilisée chez l'enfant. Des procédures hybrides sont parfois réalisées avec voie d'abord transartère pulmonaire, transventriculaire droit ou transapical ventriculaire gauche.

Imagerie

Le cathétérisme est guidé par la fluoroscopie et est donc un examen irradiant. Compte tenu du risque potentiel suspecté à long terme de cancer, en particulier chez le jeune enfant, la durée de fluoroscopie et la dose de rayons délivrée doivent être le plus bas possible [232]. Des progrès considérables ont été réalisés dans ce domaine par les constructeurs et les opérateurs. La cadence image est diminuée, habituellement autour de 7,5 images/s. La fluoroscopie ne permet pas de bien visualiser les structures intracardiaques et l'échographie est très souvent utilisée en complément en salle de cathétérisme pour guider les gestes thérapeutiques ou en évaluer le résultat immédiat. De nouveaux logiciels permettent désormais aussi de fusionner les différentes modalités d'imagerie en 3D que ce soit le scanner, l'IRM, l'angiographie rotationnelle ou l'échographie [233].

Cathétérisme diagnostique

Le cathétérisme cardiaque permet, par l'analyse hémodynamique des pressions et des oxymétries, de comprendre la physiopathologie variable des cardiopathies congénitales. Par la compréhension du trajet des sondes et par la réalisation d'angiographie, il permet aussi une analyse anatomique dynamique avec une excellente résolution temporelle. Néanmoins, grâce aux progrès de l'étude hémodynamique non invasive par l'échocardiographie et de l'analyse anatomique par les différentes techniques d'imagerie non invasive, les indications de cathétérisme cardiaque diagnostique isolé sont moindres.

Le cathétérisme diagnostique des cardiopathies congénitales demeure indiqué dans plusieurs situations [234]. En particulier, avant une chirurgie de cardiopathie congénitale complexe, une analyse hémodynamique et/ou angiographique approfondie est parfois nécessaire. L'intérêt du cathétérisme diagnostique préopératoire est évalué au préalable en staff médico-chirurgical. Le diagnostic et/ou le suivi d'une hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale nécessite une analyse hémodynamique approfondie incluant le calcul des résistances vasculaires pulmonaires par la méthode de Fick [235]. Au décours d'un acte de cathétérisme interventionnel, une évaluation diagnostique et hémodynamique est le plus souvent réalisée.

Occlusion des shunts

Communication interatriale

La fermeture percutanée des communications interatriales est un des actes les plus fréquents du cathétérisme des cardiopathies congénitales (fig. 10.78). Elle est réservée à la forme anatomique *ostium secundum* (*cf.* Communications interatriales). La fermeture de la communication interatriale consiste en la mise en place d'une prothèse à double disque auto-expansible en nitinol à mémoire de forme de type Amplatzer™ à partir de la veine fémorale. Les tailles de prothèses sont variables jusqu'à un diamètre central de 40 mm. La taille de la prothèse est choisie par l'opérateur en fonction de l'analyse échocardiographique complétée le plus souvent d'une calibration au ballonnet durant le cathétérisme. La fermeture de communication interatriale est habituellement réalisée chez des enfants de plus de 12-15 kg compte tenu du diamètre de la prothèse et du système de pose. La fermeture de communication interatriale est réalisée à tout âge, parfois même chez le sujet âgé selon les circonstances de découverte. La fermeture de la communication interatriale est guidée par fluoroscopie et échocardiographie (échocardiographie transthoracique ou échocardiographie transœsophagienne 2D-3D selon les équipes). La fermeture peut être réalisée sous anesthésie locale guidée par l'échocardiographie transthoracique chez l'adulte.

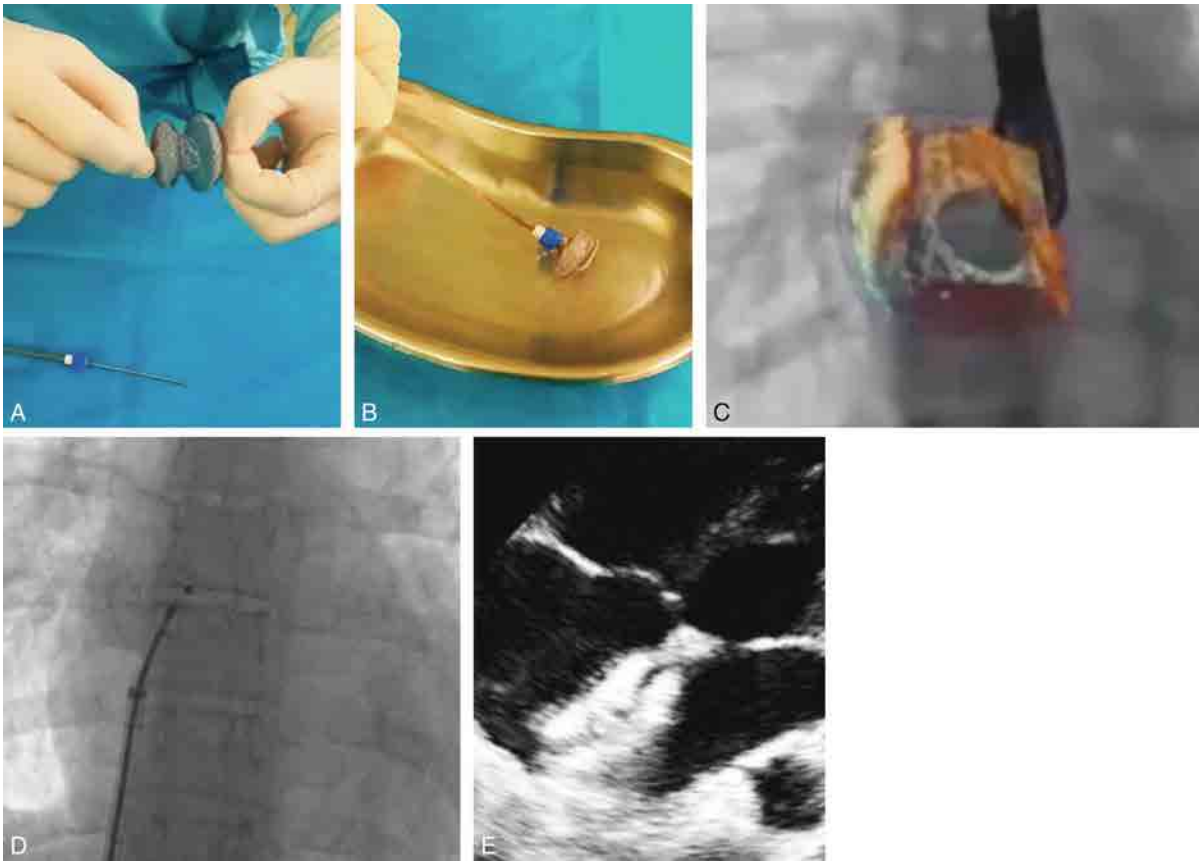


FIG. 10.78 **Fermeture percutanée d'une communication interatriale *ostium secundum*.**
A. Prothèse Amplatzer Septal Occluder™ constitué d'un double disque de nitinol à mémoire de forme et auto-expansible. B. Prothèse insérée dans le système de pose permettant son implantation par la veine fémorale. C. Vue de la communication interatriale *ostium secundum* en échocardiographie fusionnée avec la fluoroscopie. D. Prothèse déployée de part et d'autre de la communication interatriale. La prothèse est encore maintenue par un câble. Le câble sera dévissé et la prothèse larguée si la prothèse est bien positionnée sur l'échocardiographie de contrôle. E. Vue de la prothèse en échocardiographie en fin de procédure.

Les patients reçoivent une antiagrégation plaquettaire pendant 6 mois après l'intervention, le temps de « l'inactivation hémostatique » de la prothèse. Une prophylaxie oslérienne lors des gestes à risque est recommandée pour la même durée.

La fermeture percutanée est proposée en 1re intention, si les paramètres anatomiques sont favorables (taille du défect, aspects des berges dans les différents plans). Certaines communications interatriales ont des caractéristiques anatomiques rendant la fermeture percutanée plus délicate et parfois non réalisable. Il s'agit des communications interatriales :

- avec plusieurs orifices : « communications interatriales multiperforées » ;
- avec déficience de berges ;
- très larges ;
- avec anomalie des retours veineux systémiques.

Dans ces cas, la faisabilité de la fermeture percutanée de la communication interatriale est laissée à l'appréciation du cathétériseur. Plusieurs astuces techniques permettent souvent de s'adapter à ces situations particulières.

Les indications de fermeture de communication interatriale par voie percutanée sont les suivantes [234] :

- répercussion hémodynamique avec dilatation de cavités droites par le shunt gauche – droite interatrial ;
- dans certains cas :

– accident cérébro-vasculaire,
– patients ayant des symptômes au repos ou à l'effort en relation avec un shunt droite – gauche interatrial témoignant d'une anomalie du cœur droit (maladie d'Ebstein, atrésie pulmonaire à septum intact après perforation) ; indication concertée en équipe médico-chirurgicale au préalable,
– risque augmenté d'évènements thromboemboliques (pacemaker endocavitaire, cathéters intraveineux chroniques et états d'hypercoagulabilité),
– communication interatriale avec hypertension artérielle pulmonaire modérée et shunt gauche – droite persistant (après évaluation dans un centre expert en hypertension artérielle pulmonaire et en cardiopathies congénitales).

L'hypertension artérielle pulmonaire sévère, en particulier dans la forme du syndrome d'Eisenmenger avec shunt droite – gauche interatrial est une contre-indication formelle à la fermeture du défect. La survie chez ces patients est meilleure avec un shunt ouvert, qui pallie la défaillance ventriculaire droite.

La survenue de complication est rare mais possible. Les complications spécifiques sont l'embolisation de la prothèse (environ 1 %) et l'érosion de la racine aortique (environ 1 ‰) pouvant nécessiter une chirurgie en urgence. Les résultats à long terme sont excellents [236].

Canal artériel persistant

La fermeture percutanée du canal artériel persistant est un des actes les plus fréquents du cathétérisme des cardiopathies congénitales (fig. 10.79) [237]. Elle est réalisée le plus souvent chez le nourrisson et l'enfant, parfois chez le prématuré et, plus rarement, chez l'adulte.

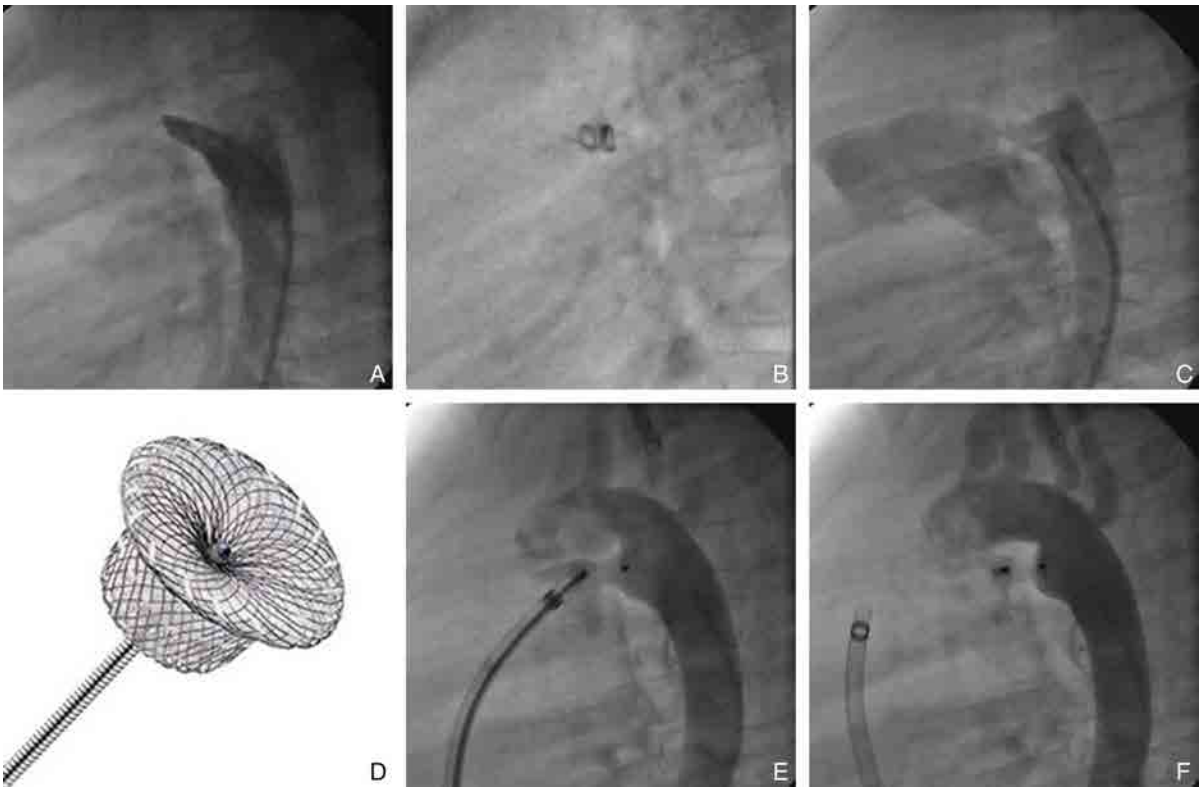


FIG. 10.79 Fermeture percutanée d'un canal artériel persistant.
A. Vue de profil d'un canal artériel persistant. B. Mise en place d'un coil permettant l'occlusion de ce petit canal artériel persistant. C. Vue en angiographie de profil d'un canal artériel persistant de taille moyenne. D. Prothèse Amplatzer Duct Occluder I™ en nitinol à mémoire de forme dédiée à la fermeture percutanée des canaux artériels persistants. E. Mise en place par l'artère pulmonaire de la prothèse permettant l'occlusion du canal artériel persistant. F. Prothèse en place après largage. Absence de shunt résiduel.

La fermeture percutanée est réalisée à l'aide d'un coil lorsque le canal artériel est de petite taille implantée par l'artère fémorale ou par une prothèse auto-expansible en nitinol à mémoire de forme lorsque le diamètre est plus large, implantée par la voie veineuse fémorale. L'artère fémorale est ponctionnée afin de faire l'angiographie initiale permettant l'analyse morphologique du canal artériel et le choix de la prothèse. La procédure est habituellement proposée aux enfants de plus de 5 kg (sauf cas particulier des prématurés).

L'indication de fermeture du canal artériel persistant est retenue si le shunt gauche – droite est significatif avec dilatation des cavités gauches [234]. La fermeture percutanée d'un petit canal artériel persistant est désormais aussi quasi systématiquement proposée en prévention du risque osérien.

L'hypertension artérielle pulmonaire sévère, en particulier un syndrome d'Eisenmenger, compliquant l'évolution d'un large canal artériel persistant est une contre-indication formelle à la fermeture. En présence d'une hypertension artérielle pulmonaire modérée, l'indication est évaluée au cas par cas dans un centre expert. La persistance d'un shunt gauche – droite significatif est en faveur de l'indication de fermeture.

La fermeture percutanée du canal artériel de prématuré est de développement plus récent. C'est une intervention délicate et dont l'indication est évaluée au cas par cas avec l'équipe spécialisée de néonatalogie et l'équipe médico-chirurgicale de cardiopédiatrie.

Communication interventriculaire

La fermeture percutanée des communications interventriculaires est plus rare. La fermeture de communication interventriculaire musculaire est parfois réalisée soit par voie percutanée, soit de façon hybride par voie transventriculaire droite (fig. 10.80) [234]. La fermeture des communications interventriculaires périmembraneuses n'est pas réalisée en pratique courante en France. Les prothèses actuelles ne sont pas jugées suffisamment fiables avec un risque de troubles de conduction graves et tardifs avec les prothèses en nitinol et un risque de shunt résiduel et d'hémolyse avec le coil. L'indication de fermeture percutanée est évaluée au cas par cas selon les pratiques des centres chez le grand enfant avec communication interventriculaire à gros débit ou antécédent d'endocardite. Le développement de nouvelles prothèses adaptées est souhaité.

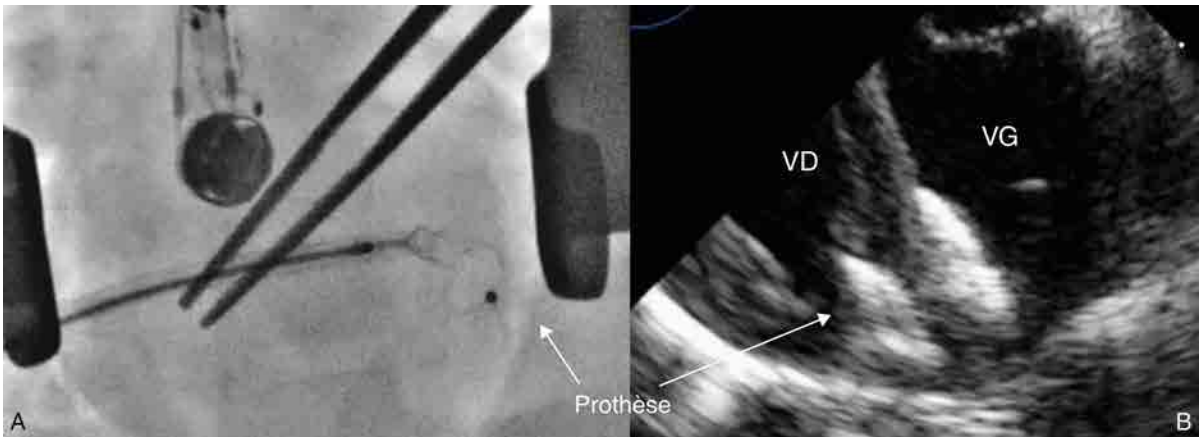


FIG. 10.80 **Fermeture de communication interventriculaire musculaire apicale par voie hybride.**
A. Une sternotomie a été réalisée avec maintien du thorax ouvert par des écarteurs. Une ponction de la paroi latérale du ventricule droit a été réalisée. Le premier disque de prothèse en nitinol est déployé dans le ventricule gauche. Le système de pose est tenu par une pince. B. Vue en échocardiographie transœsophagienne de la prothèse en place de part et d'autre de la communication interventriculaire. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Embolisation de malformations vasculaires

Différents types de malformations vasculaires peuvent être observés en association aux cardiopathies congénitales. Des collatérales systémicopulmonaires (séquestration, hypervascularisation bronchique, hypervascularisation par les artères mammaires, collatérale majeure aortopulmonaire, fistule coronarocamérale) sont à l'origine d'un shunt gauche – droite. Des collatérales veinoveineuses et des fistules artérioveineuses pulmonaires sont à l'origine d'un shunt droite – gauche avec cyanose. Ces collatérales peuvent être embolisées si nécessaire par différents moyens (coils, plugs, microparticules) [238].

Embolisation de shunts sur montage chirurgical

Après chirurgie cardiaque congénitale comme la création d'un montage cavopulmonaire, un shunt résiduel est parfois volontairement laissé (« fenestration ») qui pourra être occlus secondairement par voie percutanée [234]. Une anastomose chirurgicale, palliative de Blalock-Taussig, nécessite parfois d'être occluse dans un second temps [234].

Fermeture du foramen ovale perméable

Un foramen ovale perméable est très fréquent, observé environ dans 25 % de la population générale. Néanmoins, il peut avoir des conséquences pathologiques dans certaines situations. La fermeture percutanée du foramen ovale perméable est indiquée en prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral cryptogénique de l'adulte jeune.

Ouverture de shunts

Atrioseptostomie de Rashkind

La création ou l'élargissement d'une communication interatriale est parfois utile à visée palliative [234]. La manœuvre de Rashkind est souvent nécessaire à la naissance chez les nouveau-nés ayant une transposition des gros vaisseaux. Une sonde dédiée à ballonnet est acheminée par voie ombilicale ou fémorale jusque dans l'oreillette gauche. Sous guidage par échocardiographie transthoracique et/ou par fluoroscopie, le ballon est gonflé dans l'oreillette gauche, puis retiré d'un coup sec à travers la cloison interatriale afin de rompre la membrane de la fosse ovale (fig. 10.81). La création d'une communication interatriale permet un mélange sanguin et une stabilité clinique en attendant la chirurgie correctrice par détransposition des gros vaisseaux artériels réalisé dans les 2 premières semaines de vie.

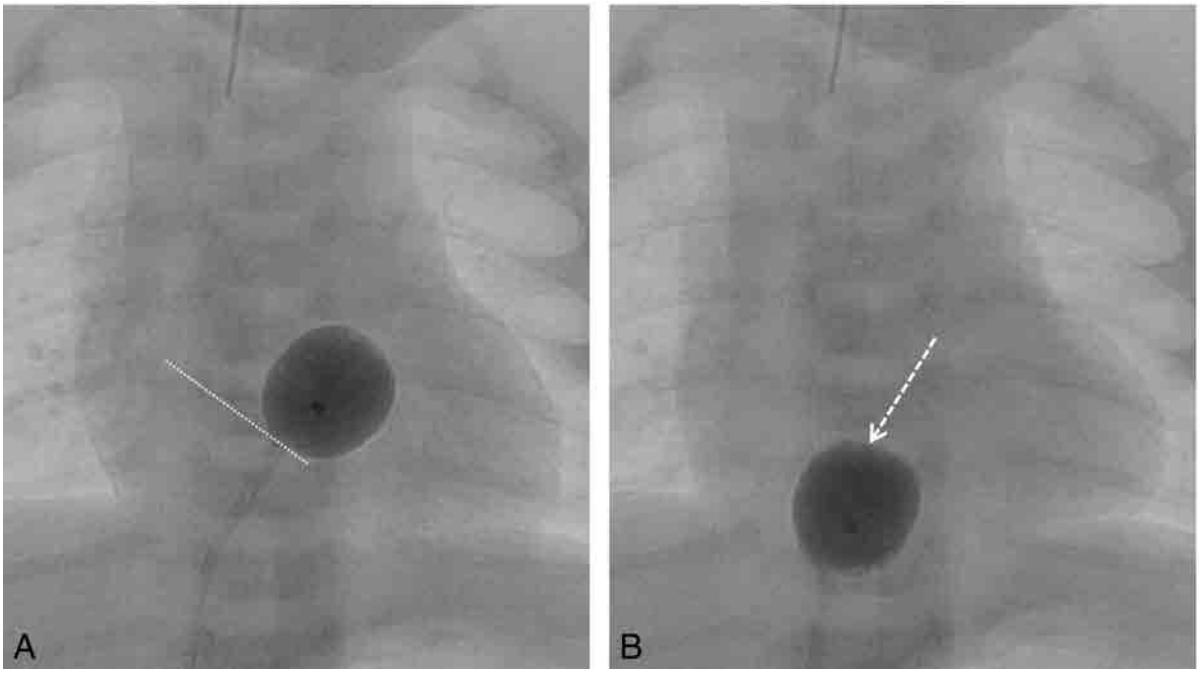


FIG. 10.81 Création de communication interatriale par la manœuvre de Rashkind.
A. Le ballonnet est acheminé par voie veineuse fémorale ou par voie veineuse ombilicale à travers le foramen ovale perméable jusque dans l'oreillette gauche. Le ballonnet est gonflé dans l'oreillette gauche et plaqué contre le septum interatrial (ligne pointillée blanche). B. Par une manœuvre de retrait courte et franche, le ballon est ramené dans l'oreillette droite, permettant de rompre la membrane de la fosse ovale. La flèche indique le trajet du ballonnet durant la manœuvre.

Stent dans le canal artériel

Dans certaines cardiopathies congénitales ductodépendantes (= nécessitant le maintien du canal artériel ouvert) pour la circulation systémique ou pulmonaire, un stent est implanté dans le canal artériel en alternative ou en association à une chirurgie cardiaque néonatale palliative [234, 238].

Traitement des valves

Dilatation valvulaire

La dilatation valvulaire est un geste de cathétérisme relativement simple dans sa réalisation consistant en la mise en place d'un guide à travers la valve sténosante puis à une dilatation à l'aide d'un ballonnet. La complexité de la procédure réside dans le choix du diamètre du ballon avec une balance entre le risque de sténose résiduelle et celui de fuite valvulaire. La dilatation de la valve pulmonaire sténosante congénitale donne d'excellents résultats à long terme et est réalisée en 1re intention en alternative à la chirurgie (fig. 10.82) [234]. En revanche, la dilatation percutanée de la sténose valvulaire aortique congénitale est un geste plus controversé du fait du risque grave d'insuffisance aortique. Le choix de l'approche chirurgicale ou interventionnelle varie selon les équipes. Exceptionnellement, la dilatation aortique est proposée chez le fœtus [239].

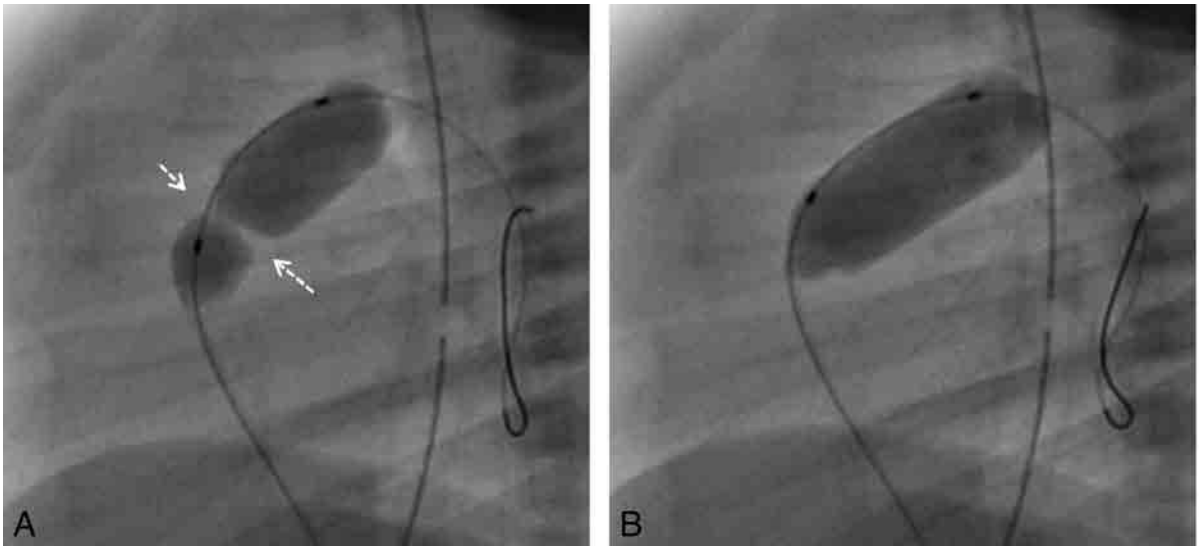


FIG. 10.82 Dilatation de sténose valvulaire pulmonaire.
A. Un ballonnet est acheminé sur un guide positionné du ventricule droit vers l'artère pulmonaire à travers la valve pulmonaire sténosée. Le ballon est gonflé et on observe une encoche sur la sténose. B. L'encoche est levée par l'inflation du ballonnet, témoignant de l'ouverture de la sténose valvulaire pulmonaire.

La prise en charge des sténoses mitrales congénitales (et plus rarement les sténoses tricuspides) est chirurgicale. La sténose mitrale rhumatismale avec fusion des commissures peut être traitée par dilatation au ballonnet chez l'enfant.

Perforation valvulaire

L'atrésie pulmonaire à septum intact se caractérise par une atrésie de la valve pulmonaire et une hypoplasie plus ou moins marquée du ventricule droit. Lorsque le ventricule droit est suffisamment développé, une perforation par radiofréquence, complétée par la dilatation au ballon du plancher valvulaire, peut être réalisée [234].

Valvulation pulmonaire percutanée

De multiples cardiopathies congénitales impliquant la voie droite nécessitent la mise en place chirurgicale d'un conduit prothétique entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. L'évolution de ce conduit à distance

de l'intervention chirurgicale peut être marquée par une défaillance sténosante et/ou fuyante nécessitant son remplacement. D'autres chirurgies de cardiopathies comme la tétralogie de Fallot peuvent générer une fuite séquellaire de la valve pulmonaire. Cette fuite pulmonaire est très longtemps bien tolérée mais peut nécessiter à distance une revalvulation pulmonaire.

Depuis les années 2000, il est désormais possible d'effectuer une revalvulation de la voie pulmonaire par voie percutanée (fig. 10.83). Il faut néanmoins que les caractéristiques morphologiques de la voie droite soient favorables (diamètre maximal 29-30 mm et absence de compression coronaire en particulier) [240]. Plusieurs types de valves sont actuellement utilisés (Melody™, Medtronic ; Sapien™, Edwards). Les résultats à long terme sont favorables. Le risque d'endocardite semble relativement élevé, atteignant 3 % par an avec la valve Melody™. D'autres dispositifs sont en cours de développement afin de pouvoir traiter des conduits de plus en plus larges.

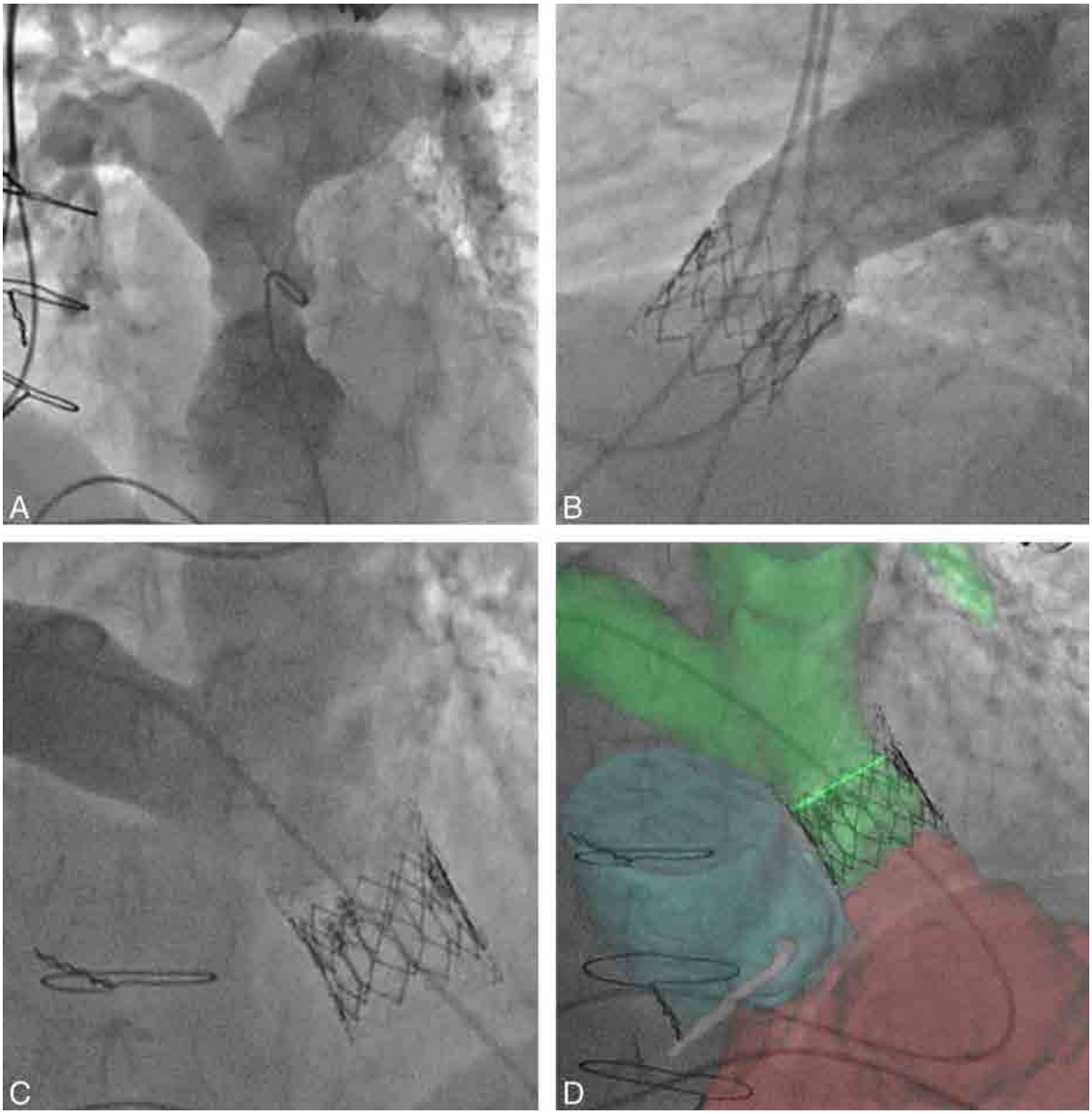


FIG. 10.83 Valvulation pulmonaire par voie percutanée.
A. Angiographie dans l'artère pulmonaire. Le contraste reflue dans le ventricule droit du fait d'une fuite pulmonaire massive. B. Angiographie de profil dans l'artère pulmonaire après avoir mis la valve pulmonaire percutanée. Absence de fuite pulmonaire. La valve Sapien™ (Edwards) a été positionnée au sein d'un stent préalablement implanté. C. Angiographie en oblique antérieur gauche dans l'artère pulmonaire après avoir mis la valve pulmonaire percutanée. Absence de fuite pulmonaire. D. Fusion d'image entre le scanner et la fluoroscopie montrant la position finale de la valve pulmonaire percutanée et ses rapports avec le ventricule droit (en rouge), l'artère pulmonaire (en vert), l'aorte (en bleu) et la coronaire droite (en blanc).
Clichés du Dr Nicolas Combes, clinique Pasteur, Toulouse.

Perspectives

Le traitement percutané des atteintes valvulaires est en développement constant. Le remplacement valvulaire aortique percutané est largement pratiqué chez l'adulte avec une sténose aortique calcifiée. La valve Sapien™ est utilisée aussi pour traiter les dégénérescences de bioprothèse mitrale et tricuspide. Elle est parfois implantée après plastie annulaire mitrale ou tricuspide en présence d'un anneau prothétique. Plusieurs méthodes sont également en cours de développement pour réaliser des plasties valvulaires

percutanées de la valve mitrale et tricuspide. Enfin, les prothèses d'occlusion de shunts sont aussi utilisées pour colmater des fuites périprothétiques valvulaires [234, 241].

Traitement des sténoses des vaisseaux

Coarctation aortique

La coarctation aortique du nouveau-né et du petit enfant est traitée classiquement par chirurgie conventionnelle. En effet, il n'existe pas actuellement de stent fiable résorbable ou capable d'accompagner la croissance du vaisseau. En cas de recoarctation précoce, une dilatation au ballonnet est possible. Chez l'enfant de plus de 25 kg et l'adulte, un stent est parfois implanté [238].

La coarctation aortique native de l'adulte est un traitement plus controversé. La plupart des équipes la traitent désormais par implantation d'un stent (fig. 10.84). Néanmoins, le risque de dissection/perforation aortique (< 1 %) incite d'autres équipes à toujours proposer l'approche chirurgicale. Il n'y a pas de preuve scientifique de la supériorité d'une des deux techniques.

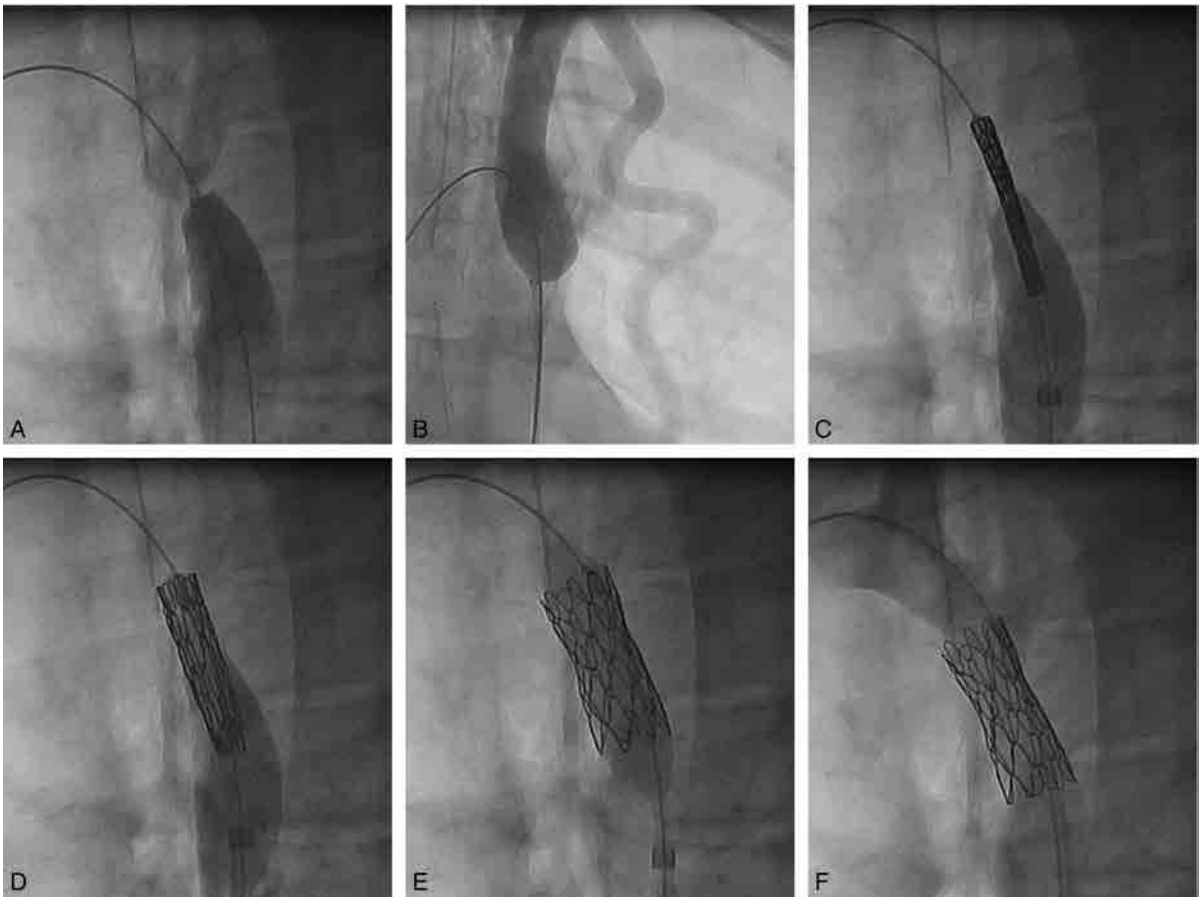


FIG. 10.84 Traitement endovasculaire de coarctation.
A. Vue angiographique de profil d'une coarctation native isthmique très serrée. B. Vue angiographique en oblique antérieur droit de la coarctation. Les collatérales, en particulier par les artères mammaires internes, sont très développées. C. Positionnement d'un stent serti manuellement sur un double ballonnet. D. Déploiement du stent par inflation du ballon interne. E. Déploiement complet du stent par inflation du ballon externe. F. Aspect angiographique final.

L'indication du traitement de la (re)coarctation du grand enfant et de l'adulte est retenue sur l'aspect de prolongement diastolique sur le flux doppler dans l'isthme aortique, la présence d'une hypertension artérielle et d'un gradient de pression entre les membres supérieurs et inférieurs (> 20 mmHg au cathétérisme) [234]. Des collatérales aorto-aortiques peuvent minimiser ce gradient. La procédure s'effectue

sous anesthésie générale et voie artérielle fémorale de gros diamètre. Une surveillance attentive de l'absence de complication sur la voie d'abord est nécessaire après l'intervention.

Sténose des artères pulmonaires

Le traitement d'une sténose artérielle pulmonaire est indiqué en cas de :

- dysfonction ventriculaire droite et/ou pression dans le ventricule droit supérieure aux deux tiers de la pression systémique si l'atteinte est bilatérale ;
- hypoperfusion franche (< 30 % en scintigraphie ou IRM de perfusion) en cas de sténose unilatérale.

Le traitement percutané des sténoses des artères pulmonaires est effectué par voie d'abord veineuse. Une angioplastie par dilatation au ballon seul est réalisée au préalable, elle est parfois suffisante. En cas de phénomène de resténose lié au caractère « élastique » du vaisseau, un stent est implanté [238]. L'implantation d'un stent chez les enfants jeunes est évitée dans la mesure du possible car de multiples dilatations ultérieures seraient nécessaires pour accompagner la croissance.

Conclusion

Le cathétérisme des cardiopathies congénitales se caractérise par la variété des interventions proposées. Il est désormais surtout interventionnel. Il permet l'occlusion ou l'ouverture de shunts intracardiaques, la dilatation ou le remplacement valvulaire, la dilatation et l'implantation de stents dans les vaisseaux. Le développement de nouvelles techniques permettra de continuer à étendre les indications dans les prochaines années.

Traitement de l'insuffisance cardiaque des cardiopathies congénitales de l'adulte

Magalie Ladouceur

État des lieux

Aucune des chirurgies des cardiopathies congénitales ne peut être considérée comme curative. La combinaison des anomalies de structures présentes à la naissance avec des modifications anatomiques et fonctionnelles résultant de la chirurgie cardiaque dans l'enfance peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque à l'âge adulte. En conséquence, on assiste à une augmentation croissante de l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les adultes avec une cardiopathie congénitale. Cette évolution est liée notamment au vieillissement de la population. L'insuffisance cardiaque est une complication sévère dans l'histoire du patient adulte avec une cardiopathie congénitale. Elle est la première cause de décès dans cette population [242] et le risque de décès est multiplié par 3 chez ces patients après une insuffisance cardiaque aiguë [243].

Le traitement de l'insuffisance cardiaque du patient adulte avec une cardiopathie congénitale est extrapolé des recommandations de l'insuffisance cardiaque acquise [244]. Aucun essai thérapeutique sur l'insuffisance cardiaque n'a pu être validé dans ce groupe de patients rare et très hétérogène. Les recommandations européennes [244] suggèrent que les traitements standards de l'insuffisance cardiaque des cardiopathies acquises peuvent être utilisés dans l'insuffisance cardiaque de l'adulte avec une cardiopathie congénitale, malgré les preuves manquantes dans cette population.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque de l'adulte avec cardiopathie congénitale est présentée par le tableau 10.13.

Tableau 10.13

Physiopathologies de l'insuffisance cardiaque dans la cardiopathie congénitale du patient adulte.

Dysfonction systolique du ventricule systémique de morphologie ventriculaire gauche	– Surcharge en pression (sténose sous-aortique, supra valvulaire ou valvulaire aortique, coarctation de l'aorte) – Surcharge volémique (régurgitation valvulaire aortique, communication interventriculaire, persistance du canal artériel, ou régurgitation mitrale) – Lésion myocardique (défaut de protection myocardique pendant la CEC à l'âge pédiatrique, ventriculotomie) – Anomalie constitutionnelle de l'architecture myocardique (non-compaction du ventricule gauche). – Altération de la forme du ventricule sous-pulmonaire interférant avec le remplissage diastolique du ventricule systémique (régurgitation pulmonaire sévère dans la tétralogie de Fallot opérée, hypertension artérielle pulmonaire) : anomalie de l'interdépendance ventricule droit – ventricule gauche
Dysfonction systolique du ventricule sous-pulmonaire de morphologie ventriculaire droite	– Surcharge volémique (régurgitation pulmonaire sévère dans la tétralogie de Fallot, communication interatriale large) – Surcharge en pression (obstruction grave de la voie ventricule droit – artère pulmonaire)
Dysfonction systolique du ventricule systémique de morphologie ventriculaire droite	– Surcharge en pression : double discordance, transposition des gros vaisseaux palliée par un *switch* atrial (intervention de Mustard ou Senning) – Lésion myocardique par ischémie fonctionnelle (artère coronaire droite unique)
Dysfonction systolique du ventricule unique systémique	– Diminution de la précharge ventriculaire après avoir été initialement surchargée en volume (circulation de Fontan). – Lésion myocardique (protection myocardique limitée pendant la CEC, ventriculotomie) – Architecture myocardique anormale
Dysfonction systolique du ventricule systémique et/ou sous-pulmonaire des cardiopathies congénitales cyanogènes avec ou sans hypertension pulmonaire	– Lésion myocardique par hypoxie chronique (communication interventriculaire avec sténose pulmonaire) – Surcharge en pression (syndrome d'Eisenmenger)
Cardiopathie ischémique acquise et dysfonction ventriculaire	– Facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme) – Anomalies congénitales coronaires (origine et/ou trajet anormal, compression extrinsèque par une artère pulmonaire dilatée, plicature coronaire après réimplantation)
Dysfonction systolique du ventricule systémique due aux arythmies	

CEC : circulation extracorporelle.

Comorbidités

Certaines cardiopathies congénitales sont plus souvent associées à des complications systémiques. Les atteintes hépatiques sont fréquentes dans les cardiopathies congénitales avec défaillance du ventricule

sous-pulmonaire. Une augmentation chronique d'une pression veineuse systémique peut conduire à une hépatopathie, voire à une cirrhose. Cette atteinte peut être aussi associée à une défaillance de la circulation de Fontan, qui pallie les cardiopathies à « ventricule unique ». Une transplantation hépatique combinée peut être nécessaire lorsqu'un patient associe une défaillance ventriculaire avec une cirrhose. De même, une entéropathie exsudative peut compliquer un « *failing* Fontan », favorisée par l'élévation chronique des pressions veineuses centrales. Les diurétiques et la fenestration entre le retour veineux systémique et l'oreillette veineuse pulmonaire, permettant un shunt droit – gauche, pourraient réduire la survenue de cette complication. Les corticoïdes oraux (budésonide) peuvent également améliorer les symptômes et stabiliser les taux sériques d'albumine ; cependant, leur effet à long terme reste incertain. La bronchite plastique est une complication du « *failing* Fontan » par le même mécanisme physiopathologique.

Bien qu'aucun essai spécifique sur le remplacement du fer n'existe chez les patients avec une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque, un effet bénéfique similaire à celui de l'insuffisance cardiaque sur cardiopathie acquise peut être attendu. La carence en fer n'est pas rare chez les patients avec une cardiopathie congénitale et une supplémentation peut améliorer la capacité fonctionnelle.

Environ 30 à 50 % des patients adultes avec une cardiopathie congénitale ont une altération significative de la fonction rénale. Le risque d'atteinte rénale chronique est plus élevé dans les cas de cyanose. Un contrôle strict de la pression artérielle et une réduction de la protéinurie sont nécessaires. Enfin, certains troubles hématologiques peuvent survenir, principalement chez les patients avec une cardiopathie congénitale cyanogène. Ces patients ont une polyglobulie réactionnelle, augmentant la viscosité sanguine et diminuant le débit cardiaque. Cette physiopathologie favorise les complications thromboemboliques. Elle est associée à une diminution et une dysfonction des plaquettes, augmentant aussi le risque hémorragique. La polyglobulie est également associée à une hyperuricémie induisant des crises de goutte et accélérant la détérioration fonctionnelle rénale.

L'approche diagnostique de l'insuffisance cardiaque dans la cardiopathie congénitale de l'adulte est résumée sur la figure 10.85.

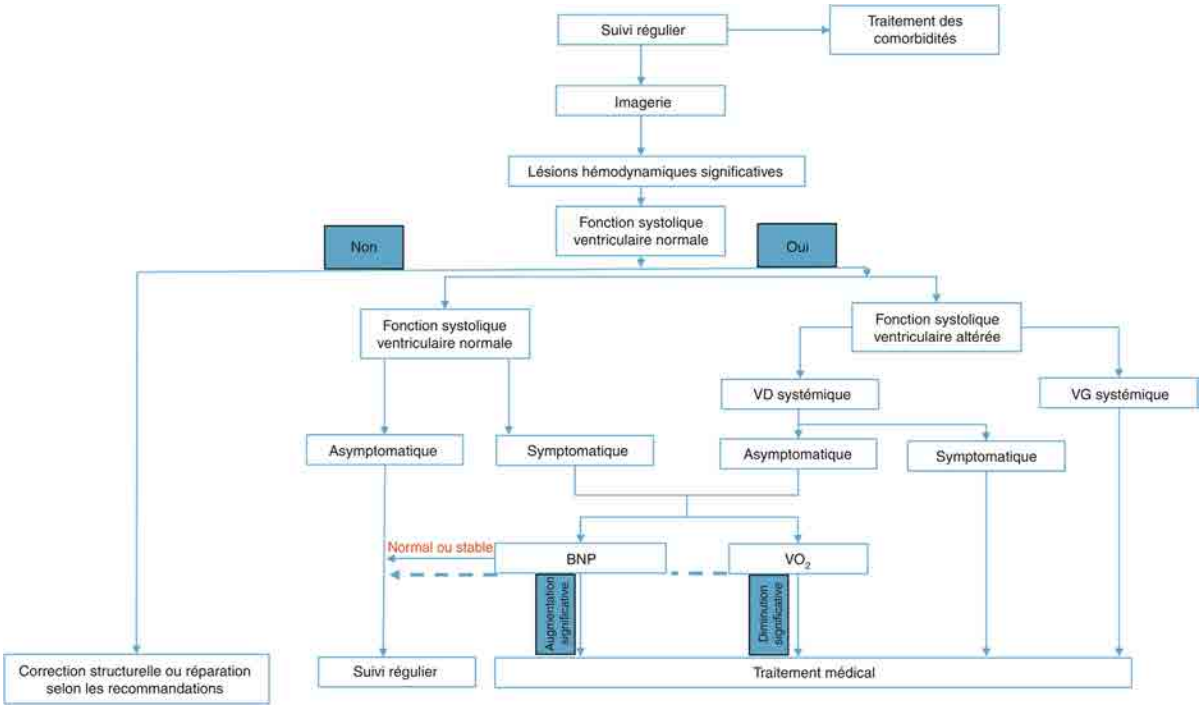


FIG. 10.85 Algorithme diagnostique et thérapeutique de l'insuffisance cardiaque dans la cardiopathie congénitale.
Une augmentation significative du BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) signifie un doublement des concentrations dans les 6 mois. Une diminution significative de la VO_2max (consommation d'oxygène maximale) signifie une diminution de plus de 25 % de sa valeur sur une surveillance sériée. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. D'après [250].

Traitement médical (fig. 10.85 et tableau 10.14)

Défaillance du ventricule gauche systémique

Il n'y a pas d'essai thérapeutique avec des critères rigoureux chez l'adulte présentant une cardiopathie congénitale. Les recommandations ESC actuelles suggèrent que les diurétiques, les antagonistes du système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA), les bêtabloquants et les antagonistes de l'aldostérone peuvent être utilisés dans la cardiopathie congénitale, principalement lorsque l'activité neurohormonale et l'activité cardiaque autonome sont accrues [244].

Tableau 10.14

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque selon la dysfonction myocardique et le mécanisme physiopathologique, en dehors de lésions structurelles accessibles à une intervention.

Insuffisance cardiaque (IC) systolique		
Ventricule systémique de morphologie gauche (FE < 40 %)	Asymptomatique ou symptomatique	Bloqueurs du SRAA Bêtabloquants Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes Diurétiques Digoxine
Ventricule systémique de morphologie droite (FE < 40 %)	Asymptomatique	Aucun traitement
	Symptomatique	Bloqueurs du SRAA Bêtabloquants Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes Diurétiques Digoxine
Ventricule sous pulmonaire (morphologie droite ou gauche)	Asymptomatique	Aucun traitement
	Symptomatique	Diurétiques Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes Vasodilatateurs pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire)
Ventricule unique		
Circulation de Fontan, ventricule de morphologie gauche (FE < 40 %)	Asymptomatique	Bloqueurs du SRAA Bêtabloquants Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes Digoxine
Circulation de Fontan, ventricule de morphologie droite (FE < 40 %)	Asymptomatique	Aucun traitement
Circulation de Fontan, ventricule de morphologie gauche ou droite (FE < 40 %)	Symptomatique	Bloqueurs du SRAA Bêtabloquants Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes Diurétiques Digoxine
« *Failing* Fontan » à fonction ventriculaire conservée	Symptomatique	Diurétiques (avec prudence) Vasodilatateurs pulmonaires Traitement des complications systémiques (entéropathie, etc.)
Shunt droit – gauche persistant	Asymptomatique	Aucun traitement
	Symptomatique	Diurétiques et agent réduisant la post-charge
IC à fraction d'éjection conservée		
	Asymptomatique	Aucun traitement

	Symptomatique	Diurétiques Bêtabloquants Inhibiteur calcique bradycardisant

FE : fraction d'éjection ; SRAA : système rénine – angiotensine – aldostérone.

Défaillance systolique du ventricule droit systémique

Cette défaillance est graduelle. L'extrapolation des recommandations de l'ESC pour ce groupe de cardiopathies congénitales est plus difficile [244]. Le *cut-off* de défaillance du ventricule droit systémique pour lequel un traitement médical d'insuffisance cardiaque doit être instauré n'existe pas. Chez la plupart des adultes avec un ventricule droit systémique, la fonction systolique est anormale avec une fraction d'éjection et une performance à l'effort diminuées. Pour un patient asymptomatique sans signe d'insuffisance cardiaque, il est difficile de savoir si et quand initier un traitement. Les patients ayant une fonction ventriculaire droite systémique stable n'ont pas toujours un système neurohormonal activé. Par conséquent, le blocage du SRAA n'aboutit pas à de meilleurs résultats cliniques, bien que d'autres paramètres puissent être considérés (performance à l'effort, sévérité de la fuite tricuspide) [245]. De plus, il faut utiliser avec prudence les traitements veinodilatateurs qui réduisent la précharge des patients avec un *switch* atrial (Mustard ou Senning), le remplissage ventriculaire étant limité par une réduction du passage atrial. Les bêtabloquants pourraient améliorer la capacité fonctionnelle et certains paramètres secondaires tels que le degré de la régurgitation de l'insuffisance tricuspide et le remodelage du ventricule droit, mais aussi avoir un effet protecteur sur la survenue de troubles du rythme ventriculaire [246]. Cependant, les patients avec un *switch* atrial ou avec une double discordance sont tous sensibles aux troubles de conduction.

Défaillance systolique du ventricule droit sous-pulmonaire

Deux essais négatifs ont testé l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des ARA2 dans la tétralogie de Fallot [247, 248]. En dehors de ces essais, les effets bénéfiques du blocage du SRAA ou des bêtabloquants n'ont jamais été étudiés. Le manque de données sur le ventricule droit sous-pulmonaire implique peu de recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension pulmonaire. Aucun traitement médical n'est indiqué chez les patients asymptomatiques. Les diurétiques sont principalement le traitement d'un patient symptomatique. Les thiazidiques peuvent être ajoutés dans les cas d'œdèmes plus résistants et agissent en synergie avec les diurétiques de l'anse. Les vasodilatateurs pulmonaires doivent être indiqués en cas de défaillance droite sur hypertension artérielle pulmonaire : antagoniste des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiestérase ou prostacyclines.

Défaillance du ventricule unique

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase ou les antagonistes des récepteurs de l'endothéline peuvent améliorer la fonction ventriculaire chez un patient Fontan, lorsque l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire altère le remplissage ventriculaire. Chez les patients traités par le sildénafil, les résistances vasculaires pulmonaires diminuent, la performance physique augmente et les performances myocardiques s'améliorent [249]. L'effet du bosentan chez le patient Fontan est moins certain. La dysfonction myocardique primaire dans le Fontan nécessite un traitement standard de l'insuffisance cardiaque pour diminuer les symptômes quelle que soit la morphologie ventriculaire. Cependant, chez un patient asymptomatique avec un ventricule droit systémique altéré, l'effet du traitement médical n'est pas clair. Les diurétiques de l'anse sont fréquemment utilisés en cas de signes congestifs, mais une dose trop élevée peut réduire la précharge et conduire à un syndrome cardio-rénal. La spironolactone semble avoir un impact sur l'entéropathie exsudative et la fonction endothéliale. L'indication des bloqueurs du SRAA dans cette situation est incertaine. L'optimisation hémodynamique et la vasodilatation pulmonaire agressive pourraient améliorer l'évolution clinique.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Il n'y a à ce jour aucun traitement qui réduit la morbidité et la mortalité chez les patients ayant une fraction d'éjection préservée. Les diurétiques sont utilisés pour diminuer les symptômes congestifs et les bêtabloquants peuvent aider en prolongeant le remplissage ventriculaire. Aucune étude n'a évalué les effets de l'ivabradine dans la cardiopathie congénitale de l'adulte. Cependant, en cas de résistance au traitement,

elle peut être prescrite avec des indications similaires à celles recommandées dans l'insuffisance cardiaque acquise. Il en va de même pour l'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide.

Insuffisance cardiaque aiguë

Il n'y a pas d'essais scientifiques pour guider les cliniciens sur la prise en charge spécifique des patients avec une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque aiguë. Néanmoins, la plupart des recommandations de l'ESC relatives à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë [244] peuvent être appliquées dans ce contexte, en tenant compte d'une plus grande complexité et de diverses comorbidités au cas par cas (ex : cyanose sur shunt droit – gauche). Enfin, si le traitement médical maximal ne parvient pas à stabiliser l'hémodynamique, l'assistance mécanique doit être considérée comme une thérapie « de bridge » à la transplantation.

Réadaptation cardiorespiratoire et physique

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les résultats cliniques de la réadaptation chez les patients adultes avec une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque. Cependant, l'entraînement physique semble améliorer les paramètres liés à l'exercice et à l'hémodynamique en toute sécurité dans les cardiopathies congénitales complexes. Un document de travail récent recommande la prescription d'exercices individualisés et inclut également des conseils pour les patients avec une cardiopathie congénitale en insuffisance cardiaque [250].

Dispositif thérapeutique

Indications du défibrillateur automatique implantable

L'incidence de la mort subite d'origine cardiaque dans la population de cardiopathie congénitale est faible (< 0,1 % par an) et 5 à 10 fois plus faible que dans la population de l'essai MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*). Cependant, la mort subite représente 20 % des décès dans la population adulte avec une cardiopathie congénitale, cette cause étant fortement intriquée avec l'insuffisance cardiaque dans cette catégorie. Chez les patients ayant une cardiopathie congénitale, un consensus existe sur le défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention secondaire de mort subite, mais la sélection des candidats au DAI prophylactique reste encore difficile. En général, le DAI en prévention primaire est indiqué chez les patients répondant aux mêmes critères que ceux des cardiomyopathies ischémiques ou non ischémiques, c'est-à-dire la présence d'une physiologie biventriculaire avec une fraction d'éjection du ventricule systémique inférieure à 35 % et une NYHA de classe II ou III [251].

Indications à la resynchronisation cardiaque

La plupart des études disponibles sont rétrospectives et le temps de suivi dans tous les essais est limité à quelques mois ; par conséquent, l'impact de la resynchronisation sur la morbidité et la mortalité à long terme n'est pas connu. Malgré ces limites, les observations suivantes ont été faites :

- la majorité des cardiopathies congénitales incluses (58 %) sont en classe II de la NYHA ;
- la présence d'un ventricule gauche systémique prédit une meilleure réponse à la resynchronisation qu'un ventricule droit systémique ;
- une meilleure réponse à la resynchronisation a été observée chez des patients avec un ventricule gauche systémique qui ont eu un *upgrading* d'une stimulation ventriculaire droite classique en stimulateur biventriculaire ;
- la proportion de non-répondeurs à la resynchronisation est d'environ 10-14 %, soit plus faible que chez les patients avec une cardiomyopathie ischémique ou dilatée ;
- les patients avec une morphologie ventriculaire unique peuvent bénéficier d'une resynchronisation en utilisant des sites de stimulation optimisés en épicardique ;
- il faut privilégier une stimulation biventriculaire chez un patient avec un ventricule droit systémique qui justifie d'un *pacing* ventriculaire pour limiter la défaillance du ventricule droit.

Transplantation cardiaque et dispositifs d'assistance

Selon le registre 2014 de la Société internationale de transplantation cardiaque (ISHLT), les cardiopathies congénitales représentent environ 10 % des indications de transplantation cardiaque chez les patients âgés de 18 à 30 ans. Bien que les résultats à court terme soient plus mauvais dans la cardiopathie congénitale que chez les patients sans cardiopathie congénitale (20-30 % de mortalité à 30 jours chez les patients atteints de cardiopathie congénitale), la survie à long terme est améliorée et la survie à 10 ans est similaire à celle des patients avec une maladie cardiaque acquise. Les résultats après transplantation cardiaque d'une cardiopathie congénitale peuvent varier selon les cardiopathies congénitales et être influencés par l'expertise du centre. Le moment de l'évaluation de la transplantation cardiaque reste difficile, car une prédiction précise du pronostic est limitée. Il n'y a pas de variable pronostique unique pour discriminer le besoin ou le timing d'une transplantation cardiaque. Les tests d'effort cardio-pulmonaire en série et d'autres variables pronostiques telles que les hospitalisations, les arythmies cliniquement significatives, l'insuffisance cardiaque symptomatique, l'entéropathie exsudative et la bronchite plastique peuvent aider à identifier les patients qui doivent ou vont être évalués pour la transplantation cardiaque. Une évaluation minutieuse avant la greffe doit être effectuée, comprenant la mesure des résistances vasculaires pulmonaires, la présence de maladies systémiques et d'infections chroniques, l'évaluation psychosociale, la perméabilité des veines et des artères principales, l'immunisation du patient et le risque chirurgical (sternotomies multiples, anatomie des grands vaisseaux).

Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) peuvent être utilisés comme traitement de destination ou *bridge* vers la transplantation cardiaque chez les patients avec une cardiopathie congénitale. Cependant, ces patients sont moins susceptibles d'avoir un DAV comme *bridge* vers la transplantation cardiaque, du fait d'un temps d'attente plus long sur liste. Plusieurs cas ont été rapportés sur l'utilisation de DAV gauche dans les ventricules droits systémiques défaillants. Cependant, les taux de complications restent relativement élevés et sont liés à la complexité anatomique et aux morbidités associées. Dans les cas de « *failing* Fontan » liés à une altération de la fonction systolique du ventricule unique, les DAV peuvent être applicables. Dans la défaillance du ventricule sous-pulmonaire (ex : Fallot), un dispositif d'assistance ventriculaire droite peut être aussi utilisé.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque du patient adulte avec une cardiopathie congénitale est une complication de plus en plus fréquente. Aucun grand essai clinique randomisé n'est disponible pour écrire des recommandations avec un niveau de preuve fort. Cependant, les stratégies thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque efficaces dans les cardiopathies acquises sont fréquemment appliquées aux patients avec une cardiopathie congénitale. Il est clair que davantage de recherches sont nécessaires pour atteindre un certain niveau de médecine factuelle dans cette complication.

Assistance et transplantation en cardiologie pédiatrique et congénitale adulte

Angèle Boet, Karine Nubret, Pierre Bourgoin

L'assistance circulatoire et la transplantation cardiaque sont les ultimes recours lors de la survenue d'une défaillance cardiaque terminale réfractaire au traitement conventionnel [252, 253]. L'objectif est de décrire les particularités liées à la population pédiatrique et aux adultes atteints de cardiopathie congénitale.

Le développement de l'assistance circulatoire s'est fait dans la continuité de l'élaboration des techniques de circulation extracorporelle (CEC). Elle peut être de courte durée (oxygénation par membrane extracorporelle, ECMO) ou de longue durée (assistance mono ou biventriculaire), type Berlin Heart Excor™ (Berlin Heart GmbH, Berlin). L'assistance circulatoire de courte ou de longue durée peut être utilisée en attente de transplantation.

La transplantation cardiaque pédiatrique et des adultes atteintes de cardiopathie congénitale représentent respectivement 5 et 3,3 % des transplantations cardiaques. Les principales indications chez l'enfant sont les myocardiopathies (60 %), les cardiopathies congénitales (35 %) et les retransplantations cardiaques (5 %).

Chez l'adulte ayant une cardiopathie congénitale, la principale indication de transplantation cardiaque est aujourd'hui la défaillance d'une palliation chirurgicale des cœurs univentriculaires.

Assistance circulatoire de courte durée chez l'enfant : ECMO

La rapidité de mise en œuvre fait de l'ECMO la technique de support hémodynamique extracorporel de 1re ligne chez le nouveau-né et l'enfant. La technique repose sur la mise en place d'une canule veineuse alimentant une pompe non occlusive (dont le débit dépend de la précharge, du nombre de tours/min et de la postcharge) et d'une canulation artérielle, presque toujours systémique (aortique), assurant la suppléance totale ou partielle du débit cardiaque. Après la pompe, une membrane permet l'oxygénation et la ventilation (épuration du CO_2). Il faut toujours garder à l'esprit que l'ECMO joue un double rôle : assurer la suppléance cardiaque et respiratoire ***et*** assurer la récupération de l'organe atteint, en autorisant à la fois une baisse des pressions intracardiaques pour favoriser la récupération myocardique et/ou un régime de ventilation mécanique protecteur afin de diminuer le stress pulmonaire. Les grandes lignes de prise en charge sont la gestion de l'anticoagulation, la ventilation et la sédation. Compte tenu des complications fréquentes de ce type d'assistance, des efforts doivent être faits pour optimiser la qualité du traitement conventionnel et réserver l'usage de l'ECMO aux patients les plus graves.

Indications

Dans le registre international de l'ELSO (*Extracorporeal Life Support Organisation*), le cardiologue sera le plus souvent confronté à l'ECMO veino-artérielle à l'occasion d'une défaillance cardiaque néonatale ou pédiatrique dans la période périopératoire de chirurgie des cardiopathies congénitales (74 %), lors de la découverte ou dans le suivi d'une cardiomyopathie (4,4 %), d'une myocardite (2,6 %), ou lors de la réanimation d'un arrêt cardiaque (2,5 %) [254]. Le support par ECMO est retenu quand :

- le patient s'aggrave malgré un traitement médical bien conduit (collapsus, progression d'une acidose, hyperlactacidémie, oligurie, encéphalopathie, etc.) ;
- il n'existe pas d'alternative chirurgicale ou interventionnelle pouvant améliorer le patient dans un délai bref ;
- il n'existe pas de contre-indication à l'ECMO (prématurité < 36 SA ou poids < 2 kg, syndrome polymalformatif, hémorragie cérébrale ou syndrome hémorragique non contrôlé).

ECMO post-cardiotomie

L'incidence du recours à l'ECMO en période postopératoire est de 0,6 à 6,8 %, selon le type de cardiopathie, l'âge au moment de la chirurgie et l'état clinique préopératoire [255, 256]. La canulation est le plus souvent centrale (oreillette droite – aorte ascendante, le sternum n'est pas refermé). L'insuffisance cardiaque post-CEC doit absolument faire rechercher une lésion résiduelle corrigeable par chirurgie ou cathétérisme interventionnel et, si possible, dès la période postopératoire immédiate [256]. Un second principe est que le pronostic est meilleur si l'ECMO est instituée au bloc opératoire après un délai d'assistance en CEC ne permettant pas de recouvrir une fonction cardiaque satisfaisante plutôt qu'après une période prolongée de choc. Les résultats dans cette catégorie de patients sont bons si la récupération survient dans les 48 à 72 heures postopératoires et le taux de survie à la sortie de l'hôpital est de l'ordre de 50 %.

Choc cardiogénique

La question de l'indication de l'ECMO se pose souvent lors de l'admission d'un patient en défaillance cardiaque aiguë. La canulation est en règle périphérique, soit au niveau cervical (une canule veineuse dans l'abouchement de l'OD *via* la jugulaire interne droite et la canule artérielle dans la carotide droite), soit au niveau fémoral, au-delà de 30 kg. Pour favoriser la récupération et éviter des complications thrombotiques intracardiaques, il faut être vigilant à la qualité de la décharge ventriculaire gauche et savoir proposer soit une canule de décharge mise en place par le chirurgien, soit une atrioseptostomie percutanée, notamment pour les myocardites fulminantes qui peuvent continuer à s'aggraver sous ECMO. En l'absence de possibilité de sevrage après 7 à 15 jours, il faut discuter d'un autre type d'assistance (*cf. infra*).

Conditions cardiaques particulières

Les physiologies de type ventricule unique sont fréquemment assistées en période néonatale (exemple de la chirurgie de Norwood), tandis que dans les stades plus tardifs de palliation, l'ECMO est plus rarement proposée et de moins bon pronostic.

Arrêt cardiaque

Il s'agit d'un évènement fréquent au décours d'une chirurgie cardiaque pédiatrique. Le pronostic de l'arrêt intrahospitalier récupéré sous ECMO est plutôt meilleur que dans d'autres populations avec une survie de l'ordre de 50 %.

Assistance de longue durée pédiatrique : Berlin Heart™

Actuellement, chez l'enfant, l'assistance circulatoire n'est envisagée que transitoirement en attente de récupération ou de transplantation cardiaque. Il est classiquement recommandé de passer sur un système de longue durée pulsatile lorsque l'assistance se prolonge et ce dès le 7^{e} jour dans certaines équipes.

Le Berlin Heart Excor™ est un système uni ou biventriculaire d'assistance pulsatile pneumatique avec des volumes de ventricules allant de 10 à 80 mL et des diamètres de canules débutants de 6 à 16 mm, permettant ainsi d'assister des enfants à terme dès la naissance. Le débit pulsé, plus physiologique, diminue le syndrome d'augmentation de perméabilité capillaire. Il est également diminué du fait d'un contact sang/surfaces synthétiques moindre. De plus, il s'agit d'une assistance compatible avec une réhabilitation précoce du patient (extubation, marche, alimentation, etc.). À l'instar de l'ECMO, les contre-indications sont l'absence de projet de sevrage ou de transplantation.

Miera recommande un volume de pompe compris entre 30 et 50 mL/m^2 (fig. 10.86) [257]. La limite inférieure de poids est ainsi théoriquement de l'ordre de 3 kg ; en pratique, elle est fixée à 5 kg par certaines équipes.

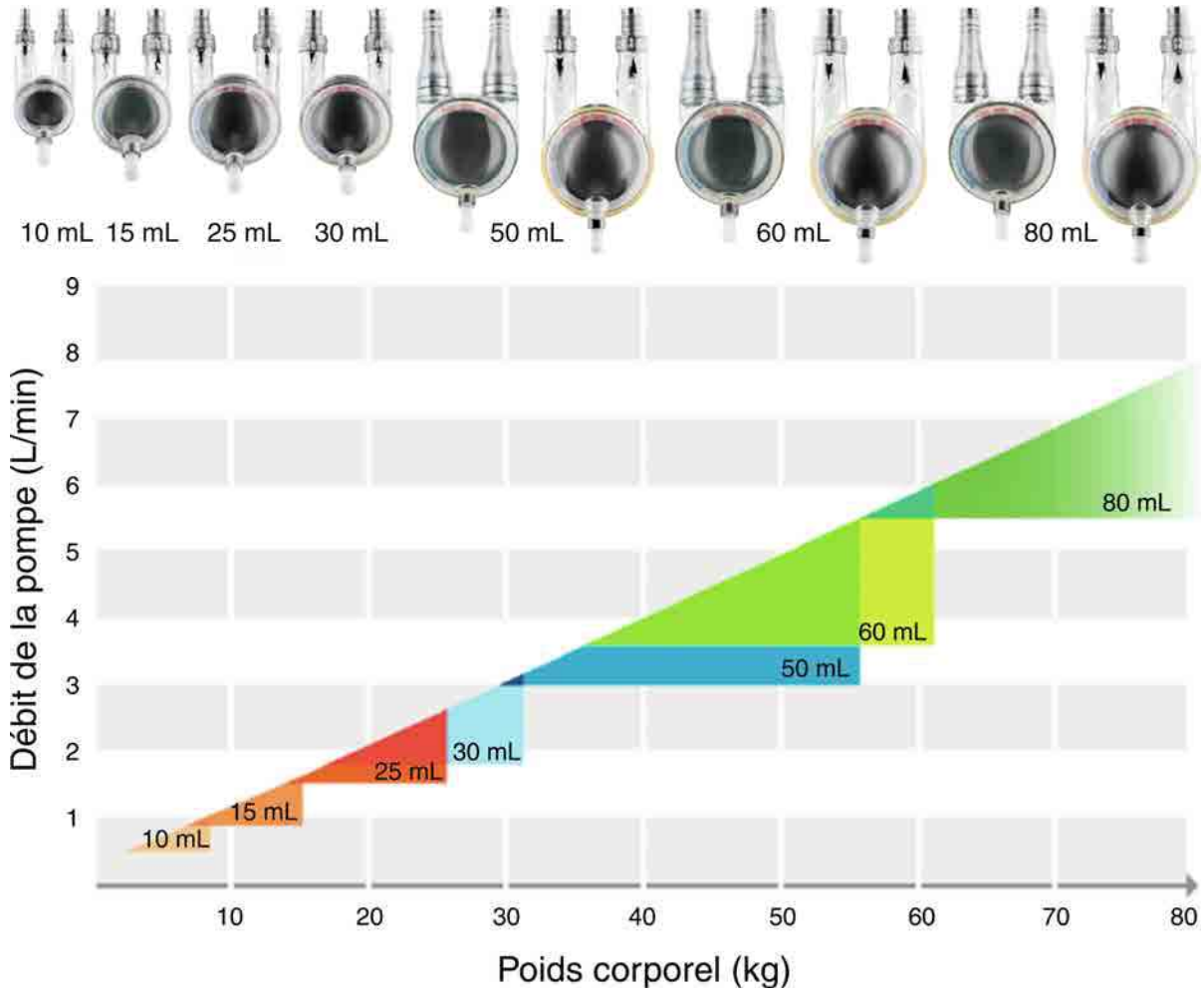


FIG. 10.86 **Taille des ventricules et répartition en fonction du poids.** Source : Berlin Heart.

L'implantation d'un Berlin Heart™ s'effectue par sternotomie médiane, sous CEC. Une canule apicale est suturée à la pointe du ventricule gauche et une canule artérielle sur la racine aortique. Les canules sont tunnellisées sous la peau puis raccordée au Berlin Heart™. Le plus souvent, les équipes n'ont recours qu'à une assistance gauche. En cas d'implantation d'un Berlin Heart™ droit pour assistance biventriculaire, une canule atriale de drainage est suturée sur l'atrium droit, une canule artérielle sur le tronc de l'artère pulmonaire.

Soins postopératoires

Le traitement antithrombotique après implantation d'un Berlin Heart™ comprend l'association d'antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) et d'anticoagulants (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire). Pour les enfants de plus d'un an, un traitement par antivitamines K peut être instauré en l'absence de contre-indication. Le suivi de la qualité de remplissage et de vidange du ou des ventricule(s) est initialement très rapproché, de même que la surveillance de l'apparition de dépôts de fibrine pouvant être à l'origine d'emboles. L'autre enjeu des soins postopératoires est celui de la prévention des infections qui passe par l'application de protocoles de soins locaux rigoureux.

Résultats

Le taux de survie varie de 69 à 90 % selon les séries avec un pronostic plus sombre chez les nourrissons, notamment de moins de 10 kg [257, 258], avec des complications hémorragiques puis thromboemboliques fréquentes, et des taux d'accident vasculaire cérébral de 24 à 29 % [259]. Les autres complications sont les infections au pourtour des canules (67 %), les pneumonies en période postopératoire (23 %). Le taux de

survie des patients pédiatriques transplantés cardiaques ayant bénéficié d'un Berlin Heart Excor™ est de 52,1 % à 20 ans.

Transplantation cardiaque

État des lieux

Vingt à 25 transplantations cardiaques pédiatriques sont réalisées en France chaque année. En 2016, les inscrits de moins de 18 ans sur la liste représentaient 4 % des malades en attente de greffe cardiaque dans notre pays (37 sur 951). La myocardiopathie dilatée est la plus fréquente des indications identifiées (50 %) devant les cardiopathies hypertrophiques et restrictives (19 %), puis les cardiopathies congénitales (15 %). Le succès des techniques chirurgicales de réparation ou de palliation des cardiopathies congénitales permet aux enfants d'atteindre l'âge adulte. Le dernier rapport du registre de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) indique que les adultes atteints de cardiopathies congénitales représentent 3,3 % des transplantations cardiaques adultes. Enfin, la retransplantation représente 5 % des indications de transplantation de ce registre. Du fait du faible volume d'actes réalisés, du haut niveau d'expertise et d'expérience requis pour la qualité des résultats, seuls six centres ont l'autorisation d'effectuer des transplantations cardiaques pédiatriques (fig. 10.87).

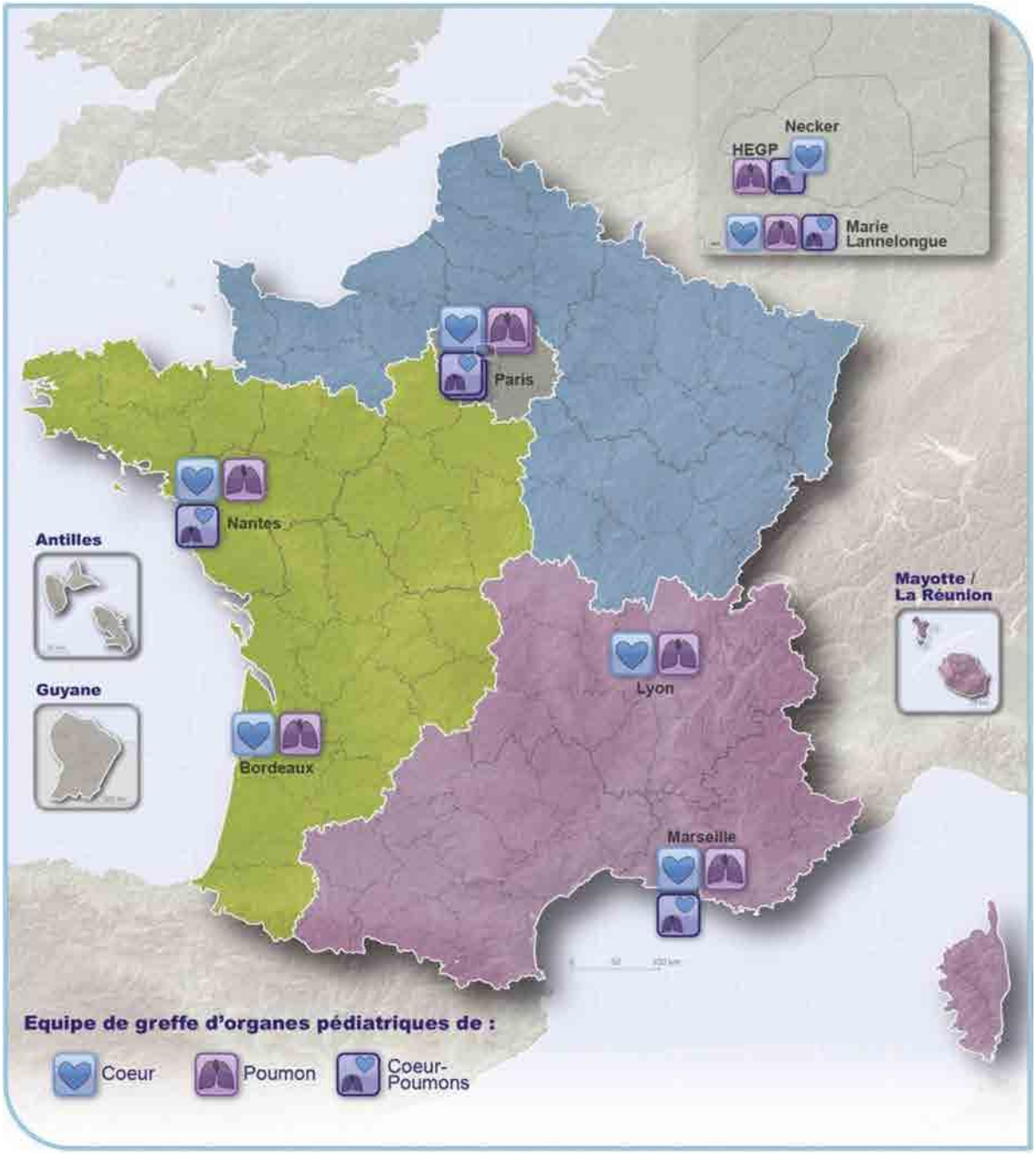


FIG. 10.87 **Répartition territoriale des équipes pédiatriques de transplantation thoracique en France au 1er janvier 2018.** Hascouet S et al. Assistance circulatoire et transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant. Presse Med 2018 ; 47(7–8) : 611–9.

Indications

La transplantation cardiaque a été utilisée comme traitement de l'insuffisance cardiaque évoluée chez des enfants depuis plus de quatre décennies et les indications reconnues sont les suivantes [260] :

- la nécessité de maintenir un traitement par inotropes positifs par voie veineuse ou d'une assistance circulatoire ;

- les cardiopathies congénitales complexes non accessibles à une réparation ou une palliation chirurgicale ou pour lesquelles la procédure chirurgicale présente un risque de mortalité supérieure à la procédure de transplantation cardiaque ;
- la détérioration progressive de la fonction ventriculaire ou du statut fonctionnel malgré un traitement médical optimal ;
- les arythmies malignes ne répondant pas à un traitement antiarythmique optimal ou aux procédures d'ablation ;
- une hypertension artérielle pulmonaire d'aggravation progressive risquant de contre-indiquer à terme une transplantation cardiaque ;
- un retard staturo-pondéral secondaire à l'insuffisance cardiaque malgré un traitement médical optimal ;
- une qualité de vie inacceptable.

Attribution des greffons

Depuis le 2 janvier 2018, le nouveau système d'attribution des greffons cardiaques mis en place par l'Agence de la biomédecine consiste à [261] :

- proposer les greffons aux patients inscrits sur liste d'attente par ordre décroissant d'un score national d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC) ;
- permettre l'attribution en compatibilité sanguine pour les enfants et en compatibilité sanguine restreinte chez les adultes ;
- prendre en compte le temps de trajet entre les lieux de prélèvement et de greffe de façon à limiter la durée d'ischémie.

Le SNAGC est calculé chaque fois qu'un greffon cardiaque est proposé pour une transplantation et son calcul comporte quatre étapes. La première étape consiste à calculer l'index de risque cardiaque (ICAR) qui est fonction du risque de décès sur liste d'attente. La valeur de l'index de risque cardiaque est comprise entre 0 et 40. La fonction de risque prégreffe en liste d'attente prend en compte quatre paramètres :

- assistance mécanique de courte durée chez l'adulte ;
- peptides natriurétiques : BNP ou NT-proBNP ;
- débit de filtration glomérulaire ;
- bilirubine totale.

Une fois le calcul de l'ICAR effectué, sont prises en compte les exceptions à l'index de risque cardiaque afin de calculer le score cardiaque composite brut. Il y a trois niveaux de composante pédiatrique :

- la composante pédiatrique standard concernant les patients non urgents de moins de 18 ans. Le nombre de points accordés est alors de 776 et augmente avec la durée d'attente en liste pour un maximum de 825 points ;
- la composante expert pédiatrique comportant deux niveaux d'urgence :
  - niveau 1 de 1 102 à 1 151 points concernant les assistances circulatoires de longue durée compliquées, les ECMO compliquées et les contre-indications à la mise en place d'un Berlin Heart Excor™,
  - niveau 2 de 1 051 à 1 101 points concernant les patients sous inotrope par voie veineuse, les ECMO et les assistances circulatoires de longue durée non compliquées.

Les patients conservent la composante expert et les points qui leur sont associés lorsque l'âge dépasse 18 ans.

Au score cardiaque composite brut est appliqué un ensemble de filtres et de fonction d'appariement donneur – receveur. Le calcul final permet d'obtenir un SNAGC compris entre 0 et 1 151.

Survie

En France, la probabilité de survie du receveur pédiatrique après une greffe cardiaque réalisée entre 1993 et 2014 est de 77,8 % à 1 an, 65,5 % à 5 ans et 57,5 % à 10 ans. Elle dépend de l'âge du receveur au moment de la transplantation mais aussi de l'étiologie. On retrouve un taux de mortalité plus élevé chez les enfants de moins d'un an dans la 1re année mais une meilleure survie à long terme (fig. 10.88) [262]. La première cause de décès quelle que soit la période reste la défaillance du greffon (21 à 40 %) [263]. Les enfants âgés de moins d'un an présentent la meilleure survie avec une médiane à 22,3 ans, suivis par les enfants de 1 à 5 ans (18,4 ans) alors que les adolescents âgés de 11 à 17 ans n'ont une médiane de survie que de 13,1 ans. Une fois la 1re année post-transplantation passée, la médiane de survie tout âge confondu est supérieure à 15 ans [262]. Les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ont une survie à moyen terme significativement plus basse que ceux atteints d'une myocardiopathie dilatée. Les résultats des patients ayant eu une assistance circulatoire ou ventriculaire en attendant la transplantation cardiaque continuent d'être associés à une survie diminuée. En revanche, l'analyse des courbes de survie selon les époques montre une progression au cours du temps correspondant à une amélioration de la prise en charge de la période postopératoire et du traitement des rejets aigus.

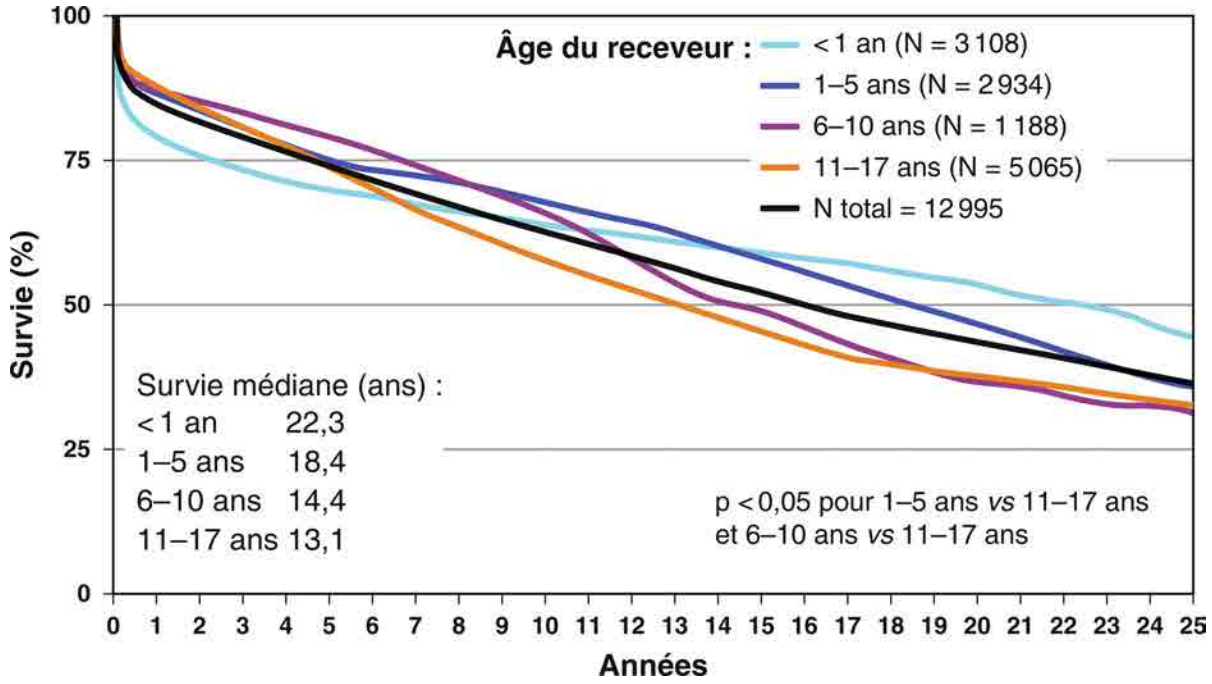


FIG. 10.88 Courbe de survie après transplantation cardiaque pédiatrique en fonction de l'âge au moment de la greffe. D'après [263].

Traitement des troubles du rythme de l'enfant et de l'adulte avec cardiopathies congénitales

Alice Maltret, Mathieu Le Bloa

Il existe trois périodes à risque de trouble du rythme chez les enfants avec une cardiopathie congénitale : la période périnatale jusqu'à un an de vie, la fin de la petite enfance/entrée dans l'adolescence, et enfin le postopératoire. En l'absence d'étude randomisée, le traitement des troubles du rythme de l'enfance, et notamment le choix de la molécule, repose essentiellement sur les consensus d'experts [264] et les habitudes locales.

Chez l'adulte, le vieillissement et l'évolution progressive des lésions résiduelles aboutissent à des complications tardives dont les arythmies sont les plus fréquentes (tableau 10.15) [265]. Leur valeur pronostique est très importante : première cause de mort subite, de morbimortalité et d'hospitalisation [266]. Elles nécessitent une prise en charge rapide et adaptée aux spécificités cardiaques (sévérité, cicatrices ou lésions chirurgicales, prédisposition aux arythmies) et générales de chaque patient (âge, activité, grossesse) avec une part croissante de l'ablation endocavitaire et de la défibrillation.

Tableau 10.15

Principales cardiopathies avec leurs complications rythmiques.

Cardiopathie	Anomalies rythmiques						
	Réentrées atriales	FA	WPW	TV/mort subite	Dysfonction sinusale	BAV spontané	BAV traumatique
CIA	++	+			+		(+)
CIV	+			+			+
Tétralogie de Fallot	++	+		++			+
Sténose aortique congénitale		+		++			+
Switchs atriaux (Mustard et Senning)	+++			++	+++		
Canaux atrioventriculaires	++					+	+
Dérivations cavopulmonaires	+++	+		+	+++		
Double discordance			++	+		++	+++
Anomalie d'Ebstein	++	+	+++	+			

BAV : bloc atrioventriculaire ; CIA : communication intertriale ; CIV : communication interventriculaire ; FA : fibrillation atriale ; TV : tachycardie ventriculaire ; WPW : syndrome de Wolff-Parkinson-White.

D'après [265].

Traitement des arythmies de l'enfant

Traitement des troubles du rythme paroxystiques

Avant l'âge de 1 an

Les troubles du rythme de la période périnatale sont principalement des tachycardies supraventriculaires. Il s'agit, par ordre décroissant de fréquence, de réentrée atrioventriculaire sur une voie accessoire, de macro-réentrée intra-atriale ou flutter atrial, de tachycardie atriale ectopique et de tachycardies hissiennes par foyer ectopique des voies de conduction. Les voies accessoires sont donc le principal substrat des troubles du rythme de la période néonatale et des premiers mois de vie. Il peut s'agir de faisceau de Kent typique mais aussi de voie accessoire atypique avec conduction rétrograde décrémentielle à l'origine de réentrée subintrante (tachycardie de Coumel ou *Permanent Jonctionnel Reciprocating Tachycardia* – PJRT).

Le diagnostic du trouble du rythme est parfois fait en anténatal. La prise en charge repose alors sur l'administration, à la mère, d'antiarythmiques passant la barrière placentaire afin de ralentir, voire réduire le trouble du rythme avant la naissance.

L'évolution des flutters néonataux sur cœur structurellement sain est dans la très grande majorité des cas excellente sans récidive après réduction. La prise en charge initiale dépend de la tolérance hémodynamique :

de la cardioversion à la réduction médicamenteuse par amiodarone. Le traitement au long cours ne semble pas nécessaire après réduction. Le traitement anticoagulant, contrairement à l'adulte, n'est pas utile.

Après un premier épisode de réentrée atrioventriculaire sur une voie accessoire dans la période périnatale ou les premiers mois de vie, le risque de récidive jusqu'à l'âge de 1 an est de 50 %. Le principe de la prise en charge est de prévenir les récidives par un traitement antiarythmique par voie orale pour une durée de 6 à 12 mois. Le choix de la molécule dépend beaucoup des habitudes locales. Les principaux antiarythmiques utilisés à cet âge sont présentés dans le tableau 10.16.

Tableau 10.16

Principaux antiarythmiques utilisables chez l'enfant.

DCI/Nom commercial	Présentation	Posologie orale	Remarques
Digitalique/ Digoxine®	Solution buvable 1 mL = 50 µg	10 à 15 µg/kg/j (nourrisson) 5 à 10 µg/kg/j (enfant)	Dose à adapter en cas d'insuffisance rénale et en cas d'association avec l'amiodarone Contre-indiqué en cas de préexcitation ventriculaire Surveillance ECG (cupule digitalique, bradycardie)
Amiodarone/ Cordarone®	1 cp = 200 mg	500 mg/m^2/j (dose d'attaque) 250 mg/m^2/j (dose d'entretien)	T3, T4, TSH avant de débuter le traitement Surveillance bilan thyroïdien à 1 mois puis tous les 3 mois Surveillance ECG (allongement du QT)
Propranolol, Syprol® (solution buvable)	1 cp = 40 mg 5 mL = 5 mg	3 à 5 mg/kg/j (en 3 à 4 prises)	Surveillance ECG (bradycardie, trouble conductif) Surveillance glycémique si nouveau-née non alimentée par voie orale
Acébutolol/ Sectral®	Solution buvable 40 mg/mL	10 mg/kg/j (en 2 prises)	Surveillance ECG (bradycardie, trouble conductif) Cardiosélectif, utilisable en cas d'asthme du nourrisson
Nadolol/Corgard®	1 cp = 80 mg	25 à 50 mg/m^2/j (en 2 prises)	Surveillance ECG (bradycardie, trouble conductif) Risque d'hypoglycémie si jeûne prolongé
Sotalol/Sotalex®	1 cp = 80 mg	100 à 200 mg/m^2/j (en 2 prises)	Surveillance ECG (allongement du QT)
Flécaïnide/ Flécaïne®	Cp sécable 100 mg Gélule LP 50, 100, 150 et 200 mg	2 à 4 mg/kg/j (en 1 prise si LP, sinon en 2 prises)	ECG après dose test Surveillance ECG (élargissement de QRS)

DCI : dénomination commune internationale ; ECG : électrocardiogramme ; T3 : tri-iodothyronine ; T4 : tétra-iodothyronine ; TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*.

Les PJRT sont généralement rebelles au traitement habituel et nécessitent souvent une association de 2, voire 3 antiarythmiques pour ralentir le trouble du rythme et prévenir la survenue de la cardiomyopathie rythmique. Exceptionnellement, l'indication d'ablation endocavitaire peut être retenue.

Les tachycardies atriales ectopiques sont plus rares. Le traitement doit souvent être prolongé au-delà de la 1re année de vie. L'évolution naturelle est bonne avec régression du foyer ectopique chez 78 % des patients

si la tachycardie a été diagnostiquée avant l'âge de 3 ans. Les foyers ectopiques des voies de conduction responsables de la tachycardie hissienne sont exceptionnels en dehors du postopératoire immédiat des cardiopathies congénitales et ne répondent guère qu'à l'amiodarone. Certains auteurs proposent l'association à l'ivabradine [267].

Après l'âge de 5 ans

La petite enfance (entre 1 et 5 ans) est une période peu active pour les réentrées sur voie accessoire mais à 9 ans, 30 % des réentrées atrioventriculaires sur voie accessoire ont récidivé. C'est en général après 5/6 ans que surviennent les premiers épisodes de réentrée intranodale. Le diagnostic est plus aisé car les enfants sont alors en mesure d'alerter sur leur symptôme. Les arythmies intranodales (ou maladie de Bouveret) peuvent survenir, en fonction du développement de la zone nodale du triangle de Koch. Des arythmies cicatricielles post-chirurgicales, essentiellement atriales, peuvent être enregistrées mais de façon exceptionnelle.

La prise en charge dépend de la fréquence des accès, de leur tolérance et de la présence ou non d'une préexcitation sur l'ECG de base.

En cas d'accès peu fréquent de tachycardie paroxystique et en l'absence de préexcitation sur l'ECG intercritique, l'enseignement des manœuvres vagales peut suffire. En cas de crise plus prolongée, la prescription d'un traitement minute par un antiarythmique oral peut être utile. Le traitement de fond quotidien se justifie en cas de crises fréquentes pour des enfants trop petits pour envisager une ablation endocavitaire.

En cas d'aspect de Wolff-Parkinson-White sur l'ECG intercritique, la prise en charge diffère peu jusqu'à l'âge de 8-10 ans. Au-delà de cet âge, il existe un risque accru de fibrillation atriale. La période réfractaire de la voie accessoire doit donc être documentée afin de stratifier le risque de mort subite. L'exploration électrophysiologique endocavitaire permet cette documentation et l'ablation concomitante de la voie accessoire en cas de période réfractaire courte et/ou localisation favorable. Cette attitude est également recommandée pour les préexcitations asymptomatiques.

Traitement des troubles conductifs

Période périnatale

Les troubles de la conduction diagnostiqués dans la période périnatale sont essentiellement des blocs atrioventriculaires (BAV) complets d'origine malformative ou immunologique. L'indication de stimulation définitive est retenue devant une mauvaise tolérance clinique de la bradycardie, une atteinte de la fonction ventriculaire gauche, des anomalies électrocardiographiques (QRS d'échappement large, présence d'extrasystoles ventriculaires, anomalie de la repolarisation) et une fréquence échappement lente (< 50 bpm en cas de cœur anatomiquement normal et 70 bpm en cas de cardiopathie congénitale associée).

Petite enfance

Les troubles conductifs diagnostiqués plus tard dans la vie sont principalement des troubles conductifs progressifs (ou *Progressive Cardiac Conduction Disease*). Ils peuvent également être d'origine toxique, infectieuse ou associés à des myopathies. Les indications de stimulations diffèrent peu de celles des enfants plus petits.

Prévention de la mort subite

Prévention secondaire

En cas de mort subite récupérée et en l'absence de cause aiguë réversible, la prévention secondaire repose sur l'implantation d'un défibrillateur. Il existe deux exceptions en pédiatrie que sont le syndrome du QT long de type 1 [267] et la tachycardie ventriculaire catécholergique. Si la mort subite récupérée était le premier symptôme chez un enfant non traité, l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable n'est pas nécessaire, voire délétère en comparaison avec un traitement bêtabloquant bien conduit.

Prévention primaire

La problématique de la défibrillation chez l'enfant en prévention primaire est celle de la stratification du risque rythmique qui est largement sous-documentée en pédiatrie. Les facteurs de rythme validés chez l'adulte ne sont pas applicables à l'enfant. L'indication d'implantation en prévention primaire doit faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire et être mise en balance avec le risque élevé de complication de la défibrillation chez l'enfant.

Techniques d'implantation

Il n'existe pas de défibrillateur implantable dédié à l'enfant. Le choix du mode d'implantation dépend de l'âge et du gabarit de l'enfant. Avant 30 kg, les enfants sont généralement implantés par voie chirurgicale avec des sondes de détection/stimulation épicardique et une sonde de défibrillation extrapéricardique. Au-delà de ce poids, les enfants peuvent implantés en endocavitaire ou en sous-cutané.

Traitement des arythmies de l'adulte avec cardiopathie congénitale

Bradycardies

La dysfonction sinusale apparaît le plus souvent comme complication postopératoire tardive de certaines cardiopathies comme les transpositions des gros vaisseaux (TGV) avec correction atriale par Senning/Mustard ou les communications interatriales (CIA) *sinus venosus*. De rares anomalies natives de type isomérisme atrial gauche ou absence de veine cave supérieure droite peuvent être responsables de dysfonction sinusale. Les symptômes sont liés à l'insuffisance chronotrope ou à la perte du synchronisme atrioventriculaire. La dysfonction sinusale peut également favoriser la survenue de tachycardie supraventriculaire.

Au contraire, les BAV de haut degré surviennent fréquemment comme complication chirurgicale précoce (communication interventriculaire, chirurgie des valves atrioventriculaires). Ils requièrent l'implantation d'un pacemaker en l'absence de récupération dans les 7 jours. En cas de récupération avec persistance d'un bloc bifasciculaire, le risque ultérieur de BAV reste élevé (30 %). Certaines cardiopathies (double discordance, canal atrioventriculaire) prédisposent à la survenue spontanée de BAV complet en raison d'une position anormale du tissu conductif.

La mise en place d'un matériel de stimulation doit être adaptée aux contraintes liées à la cardiopathie sous-jacente et aux accès vasculaires. Un abord épicardique est nécessaire lorsqu'une approche endocavitaire est impossible (dérivation cavopulmonaire, occlusions veineuses bilatérales du réseau cave supérieur) ou à haut risque de complication (chenal cave supérieur, ventricule unique, shunt intracardiaque résiduel).

Tachycardies supraventriculaires

Elles sont fréquentes, concernent jusqu'à 50 % des patients avec une fréquence augmentant avec l'âge. La prise en charge immédiate doit s'efforcer d'obtenir un retour en rythme sinusal. Elle doit s'adapter aux comorbidités et à la sévérité de la cardiopathie (encadré 10.3).

Encadré 10.3

Classification des cardiopathies congénitales en fonction de leur niveau de sévérité

Cardiopathies simples

- Canal artériel persistant
- Sténose pulmonaire
- CIA *ostium secundum*
- CIV isolée

Cardiopathies modérées

- Coarctation aortique
- Anomalie du retour veineux pulmonaire
- Canal atrioventriculaire

- Sténose aortique
- Maladie d'Ebstein
- Tétralogie de Fallot
- CIA *ostium primum*

Cardiopathies sévères

- *Troncus arteriosus*
- Atrésie pulmonaire
- Ventricule à double issue
- Transposition des gros vaisseaux (Senning/Mustard)
- Hypoplasie du cœur gauche
- Ventricule unique

CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire.

Prise en charge initiale

La prise en charge des tachycardies par réentrée atrioventriculaire ne diffère pas de celle de la population générale.

En cas de tachycardie atriale, de flutter ou de fibrillation atriale, la cardioversion peut être médicamenteuse par amiodarone ou par sotalol (2 mg/kg *per os*) [268]. Un choc électrique externe est nécessaire en cas d'échec ou de mauvaise tolérance hémodynamique.

Si l'arythmie évolue depuis moins de 48 heures sur une cardiopathie simple, elle peut être réalisée immédiatement. Au-delà, ou en cas de cardiopathie de sévérité modérée ou complexe, elle n'est réalisée qu'après exclusion d'un thrombus intracavitaire par échocardiographie transœsophagienne ou après 3 semaines d'anticoagulation.

Prévention des complications thromboemboliques

Le risque cardioembolique chez ces patients semble plus lié à la complexité de la cardiopathie (*cf.* encadré 10.3) qu'au score retenu habituellement chez l'adulte. Ce risque est identique que l'arythmie soit à type de flutter ou de fibrillation atriale. Ainsi, le consensus actuel est en faveur d'une anticoagulation au long cours :

- en cas de cardiopathie simple pour un score de CHA_2DS_2-VASc supérieur ou égal à 1 comme pour la population générale (hors sexe féminin pris isolément) (*cf.* tableau 11.4) ;
- en cas de cardiopathie complexe modérée à complexe, quel que soit le score de CHA_2DS_2-VASc.

Les antivitamines K restent la référence. En l'absence de donnée d'essai clinique randomisé dans cette population, l'usage des anticoagulants oraux directs est limité aux cardiopathies simples [268].

Prévention des récidives

Peu d'antiarythmiques ont été étudiés dans cette population. Leur efficacité est plus faible que dans la population générale (55 % de récidive à 2,5 ans) et les effets secondaires sont nombreux. Malgré tout, leur utilisation permet de doubler les chances de maintien en rythme sinusal.

Les traitements de classe I sont d'utilisation difficile et risquée en cas de dysfonction ventriculaire significative.

L'amiodarone est le plus efficace mais son utilisation est limitée par ses fréquentes complications, notamment thyroïdiennes (un tiers des patients). En absence de contre-indication, le sotalol peut être utilisé à une dose d'au moins 240 mg/j [269].

L'ablation endocavitaire prend une part croissante. Elle permet de diminuer l'exposition aux antiarythmiques. Elle nécessite une parfaite évaluation du type de cardiopathie, de sa sévérité, du statut hémodynamique (valvulopathie, shunt, fonction ventriculaire), des antécédents chirurgicaux (cicatrices myocardiques) et des axes vasculaires (anatomie, perméabilité). L'usage d'un système de repérage

tridimensionnel aide à localiser le tissu conductif, les structures anatomiques (sinus coronaire, anneaux valvulaires), améliore la compréhension du substrat (cicatrices, zones de conduction lente) et du mécanisme de l'arythmie clinique (macro-réentrée, double boucle, micro-réentrée) et limite l'exposition aux rayons X.

Tachycardies par réentrée atrioventriculaire

Elles sont fréquentes dans les maladies d'Ebstein où la prévalence des voies accessoires est élevée (25 %). Le taux de succès de l'ablation est de 75 %.

Une forme particulière de réentrée est possible chez certains patients avec double discordance porteurs de deux nœuds atrioventriculaires.

Dans le cas des réentrées intranodales, l'ablation peut être rendue plus difficile en raison d'une moins bonne prédictibilité de la position de la voie lente.

Tachycardies atriales et flutters

Il s'agit le plus souvent de macro-réentrées de l'oreillette droite, « tournant » autour de l'anneau tricuspide (75 %), ou autour d'une cicatrice d'atriotomie. Plusieurs flutters peuvent coexister, réalisant un double circuit en 8 (fig. 10.89). Certaines arythmies ont une origine plus focale, souvent par micro-réentrée localisée. L'ablation est le traitement de 1re intention [270].

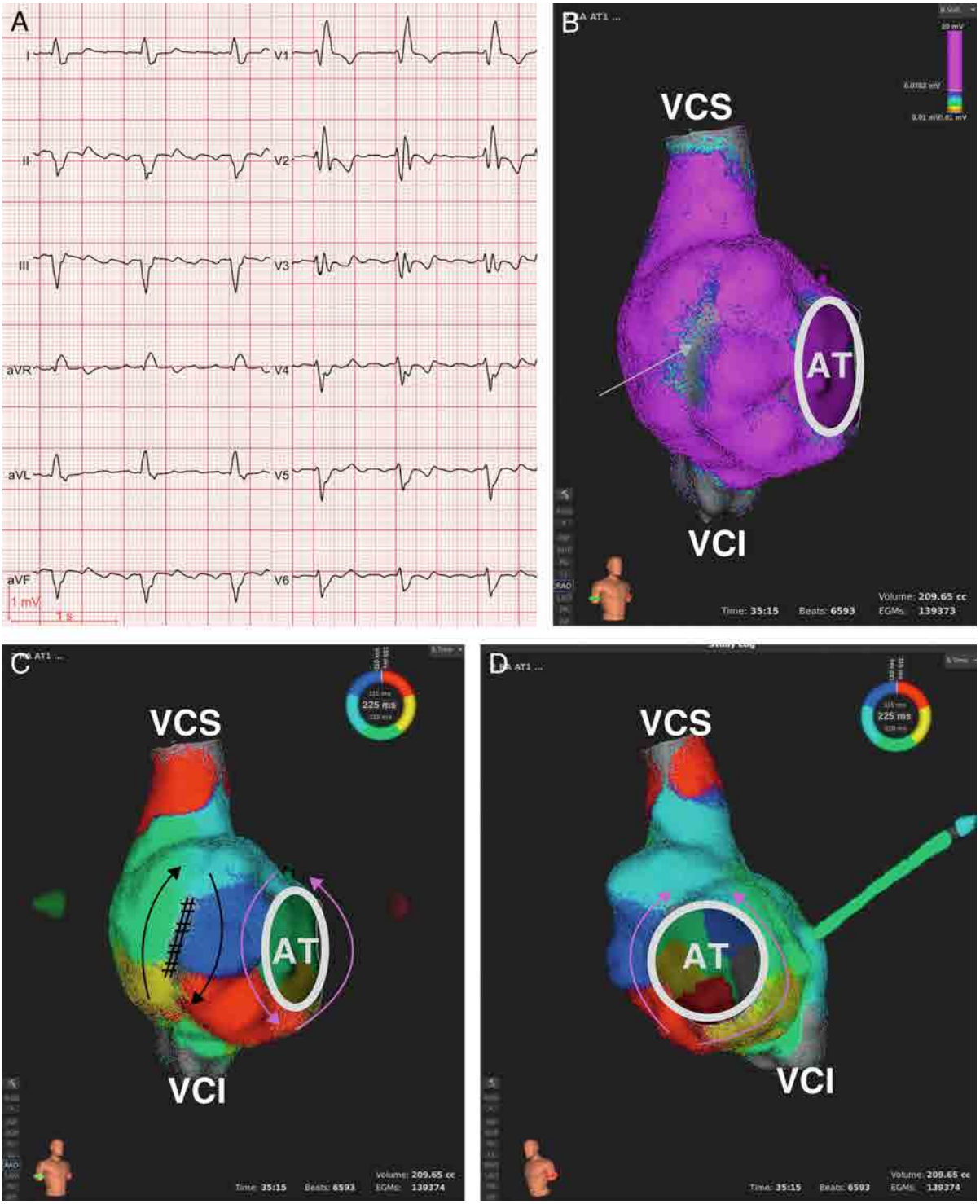


FIG. 10.89 Tachycardie par macro-réentrée intra-atriale droite de type « figure en 8 » chez un patient avec tétralogie de Fallot.

A. ECG de surface compatible avec un flutter commun péri-tricuspidien. B. Reconstruction 3D de l'oreillette droite : la carte de voltage permet d'isoler une zone de signal de faible amplitude sur la paroi latérale (cicatrice d'atriotomie, flèche grise). C, D. Carte d'activation objectivant deux circuits formant une « figure en 8 » : macro-réentrée horaire (flèches noires) autour de la cicatrice (#) et macro-réentrée antihoraire péri-tricuspide (flèches roses). AT : anneau tricuspide ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure.

Fibrillation atriale

La prise en charge doit surtout être préventive, par optimisation hémodynamique et ablation des arythmies « organisées ». L'ablation endocavitaire est possible mais se limite aux cardiopathies simples. En cas de réintervention chirurgicale, une ablation chirurgicale (Coxe-Maze) peut être envisagée.

Contrôle de la fréquence

En cas d'échec du maintien en rythme sinusal, la fréquence ventriculaire doit être contrôlée par l'utilisation des inhibiteurs calciques bradycardisants et des bêtabloquants en 1re intention. En cas de dysfonction ventriculaire, les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être privilégiés. L'utilisation de la digoxine n'est pas recommandée en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite et de sa moindre efficacité à l'effort.

En cas d'échec, l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif associée à une ablation du faisceau de His doit être discutée.

Tachycardies ventriculaires

Certains patients avec cicatrices ventriculaires sont à risque de survenue de tachycardie ventriculaire soutenue. Dans le cas des porteurs d'une tétralogie de Fallot opérée, quatre zones de conduction lente, susceptibles de favoriser des réentrées ont été identifiées entre l'anneau tricuspide, l'anneau pulmonaire, le patch de fermeture de communication interventriculaire et la cicatrice de ventriculotomie [271]. Après repérage électro-anatomique, une ablation endocavitaire ou chirurgicale peut être réalisée.

Il n'existe pas de données précises sur l'efficacité des traitements antiarythmiques.

Mort subite

Elle est responsable de 19-26 % des décès des patients avec une cardiopathie congénitale. Environ 80 % des morts subites sont d'origine rythmique, par trouble conductif, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire. Chez certains patients avec ventricule droit systémique, elle peut faire suite à une tachycardie supraventriculaire à conduction rapide. L'incidence annuelle de mort subite est de l'ordre de 0,22 % par an [272], soit environ 50 à 200 fois plus élevée que dans la population générale de même âge. Elle concerne principalement des cardiopathies « modérées » et « sévères ».

La prévention passe par l'optimisation hémodynamique des patients, l'amélioration des techniques chirurgicales (corrections physiologiques) mais aussi le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

L'implantation d'un défibrillateur est la pierre angulaire de la protection des patients les plus à risque.

L'indication est indiscutable en prévention secondaire mais aussi de plus en plus souvent en prévention primaire en cas de critères de mauvais pronostic :

- physiologie biventriculaire, dysfonction systolique avec fraction d'éjection du ventricule systémique < 35 % en classe fonctionnelle NHYA II ou III ;
- tétralogie de Fallot avec multiples facteurs de risque parmi :
  - dysfonction systolique du ventricule systémique,
  - durée de QRS ≥ 180 ms,
  - tachycardie ventriculaire non soutenue spontanée,
  - cicatrices étendues ventriculaires droites,
  - tachycardie ventriculaire monomorphe inductible lors de la stimulation ventriculaire programmée.

Elle peut être discutée en cas de :

- cœur univentriculaire, fraction d'éjection < 35 % associée à au moins un facteur de risque : syncope inexpliquée, QRS ≥ 140 ms, fuite sévère valve atrioventriculaire, arythmies ventriculaires complexes, NYHA II ou III ;
- syncope inexpliquée et arythmie ventriculaire inductible à l'exploration électrophysiologique ;
- patient en attente de transplantation cardiaque.

Le type de matériel implanté (endovasculaire ou épicardique) doit répondre aux mêmes contraintes que les stimulateurs cardiaques. Chez les patients éligibles, sans indication de stimulation, l'utilisation d'un dispositif entièrement sous-cutané est possible.

Réadaptation cardiaque des patients avec cardiopathies congénitales

Gilles Bosser

Beaucoup d'enfants et d'adultes avec une cardiopathie congénitale, opérée ou non, ont une limitation de leurs capacités fonctionnelles à l'effort [273]. Cette limitation est évidemment liée à la cardiopathie et au fait qu'elle ait pu être réparée complètement ou non. Mais très souvent, la capacité fonctionnelle inférieure à la normale est aussi la conséquence d'une activité physique réduite. Pendant de nombreuses années, nos conseils ont été trop restrictifs et trop d'enfants ont été, à tort, dispensés de la pratique de l'activité physique. Parfois aussi, ce sont les parents qui ont été trop protecteurs.

Cet aspect est essentiel puisque la capacité fonctionnelle, évaluée par le pic de VO_2, est fortement corrélée à la qualité de vie ainsi que la morbidité et la mortalité [273]. Tous les adultes et enfants avec une cardiopathie congénitale doivent recevoir une information appropriée et des conseils leur permettant d'avoir une activité physique adaptée à leur situation [274]. Cela va des activités de la vie quotidienne au sport de loisir ou même la compétition, souvent possible.

L'évaluation individuelle soigneuse repose sur les données anatomiques, hémodynamiques et sur l'épreuve d'effort cardiorespiratoire [273, 274]. Au-delà du pic de VO_2, elle fournit de précieuses informations fonctionnelles et pronostiques comme le VO_2 au premier seuil ventilatoire, le pouls d'O_2 et la pente VE/VCO_2.

En général, les patients ayant une valvulopathie peu sévère ou une cardiopathie bien réparée (transposition des gros vaisseaux corrigée à l'étage artériel, coarctation, canaux artériels, communication interatriale ou interventriculaire) ont une capacité fonctionnelle proche de la normale. Et cette capacité est de plus en plus dégradée en fonction de la sévérité de la cardiopathie : tétralogie de Fallot opérée, ventricule droit systémique, Ebstein, Fontan, cardiopathies complexes et syndrome d'Eisenmenger.

Lorsqu'il existe une altération de la capacité fonctionnelle par déconditionnement ou bien liée à la cardiopathie elle-même et en encore plus lorsque ces deux mécanismes sont associés, une procédure de réadaptation cardiaque doit être proposée [275, 276]. Celle-ci repose sur un trépied qui comporte une optimisation du traitement médical, un entraînement à l'effort adapté et une procédure d'éducation thérapeutique. Malheureusement, très peu de centres de réadaptation cardiaque ont une expérience dans le domaine des cardiopathies congénitales et encore moins dans le domaine pédiatrique. Il est donc essentiel que les équipes de cardiologie congénitale collaborent avec les équipes de réadaptation cardiaque pour élargir progressivement l'accès des patients ayant une cardiopathie congénitale.

Références

[1] Schleich J.M., Abdulla T., Summers R., Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:612–623.

[2] Vecoli C., Pulignani S., Foffa I., Andreassi M.G. Congenital heart disease : the crossroads of genetics, epigenetics and environment. Curr Genomics. 2014;15:390–399.

[3] Männer J. The anatomy of cardiac looping : a step towards the understanding of the morphogenesis of several forms of congenital cardiac malformations. Clin Anat. 2009;22:21–35.

[4] Nonaka S., Shiratori H., Saijoh Y., Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. Nature. 2002;418:96–99.

[5] Unolt M., Putotto C., Silvestri L.M., Marino D., Scarabotti A., Massaccesi V., et al. Transposition of great arteries : new insights into the pathogenesis. Front Pediatr. 2013;1:11.

[6] Anderson R.H., Moorman A.F.M., Webb S., Brown N.A. A system for describing congenital cardiac malformations and correlating them with abnormal cardiac development. In: Rosenthal N., Harvey R.P., eds. Heart Development and Regeneration. San Diego: Academic Press; 2010:255–277.

[7] Anderson R.H., Brown N.A., Webb S. Development and structure of the atrial septum. Heart. 2002;88:104–110.
[8] Douglas Y.L., Jongbloed M.R.M., DeRuiter M.C., Gittenberger-de Groot A.C. Normal and abnormal development of pulmonary veins : state of the art and correlation with clinical entities. Int J Cardiol. 2011;147:13–24.
[9] Bajolle F., Zaffran S., Kelly R.G., Hadchouel J., Bonnet D., Brown N.A., et al. Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries. Circ Res. 2006;98:421–428.
[10] Mostefa-Kara M., Bonnet D., Belli E., Fadel E., Houyel L. Anatomy of the ventricular septal defect in outflow tract defects : Similarities and differences. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149:682–688.
[11] Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. The cardiovascular system (Original Article Series). Birth Defects. 1972;8:4–23.
[12] Clark E.B. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. Semin Perinat. 1996;20:465–472.
[13] Thiene G., Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heartdisease. Cardiovasc Pathol. 2010;19:259–274.
[14] Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality newborns with congenital heart defects : a population-based study. Heart. 2012;98:1667–1673.
[15] Houyel L., Khoshnood B., Anderson R.H., et al. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:64.
[16] Russell M.W., Chung W.K., Kaltman J.R., Miller T.A. Advances in the understanding of the genetic determinants of congenital heart disease and their impact on clinical outcomes. J Am Heart Assoc. 2018;7: e006906.
[17] Muenke M., Kruszka P.S., Sable C.A., Belmont J.W. Congenital heart disease-molecular genetics, principles of diagnosis and treatment. Basel: Karger; 2015.
[18] Blue G.M., Kirk E.P., Giannoulatou E., Sholler G.F., Dunwoodie S.L., Harvey R.P., et al. Advances in the genetics of congenital heart disease : a clinician's guide. J Am Coll Cardiol. 2017;69:859–870.
[19] Zaidi S., Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. Circ Res. 2017;120:923–940.
[20] Simmons M.A., Brueckner M. The genetics of congenital heart disease… understanding and improving long-term outcomes in congenital heart disease : a review for the general cardiologist and primary care physician. Curr Opin Pediatr. 2017;29:520–528.
[21] Brodwall K., Greve G., Leirgul E., Tell G.S., Vollset S.E., Øyen N. Recurrence of congenital heart defects among siblings-a nationwide study. Am J Med Genet A. 2017;173:1575–1585.
[22] Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members V., Regitz-Zagrosek, Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:3147–3197.
[23] Roos-Hesselink J.W., Budts W., Walker F., et al. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. Heart. 2017;103:1854–1859.
[24] Carvalho J.S., Ho S.Y., Shinebourne E.A. Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities : a logical approach to diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26:105–111.

[25] DeVore G.R., Horenstein J., Siassi B., Platt L.D. Fetal echocardio- graphy. VII. Doppler color flow mapping : a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. Obstet Gynecol. 1987;156:1054–1064.
[26] Fouron J.C., Fournier A., Proulx F., Lamarche J., Bigras J.L., Boutin C., et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. Heart. 2003;89:1211–1216.
[27] Donofrio M.T., Bremer Y.A., Moskowitz W.B. Diagnosis and management of restricted or closed foramen ovale in fetuses with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2004;94:1348–1351.
[28] Maeno Y.V., Kamenir S.A., Sinclair B., van der Velde M.E., Smallhorn J.F., Hornberger L.K. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. Circulation. 1999;99:1209–1214.
[29] Gellis L., Tworetzky W. The boundaries of fetal cardiac intervention : Expand or tighten ?. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2017;22:399–403.
[30] Allan L., Dangel J., Fesslova F., et al. Fetal Cardiology Working Group of the Association for European Paediatric. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. Cardiol Young. 2004;14:109–114.
[31] Wyman Lai, Tal Geva, Girish Shirali, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram : a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2006;19:1413–1430.
[32] Karsenty C., Hadeed K., Dulac Y., et al. Two-dimensional right ventricular strain by speckle tracking for assessment of longitudinal right ventricular function after paediatric congenital heart disease surgery. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:157–166.
[33] Hadeed K., Hascoet S., Amadieu R., et al. Assessment of ventricular septal defect size and morphology by three-dimensional transthoracic echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:777–785.
[34] Simpson J., Lopez L., Acar P., et al. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease : an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:1–27.
[35] Babu-Narayan S.V., Giannakoulas G., Valente A.M., Li W., Gatzoulis M.A. Imaging of congenital heart disease in adults. Eur Heart J. 2016;37:1182–1195.
[36] Warnes C.A. Adult congenital heart disease : the challenges of a lifetime. Eur Heart J. 2017;38:2041–2047.
[37] Habib Geryes B., Calmon R., Donciu V., Khraiche D., Warin-Fresse K., Bonnet D., et al. Low-dose paediatric cardiac and thoracic computed tomography with prospective triggering : Is it possible at any heart rate ?. Phys Med. 2018;49:99–104.
[38] Cohen S., Liu A., Gurvitz M., et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease. Circulation. 2018;137:1334–1345.
[39] Greil G., Tandon A.A., Silva Vieira M., Hussain T. 3D Whole heart imaging for congenital heart disease. Front Pediatr. 2017;5:36.
[40] Luijnenburg S.E., Robbers-Visser D., Moelker A., Vliegen H.W., Mulder B.J., Helbing W.A. Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by CMR imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2010;26:57–64.
[41] Markl M., Schnell S., Wu C., Bollache E., Jarvis K., Barker A.J., Robinson J.D., Rigsby C.K. Advanced flow MRI : emerging techniques and applications. Clin Radiol. 2016;71:779–795.
[42] A1 Sahu, Slesnick T.C. Imaging adults with congenital heart disease. Part II : Advanced CMR techniques. 2017;32:245–257.

[43] Strom J.B., Whelan J.B., Shen C., Zheng S.Q., Mortele K.J., Kramer D.B. Safety and utility of magnetic resonance imaging in patients with cardiac implantable electronic devices. Heart Rhythm. 2017;14:1138–1144.
[44] Hadeed K., Hascoët S., Karsenty C. Usefulness of Echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in children with congenital heart diseases. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111:399–410.
[45] Warin Fresse K., Plessis J., Benelhadj H., Guérin P. Impact of fused computed tomography and fluoroscopy in the catheterization laboratory. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111:449–455.
[46] Dua J.S., Cooper A.R., Fox K.R., Graham Stuart A. Physical activity levels in adults with congenital heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:287–293.
[47] Amedro P., Dorka R., Moniotte S., Guillaumont S., Fraisse A., Kreitmann B., et al. Quality of life of children with congenital heart diseases : a multicenter controlled cross-sectional study. Pediatr Cardiol. 2015;36:1588–1601.
[48] Amedro P., Picot M.C., Moniotte S., Dorka R., Bertet H., Guillaumont S., et al. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. Int J Cardiol. 2016;203:1052–1060.
[49] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[50] Pavy B., Marcadet D., Bosser G., Claudot F., Corone S., Douard H., et al. French Society of Cardiology : Guidelines on Exercise Tests Part I : Methods and interpretation – French Society of Cardiology : Guidelines on Exercise Tests Part II : Indications for exercise tests in cardiac diseases. In: Arch Cardiovasc Dis. In Press; 2018.
[51] Amedro P., Gavotto A., Guillaumont S., Bertet H., Vincenti M., De La Villeon G., et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. Heart. 2018;104:1026–1036.
[52] Cooper D.M., Weiler-Ravell D., Whipp B.J., Wasserman K. Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. Pediatr Research. 1984;18:845–851.
[53] Matecki S., Prioux J., Amsallem F., Mercier J., Prefaut C., Ramonatxo M., et al. Maximal oxygen uptake in healthy children : factors of variation and available standards. Rev Mal Respir. 2001;18:499–506.
[54] Kempny A., Dimopoulos K., Uebing A., Moceri P., Swan L., Gatzoulis M.A., et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life – single centre experience and review of published data. Eur Heart J. 2012;33:1386–1396.
[55] Amedro P., Gavotto A., Bredy C., Guillaumont S. Cardiac rehabilitation for children and adults with congenital heart disease. Presse Med. 2017;46:530–537.
[56] Roguin N., Du Z.D., Barak M., Nasser N., Hershkowitz S., Milgram E. High prevalence of muscular ventricular septal defect in neonates. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1545–1548.
[57] Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects : a population-based study. Heart. 2012;98:1667–1673.
[58] Lopez L., Houyel L., Colan S.D., Anderson R.H., Béland M.J., Aiello V.D., Sanders S.P. Classification of ventricular septal defects for the eleventh iteration of the International Classification of Diseases – Striving for Consensus : a report from the International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease. Ann Thorac Surg. 2018;106:1578–1589.
[59] Penny D.J., Vick 3rd G.W. Ventricular septal defect. Lancet. 2011;377:1103–1112.

[60] Scully B.B., Morales D.L.S., Zafar F., McKenzie E.D., Fraser C.D., Heinle J.S. Current expectations for surgical repair of isolated ventricular septal defects. Ann Thorac Surg. 2010;89:544–549.
[61] Maury P., Gandjbakhch E., Baruteau A.E., Bessiere F., Kyndt F., Bouvagnet P., et al. Cardiac Phenotype and Long-Term Follow-Up of Patients With Mutations in NKX2-5 Gene. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2389–2390.
[62] Mauran P., Fouron J.C., Carceller A.M., Douste-Blazy M.Y., van Doesburg N.H., Guerin R., et al. Value of respiratory variations of right ventricular dimension in the identification of small atrial septal defects (secundum type) not requiring surgery : an echocardiographic study. Am Heart J. 1986;112:548–553.
[63] Baruteau A.E., Hascoet S., Fraisse A. Transthoracic echocardiography is a safe alternative for assessment and guidance of transcatheter closure of secundum atrial septal defect in children. J Thorac Dis. 2017;9:1247–1256.
[64] Hascoet S., Hadeed K., Marchal P., Dulac Y., Alacoque X., Heitz F., et al. The relation between atrial septal defect shape, diameter, and area using three-dimensional transoesophageal echocardiography and balloon sizing during percutaneous closure in children. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:747–755.
[65] Jalal Z., Hascoet S., Gronier C., Godart F., Mauri L., Dauphin C., et al. Long-term outcomes after percutaneous closure of ostium secundum atrial septal defect in the young : A Nationwide Cohort Study. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:795–804.
[66] Brown D.W., Geva T. Anomalies of the pulmonary veins. In: Allen H.D., et al., eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 8th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1663–1727.
[67] Brown D.W. Pulmonary Venous Anomalies. In: Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Tal Geva, eds. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease : From Fetus to Adult. 2nd ed Chichester: Wiley-Blackwell; 2016:157–179.
[68] Paladini D., Pistorio A., Wu L.H., et al. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection. multicentre cohort study and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52:24–34.
[69] Lemaire A., DiFilippo S., Parienti J.J., et al. Total anomalous pulmonary venous connection : a 40 years' experience analysis. Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65:9–17.
[70] Yong M.S., Yaftian N., Weintraub R.G., Brizard C.P., d'Udekem Y., Konstantinov I.E. Outcomes of surgery for mixed total anomalous pulmonary venous drainage in children. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2017;29:338–344.
[71] Shaw F.R., Chen J.M. Surgical considerations in total anomalous pulmonary venous connection. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;21:132–137.
[72] Fragata J., Magalhães M., Baquero L., Trigo C., Pinto F., Fragata I. Partial anomalous pulmonary venous connections : surgical management. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2013;4:44–49.
[73] Liechty K.W., Flake A.W. Pulmonary vascular malformations. Semin Pediatr Surg. 2008;17:9–16.
[74] Benson W.D., Sund K.L. Looking down the atrio ventricular canal. Cardiovasc Res. 2010;88:205–206.
[75] Digilio M.C., Marino B., Toscano A., Giannotti A., Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect without Down syndrome : a heterogeneous malformation. Am J Med Genet. 1999;85:140–146.
[76] Marino B., Vairo U., Corno A., Nava S., Guccione P., Calabro R., et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. Am J Dis Child. 1990;144:1120–1122.
[77] Tartaglia M., Zampino G., Gelb B.D. Noonan syndrome : clinical aspects and molecular pathogenesis. Molec Syndromol. 2010;1:2–26.

[78] Marino B., Reale A., Giannotti A., Digilio M.C., Dallapicole B. Non random association of atrioventricular canal and del(8p) syndrome. Am J Med Genet. 1992;42:424–427.
[79] Green E.K., Priestley M.D., Waters J., Maliszewska C., Latif F., Maher E.R. Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25. J Med Genet. 2000;37:581–587.
[80] Craig B. Atrioventricular septal defect : from fetus to adult. Heart. 2006;92:1879–1885.
[81] Jonas R. Complete atrioventricular canal. In: Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease. 1st Ed Hachette UK: London; 2004:386–402.
[82] Pontailler M., Kalfa D., Garcia E., et al. Reoperations for left atrioventricular valve dysfunction after repair of atrioventricular septal defect. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:557–562 discussion 563.
[83] Hoohenkerk G.J., Bruggemans E.F., Rijlaarsdam M., Schoof P.H., Koolbergen D.R., Hazekamp M.G. More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular septal defects. Ann Thorac Surg. 2010;90:1554–1561.
[84] Porstmann W., Wierny L., Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. Ger Med Mon. 1967;12:259–261.
[85] Krichenko A., Benson L.N., Burrows P., Möes C.A., McLaughlin P., Freedom R.M. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. Am J Cardiol. 1989;63:877–880.
[86] Rozé J.C., Cambonie G., Marchand-Martin L., et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. JAMA. 2015;313:2441–2448.
[87] El-Farrash R.A., El Shimy M.S., El-Sakka A.S., Ahmed M.G., Abdel-Moez D.G. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants : a randomized controlled trial. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2018;9:1–8.
[88] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease [new version 2010]. Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[89] Godart F., Rey C., Francart C., Vaksmann G., Brevière G.M. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with the Amplatzer duct occluder. Results of 29 patients. Arch Mal Coeur Vaiss. 2001;94:439–443.
[90] Godart F., Houeijeh A., Domanski O., Guillaume M.P., Brard M., Lucron H. Is the new Occlutech duct occluder an appropriate device for transcatheter closure of patent ductus arteriosus ?. Int J Cardiol 1. 2018;261:54–57.
[91] Baruteau A.E., Hascoët S., Baruteau J., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus : past, present and future. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:122–132.
[92] Morville P., Akhavi A. Transcatheter closure of hemodynamic significant patent ductus arteriosus in 32 premature infants by amplatzer ductal occluder additional size-ADOIIAS. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90:612–617.
[93] Bentham J.R., Thomson J.D.R., Gibbs J.L. Transcatheter closure of persistent ductus arteriosus in adults. J Intervent Cardiol. 2012;25:501–504.
[94] Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khaliq H., et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart Br Card Soc. 2016;102:ii86–100.
[95] Fouilloux V., Gran C., Kreitmann B. Surgical closure of persistent arterial duct with minimal invasive anterior thoracotomy : an alternative technique. Eur J Pediatr Surg. 2014;24:431–432.
[96] Boudjemline Y., Patel M., Malekzadeh-Milani S., Szezepanski I., Lévy M., Bonnet D. Patent ductus arteriosus stenting [transcatheter Potts shunt] for palliation of

suprasystemic pulmonary arterial hypertension : a case series. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:e18–e20.
[97] Backer C.L., Mongé M.C., Popescu A.R., et al. Vascular rings. Seminar in Pediatric Surgery. 2016;25:165–175.
[98] Kellenberg C.J. Aortic arch malformation. Pediatric Radiology. 2010;40:876–884.
[99] Priya S., Thomas R., Nagpal P., et al. Congenital anomalies of the aortic arch. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2018;8:S26–S44.
[100] Dusenbery S.M., Jerosch-Herold M., Rickers C., et al. Myocardial extracellular remodeling is associated with ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with congenital aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1778–1785.
[101] Sirin S., Nassenstein K., Neudorf U., Jensen C.J., Mikat C., Schlosser T. Quantification of congenital aortic valve stenosis in pediatric patients : comparison between cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. Pediatr Cardiol. 2014;35:771–777.
[102] Kallio M., Rahkonen O., Mattila I., Pihkala J. Congenital aortic stenosis : treatment outcomes in a nationwide survey. Scand Cardiovasc J. 2017;51:277–283.
[103] Donald J.S., Konstantinov I.E. Surgical aortic valvuloplasty versus balloon aortic valve dilatation in children. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2016;7:583–591.
[104] Elder R.W., Quaegebeur J.M., Bacha E.A., Chen J.M., Bourlon F., Williams I.A. Outcomes of the infant Ross procedure for congenital aortic stenosis followed into adolescence. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:1504–1511.
[105] Talwar S., Anand A., Gupta S.K., Ramakrishnan S., Kothari S.S., Saxena A., et al. Resection of subaortic membrane for discrete subaortic stenosis. J Card Surg. 2017;32:430–435.
[106] Donald J.S., Naimo P.S., d'Udekem Y., Richardson M., Bullock A., Weintraub R.G., et al. Outcomes of Subaortic Obstruction Resection in Children. Heart Lung Circ. 2017;26:179–186.
[107] Pickard S.S., Geva A., Gauvreau K., del Nido P.J., Geva T. Long-term outcomes and risk factors for aortic regurgitation after discrete subvalvular aortic stenosis resection in children. Heart. 2015;101:1547–1553.
[108] Kramer P., Absi D., Hetzer R., Photiadis J., Berger F., Alexi-Meskishvili V. Outcome of surgical correction of congenital supravalvular aortic stenosis with two- and three-sinus reconstruction techniques. Ann Thorac Surg. 2014;97:634–640.
[109] Burch T.M., McGowan Jr. F.X., Kussman B.D., Powell A.J., DiNardo J.A. Congenital supravalvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia : what's the mystery ?. Anesth Analg. 2008;107:1848–1854.
[110] Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e81–e192.
[111] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31(2915).
[112] Forbes T.J., Kim D.W., Du W., et al. Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta : an observational study by the CCISC. J Am Coll Cardiol. 2011;58(2664).
[113] Mery C.M., Guzmán-Pruneda F.A., Trost Jr. J.G., et al. Contemporary Results of Aortic Coarctation Repair Through Left Thoracotomy. Ann Thorac Surg. 2015;100:1039.
[114] Kpodonu J., Ramaiah V.G., Rodriguez-Lopez J.A., Diethrich E.B. Endovascular management of recurrent adult coarctation of the aorta. Ann Thorac Surg. 2010;90:1716.
[115] Drenthen W., Pieper P.G., Roos-Hesselink J.W., et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease : a literature review. J Am Coll Cardiol. 2007;49(2303).

[116] Lemaire A., Cuttone F., Desgué J., et al. Late complication after repair of aortic coarctation. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015;23:423–429.
[117] Carey L.S., Sellers R.D., Shone J.D. Radiologic findings in the developmental complex of parachute mitral valve, supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. Radiology. 1964;82:1–10.
[118] Séguéla P.E., Houyel L., Acar P. Congenital malformations of the mitral valve. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:465–479.
[119] Colen T., Smallhorn J.F. Three-dimensional echocardiography for the assessment of atrioventricular valves in congenital heart disease : past, present and future. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2015;18:62–71 Review.
[120] Rice K., Simpson J. Three-dimensional echocardiography of congenital abnormalities of the left atrioventricular valve. Echo Res Pract. 2015;2:R13–R24 Review.
[121] Bergler-Klein J., Gyöngyösi M., Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease : focus on natriuretic peptides. Can J Cardiol. 2014;30:1027–1034.
[122] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[123] Knirsch W., Tlach L., Stambach D., Bauersfeld U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pediatric patients with mitral valve regurgitation-case-control study and review of the literature. Congenit Heart Dis. 2010;5:278–284.
[124] Henaine R., Nloga J., Wautot F., Yoshimura N., Rabilloud M., Obadia J.F., et al. Long-term outcome after annular mechanical mitral valve replacement in children aged less than five years. Ann Thorac Surg. 2010;90:1570–1576.
[125] Kapel G.F.L., Brouwer C., Jalal Z., et al. Slow Conducting electroanatomic isthmuses : an important link between QRS duration and ventricular tachycardia in tetralogy of Fallot. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4:781–793.
[126] Kapel G.F., Sacher F., Dekkers O.M., et al. Arrhythmogenic anatomical isthmuses identified by electroanatomical mapping are the substrate for ventricular tachycardia in repaired Tetralogy of Fallot. Eur Heart J. 2017;38:268–276.
[127] Thambo J.B., De Guillebon M., Xhaet O., et al. Biventricular pacing in patients with Tetralogy of Fallot : non-invasive epicardial mapping and clinical impact. Int J Cardiol. 2013;163:170–174.
[128] Thambo J.B., De Guillebon M., Dos Santos P., et al. Electrical dyssynchrony and resynchronization in tetralogy of Fallot. Heart Rhythm. 2011;8:909–914.
[129] Hascoët S., Acar P., Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation : current indications and available devices. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:625–634.
[130] Malekzadeh-Milani S., Houeijeh A., Jalal Z., Hascoet S., et al. French working group of Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease Patients. French national survey on infective endocarditis and the Melody™ valve in percutaneous pulmonary valve implantation. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111:497–506.
[131] Khairy P., Aboulhosn J., Gurvitz M.Z., et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot : a multi-institutional study. Circulation. 2010;122:868–875.
[132] Khairy P., Van Hare G.F., Balaji S., et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease : developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Heart Rhythm. 2014;11:e102–e165.

[133] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M.S., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[134] Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1494–1563.
[135] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[136] Macé L., Dervanian P., Losay J., et al. Pulmonary arborization abnormalities in complex forms of pulmonary atresia with ventricular septal defect : unification, unifocalization and complete repair. Arch Mal Coeur Vaiss. 1996;89:561–568.
[137] Barbero-Marcial M. Classification of pulmonary atresia with ventricular septal defect. Ann Thorac Surg. 2001 Jul;72(1):316–317.
[138] Gomes M.M.R., Weidman W.L., McGoon D., Danielton G.K. Double-outlet right ventricle with pulmonic stenosis : surgical considerations and results of operation. Circulation. 1971;43:889–894.
[139] Di Carlo D., Lecompte Y., Tomasco B., Cohen L., Vouhé P. Surgery for malposition of the great arteries : the REV procedure. Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery. 2009. https://mmcts.org/tutorial/682#outcomes.
[140] Rastelli G.C., Wallace R.B., Ongley P.A. Complete repair of transposition of the great arteries with pulmonary stenosis. A review and report of a case corrected by using a new surgical technique. Circulation. 1969;39:83–95.
[141] Bonnet D., Coltri A., Butera G., et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation. 1999;99:916–918.
[142] Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., et al. Impact of prenatal diagnosis on survival of newborns with four congenital heart defects : a prospective, population-based cohort study in France (the EPICARD Study). BMJ Open. 2017;7: e018285.
[143] Rashkind W.J., Miller W.W. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. Circulation. 1968;38:453–462.
[144] Lecompte Y., Zannini L., Hazan E., et al. Anatomic correction of transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;82:629–631.
[145] Legendre A., Losay J., Touchot-Koné A., et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. Circulation. 2003;108:II186–190.
[146] Collett R., Edwards J. Persistent truncus arteriosus : a classification according to anatomic types. Surg Clin North Am. 1988;2:39–47.
[147] Van Praagh R., Van Praagh S. The anatomy of common aortico-pulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryonic implications. A study of 57 necropsy cases. Am J Cardiol. 1965;16:406–425.
[148] Laux D., Bessières B., Houyel L., Bonnet D. Early neonatal death and congenital left coronary abnormalities : ostia atresia, stenosis and anomalous aortic origin. Arch Cardiovasc Disease. 2013;106:202–208.
[149] Lenox C.C., Debich D.E., Zuberbuhler J.R. The role of coronary artery abnormalities in the prognosis of truncus arteriosus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104:1728–1742.
[150] Raisky O., Vouhé P. Tronc artériel commun : traitement chirurgical. EMC Techniques chirurgicales – Thorax. 2007;42–825.

[151] Thompson L., McElhinney D.B., Reddy V.M., Petrossian E., Silverman N.H., Hanley F.L. Neonatal repair of truncus arteriosus : continuing improvement in outcomes. Ann Thorac Surg. 2001;72:391–395.
[152] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[153] Walker S.G., Stuth E.A. Single-ventricle physiology : perioperative implications. Semin Pediatr Surg. 2004;13:188–202.
[154] Jacobs J.P., Anderson R.H., Weinberg P.M., et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. Cardiol Young. 2007;17:1–28.
[155] Roeleveld P.P., Axelrod D.M., Klugman D., Jones M.B., Chanani N.K., Rossano J.W., et al. Hypoplastic left heart syndrome : from fetus to Fontan. Cardiol Young. 2018;28:1275–1288.
[156] Kutty S., Rathod R.H., Danford D.A., Celermajer D.S. Role of imaging in the evaluation of single ventricle with the Fontan palliation. Heart. 2016;102:174–183.
[157] Alsoufi B., McCracken C., Kochilas L.K., Clabby M., Kanter K. Factors associated with interstage mortality following neonatal single ventricle palliation. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018;9:616–623.
[158] Whitehill R., Fischbach P., Oster M.E. Single ventricle, many arrhythmias. J Thorac Dis. 2018;10:S4040–S4042.
[159] Forbes J.M., Visconti K.J., Bellinger D.C., Jonas R.A. Neurodevelopmental outcomes in children after the Fontan operation. Circulation. 2001;104:127–132.
[160] Heye K.N., Knirsch W., Scheer I., et al. Health-related quality of life in pre-school age children with single-ventricle CHD. Cardiol Young. (2):2019;1–7.
[161] Oster M.E., Knight J.H., Suthar D., Amin O., Kochilas L.K. Long-term outcomes in single-ventricle congenital heart disease. Circulation. 2018;138:2718–2720.
[162] Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1890–1900.
[163] Kan J.S., White Jr. R.I., Mitchell S.E., Gardner T.J. Percutaneous balloon valvuloplasty : a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. N Engl J Med. 1982;307:540–542.
[164] Parent J.J., Ross M.M., Bendaly E.A., Breinholt J.P. Results of pulmonary balloon valvuloplasty persist and improve at late follow-up in isolated pulmonary valve stenosis. Cardiol Young. 2017;27:1566–1570.
[165] Schwartz M.C., Glatz A.C., Dori Y., Rome J.J., Gillespie M.J. Outcomes and predictors of reintervention in patients with pulmonary atresia and intactventricular septum treated with radiofrequency perforation and balloon pulmonary valvuloplasty. Pediatr Cardiol. 2014;35:22–29.
[166] Tiritilli A., Iaria P., Viard P., et al. La maladie d'Ebstein : actualités. Cardiologie Cardinale. 2012;6:213–219.
[167] Celermajer D.S., Dodd S.M., Greenwald S.E., Wyse R.K., Deanfield J.E. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve : pathophysiologic and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 1992;19:1049–1053.
[168] Qureshi M.Y., O'Leary P.W., Connolly H.M. Cardiac imaging in Ebstein anomaly. Trends Cardiovasc Med. 2018;28:403–409.
[169] Hsiao A., Alley M.T., Massaband P., Herfkens R.J., Chan F.P., Vasanawala S.S. Improved cardiovascular flow quantification with time-resolved volumetric phase-contrast MRI. Pediatr Radiol. 2011;41:711–720.
[170] Dearani J.A., Mora B.N., Nelson T.J., Haile D.T., O'Leary P.W. Ebstein anomaly review : what's now, what's next ?. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13:1101–1109.

[171] Kumar S.R., Kung G., Noh N., Castillo N., Fagan B., Wells W.J., et al. Single-ventricle outcomes after neonatal palliation of severe Ebstein anomaly with modified Starnes procedure. Circulation. 2016;134:1257–1264.
[172] Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. Cardiol Young. 2017;27:S1–S105.
[173] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) ; Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[174] Belli E., Rabot M., Petit J., Gouton M. Ebstein's anomaly in adults : Modified cone reconstruction of the tricuspid valve is associated with promising outcomes. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:325–333.
[175] Kutty S., Danford D.A., Diller G.P., Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. Heart. 2018;104:1148–1155.
[176] Baruteau A.E., Abrams D.J., Ho S.Y., Thambo J.B., McLeod C.J., Shah M.J. Cardiac Conduction System in Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries and Its Clinical Relevance. J Am Heart Assoc. 2017;6: pii : e007759.
[177] Khairy P., Van Hare G.F., Balaji S., et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. Heart Rhythm. 2014;11:e102–e165.
[178] Hraska V., Mitchell M.E., Woods R.K., Frommelt M.A. What surgical improvements are needed to prove that anatomic repair is superior to physiologic repair in the majority of patients with corrected transposition of the great arteries ?. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;154:1019–1022.
[179] Hraska V., Vergnat M., Zartner P., et al. Promising outcome of anatomic correction of corrected transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg. 2017;104:650–656.
[180] Lim H.G., Lee J.R., Kim Y.J., et al. Outcomes of biventricular repair for congenitally corrected transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg. 2010;89:159–167.
[181] Lipshultz S.E., Sleeper L.A., Towbin J.A., et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med. 2003;348:1647–1655.
[182] Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J. 1980;44:672–673.
[183] Bonnet D., de Lonlay P., Gautier I., et al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. Eur Heart J. 1998;19:790–793.
[184] Bonnet D., Berger F., Jokinen E., Kantor P.F., Daubeney P.E.F. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1262–1272.
[185] Shaddy R., Canter C., Halnon N., et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). Am Heart J. 2017;193:23–34.
[186] Allan L.D., Sharland G.K., Milburn A., et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1452–1458.
[187] Daubeney P.E., Sharland G.K., Cook A.C., Keeton B.R., Anderson R.H., Webber S.A. Pulmonary atresia with intact ventricular septum : impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. Circulation. 1998;98:562–566.
[188] Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects : a population-based study. Heart. 2012;98:1667–1673.

[189] Reller M.D., Strickland M.J., Riehle-Colarusso T., Mahle W.T., Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. J Pediatr. 2008;153:807–813.
[190] Dadvand P., Rankin J., Shirley M.D., Rushton S., Pless-Mulloli T. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23:58–65.
[191] van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide : a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58:2241–2247.
[192] Oyen N., Poulsen G., Boyd H.A., Wohlfahrt J., Jensen P.K., Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. Circulation. 2009;120:295–301.
[193] Khoshnood B., Loane M., Garne E., et al. Recent decrease in the prevalence of congenital heart defects in Europe. J Pediatr. 2013;162:108–113 e2.
[194] Ionescu-Ittu R., Marelli A.J., Mackie A.S., Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products : time trend analysis in Quebec, Canada. BMJ. 2009;338:b1673.
[195] Liu S., Joseph K.S., Luo W., Leon J.A., Lisonkova S., Van den Hof M., et al. Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. Circulation. 2016;134:647–655.
[196] Boneva R.S., Botto L.D., Moore C.A., Yang Q., Correa A., Erickson J.D. Mortality associated with congenital heart defects in the United States : trends and racial disparities, 1979-1997. Circulation. 2001;103:2376–2381.
[197] Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2095–2128.
[198] Mandalenakis Z., Rosengren A., Skoglund K., Lappas G., Eriksson P., Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. JAMA Intern Med. 2017;177:224–230.
[199] Gilboa S.M., Salemi J.L., Nembhard W.N., Fixler D.E., Correa A. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. Circulation. 2010;122:2254–2263.
[200] Khairy P., Ionescu-Ittu R., Mackie A.S., Abrahamowicz M., Pilote L., Marelli A.J. Changing mortality in congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1149–1157.
[201] Moons P., Bovijn L., Budts W., Belmans A., Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation. 2010;122:2264–2272.
[202] Cohen S., Marelli A. Increasing survival in patients with congenital heart disease – A glass half full or half empty ?. JAMA Intern Med. 2017;177:1690–1691.
[203] Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., Rahme E., Pilote L. Congenital heart disease in the general population : changing prevalence and age distribution. Circulation. 2007;115:163–172.
[204] Gilboa S.M., Devine O.J., Kucik J.E., et al. Congenital heart defects in the United States : estimating the magnitude of the affected population in 2010. Circulation. 2016;134:101–109.
[205] Bouchardy J., Therrien J., Pilote L., et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Circulation. 2009;120:1679–1686.
[206] Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R., Pilote L., Martucci G., Marelli A.J. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. J Am Coll Cardiol. 2011;58:538–546.
[207] Rushani D., Kaufman J.S., Ionescu-Ittu R., et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease : cumulative incidence and predictors. Circulation. 2013;128:1412–1419.

[208] Ionescu-Ittu R., Mackie A.S., Abrahamowicz M., et al. Valvular operations in patients with congenital heart disease : increasing rates from 1988 to 2005. Ann Thorac Surg. 2010;90:1563–1569.
[209] Oechslin E.N., Harrison D.A., Connelly M.S., Webb G.D., Siu S.C. Mode of death in adults with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2000;86:1111–1116.
[210] Verheugt C.L., Uiterwaal C.S., van der Velde E.T., et al. Mortality in adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2010;31:1220–1229.
[211] Diller G.P., Kempny A., Alonso-Gonzalez R., et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation. 2015;132:2118–2125.
[212] Opotowsky A.R., Siddiqi O.K., Webb G.D. Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2009;54:460–467.
[213] O'Leary J.M., Siddiqi O.K., de Ferranti S., Landzberg M.J., Opotowsky A.R. The changing demographics of congenital heart disease hospitalizations in the United States, 1998 through 2010. JAMA. 2013;309:984–986.
[214] Mackie A.S., Pilote L., Ionescu-Ittu R., Rahme E., Marelli A.J. Health care resource utilization in adults with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2007;99:839–843.
[215] Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46:903–975.
[216] Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53: pii : 1801913.
[217] Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31:2915–2957.
[218] Kempny A., Hjortshoj C.S., Gu H., et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome : a multicentre study. Circulation. 2017;135:1432–1440.
[219] Opotowsky A.R. Clinical evaluation and management of pulmonary hypertension in the adult with congenital heart disease. Circulation. 2015;131:200–210.
[220] Hascoet S., Fournier E., Jais X., et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension : A French multicenter study. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:303–316.
[221] Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39:3165–3241.
[222] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM) V., Regitz-Zagrosek, Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy : the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:3147–3197.
[223] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease : executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

[published correction appears in Circulation 2014 ; 129 : e650]. Circulation. 2014;129:2440–2492.
[224] Ladouceur M., Benoit L., Basquin A., Radojevic J., Hauet Q., Hascoet S., et al. How pregnancy impacts adult cyanotic congenital heart disease : a multicenter observational study. Circulation. 2017;135:2444–2447.
[225] Ladouceur M., Benoit L., Radojevic J., et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart Br Card Soc. 2017;103:287–292.
[226] Pieper P.G., Lameijer H., Hoendermis E.S. Pregnancy and pulmonary hypertension. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28:579–591.
[227] Orwat S., Diller G.P., van Hagen I.M., Schmidt R., Tobler D., Greutmann M., et al. ROPAC Investigators. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis : from the multinational ROPAC Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;8(68):1727–1737.
[228] Tobler D., Fernandes S.M., Wald R.M., Landzberg M., Salehian O., Siu S.C., et al. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. Am J Cardiol. 2010;106:417–420.
[229] Gouton M., Nizard J., Patel M., Sassolas F., Jimenez M., Radojevic J., et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation : A multicentric observational study. Int J Cardiol. 2015;187:84–89.
[230] Garcia Ropero A., Baskar S., Roos Hesselink J.W., et al. Pregnancy in women with a Fontan circulation : a systematic review of the literature. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11: e004575.
[231] Thorne S., Nelson-Piercy C., MacGregor A., et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. J Fam Plann Reprod Health Care. 2006;32:75–81.
[232] Journy N., Dreuil S., Rage E., et al. Projected future cancer risks in children treated with fluoroscopy-guided cardiac catheterization procedures. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11: e006765.
[233] Hascoet S., Hadeed K., Karsenty C., et al. Feasibility, safety and accuracy of echocardiography-fluoroscopy imaging fusion during percutaneous atrial septal defect closure in children. J Am Soc Echocard. 2018;31:1229–1237.
[234] Feltes T.F., Bacha E., Beekman R.H., et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2607–2652.
[235] Hascoet S., Baruteau A.E., Humbert M., et al. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transpl. 2017;36:386–398.
[236] Jalal Z., Hascoet S., Gronier C., et al. Long-term outcomes after percutaneous closure of ostium secundum atrial septal defect in the young : a nationwide cohort study. JACC CardiovascInterv. 2018;11:795–804.
[237] Baruteau A.E., Hascoet S., Baruteau J., Boudjemline Y., Lambert V., Angel C.Y., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus : past, present and future. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:122–132.
[238] Hascoet S., Jalal Z., Baruteau A., et al. Stenting in paediatric and adult congenital heart diseases : A French multicentre study in the current era. Arch Cardiovasc Dis. 2015;108:650–660.
[239] Van Aerschot I., Rosenblatt J., Boudjemline Y. Fetal cardiac interventions : myths and facts. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:366–372.
[240] Hascoet S., Acar P., Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation : current indications and available devices. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:625–634.

[241] Hascoet S., Smolka G., Bagate F., Guihaire J., Potier A., Hadeed K., et al. Multimodality imaging guidance for percutaneous paravalvular leak closure : Insights from the multi-centre FFPP register. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111:421–431.
[242] Verheugt C.L., Uiterwaal C.S.P.M., van der Velde E.T., et al. Mortality in adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2010;31:1220–1229.
[243] Moussa N.B., Karsenty C., Pontnau F., et al. Characteristics and outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110:283–291.
[244] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[245] van der Bom T., Winter M.M., Bouma B.J., et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function : a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Circulation. 2013;127:322–330.
[246] Harris L., Landzberg M.J., Fernandes S.M., et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles : a multicenter study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1:250–257.
[247] Bokma J.P., Winter M.M., van Dijk A.P., et al. Effect of losartan on right ventricular dysfunction : results from the double-blind, randomized REDEFINE Trial (right ventricular dysfunction in tetralogy of Fallot : inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system) in adults with repaired tetralogy of Fallot. Circulation. 2018;137:1463 1461.
[248] Babu-Narayan S.V., Uebing A., Davlouros P.A., et al. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation : the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). Int J Cardiol. 2012;154:299–305.
[249] Goldberg D.J., French B., McBride M.G., et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Circulation. 2011;123:1185–1193.
[250] Budts W., Börjesson M., Chessa M., et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects : individualized exercise prescription. Eur Heart J. 2013;34:3669–3674.
[251] Hernández-Madrid A., Paul T., Abrams D., et al. Arrhythmias in congenital heart disease : a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace. 2018;20:1719–1753.
[252] Le Bret E. Pediatric cardiac transplantation – Surgical aspects. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2015;14:038–044.
[253] Gust L., Mercier O., Fabre D., Mussot S., Le Pavec J., Feuillet S., et al. Pediatric lung transplantation : review of the literature. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2015;14:032–037.
[254] ELSO. ELSO International Summary. Ann Arbor, MI : Extracorporeal Life Support Organization Registry. 2016;2016:1–26.
[255] Derby C.D., Kolcz J., Kerins P.J., Duncan D.R., Quezada E., Pizarro C. Aristotle score predicts outcome in patients requiring extracorporeal circulatory support following repair of congenital heart disease. ASAIO J. 2007;53:82–86.

[256] Burke C.R., Chan T., Rubio A.E., McMullan D.M. Early cardiac catheterization leads to shortened pediatric extracorporeal membrane oxygenation run duration. J Interv Cardiol. 2017;30:170–176.
[257] Miera O., Schmitt K.R., Delmo-Walter E., Ovroutski S., Hetzer R., Berger F. Pump size of Berlin Heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. J Heart Lung Transplant. 2014;33:816–821.
[258] Cassidy J., Dominguez T., Haynes S., et al. A longer waiting game : bridging children to heart transplant with the Berlin Heart EXCOR device--the United Kingdom experience. J Heart Lung Transplant. 2013;32:1101–1106.
[259] Jordan L.C., Ichord R.N., Reinhartz O., Humpl T., Pruthi S., Tjossem C., Rosenthal D.N. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR® pediatric investigational device exemption trial. J Am Heart Assoc. 2015;4: e001429.
[260] Canter C., Shaddy R., Bernstein D., et al. Indications for heart transplantation in Pediatric Heart Disease. Circulation. 2007;115:658–676.
[261] Agence de la biomédecine. Guide du Score Cœur.
[262] Rossano J.W., Cherikh W.S., Chambers D.C., et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Twentieth Pediatric Heart Transplantation Report – 2017. J Heart Lung Transplant. 2017;36(10):1060–1069.
[263] Rossano J.W., Dipchand A.I., Edwards L.B., et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report – 2016. J Heart Lung Transplant. 2016;35:1185–1195.
[264] Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population : EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace. 2013;15:1337–1382.
[265] Walsh E.P., Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart. Circulation. 2007;115:534–545.
[266] Verheugt C.L., Uiterwaal C.S.P.M., Velde E.T. van der, et al. The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. Heart. 2010;96:872–878.
[267] Dieks J.K., Klehs S., Müller M.J., Paul T., Krause U. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone : A novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. Heart Rhythm. 2016;13:1297–1302.
[268] Khairy P., Van Hare G.F., Balaji S., et al. PACES/HRS Expert Consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. Can J Cardiol. 2014;30:e1–63.
[269] Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013;10:1932–1963.
[270] Hernández-Madrid A., Paul T., Abrams D., Aziz P.F., et al. Arrhythmias in congenital heart disease : a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace. 2018;20:1719–1752.
[271] Zeppenfeld K., Schalij M.J., Bartelings M.M., et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after reparis of congenital heart disease : electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. Circulation. 2007;116:2241–2252.
[272] Silka M.J., Hardy B.G., Menashe V.D., et al. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. J Am Coll Cardiol. 1998;32:245–251.
[273] Amedro P., Gavotto A., Guillaumont S., et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. Heart. 2018;104:1026–1036.

[274] Bosser G, Moulin-Zinsch A, Fischer-Atalla R. Sport et cardiopathies congénitales chez l'enfant. Presse Med. 201 ; 46 : 509-22.
[275] Takken T., Giardini A., Reybrouck T., et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:1034–1065.
[276] Tikkanen A.U., Oyaga A.R., Riaño O.A., et al. Paediatric cardiac rehabilitation in congenital heart disease : a systematic review. Cardiol Young. 2012;22:241–250.

CHAPITRE 11

Troubles du rythme et de la conduction

Coordination : Antoine Leenhardt

PLAN DU CHAPITRE

Avant-propos

Mécanismes cellulaires des arythmies
- Anomalies de la formation de l'influx : activités locales
- Anomalies de la propagation de l'influx : réentrées
- Réflexion
- Anomalie combinée : parasystolie
- Conclusion

Génétique
- Généralités sur les analyses génétiques dans les canalopathies
- Syndrome du QT long
- Syndrome du QT court
- Syndrome de Brugada
- Syndrome de repolarisation précoce
- Tachycardies ventriculaires catécholergiques
- Troubles de la conduction
- Situations particulières
- Conclusion

Explorations en rythmologie
- ECG longue durée implantable (*Implantable Loop Recorder*)
- Exploration électrophysiologique endocavitaire et systèmes de cartographie et/ou de navigation en rythmologie interventionnelle
- Télésuivi des patients porteurs d'un dispositif électronique cardiaque implantable

Nœud sinusal, troubles de la conduction inter et intra-atriale, atrio et intraventriculaire
- Dysfonction sinusale
- Troubles conductifs intra et interatriaux
- Blocs atrioventriculaires
- Troubles conductifs intraventriculaires
- Conclusion

Troubles du rythme
- Fibrillation atriale

Définition
Classification
Épidémiologie
Diagnostic
Prise en charge thérapeutique
Flutters atriaux
Définitions
Anatomie des oreillettes relative au développement des macro-réentrées atriales
Physiopathologie
Clinique
Bilan d’investigation
Pronostic
Traitement
Conclusion
Tachycardies atriales
Définition
Épidémiologie
Aspects électrocardiographiques
Mécanismes
Localisations préférentielles
Macro-réentrées
Morphologie ECG
Diagnostic électrophysiologique
Conséquences cliniques et complications possibles
Traitement médicamenteux
Ablation : technique et résultats
Tachycardies nodales
Présentation clinique
Physiologie
Présentation ECG
Diagnostics différentiels
Classification électrophysiologique
Prise en charge
Conclusion
Tachycardies ventriculaires sur cardiopathie
Mécanismes des tachycardies ventriculaires
Conséquences des tachycardies ventriculaires
Prise en charge en urgence
Bilan étiologique : quelle est la cardiopathie sous-jacente ?
Prévention des récidives de tachycardie ventriculaire et de la mort subite
Conclusion
Tachycardies ventriculaires sur « cœur sain »
Tachycardies ventriculaires idiopathiques des chambres de chasse, sensibles à l’adénosine
Tachycardies ventriculaires fasciculaires sensibles au vérapamil
Autres tachycardies ventriculaires monomorphes idiopathiques
Syndrome du QT long congénital
Diagnostic
Test génétique
Stratification du risque

- Traitement
- Activités sportives
- Conclusion
- Tachycardies ventriculaires catécholergiques
- Diagnostic
- Aspects électrophysiologique et génétique
- Stratification du risque
- Traitement
- Conclusion
- Syndrome de Brugada, syndrome du QT court et repolarisation précoce
- Syndrome de Brugada
- Syndrome de repolarisation précoce
- Syndrome du QT court
- Pré-excitations ventriculaires
- Historique
- Anatomie et physiopathologie
- Mécanismes physiopathologiques
- Localisation des voies accessoires à partir de l'ECG
- Traitement
- Arythmies cardiaques de l'enfant
- Arythmie respiratoire sinusale
- Tachycardies

Syncopes
- Définition, classification, importance de la syncope
- Évaluation diagnostique initiale et stratification du risque
- Explorations paracliniques
- Traitement
- Unités de syncopes
- Conclusion

Épidémiologie et prévention de la mort subite cardiaque
- Définitions et mécanismes
- Épidémiologie
- Prévention de la mort subite cardiaque
- Conclusion

Traitements
- Traitements médicamenteux
- Anticoagulants en rythmologie
- Antiarythmiques
- Traitements par ablation
- Ablation de la fibrillation atriale
- Ablations de tachycardies ventriculaires
- Traitements électriques
- Défibrillateur sous-cutané
- Défibrillateur automatique implantable endocavitaire
- Stimulation cardiaque : panorama
- Prothèses électroniques cardiaques et chirurgie

Avant-propos

Robert Grolleau-Raoux

Au tout début du XX^e^ siècle, on connaissait chez l'animal l'activité électrique du cœur enregistrée sur préparation isolée de cœur de pigeon ou de grenouille. L'anatomie des voies de conduction atrioventriculaire de l'homme avait été décrite (réseau de Purkinje en 1839, faisceau de His en 1893, nœud sinusal de Keith et Flack en 1906, nœud atrioventriculaire de Tawara en 1906), celle des voies accessoires atrioventriculaires était plus imprécise (Kent en 1893, puis Mahaim en 1893). Des blocs atrioventriculaires avaient été repérés sur des mécanographes de cœur isolé (Luciani, puis Wenckebach). Bouveret avait ajouté aux siennes des observations déjà publiées de tachycardies sur cœur apparemment sain. Elles n'étaient pas toutes bénignes et pas toutes régulières. Rien ne justifie plus d'utiliser le terme de maladie de Bouveret pour les réentrées nodales sinon que Bouveret était français et son écriture parfaite. D'ailleurs, l'utilisation des éponymes recule et l'on privilégie, pour définir les arythmies, leur lieu d'origine et, si possible, leur mécanisme.

L'utilisation par Einthoven du galvanomètre à cordes marque le début de l'électrocardiographie et rapidement celui de la rythmologie avec l'enregistrement d'une fibrillation atriale (1906). Dès lors, la plupart des autres arythmies sont enregistrées et décrites : extrasystoles, flutter atrial dont Lewis suggéra le mécanisme par réentrée, blocs atrioventriculaires avec les nuances des Mobitz 1 et 2 (1922), tachycardies ventriculaires et, parmi elles, les salves bénignes de Gallavardin (1922) récupérées par Parkinson et Papp (1941), beaucoup plus tard les torsades de pointes (Dessertenne).

Parallèlement, le développement des concepts de la rythmologie moderne (périodes réfractaires, conduction lente, conduction cachée) et le mécanisme des arythmies avec automatisme accru, activités déclenchées et surtout réentrées (Erlanger, Mines) furent décrits et leur correspondance clinique revue notamment par Katz, Pick et Langendorf. Les dérivations précordiales, œsophagiennes viennent ensuite.

Après la Deuxième Guerre mondiale, le développement du cathétérisme cardiaque facilite l'électrocardiographie endocavitaire avec découverte chez l'homme, des potentiels du tissu de conduction, notamment celui du faisceau de His (Giraud, Puech), au cours de l'exploration d'une communication interatriale. Il faut se souvenir qu'à l'époque, le Désilet™ n'existait pas et que les cathétérismes se faisaient par dénudation d'une veine du bras, ce qui ne facilitait pas le placement des cathéters en haut de l'anneau tricuspide. Scherlag, en proposant la voie fémorale chez le chien d'abord puis chez l'homme, vulgarise la méthode.

L'exploration électrophysiologique se répand. Moe et Mendez, reprenant chez l'animal les travaux de Mines et Erlanger, étudient les réentrées et permettent à Durrer et Wellens d'associer, lors des explorations, la stimulation endocavitaire pour déclencher, étudier et arrêter certaines arythmies dont celles des pré-excitations que Wolff, Parkinson et White avaient décrites en 1930. Parallèlement, la défibrillation ventriculaire d'abord chirurgicale devient aussi externe avec Zoll (1952) et Kouvenhoven (1957) qui décrit en passant le massage cardiaque externe. La stimulation définitive en cas de bloc atrioventriculaire syncopal est rendue possible par la miniaturisation des stimulateurs (Greatbatch 1960) et la mise en place d'électrodes d'abord épicardiques (Senning), puis endocavitaires.

Les antiarythmiques ont alors une grande place et Vaughan Williams en propose une classification qui n'a pas beaucoup changé. On propose d'étudier leur efficacité par la stimulation programmée. L'étude CAST (1989) met un frein à leur large utilisation en raison de leurs effets nocifs dans le post-infarctus.

La chirurgie du Wolff-Parkinson-White était possible (Sealy, Cox, Guiraudon). On élargit ses indications aux arythmies ventriculaires, ce qui permet à Josephson de faire des cartographies d'activation de tachycardie ventriculaire et de proposer des résections endocardiques. C'est aussi la période des résections d'anévrisme post-infarctus. Le défibrillateur implanté mis au point après les travaux obstinés de Mirowski remisera ces méthodes. Les appareillages sont rares et l'on cherche à peaufiner leurs indications en proposant de faire une stimulation programmée.

Parallèlement, les enregistrements de Holter permettent à Philippe Coumel d'insister sur le rôle prépondérant du système neurovégétatif et de proposer un concept en triangle dont les sommets représentent les composantes des tachycardies, à savoir respectivement un substrat anatomique, un facteur déclenchant (*trigger*), les extrasystoles et, enfin, le système neurosympathique.

Les bêtabloquants trouvent leur justification dans le post-infarctus et, plus tard, dans les canalopathies.

Un court-circuit fortuit lors d'une exploration électrophysiologique provoque un bloc atrioventriculaire. Fontaine le signale et la fulguration du faisceau de His ou, plus sûrement, du nœud atrioventriculaire apparaît. Gallagher (1982) en précise la technique afin d'éviter que des rythmes atriaux très rapides se transmettent au ventricule. Des ablations sont faites également dans le Wolff-Parkinson-White et de rares tachycardies ventriculaires (Gallay, Hertzler).

Puis la radiofréquence est disponible et les ablations se généralisent. Les chirurgiens (Cox) avaient proposé l'intervention du labyrinthe (Maze) pour compartimenter les oreillettes afin d'éviter les récidives de fibrillation atriale. Les rythmologues étudient chez le chien et proposent chez l'homme de faire des traits pour brider dans certaines zones, l'influx atrial. Haissaguerre (200) met alors en évidence des rythmes anormaux venant des parties proximales des veines pulmonaires. Leur ablation guérit les patients dont la fibrillation atriale est paroxystique.

Mais le mécanisme de la fibrillation atriale n'est pas univoque. L'ablation des tachycardies ventriculaires renaît des limitations des défibrillateurs qui traitent les arythmies mais ne les préviennent pas. Des critères pour mettre en évidence les circuits de réentrée nécessitent des cartographies de plus en plus sophistiquées et des stimulations pour y pénétrer et les entraîner. Le phénomène d'entraînement avait été développé par Waldo à propos des flutters atriaux. C'est maintenant un élément incontournable des explorations des réentrées quel que soit leur siège. À la radiofréquence s'est ajoutée la cryoablation qui, dans les zones sensibles, permet une sidération transitoire avant de devenir définitive en majorant le froid. La période actuelle s'est enrichie de l'étude des canalopathies et de leur substrat génétique. Les stimulateurs (double puis triple chambre des synchronisations) et les défibrillateurs sont de plus en plus implantés, plus élaborés parfois, simplifiés d'autres fois pour éviter les sondes et leurs inconvénients à long terme. Les progrès dans l'imagerie par IRM avec rehaussement tardif ou de haute sensibilité pour situer les cicatrices, le scanner couplé en électrophysiologie (électro-anatomie) sont considérables. Les isotopes ont aussi un rôle notamment pour étudier et localiser le système nerveux autonome.

Enfin, la masse de données recueillies permet de fournir des algorithmes diagnostiques pertinents. Les logiciels des compagnes d'électrophysiologie définissent en salle les circuits et les zones d'ablation, l'utilisation de robots facilite la tâche des rythmologues.

Des technologies très coûteuses sont disponibles. Faut-il leur abandonner toute réflexion individuelle et en avons-nous les moyens ? Rien n'est moins sûr ! Il est nécessaire d'ajouter aux *big datas* des compilations, un peu de *soft* pour attiser l'éveil, créer et innover. Pour cela, des esprits préparés en profondeur dans les sous-spécialités mais aussi dans la cardiologie en général et en médecine. Couvrir en surface l'informatique ne sait pas encore le faire. Les réunions de consensus sont à la mode. Elles sont efficaces mais elles prennent beaucoup de temps et ne s'appliquent pas à tous les cas. Une responsabilité diluée dans les décisions n'est pas forcément bonne si tous les participants, hyperspécialistes à œillères ne sont concernés que par leur domaine. Ils ne peuvent fonctionner que par enseignement mutuel. C'est un travail qu'il faut faire car cette spécialité est passionnante et intellectuellement enrichissante. On a annoncé la disparition des cancérologues. Celle des rythmologues n'est pas pour demain.

Mécanismes cellulaires des arythmies

Antoine Delinière, Adrien Moreau, Francis Bessière, Philippe Chevalier

La fonction contractile du cœur est initiée et finement régulée par une activité électrique dont les propriétés varient en fonction des besoins physiologiques. Le potentiel d'action (PA) dépend de la sommation temporelle de l'activité des canaux ioniques de la membrane des cardiomyocytes. On distingue cinq phases (fig. 11.1) :

- phase 0 : dépolarisation rapide, médiée par les canaux sodiques ;
- phase 1 : repolarisation rapide et transitoire, médiée par les canaux potassiques (I_{to}) ;
- phase 2 : plateau, médiée par les canaux calciques ;
- phase 3 : repolarisation, médiée par les canaux potassiques ;
- phase 4 : repos, médiée par les pompes, échangeurs et canaux potassiques de fond.

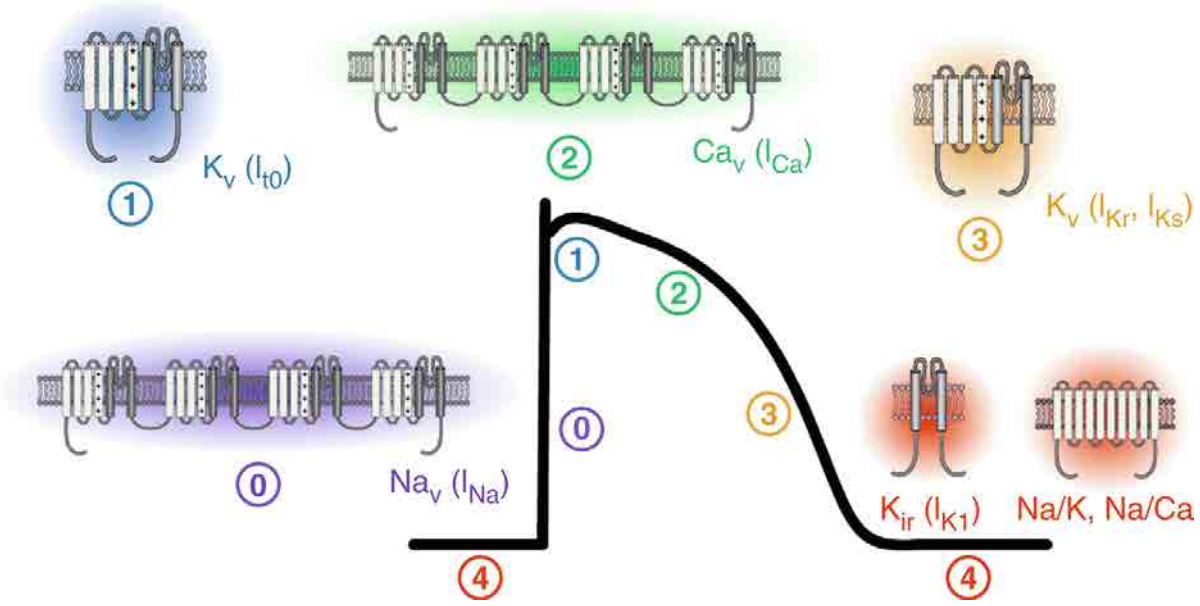


FIG. 11.1 **Potentiel d'action cardiaque.**

Cette activité électrique est transformée en activité mécanique par le biais du couplage excitation-contraction.

Le triangle de l'arythmogenèse de Philippe Coumel explique la survenue des arythmies par l'intrication de trois acteurs : un substrat (anatomique ou fonctionnel), une gâchette (extrasystole ou variation de la fréquence cardiaque) et un modulateur (ex : le système nerveux autonome, les électrolytes, les mécanismes humoraux ou l'ischémie). Trois mécanismes sont à l'origine des arythmies : les anomalies de la formation de l'influx, celles de sa propagation et les anomalies combinées.

Anomalies de la formation de l'influx : activités locales

Automaticité normale et augmentée

L'automaticité, capacité d'une cellule à initier de manière autonome un PA *via* une dépolarisation diastolique lente spontanée en phase 4, est la caractéristique principale des cellules nodales (cellules pacemakers). Ce phénomène dépend de deux « horloges » coordonnées, modulées par le système nerveux autonome par l'intermédiaire de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) [1] :

- une horloge dite de « voltage », médiée par le courant entrant I_f qui dépend des canaux HCN (*Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channels*) activés par l'hyperpolarisation membranaire ;
- une horloge dite « calcique » où la libération intracellulaire spontanée de calcium, notamment par le récepteur à la ryanodine (RyR) au niveau du réticulum sarcoplasmique, permet l'entrée de sodium *via* l'échangeur NCX (*sarcolemmal sodium/calcium exchanger*).

La fréquence de survenue du PA est déterminée par le potentiel seuil (correspondant à la valeur de potentiel à laquelle les canaux ioniques s'ouvrent afin de laisser passer sélectivement l'ion perméant), le potentiel de repos (dépendant des perméations ioniques à un potentiel donné : ici, aux valeurs hyperpolarisées) et la pente de dépolarisation (dépendant du nombre de canaux ioniques et de leur conductance unitaire). La modification d'un de ces facteurs est susceptible d'entraîner un automatisme augmenté (fig. 11.2) ou une bradycardie.

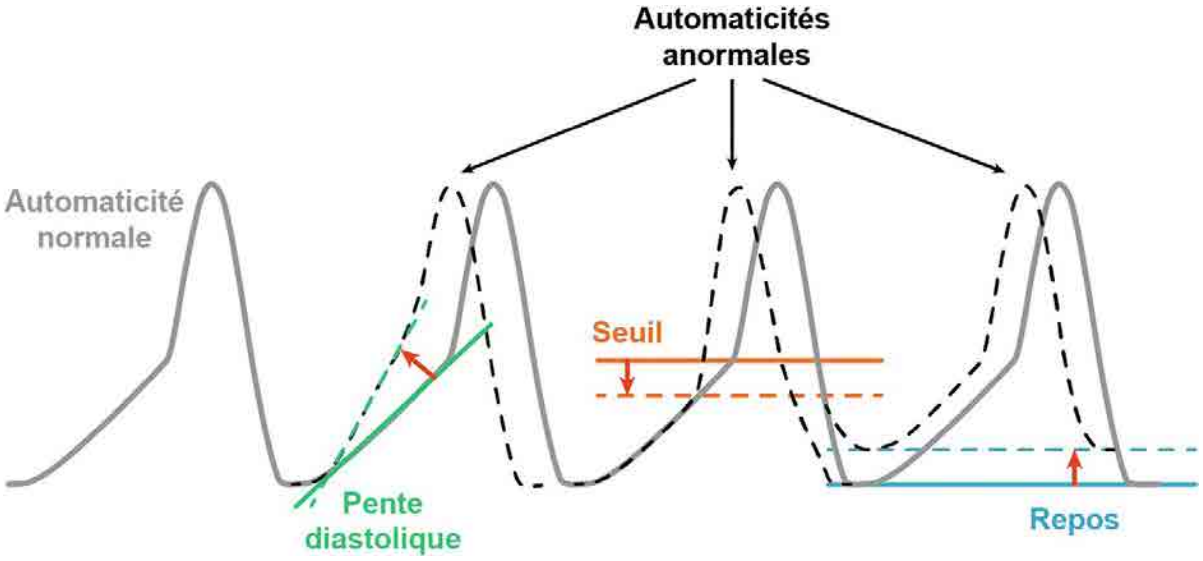


FIG. 11.2 **Automatisme augmenté.**

La fréquence propre des cellules nodales décroît selon un gradient inverse du nœud sinusal (NS) aux cellules du réseau de Purkinje. La fréquence cardiaque est celle des cellules se dépolarisant le plus rapidement (physiologiquement celles du NS). Elles imposent leur cadence aux autres cellules nodales par un mécanisme d'*overdrive-suppression*. Il y a alors hyperpolarisation cellulaire *via* une activation de la pompe Na/K-ATPase [2]. En cas de défaillance des cellules nodales ou de bloc de conduction, la levée de l'*overdrive* permet, après un *warming-up* initial, la survenue d'un rythme d'échappement. La cadence est d'autant plus basse que le groupe de cellules est situé à distance du nœud sinusal. Sa dépendance à l'innervation sympathovagale diminue aussi au fur et à mesure de l'éloignement du site de stimulation physiologique.

Exemples cliniques

- Tachycardie sinusale adaptative en réponse à une stimulation sympathique
- Échappement atrial ou jonctionnel au décours d'une dysfonction sinusale, échappement ventriculaire à la suite d'un bloc atrioventriculaire

Automaticité anormale

Des cellules myocardiques non automatiques à l'état physiologique peuvent être partiellement dépolarisées dans certaines conditions pathologiques. Elles ne reviennent pas à leur potentiel de repos. Une dépolarisation diastolique spontanée très rapide peut aussi survenir. Ces cellules sont résistantes à l'*overdrive suppression*.

Exemples cliniques

Ischémie myocardique, tachycardie hissienne focale post-chirurgie cardiaque.

Activités déclenchées

Ce sont des activités dépendantes de la dépolarisation, donc survenant après celle-ci, pendant les phases 2 à 4 du PA [3].

Post-dépolarisations précoces (EAD : *Early After-Depolarizations*)

Les EAD apparaissent durant la repolarisation, en fin de phase 2 ou début de phase 3 du PA (fig. 11.3). Elles sont favorisées par le retard de la repolarisation (augmentation de la durée de l'intervalle QT corrigé sur l'électrocardiogramme). Ce phénomène peut être lié à une baisse de la réserve de repolarisation par diminution des courants potassiques repolarisants (I_{Kr} et I_{Ks} notamment), mais aussi à une augmentation

des courants dépolarisants sodiques (I_{Na}) entraînant une surcharge de sodium intracellulaire responsable d'une surcharge calcique par activation de l'échangeur NCX. L'augmentation des courants dépolarisants calciques peut aussi être impliquée. Les EAD sont bradycardie-dépendantes et peuvent être prévenues par une stimulation supérieure à leur cadence spontanée. Le magnésium, *via* un mécanisme inconnu, est remarquablement efficace lorsque l'origine de l'arythmie est iatrogène.

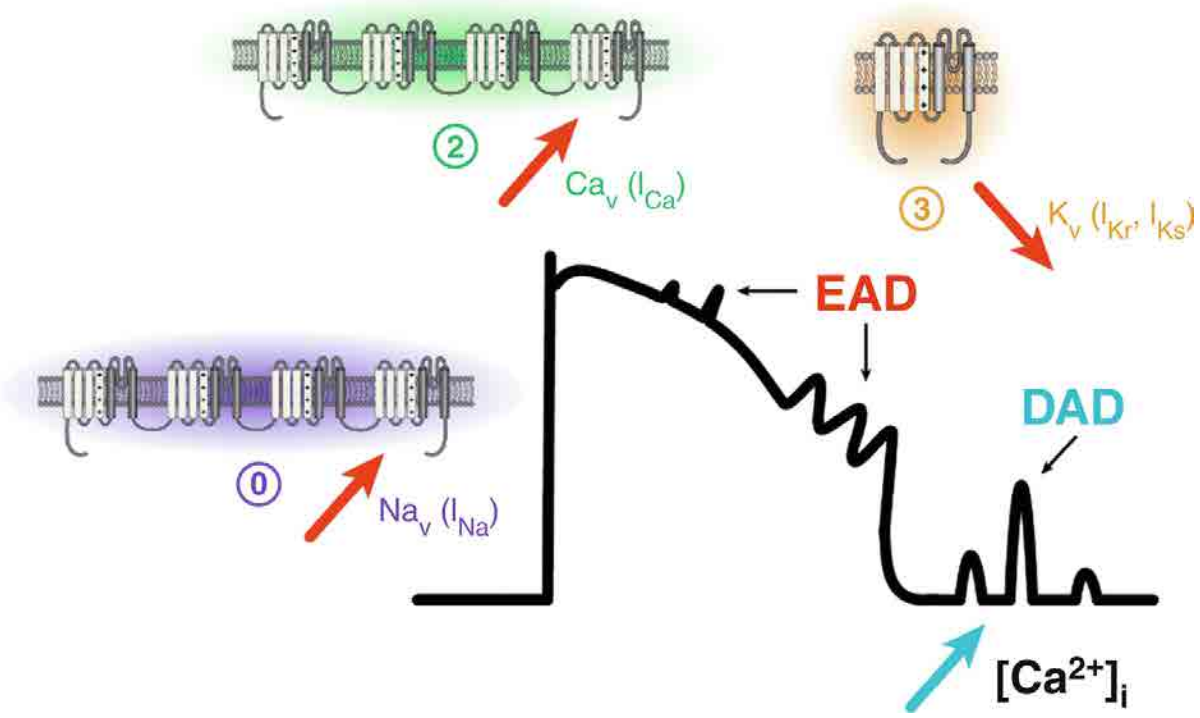


FIG. 11.3 **Activités déclenchées.**

Exemple clinique

Torsades de pointes sur QT long congénital ou iatrogène.

Post-dépolarisations en fin de phase 3

Les post-dépolarisations en fin de phase 3 tronquent la fin de la replarisation [4]. Elles sont liées à une surcharge calcique raccourcissant le PA. Dans ce cas, la période réfractaire cellulaire peut être achevée et si la dépolarisation membranaire atteint des valeurs suffisantes, le potentiel d'activation des canaux sodiques peut être atteint. Ainsi, une nouvelle dépolarisation est immédiatement déclenchée.

Post-dépolarisations tardives (DAD : *Delayed After-Depolarizations*)

Les DAD apparaissent après la fin de la repolarisation, en diastole, en phase 4 (*cf.* fig. 11.3). Elles sont secondaires à une surcharge calcique intracellulaire déclenchant un courant entrant indifférencié I_{Ti}. L'amplitude des DAD est tachycardie-dépendante. Elles peuvent être reproduites par *overdrive stimulation*.

Exemples cliniques

Tachycardie ventriculaire catécholergique, intoxication aux digitaliques, insuffisance cardiaque, hypercalcémie, intoxication aux catécholamines, ischémie myocardique aiguë.

Anomalies de la propagation de l'influx : réentrées

Réentrées circulaires autour d'un obstacle anatomique

Les réentrées circulaires autour d'un obstacle anatomique constituent le mécanisme le plus fréquent des arythmies. Le circuit est constitué d'un bloc unidirectionnel et d'une voie à conduction lente. L'arythmie survient après activation rétrograde de la zone de bloc unidirectionnel puis dépolarisation de nouveau de la première voie, sortie de sa période réfractaire [5]. Le jeu des périodes réfractaires crée une fenêtre d'excitabilité, seule zone accessible à la dépolarisation et permettant la progression de la propagation électrique. L'obstacle vient alors contrecarrer un processus protecteur naturel : la période réfractaire. Dans le cadre d'un PA, la période réfractaire dépend notamment des propriétés biophysiques des canaux ioniques et notamment des canaux sodiques Na_v. Un potentiel d'action peut être initié si le potentiel membranaire atteint le seuil d'activation de ces canaux, entraînant alors l'entrée de sodium et donc une dépolarisation rapide. S'ensuit l'inactivation des canaux les rendant non conducteurs. Une nouvelle stimulation ne permettra pas l'activation des canaux, aucune dépolarisation rapide ne sera possible. Le recouvrement de l'inactivation rapide correspond au temps de restauration des capacités d'activation cellulaire. En condition physiologique, ce recouvrement de l'inactivation constitue la période réfractaire et assure la conduction unidirectionnelle de l'influx électrique. Il protège le muscle cardiaque de la tétanisation.

L'interruption du circuit de réentrée entraîne un arrêt de la tachycardie. Un stimulus délivré précisément au milieu de la fenêtre d'excitabilité, par collision bilatérale des influx antérograde et rétrograde, interrompt l'arythmie réentrante. Ce phénomène est mis à profit lors de la stimulation antitachycardique (*Antitachycardia Pacing* ou ATP). À l'inverse, un stimulus délivré en fin de fenêtre excitable entraîne un « reset » de la tachycardie : il entre en collision d'un côté avec le front d'onde mais ne rencontre de l'autre côté aucune période réfractaire. Il circulera ainsi de façon antérograde dans le circuit de réentrée. C'est le principe des manœuvres d'**entraînement**.

Exemples cliniques

Tachycardies ventriculaires sur séquelles de nécrose myocardique, tachycardies ventriculaires fasciculaires et de branche à branche, flutters atriaux, tachycardies par réentrées intranodales, tachycardies ortho et antidromiques utilisant une voie accessoire.

Réentrées circulaires autour d'un obstacle fonctionnel

Le circuit est créé par la dispersion des périodes réfractaires [6]. Il existe alors un bloc unidirectionnel fonctionnel avec propagation circulaire d'un influx prématuré au travers des zones avec périodes réfractaires les plus courtes. Le centre du circuit est rendu inexcitable par la collision perpétuelle d'ondes centripètes. Il n'y a pas de fenêtre d'excitabilité.

Les réentrées par ondes en spirales ou rotors correspondent à un mouvement d'enroulement autour d'un centre (cœur ou *core*). Cette zone peut être fixe, ou bien mobile à l'intérieur du myocarde. Le mouvement circulaire peut se faire en 2 ou 3 dimensions [7]. Lorsque le centre est fixe, les circuits d'activation électriques sont responsables d'arythmies monomorphes ; s'il se déplace, les arythmies sont polymorphes.

Exemples cliniques

Micro-réentrées dans la fibrillation atriale.

Réentrées de phase 2

Dans certaines conditions pathologiques, la perte hétérogène du dôme de repolarisation par certaines populations cellulaires génère un gradient de repolarisation [8] : les cellules à PA court ayant perdu leur dôme de repolarisation peuvent être réexcitées par les cellules contiguës l'ayant conservé, créant ainsi un phénomène auto-entretenu.

Exemples cliniques

- Ischémie myocardique

- Probablement dans les syndromes de Brugada et de repolarisation précoce [3]

Réflexion

Lorsque le front d'onde rencontre une zone fortement déplétée en ions, la propagation du potentiel d'action est stoppée, relayée par un courant électrotonique qui permet la survenue d'un nouveau potentiel d'action en sortie de zone. L'extrasystole de retour peut venir réexciter la zone initiale sortie de sa période réfractaire [9].

Anomalie combinée : parasystolie

Elle survient lorsqu'un bloc d'entrée unidirectionnel empêche la réinitialisation d'un foyer automatique par le foyer dominant mais n'entraîne pas de bloc de sortie, permettant ainsi la dépolarisation du myocarde environnant. On parle de pacemaker protégé. Le foyer automatique reste en général modulable, un bloc incomplet permettant un certain degré de contrôle par le foyer dominant *via* des courants électrotoniques [10].

Exemple clinique

Zone infarcie isolant des cellules nodales du pacemaker dominant.

Conclusion

La compréhension des interactions entre substrat, gâchette et modulateur est capitale pour conceptualiser la genèse des arythmies cardiaques. En pratique clinique, ces différents mécanismes peuvent s'associer. La connaissance précise d'une éventuelle cardiopathie sous-jacente permet de mieux appréhender le mécanisme d'une arythmie et de proposer un traitement adapté, qu'il s'agisse d'un médicament, d'une ablation ou d'un appareil de stimulation ou de défibrillation.

Génétique

Vincent Probst, Florence Kyndt, Jean-Baptiste Gourraud

Généralités sur les analyses génétiques dans les canalopathies

Les dernières années ont été marquées par l'explosion des connaissances et des possibilités en génétique. Jusqu'à récemment, les technologies de biologie moléculaire ne permettaient de tester qu'un nombre restreint de gènes (< 10), alors que de nombreux gènes ont été associés aux arythmies héréditaires. L'arrivée des nouvelles techniques de génétique dites de séquençage à haut débit permet un diagnostic moléculaire rapide (aujourd'hui autour de 2 mois) et très complet pour un coût relativement faible. Si ces nouvelles possibilités procurent indéniablement un avantage majeur en termes de diagnostic, il y a également des inconvénients avec le risque en particulier d'identifier des variants de signification inconnue dont l'interprétation peut être complexe. À titre d'exemple, un séquençage de l'exome (l'ensemble des exomes) permet d'identifier environ 40 000 variants par individu. Même si le séquençage de l'exome n'est pas encore utilisé en routine pour le diagnostic des canalopathies, aujourd'hui compte tenu du nombre de gènes analysés, il est fréquent que l'on soit amené à identifier des variants qui sont rares dans la population générale et dont les algorithmes de prédiction considèrent qu'ils pourraient jouer un rôle mais sans que l'on puisse avoir de certitude.

Il faut donc que le clinicien garde une grande rigueur diagnostique car finalement, c'est bien la confrontation des données cliniques et génétiques, et en particulier les analyses de co-ségrégation, qui vont permettre de considérer qu'un variant de signification inconnue joue véritablement un rôle pathologique. Le risque en cas d'absence d'évaluation de cette co-ségrégation est de conclure à tort sur le rôle d'un variant

de signification inconnue pouvant conduire à l'annonce dans la famille d'un risque de mort subite chez des individus qui sont en fait parfaitement sains et ne sont porteurs que d'un variant de signification inconnue qui n'entraîne pas de conséquence pathologique.

Pour l'ensemble de ces raisons, il est donc essentiel que l'interprétation des variants de signification inconnue soit faite en collaboration entre les généticiens et les cliniciens experts de ces pathologies dans les centres de référence. Il est également important que tous les cliniciens qui sont amenés à prendre en charge ce type de patients connaissent au minimum les difficultés d'interprétation.

Afin de faciliter le dialogue entre les généticiens et les cliniciens, une classification de la pathogénicité des variants de signification inconnue a été proposée. Cette classification va du niveau 1 au niveau 5, le niveau 5 étant le plus élevé, un variant de signification inconnue de niveau 5 étant considéré comme une mutation. Les variants de signification inconnue de niveaux 1 et 2 ne sont pas rendus dans le cadre du diagnostic de routine et finalement, les variants de signification inconnue qui vont poser des difficultés sont les variants de signification inconnue de niveaux 3 et 4 qui sont des variants pour lesquels les paramètres génétiques sont en faveur d'un rôle pathologique mais sans que l'on ait des éléments définitifs permettant d'affirmer leur pathogénicité. C'est véritablement dans ces situations qu'il va être très important de rester prudent sur les annonces qui peuvent être faites, de bien évaluer la ségrégation familiale qui, en définitive, sera élément permettant d'être affirmatif sur l'évaluation du variant de signification inconnue.

Sans vouloir rentrer dans les détails des analyses génétiques ici, il est également intéressant de connaître les différents types de mutation qui peuvent être rencontrés car là aussi, le type de mutation (mutation faux-sens, mutation stop, délétion, duplication) jouera un rôle sur la façon d'interpréter le rôle des variants et la confiance que l'on peut avoir dans l'analyse génétique.

Le plus important est de bien avoir compris que l'analyse génétique ne donne pas des résultats blancs ou noirs mais qu'il est fréquent que l'interprétation soit complexe et que, en cas de doute, il est fondamental d'avoir un excellent dialogue entre généticien et clinicien pour parvenir à une interprétation fiable et satisfaisante des données. Là comme ailleurs, le bon sens clinique reste de mise.

Sur le plan pratique, l'analyse génétique nécessite du sang (trois tubes EDTA) ou de la salive (lorsque la mutation familiale est déjà connue). Il est impératif d'avoir obtenu le consentement écrit du patient avant l'analyse après une information claire sur les conséquences du test. Le test génétique peut être proposé par un cardiologue non généticien mais ayant des connaissances en génétique chez les patients symptomatiques (patients qui expriment la pathologie). Chez les patients asymptomatiques, le test doit être proposé par un généticien en accordant un délai de réflexion au patient. Les résultats de l'analyse doivent être donnés (qu'ils soient positifs ou négatifs) au cours d'une consultation (pas par téléphone ni par courrier) par le prescripteur de l'examen (celui qui avait proposé l'analyse). Tout cela peut paraître contraignant mais compte tenu des conséquences potentielles (annonce d'un risque de mort subite, conséquence sur les assurances, potentiellement sur le travail), il est impératif de respecter ces règles et, surtout, de bien prendre le temps nécessaire d'explication au patient. Un soutien psychologique peut être proposé.

Syndrome du QT long

Sa prévalence est aujourd'hui estimée autour de ½ 000 dans la population générale même si elle est probablement un peu plus élevée si l'on tient compte des patients porteurs d'une mutation mais ne l'exprimant pas [11].

Le phénotype est caractérisé par un espace QT allongé à l'ECG qui s'accompagne d'une onde T de morphologie anormale et surtout d'un risque potentiel de la survenue de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite. Le syndrome du QT long est certainement la pathologie où le diagnostic génétique est le plus rentable et apporte le plus dans la prise en charge des patients.

Les analyses moléculaires permettent d'identifier l'anomalie génétique responsable dans 70 à 80 % des cas [12]. Les différents gènes impliqués sont présentés dans le tableau 11.1.

Tableau 11.1

Gènes impliqués dans les canalopathies.

Gène	Locus	Protéine
Syndrome de Brugada (BrS)		
SCN5A (BrS1)	3p21-p24	*Cardiac sodium channel α subunit (Nav1.5)*
Gènes mineurs (ordre alphabétique)		
CACNA1C	12p13.3	*Voltage gated L-type calcium channel (CaV1.2)*
CACNA2D1	7q21-q22	*Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit*
CACNB2	10p12	*Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit*
DLG1	3q29	*Synapse-associated protein* 97
GPD1L	3p22.3	*Glycerol-3-phosphate deshydrogenase 1-like*
HCN4	15q24.1	*Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4*
KCND3	1p13.2	*Voltage gated potassium channel (Ito) subunit Kv4.3*
KCNE3	11q13.4	*Potassium channel beta subunit 3* (MiRP2)
KCNE5	Xq22.3	*Potassium channel beta subunit 5*
KCNJ8	12p12.1	*Inward rectifier K(+) channel Kir6.1*
MOG1	17p13.1	*RAN guanine nucleotide release factor 1*
SCN1B	19q13	*Sodium channel beta 1*
SCN3B	11q24.1	*Sodium channel beta 3*
SLMAP	3p14.3	*Sarcolemma-associated protein*
Syndrome du QT long		
Gènes majeurs		
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	*IKS potassium channel α subunit (KVLQT1, Kv7.1)*
KCNH2 (LQT2)	7q35-q36	*IKr potassium channel α subunit (HERG, Kv11.1)*
SCN5A (LQT3)	3p21-p24	*Cardiac sodium channel α subunit (Nav1.5)*
Gènes majeurs (ordre alphabétique)		
AKAP9	7q21-q22	*Yotiao*
CACNA1C	12p13.3	*Voltage gated L-type calcium channel (CaV1.2)*
CALM1	14q32.11	*Calmoduline 1*
CALM2	2p21	*Calmoduline 2*
CAV3	3p25	*Caveolin-3*
KCNE1	21q22.1	*Kv7.1 potassium channel beta subunit (MinK)*
KCNE2	21q22.1	*Kv11.1 potassium channel beta subunit (MiRP1)*
KCNJ5	11q24.3	*Potassium inwardly-rectifying channel (Kir3.4)*
SCN4B	11q23.3	*Sodium channel beta 4 subunit*
SNTA1	20q11.2	*Syntrophin-alpha 1*

Gène	Locus	Protéine
Syndrome d'Andersen-Tawil		
KCNJ2	17q23	*IK1 potassium channel (Kir2.1)*
Ankyrin-B syndrome		
ANK2	4q25-q27	*Ankyrine B*
Timothy syndrome		
CACNA1C	12p13.3	*Voltage gated L-type calcium channel (CaV1.2)*
Syndrome du QT court (SQTS)		
KCNH2 (SQTS 1)	7q35-q36	*IKr potassium channel α subunit (HERG, Kv11.1)*
KCNQ1 (SQTS 2)	17q23	*IKS potassium channel α subunit (KVLQT1, Kv7.1)*
KCNJ2 (SQTS 3)	17q23	*IK1 potassium channel (Kir2.1)*
CACNA1C	12p13.3	*Voltage gated L-type calcium channel (CaV1.2)*
CACNB2	10p12	*Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit*
CACNA2D1	7q21-q22	*Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit*
Tachycardie ventriculaire catécholergique polymorphique		
RYR2 (CPVT1)	1q42.1-q43	*Ryanodine receptor 2*
CASQ2 (CPVT2)	1p13.3	*Calsequestrin 2*
KCNJ2 (CPVT3)	17q23	*IK1 potassium channel (Kir2.1)*
CALM1	14q32.11	*Calmodulin 1*
TRDN	6q22.31	*Triadin*

Le nombre de gènes impliqués est aujourd'hui important mais la grande majorité des patients sont diagnostiqués sur les trois principaux types (cinq principaux gènes).

Le diagnostic génétique permet donc ici de confirmer le diagnostic en cas de doute mais également d'orienter le traitement. En effet, le type 1 (gènes *KCNQ1* et *KCNE1*) répond particulièrement bien au traitement bêtabloquant, alors que la réponse est moins bonne dans les LQT2 (*KCNH2* et *KCNE2*) et probablement mauvaise dans les LQT3 (SCN5A). Cela aura donc une conséquence directe car par exemple, en cas de syncope chez un patient LQT1 non traité, on peut se contenter en général du traitement bêtabloquant alors qu'il sera fréquemment nécessaire de recourir au DAI pour un patient LQT3. Cela justifie, d'ailleurs, la mise en place de procédure d'urgence pour le diagnostic moléculaire dans ces situations.

Un diagnostic génétique pour qui et quand ?

Pour le cas index (le premier sujet de la famille), lorsqu'il y a une suspicion raisonnable de syndrome du QT long. L'analyse ne doit pas être faite en cas de suspicion faible, « pour éliminer le syndrome » car la positivité du test génétique n'étant que de 70 %, cela ne permettra pas de le faire et risque de conduire à l'identification de variants de signification inconnue et, finalement, à retenir un diagnostic qui n'existe pas. En cas de doute sur la nécessité de faire le diagnostic génétique, il est préférable de contacter un centre de référence.

Dans le syndrome du QT long, la pénétrance du syndrome est élevée et l'atteinte précoce. Cela justifie de proposer le diagnostic moléculaire dès la naissance et à tous les apparentés d'un sujet atteint. Il est fortement souhaitable que le diagnostic génétique soit accompagné d'un bilan clinique. La discussion de la mise en place d'un traitement doit être évaluée au cas par cas mais la tendance est à la généralisation du traitement bêtabloquant en cas de mutation même chez un sujet ayant un ECG normal.

Syndrome du QT court

Le syndrome du QT court a été récemment identifié et peu de patients sont porteurs de ce syndrome. Des mutations dans les gènes impliqués dans le syndrome du QT long (*LQT1, 2* et *7*) responsables d'un gain de fonction, ainsi que les gènes codant pour le canal calcique (perte de fonction), ont été retrouvées [12]. La rentabilité diagnostic de l'analyse génétique est relativement faible.

Syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada a été décrit en 1992 chez les patients ayant fait un accident de mort subite par fibrillation ventriculaire idiopathique [13]. Il associe un aspect de bloc incomplet droit et une anomalie de la repolarisation caractérisée par une surélévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites qui doit être convexe ou triangulaire et mesuré plus de 2 mm. La prévalence du syndrome de Brugada est estimée autour de 5/10 000 avec des variations régionales importantes.

Cette pathologie est familiale dans plus de 50 % des cas et en 1998, des variations génétiques ont été mises en évidence sur le gène *SCN5A* qui code pour le canal sodique cardiaque [14]. Des mutations sur ce gène sont retrouvées chez un peu plus de 20 % des patients atteints de cette pathologie. Cependant, plus de 50 % des patients porteurs de la mutation ne sont pas atteints par le syndrome et les résultats des analyses génétiques doivent être utilisés avec beaucoup de précaution pour le conseil génétique d'autant plus qu'il n'est pas rare, au sein d'une famille, qu'un sujet non porteur de la mutation *SCN5A* identifiée dans la famille présente tout de même le syndrome avec les risques qui y sont associés [15]. Par conséquent, l'analyse génétique dans cette pathologie ne peut pas permettre de faire le dépistage familial et tous les apparentés doivent bénéficier d'un dépistage clinique indépendamment de leur statut génétique.

Le rôle pronostique des mutations ne semble pas majeur. Une étude japonaise a rapporté un surrisque d'évènements chez les patients mutés mais cela n'est pas retrouvé dans d'autres travaux. Il semble cependant que chez les enfants, la fréquence des mutations *SCN5A* est beaucoup plus élevée et que les enfants mutés ont un risque rythmique augmenté [16]. De nombreux autres gènes ont pu être identifiés mais ils ne jouent qu'un rôle mineur et la rentabilité du diagnostic moléculaire est faible [17]. Il semble même que la plupart de ces gènes ne soient pas véritablement impliqués dans le syndrome (*cf.* tableau 11.1) [18]. Récemment, des variants fréquents ont pu être démontrés comme augmentant le risque de développer le syndrome, ce qui suggère qu'il ne s'agirait pas d'une pathologie autosomique dominante classique mais plutôt d'une maladie oligogénique [19].

Un diagnostic génétique pour qui et quand ?

Compte tenu des interrogations sur le rôle des mutations *SCN5A* dans ce syndrome, l'analyse génétique ne peut s'envisager que chez un sujet clairement atteint (type 1 spontané ou induit). Chez les apparentés, l'analyse peut être proposée lorsqu'une mutation est déjà identifiée chez le cas index. L'âge requis pour faire l'analyse génétique est soumis à débat mais nous considérons qu'il faut proposer l'analyse génétique vers l'âge de 15 ans (c'est-à-dire à l'âge où on peut faire le diagnostic clinique avec un test à l'ajmaline) en se rappelant qu'une analyse génétique négative n'élimine pas le syndrome.

Syndrome de repolarisation précoce

Le syndrome de repolarisation précoce (SRP) a été décrit plus récemment [20]. Il est caractérisé par une surélévation du point J et un élargissement de la fin du QRS dans les dérivations latérales et inférieures. Il serait responsable de 30 % des morts subites inexpliquées chez les patients n'ayant pas de cardiopathie sous-jacente [20]. Le SRP peut être familial avec une transmission autosomique dominante [21]. Les bases génétiques de cette pathologie restent actuellement encore mal connues même si quelques gènes ont pu être identifiés mais leur responsabilité dans le syndrome n'est pas toujours très convaincante [22, 23].

Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC) sont caractérisées par la survenue de troubles du rythme ventriculaire au cours de l'exercice ou d'un stress. Cette pathologie est rare, avec une prévalence de 1/10 000, touche essentiellement les enfants et les jeunes adultes et peut, en raison du risque de troubles du rythme ventriculaire graves, être responsable de syncopes et de mort subite [24].

Cette pathologie est héréditaire et 3 gènes ont été identifiés. Le gène le plus souvent retrouvé et qui représente environ 50 % des cas de TVC est le gène codant le récepteur à la ryanodine (RYR2), montrant que cette pathologie est liée à une anomalie de l'homéostasie calcique (*cf.* tableau 11.1) [25]. Une forme récessive liée à des mutations dans la calséquestrine a également été identifiée. Enfin, plus récemment, des mutations composites hétérozygotes de la triadine ont été impliquées dans cette pathologie.

Un diagnostic génétique pour qui et quand ?

Compte tenu des risques majeurs de mort subite dans cette pathologie, y compris chez des sujets très jeunes, il est recommandé de faire l'analyse génétique dès la naissance lorsqu'une mutation familiale est connue et il est proposé de traiter tous les membres d'une famille porteurs d'une mutation familiale même en l'absence de troubles du rythme identifiés.

Troubles de la conduction

Plusieurs gènes ont pu être identifiés dans les troubles de la conduction. Le plus fréquent est le gène *SCN5A* [26] mais d'autres gènes comme *TRPM4* [27] et, plus récemment, *GJA5* (connexine 40, Cx40) sont également impliqués [28].

La fréquence des mutations dans ces gènes est encore mal connue en cas de trouble de la conduction.

Un diagnostic génétique pour qui et quand ?

Il n'y a pas de recommandation claire dans cette situation mais il semble logique de proposer une analyse génétique en cas de troubles de la conduction familiale (au moins deux apparentés du 1er degré porteurs du même type de troubles de la conduction) ou en cas d'apparition de troubles de la conduction important chez un sujet jeune (< 40 ans) sans explication. La recherche génétique est probablement également utile en cas de bloc atrioventriculaire congénital non lupique.

Situations particulières

En cas de mort subite inexpliquée chez un patient jeune sans cardiopathie, en particulier si l'autopsie n'a pas retrouvé de cause à l'arrêt cardiaque, il est aujourd'hui démontré qu'un dépistage clinique et moléculaire (lorsque l'ADN du sujet décédé est disponible) permet d'identifier *a posteriori* la cause de la mort subite dans environ 40 % des cas [29].

L'interprétation de l'analyse génétique chez ces patients est souvent complexe en absence d'orientation clinique car elle va porte sur un nombre de gènes important. Il faut à nouveau signaler l'importance de coupler l'analyse génétique à une évaluation clinique de la famille afin de faciliter l'interprétation des éventuels variants de signification inconnue identifiés.

Les études sur la mort subite du nourrisson montrent que lorsque celle-ci survient tôt (avant l'âge de 6 mois), la rentabilité est faible et la fréquence des mutations identifiées augmente ensuite [30]. Les résultats sont assez variables en fonction des études, mais il semble y avoir une majorité de mutations dans les gènes *SCN5A* et *RYR2* ainsi que dans les gènes du QT long.

Conclusion

Les connaissances dans le domaine des canalopathies ont largement progressé au cours de ces dernières années avec une amélioration constante de la compréhension de leur physiopathologie et une meilleure détermination du profil de risque du patient. Les analyses génétiques deviennent de plus en plus complètes mais également plus complexes à interpréter.

Les cliniciens doivent connaître les limites de ces analyses et se rappeler qu'une analyse génétique ne peut que prédire un risque et qu'il est fréquent qu'un patient puisse se porter parfaitement bien alors qu'il est porteur d'une mutation familiale qui aura eu des conséquences dramatiques chez d'autres membres de la famille. C'est là le grand enjeu des futures années : être capable de prédire un risque à l'échelon individuel. Gageons que là aussi, la génétique jouera un rôle important.

Explorations en rythmologie

ECG longue durée implantable (*Implantable Loop Recorder*)

Nicolas Clémenty, Bertrand Pierre, Clémentine André, Arnaud Bisson, Laurent Fauchier, Dominique Babuty

L'enregistreur ECG longue durée est un outil diagnostique qui établit une relation étroite entre symptômes et ECG chez des patients souffrants d'évènements rares et plus récemment, de dépister des arythmies cardiaques chez des patients à risque d'arythmie. Le principal symptôme justifiant leur implantation est la syncope récidivante inexpliquée dont la démonstration de l'origine cardiaque souvent longue et difficile repose sur l'enregistrement de l'ECG pendant la syncope [31]. Le développement d'enregistreur ECG de longue durée, implantable (ILR) ou externe (ELR), est une méthode dont l'efficacité a été démontrée dans deux études randomisées (RAST, Eastern).

L'extension de cet outil diagnostique aux populations à risque d'arythmie grave ou à la recherche d'arythmie dans des situations pathologiques telles que l'accident vasculaire cérébral inexpliqué est plus récente [32].

Méthode

L'ILR de Medtronic est un boîtier en titane (62 × 19 × 8 mm, 9 cm^3,17 g) muni d'une batterie de 36 mois (Reveal DX 9526®, Medtronic, Minneapolis). Deux électrodes séparées de 37 mm forment une dérivation bipolaire. L'ECG stocké dans une mémoire en boucle de 49,5 minutes peut être activé par le patient suite à un symptôme ou automatiquement (27 épisodes – 0,5 minute pré et 0,5 minute post-activation). L'ECG est extrait par le programmateur externe. La société Medtronic propose un ILR de très petite taille injectable (Reveal Linq™ 44,8 × 7,2 × 4 mm, 1,2 mL, 2,5 g) (fig. 11.4). D'autres dispositifs de ce type ont été développés par St Jude Medical (Confirm™), Biotronik (BioMonitor™, Berlin), Transoma Medical (Sleuth ILR™, Arden Hills). À noter que la plupart de ces dispositifs sont IRM-compatibles.


Medtronic
REVEAL® DX
MODEL 9528
2 électrodes séparées
de 37 mm
Medtronic
REVEAL®

A


Reveal LINQ™



B

FIG. 11.4 **A. Holter implantable et son activateur remis au patient. B. Holter implantable injectable et son activateur remis au patient.**

Implantation

Après une courte incision, l'insertion de ILR est sous-cutanée, en position verticale, à droite ou à gauche du sternum, 4e ou 5e espace intercostal, les électrodes au contact de la peau. Chez les enfants ou la femme jeune, une implantation axillaire est possible (fig. 11.5). De même, dans cette population, l'utilisation du Linq™ s'est révélée utile du fait de l'absence de cicatrice. Son insertion est faite à l'aide d'une aiguille d'injection.

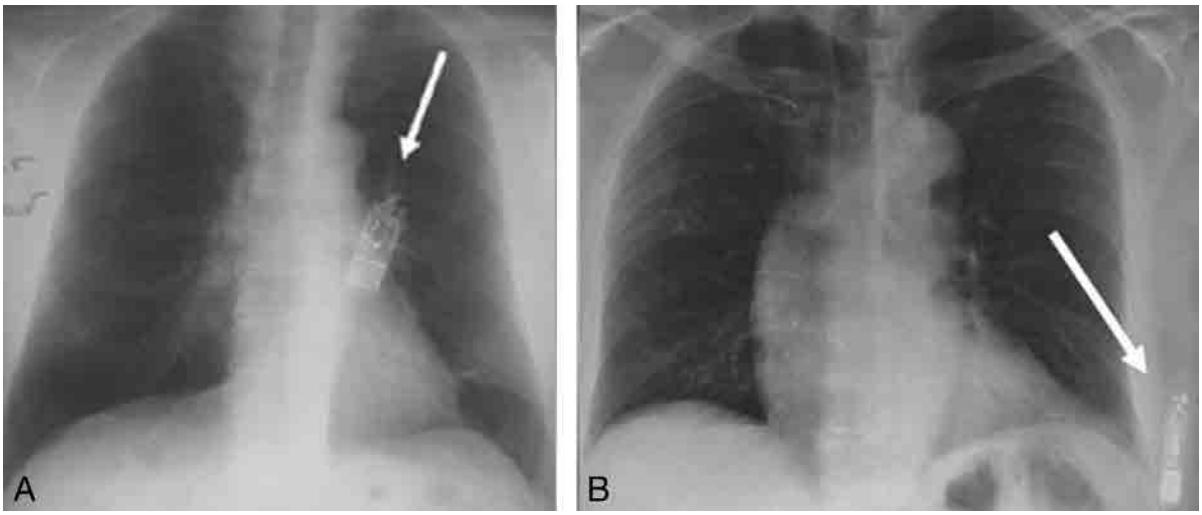


FIG. 11.5 **Holter implantable.A. En position parasternale gauche. B. En position axillaire.**

Programmation et contrôle

Les zones de détection des bradycardies et tachycardies ainsi que leur durée sont programmables, de même le nombre d'évènements. La qualité du réglage se vérifie en direct sur l'écran du programmateur. Plusieurs zones d'activation sont proposées : tachycardie ventriculaire rapide, tachycardie ventriculaire, asystolie, bradycardie, fibrillation atriale pour la version XT du Reveal®. Les limites inférieure et supérieure sont fixées par le clinicien. L'activation par le patient après un symptôme est possible *via* l'assistant patient (*cf.* fig. 11.4).

Surveillance

Une interrogation régulière ou en cas de récidive des symptômes est effectuée afin de dépister les arythmies (fig. 11.6). Une télésurveillance peut être mise en place avec certains appareils.

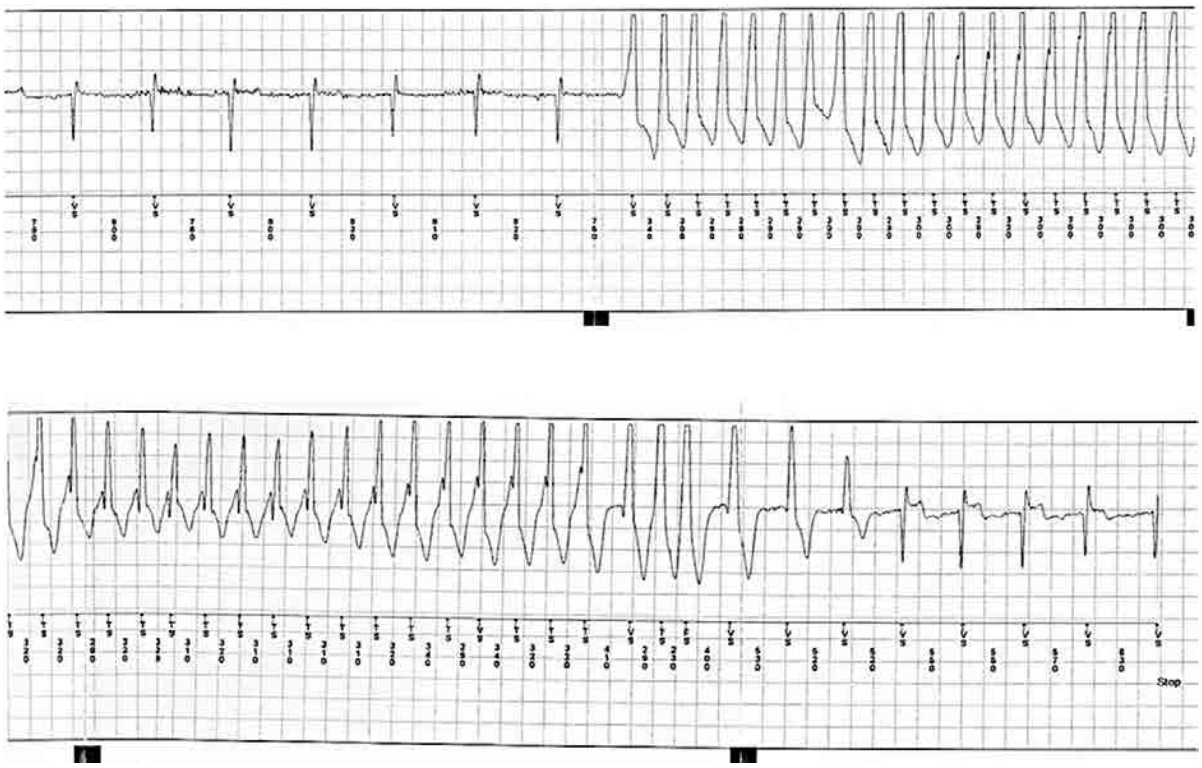


FIG. 11.6 **Exemple d'une tachycardie à QRS large contemporaine d'un malaise.**

Limites des enregistrements

L'activation par le patient peut être mise en défaut (5 à 30 % des cas). Deux types de fausses alertes sont observés :

- la perte de contact ou une variation d'amplitude du complexe QRS conduisant à une sous-détection des complexes QRS ;
- à l'inverse, la surdétection de myopotentiels ou de parasites pouvant conduire à un diagnostic erroné de tachycardie.

Syncopes récidivantes

Initialement réservé aux patients dont le bilan rythmique exhaustif (avec exploration électrophysiologique) était normal, l'ILR est proposé très tôt par l'AHA et l'ESC 2018, classe I après s'être assuré de l'absence d'anomalie rythmique par un monitoring ECG de 24 heures [33, 34]. Dans le cas d'un patient à risque d'arythmie grave ou de mort subite, un bilan cardiologique exhaustif doit être réalisé. Le choix d'un ELR se discute selon la fréquence des syncopes. En effet, un nombre important d'évènements survient dans les mois qui suivent l'implantation de l'ILR : 31, 50, 78 et 93 % à 1, 2, 6 et 12 mois respectivement.

Entre 35 et 50 % des patients implantés pour syncope récidivante refont une syncope corrélée dans au moins 50 % des cas à une arythmie cardiaque. Dans le registre PICTURE, 38 % des patients se plaignaient d'une récidive de syncope dont 59 % étaient d'origine cardiaque. Le plus souvent, une bradycardie sinusale ou une pause sinusale est documentée, moins fréquemment un bloc atrioventriculaire complet. Les tachycardies sont rares. Les résultats de l'ILR sont dépendants de l'âge, de la cardiopathie sous-jacente, de la présence ou non d'un bloc de branche, de la réalisation ou non d'une exploration électrophysiologique. Chez les patients les plus âgés, la probabilité d'un évènement rythmique est élevée (RR = 3) ; le bloc atrioventriculaire est le plus fréquent (53 %) ; chez les patients plus jeunes sans cardiopathie, les pauses sinusales sont fréquentes, suggérant une origine neuro-cardiogénique (ISSUE-1).

Influence de l'ECG basal et de la cardiopathie sous-jacente

En présence d'anomalies de la conduction atrioventriculaire ou de bradycardie sinusale, de trouble de la repolarisation ou d'une cardiopathie sous-jacente, l'exploration électrophysiologique est une

recommandation de classe I et IIa [33]. En l'absence d'anomalie de la conduction infra-hissienne ou d'arythmie électro-inductible, l'implantation d'un ILR est recommandée en classe I [34]. Chez les patients avec intervalle HV normal, la pause sinusale est fréquente alors que le bloc atrioventriculaire l'est moins même en présence d'un bloc bifasciculaire (bloc de branche droite et hémibloc antérieur gauche) selon notre expérience.

La présence d'une cardiopathie sous-jacente ou des antécédents d'insuffisance cardiaque sont des facteurs de risques majeurs de syncopes cardiaques selon les scores d'EGSYS et OESIL. Au terme d'un bilan exhaustif et en l'absence d'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), l'ILR n'a pas démontré une forte prévalence d'arythmie ou de bloc atrioventriculaire. Chez les patients dont la FEVG est altérée, l'implantation d'un DAI en 1re intention est préférable car le risque d'arythmie ventriculaire grave est élevé [34].

ILR en l'absence de cardiopathie et en présence d'un ECG normal

Chez ces patients, l'origine neuro-cardiogénique des syncopes est très fréquente. L'ILR a un double intérêt : corréler les symptômes à un épisode de dysfonction sinusale (50 % des cas environ) et proposer un traitement adapté. Pour les patients les plus jeunes, une rééducation est entreprise avec contrôle des facteurs déclenchants ; chez les patients de plus de 40 ans, l'implantation d'un pacemaker peut être envisagée [34].

Arythmie asymptomatique et syncope inexpliquée

L'interprétation des épisodes de brady ou tachycardie non corrélés aux symptômes doit rester prudente et ne doivent être considérés que les épisodes de bloc atrioventriculaire de type Mobitz 2 ou bloc atrioventriculaire complet de plus de 3 secondes et les épisodes de tachycardie supraventriculaire (> 160/min plus de 32 battements) ou ventriculaire (ESC 2018, classe IIa). La prise en compte du terrain est primordiale dans l'interprétation clinique de ces arythmies : sportif, apnée du sommeil, traitement bradycardisant.

Synthèse

Bien que sous-utilisé, l'ILR doit être considéré très tôt dans la stratégie diagnostique des syncopes récidivantes inexpliquées car la rentabilité de l'examen est élevée, bien supérieure aux outils diagnostiques conventionnels. Les indications d'ILR selon les recommandations de l'AHA 2017 et de l'ESC 2018 sont résumées ainsi :

- rapidement en l'absence de facteurs de gravité (classe I) ;
- après un bilan exhaustif en présence d'un facteur de gravité (classe I) ;
- en présence de syncope réflexe sévère et/ou récidivante (classe IIa).

Contre-indication et limites

La démonstration de l'arythmie contemporaine de la syncope n'est pas justifiée lorsque le risque de mort subite est élevé : en présence d'une cardiopathie sévère avec FEVG inférieure à 35 %, de troubles conductifs atrioventriculaires sévères sur l'ECG de repos (bloc de branche droite et hémibloc postérieur gauche en l'absence d'hypertrophie ventriculaire droite), maladie électrique primaire à risque de mort subite (syndrome de Brugada et syncope par exemple).

L'absence d'information hémodynamique du patient lors de la syncope est la principale limite du système.

Situations particulières

Pédiatrie

Dans le cadre de syncopes récidivantes, l'ILR s'avère d'une efficacité équivalente à celle des adultes. La plupart des syncopes sont d'origine neuro-cardiogénique. L'intérêt est double :

- éviter la multiplication des hospitalisations et investigations paracliniques ;
- rassurer le patient et ses parents en démontrant l'absence de cause rythmique sévère.

Chez l'enfant, on préfère en 1re intention un ELR et en 2e intention un ILR de type Linq™ injectable.

Épilepsie

Chez les patients épileptiques, de vraies syncopes convulsivantes sont enregistrées ainsi qu'un taux anormalement élevé de mort subite. Il est souvent difficile de distinguer une syncope avec convulsion d'une crise d'épilepsie généralisée. Les arythmies cardiaques ne sont pas rares chez les épileptiques, de même les syncopes vasovagales. La démonstration d'une origine neuro-cardiogénique ou cardiaque des syncopes intriquées aux crises d'épilepsie est importante afin d'éviter une escalade des traitements anticonvulsivants. Une étude à venir (CARELINK) devrait apporter des précisions sur ce sujet. Ces syncopes sont à différencier des bradycardies ictéales, véritable crise d'épilepsie induisant une bradycardie.

AVC ischémique inexpliqué

Deux études randomisées ont prouvé l'intérêt de l'ERL (EMBRACE) ou l'ILR (CRYSTAL) post-accident vasculaire cérébral ischémique cryptogénique. La mise en évidence d'accès de fibrillation atriale a été très supérieure par rapport au monitoring ECG de 24 heures, même répété. La rentabilité est d'autant plus importante que le score CHA_2DS_2-VASc est élevé. Elle est faible chez les sujets jeunes avec un CHA_2DS_2-VASc à 0.

Évaluation de mort subite

L'ILR se discute pour évaluer le risque rythmique sévère de patients se plaignant ou non de syncopes ou de palpitations, non convaincantes sur le plan sémiologique, mais porteurs d'une anomalie de la repolarisation (syndrome de Brugada, syndrome de repolarisation précoce), d'un infarctus du myocarde (étude CARISMA) ou d'une cardiomyopathie (hypertrophique, dilatée). Des études sont à venir dans l'insuffisance cardiaque.

Suivi de traitement

L'ILR a été proposé dans la surveillance des patients en post-ablation de fibrillation atriale, les recommandations étant une surveillance de 2 ans minimum post-ablation. Cette attitude est d'autant plus justifiée qu'un arrêt des anticoagulants est envisagé.

Exploration électrophysiologique endocavitaire et systèmes de cartographie et/ou de navigation en rythmologie interventionnelle

Antoine Da Costa

Un peu d'histoire…

Lorsque l'on aborde l'exploration électrophysiologique endocavitaire chez l'homme, il est important de connaître les références historiques qui ont constitué les points d'ancrage de l'électrophysiologie moderne. Ainsi, le XX^{e} siècle a vu les prémices de l'électrophysiologie débuter en Hollande avec la construction par Willem Einthoven du premier électrocardiographe. Par la suite, l'identification des structures anatomiques responsables de l'automatisme cardiaque par His, Tawara, Keith et Flack a permis le lancement de ce qui sera la base de l'électrophysiologie mais c'est bien en France que l'enregistrement du potentiel hissien a été décrit pour la première fois en 1957 par P. Puech chez l'homme [35, 36]. Le développement de la technique de l'exploration électrophysiologique endocavitaire a été majeur ensuite dans les années 1970-1980 avec la description de la technique par voie fémorale et l'évolution des techniques de cathétérisme invasives endocavitaires [36]. Au début, les cathéters uni et bipolaires pour l'enregistrement des signaux électriques dans le cœur étaient les seuls disponibles mais les années 1990 ont vu apparaître les cathéters multipolaires (10 ou 20 pôles) pour visualiser le mode d'activation de circuits [36, 37]. Enfin, une nouvelle voie a été ouverte en 1997 avec l'introduction des premiers systèmes de cartographie électro-anatomique en pratique clinique. Ces systèmes de *mapping* permettront alors de cartographier et de traiter des arythmies de plus en plus complexes [38].

Exploration électrophysiologique endocavitaire

Aspects techniques

L'exploration électrophysiologique endocavitaire se fait dans une salle de cathétérisme équipée d'une baie d'exploration électrophysiologique, d'une table de radiologie et d'une scopie. Il est par ailleurs indispensable de disposer d'un matériel de réanimation et d'un défibrillateur externe. Les conditions d'asepsie doivent être strictes. Une anesthésie locale à la lidocaïne est réalisée au niveau du pli de l'aine droite ou gauche. La ponction veineuse fémorale permet la mise en place d'un, deux ou trois Désilet™. On utilise des sondes diagnostiques bipolaires ou quadripolaires que l'on place à trois niveaux différents : oreillette droite, jonction atrioventriculaire (faisceau de His), et ventricule droit et si nécessaire, dans le sinus coronaire, qui permettront le recueil des différents électrogrammes endocavitaires ainsi qu'une stimulation (fig. 11.7).

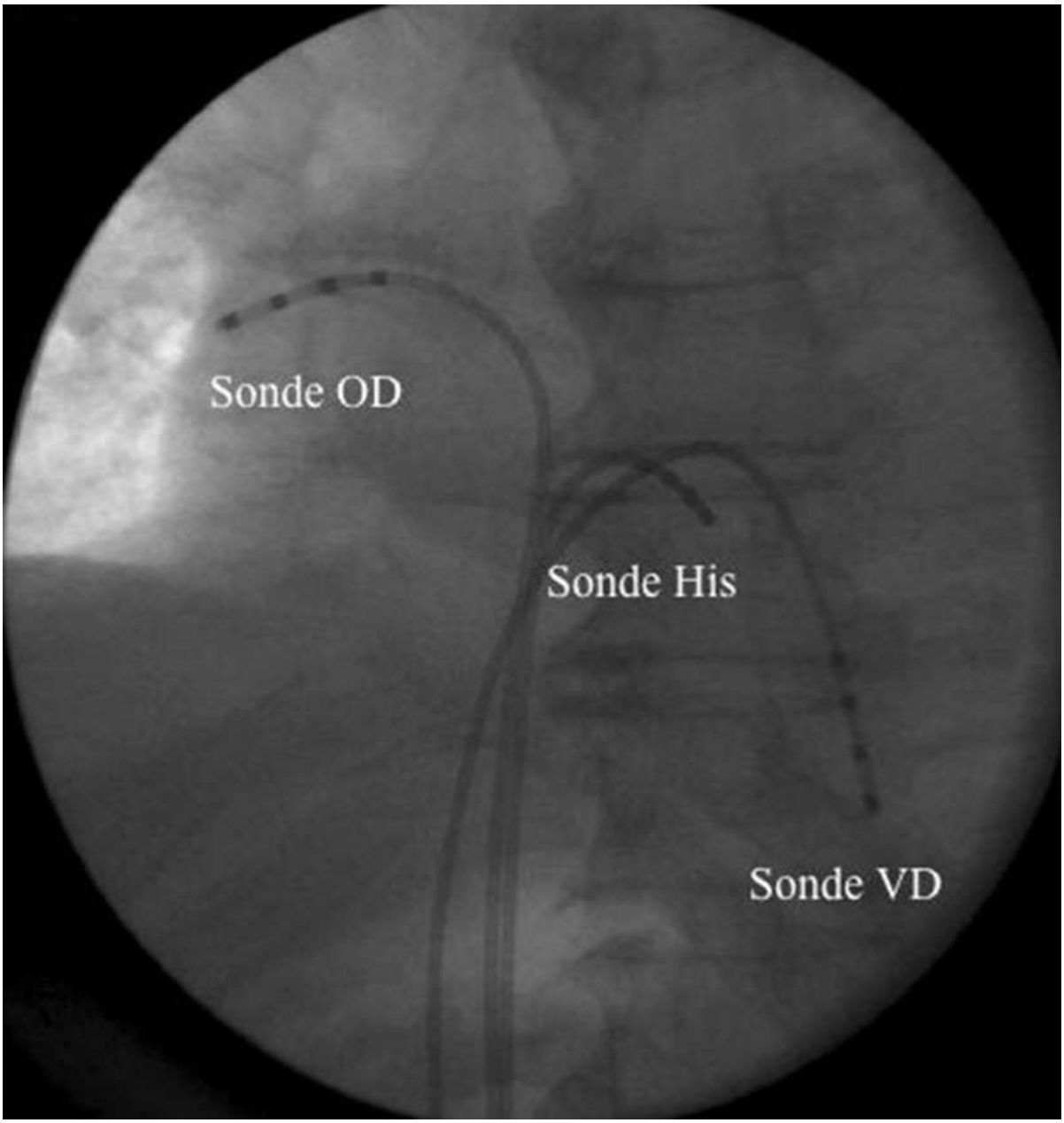


FIG. 11.7 Positionnement de 3 sondes cathéters quadripolaires dans les cavités droites pour exploration du faisceau de His.

Les électrodes serties sur le corps des cathéters permettent de recueillir, par simple contact avec les parois cardiaques, la résultante électrique (ou électrogramme) de l'ensemble des cellules myocardiques situées au contact de ces électrodes. Les explorations électrophysiologiques endocavitaires couplées à une ablation endocavitaire requièrent habituellement une très grande précision quant à la mesure des temps d'activation locaux sur une courte distance (quelques millimètres). On utilise alors fréquemment un enregistrement en mode unipolaire pour le recueil des électrogrammes cardiaques. Le mode bipolaire, qui correspond simplement à la soustraction de deux signaux unipolaires recueillis par deux électrodes contiguës sur un même cathéter, suffit en revanche amplement pour les explorations diagnostiques courantes.

Protocole d'étude de la conduction atrioventriculaire ou exploration du faisceau de His [39-41]

Mesure des intervalles de conduction à l'état basal

Elle est effectuée à l'aide d'un curseur déplacé sur l'écran de la baie d'électrophysiologie. Ces mesures sont généralement pratiquées à une vitesse de défilement de 200 mm/s afin de mieux visualiser les signaux, et sont « figées » sur un écran de rappel. Elles sont retranscrites en ms (fig. 11.8). Les principales mesures sont les suivantes :

- **l'intervalle PA**, mesuré entre le début de l'onde P sur l'ECG de surface et le début de l'électrogramme atrial (auriculogramme) sur le cathéter qui recueille l'activité du faisceau de His, correspondant au temps de conduction sinoatrial. Sa valeur normale se situe entre 20 et 60 ms ;
- **l'intervalle AH**, mesuré entre le début de l'électrogramme atrial (A) et l'activité du faisceau de His (H), est assimilé au temps de conduction intranodal. Sa valeur normale se situe entre 50 et 120 ms ;
- **la durée de H**, qui correspond à l'ensemble de la dépolarisation du tronc du faisceau de His. Sa valeur normale est comprise entre 10 et 25 ms ;
- **l'intervalle HV**, mesuré entre le début de H et le début de la dépolarisation ventriculaire (V) la plus précoce enregistrée sur les dérivations de l'ECG de surface ou sur les dérivations endocavitaires. Sa valeur normale est comprise entre 35 et 55 ms.

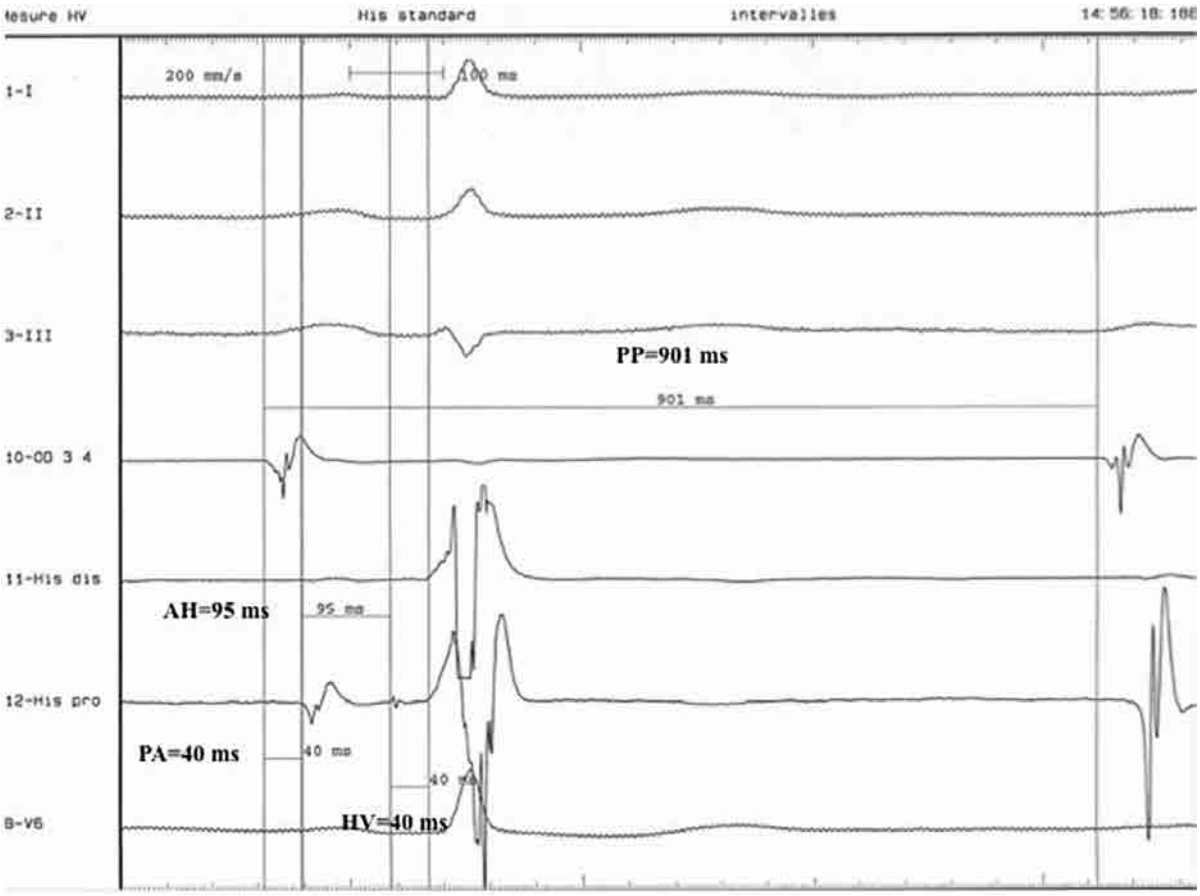


FIG. 11.8 Enregistrement des potentiels endocavitaires cardiaques : exemple de mesure des intervalles endocavitaires de base.
I, II, V1 : dérivations de l'ECG de surface. His dis et prox : signal recueilli par l'intermédiaire d'un cathéter sur le His ; OD : signal recueilli au niveau de l'oreillette droite haute.

Les aspects pathologiques du potentiel hissien sont variables [39, 40] :

- dédoublement du potentiel hissien ou phénomène Hl-H2 : enregistre deux potentiels hissiens nettement séparés, avec un intervalle Hl-H2 ≥ 20 ms (bloc intra-hissien) ;
- fragmentation ou augmentation de durée du potentiel H (fragmenté, polyphasique avec des ondes peu voltées, et durée ≥ 35 ms) : bloc intra-hissien ;
- intervalle HV long et QRS fins : bloc distal du faisceau de His ;
- intervalle HV : représente le temps de conduction intra et infra-hissien. Une valeur ≥ 70 ms est indiscutablement pathologique et témoigne d'un bloc infra-hissien du 1er degré.

Stimulation atriale à fréquence progressivement croissante

La stimulation atriale à fréquence croissante permet l'étude dynamique de la conduction nodale. En effet, le nœud atrioventriculaire est la seule structure physiologique dans le cœur qui allonge ses temps de conduction lorsque la fréquence cardiaque s'accélère. Il s'agit donc d'une conduction décrémentielle physiologique. On débute généralement une stimulation atriale à un cycle de 600 ms, c'est-à-dire une fréquence de 100 bpm, ou à un cycle supérieur au cycle de base du patient. À partir d'une certaine fréquence atriale, correspondant au point de Wenckebach physiologique, sont observées des séquences de Luciani-Wenckebach, caractérisées par des ondes A bloquées non suivies d'un potentiel hissien avec, lors des cycles précédant le blocage, un allongement progressif de l'intervalle AH (fig. 11.9). Au-delà de ce point, si la fréquence atriale est augmentée, la réponse ventriculaire est en 2/1. Chez l'adulte, le point de Wenckebach physiologique est au-dessus de 150/min.

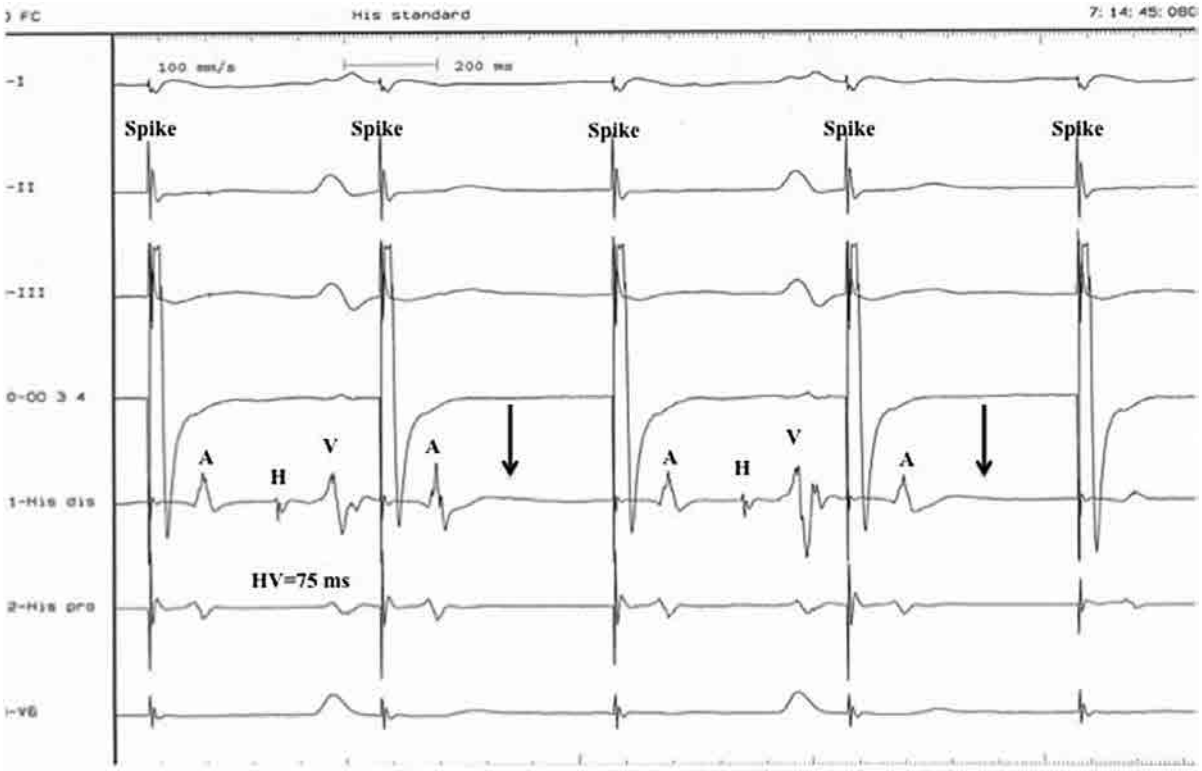


FIG. 11.9 **Stimulation atriale à fréquence croissante avec mise en évidence du point de Wenckebach (flèche).**

Aspects pathologiques [39]

- Point de Luciani-Wenckebach < 130/min non corrigé par l'atropine.
- Point de Luciani-Wenckebach < 100/min : très pathologique.
- Point de Wenckebach > 200/min (300 ms) : synonyme d'une conduction nodale accélérée.
- Blocage en dessous du nœud atrioventriculaire avec des AH bloqués : synonyme de bloc infra-hissien.
- Blocage intra-hissien avec des AH1 bloqués : synonyme de bloc intra-hissien.

Stimulation atriale synchronisée avec étude des périodes réfractaires

Il s'agit d'une épreuve de stimulation imposée de 8 complexes généralement à 600 ms, soit 100 bpm, ou à une fréquence supérieure à la fréquence de base physiologique, suivis d'un extrastimulus unique (S2) débuté généralement à 450 ms. L'extra-stimulus (extrasystole couplée sur l'intervalle précédent) est décrémenté de -10 ou -20 ms tous les cycles de 8 complexes jusqu'à atteindre la période réfractaire du tissu stimulé. La stimulation atriale synchronisée permet d'évaluer la conduction atrioventriculaire antérograde qui est décrémentielle. Ceci signifie qu'une extrasystole atriale est conduite avec d'autant plus de retard aux ventricules qu'elle est prématurée du fait d'un allongement progressif du temps de conduction nodal, se traduisant par une augmentation progressive de l'intervalle AH. Cette technique de stimulation permet de mesurer les périodes réfractaires relatives, fonctionnelles et effectives du tissu de conduction. Chacun des adjectifs qualificatifs associés à la dénomination « période réfractaire » répond à une définition précise que nous ne détaillons pas ici car en pratique courante, seules les périodes réfractaires effectives sont mesurées de façon routinière à l'occasion d'une exploration électrophysiologique endocavitaire. La période réfractaire effective est atteinte quand l'impulsion n'entraîne plus de réponse dans le tissu exploré.

La stimulation atriale synchronisée permet :

- la mesure de la période réfractaire effective du nœud atrioventriculaire : S2 entraîne une réponse atriale, mais pas de réponse ventriculaire, ni de réponse hissienne (présence d'un potentiel A, mais pas de potentiel H ni V). Sa valeur normale est en moyenne de 300 ± 60 ms ;
- la mesure de la période réfractaire effective du faisceau de His : si une réponse hissienne était atteinte mais sans réponse ventriculaire (présence d'un potentiel A, d'un potentiel H, mais pas de potentiel V), on aurait alors atteint la période réfractaire effective du réseau de His-Purkinje ; dans la très grande majorité des cas, la période réfractaire effective du réseau de His-Purkinje est plus courte que celle du nœud atrioventriculaire, si bien que ce cas de figure est très rare ;
- la mesure de la période réfractaire effective de l'oreillette qui est atteinte lorsque l'extrastimulus atrial n'entraîne pas de réponse atriale. Sur un cycle atrial à 600 ms (fréquence de stimulation à 100/min), les valeurs normales des périodes réfractaires effectives sont habituellement de 220 ± 30 ms pour l'oreillette droite.

Aspects pathologiques [38]

- Apparition d'un bloc atrioventriculaire en aval de l'inscription du potentiel hissien pour une fréquence de stimulation < 150/min, considérée comme le témoin d'une atteinte des voies de conduction infranodales.
- Mise en évidence d'une dualité de conduction au niveau du nœud atrioventriculaire. Il s'agit de la mise en évidence d'une double voie de conduction dans le nœud atrioventriculaire qui se traduit par la variation brutale de l'intervalle AH d'une valeur ≥ 50 ms sur S2 (extrasystole) d'un cycle de 8 complexes à l'autre, c'est-à-dire pour un décrément de 10 ms. Cette dualité de conduction traduit l'existence de 2 voies physiologiques (voie rapide et voie lente), l'incrément ≥ 50 ms traduit le passage de la voie rapide vers la voie lente. Cette dualité de conduction nodale est responsable des tachycardies par réentrée intranodale.
- Mise en évidence d'une voie accessoire antérograde qui se traduit par la fusion AV avec élargissement anormal des QRS témoin de la conduction rapide de l'oreillette vers le ventricule. La mesure de la période réfractaire effective de la voie accessoire antérograde est réalisée avec cette technique de l'extrastimulus. Le caractère potentiellement dangereux du faisceau accessoire est évalué par la mesure de la période réfractaire effective antérograde. On considère habituellement qu'un faisceau de Kent est potentiellement « malin » lorsque sa période réfractaire effective est ≤ 250 ms.
- Déclenchement de tachycardies supraventriculaires permettant d'étudier le mode de démarrage et le circuit emprunté en cours de tachycardie.

Étude de la fonction sinusale

Le Holter ECG représente l'outil le plus sensible pour le diagnostic de maladie du sinus mais l'exploration électrophysiologique endocavitaire reste une méthode très spécifique pour établir ce diagnostic [39]. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour étudier la fonction sinusale mais la plus simple et la plus courante est la méthode de Mandel. Sa mesure est effectuée en stimulant l'oreillette droite pendant au moins 30 secondes, à une fréquence fixe, nettement supérieure à la fréquence sinusale spontanée. Plusieurs paliers de fréquences de stimulation sont employés : 110 bpm (550 ms), 130 bpm (450 ms), 150 bpm (400 ms), 170 bpm (350 ms). Le temps de récupération sinusale est l'intervalle entre la dernière onde A stimulée et la première onde A spontanée ou le plus long intervalle A-A spontané parmi les 10 cycles faisant suite à l'arrêt de la stimulation (fig. 11.10). Ce temps, ou pause post-stimulation, correspond à la pause la plus longue après des périodes de stimulation atriale de 30 secondes à 1 minute à laquelle on soustrait la valeur du cycle sinusal moyen (c'est le facteur « correctif » de l'appellation TRSC). La valeur anormale du TRSC est déterminée par un cycle de retour supérieur ou égal à 550 ms [39]. On peut aussi réaliser le rapport cycle de retour/cycle de base considéré comme très pathologique lorsqu'il est supérieur à 200 %. Les puristes peuvent se référer à d'autres méthodes comme celle de Strauss ou encore celle de Narula.

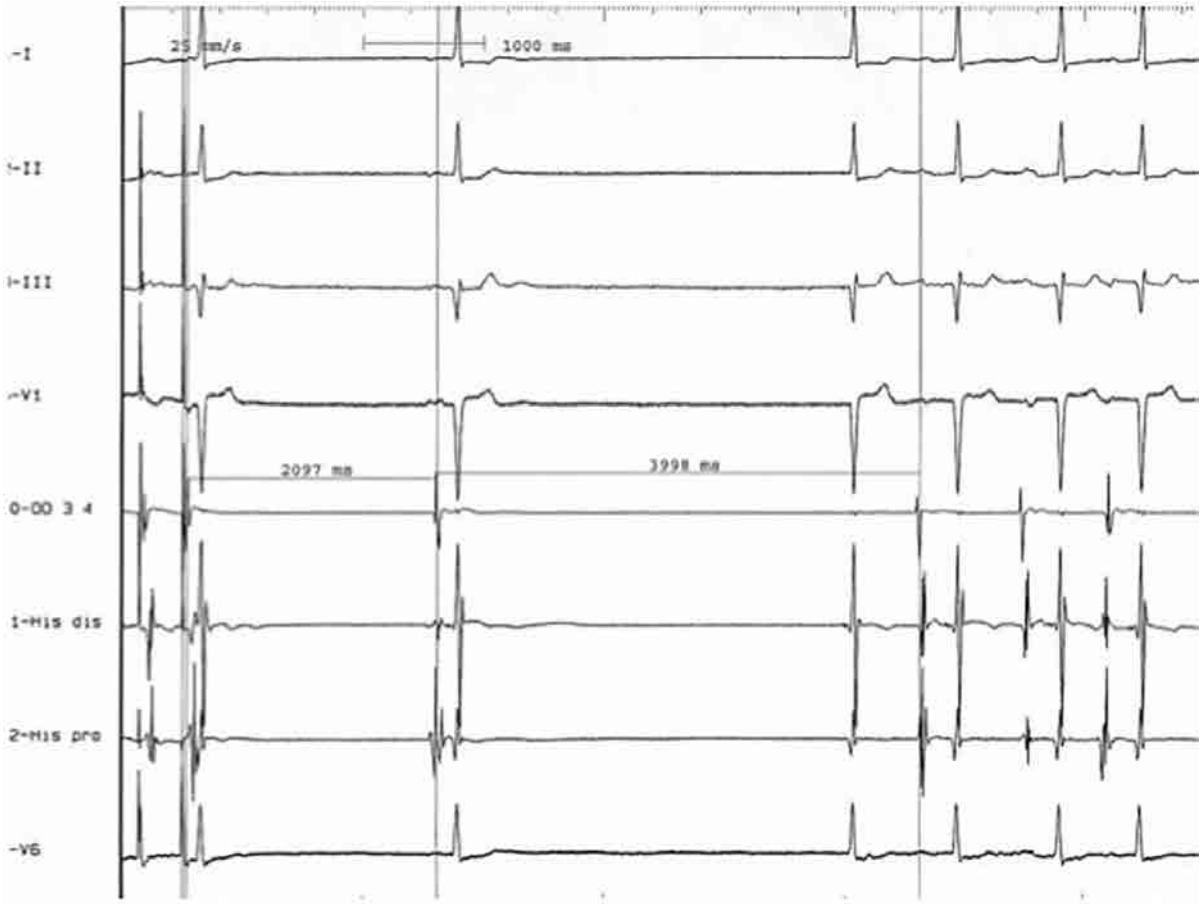


FIG. 11.10 **Exemple de mesure du temps de récupération du sinus pathologique avec cycle de retour (3 998 secondes) avec à l'arrêt de la stimulation une pause de presque 4 secondes.**
Cycle de base (1 000 ms) = 2 998 ms (TRSC = temps de récupération sinusale corrigé > 550 ms).

Stimulation ventriculaire à fréquence progressivement croissante

L'intérêt de l'exploration de la conduction ventriculoatriale, c'est-à-dire rétrograde, trouve toute sa justification dans l'exploration des troubles du rythme supraventriculaire et, plus précisément, des tachycardies jonctionnelles paroxystiques (par réentrée nodale ou empruntant un faisceau accessoire dans le sens ventriculoatrial). L'existence d'une conduction rétrograde est la condition nécessaire à une tachycardie jonctionnelle par réentrée. En substance, il existe trois possibilités :

- absence de conduction VA à l'état basal, sous atropine ou sous Isuprel® (isoprénaline), impliquant qu'il n'y a pas de possibilité de tachycardie jonctionnelle ;
- conduction nodo-hissiennne physiologique (présente dans 40 à 90 % des cas). En stimulation ventriculaire à fréquence constante, la primo-dépolarisation atriale rétrograde est enregistrée au niveau du sinus coronaire proximal ou du faisceau de His et à un comportement décrémentiel. Lorsqu'on raccourcit le cycle de stimulation, c'est-à-dire que l'on accélère la fréquence ventriculaire, l'intervalle VA' s'allonge jusqu'à obtenir le point de LW rétrograde (idem à ce que l'on observe en antérograde) ;
- conduction par l'intermédiaire d'une voie accessoire cachée (faisceau de Kent). Sans entrer dans les détails, deux éléments fondamentaux caractérisent le comportement électrophysiologique habituel des faisceaux accessoires VA cachés : le caractère 1/1 et non décrémentiel de la conduction rétrograde (loi du tout ou rien).

Stimulation ventriculaire synchronisée avec étude des périodes réfractaires

Il s'agit d'une épreuve de stimulation imposée de 8 complexes ventriculaires généralement à 600 ms, soit 100 bpm, associée à un extrastimulus unique (S2) ou multiple (S3, S4), généralement débuté à 450 ms.

L'extrastimulus (extrasystole V couplée sur l'intervalle précédent) est décrémenté de -10 ou -20 ms tous les cycles de 8 complexes jusqu'à atteindre la période réfractaire du tissu stimulé. Cette manœuvre permet l'étude de la conduction rétrograde et l'étude de l'excitabilité ventriculaire.

Étude de la conduction rétrograde

- Si la conduction VA' sur l'ESV imposée est décrémentielle avec une primo-dépolarisation au niveau du sinus coronaire proximal ou du His, le passage rétrograde se fait par les voies physiologiques (fig. 11.11).

- Si la conduction VA' est fixe, elle est non décrémentielle (répond à la loi du tout ou rien) ; le passage rétrograde se fait par une voie accessoire ; la primo-activation atriale a une valeur localisatrice de l'insertion de la voie accessoire rétrograde (par exemple, une activation VA' par le sinus coronaire distal signe une voie latérale gauche).

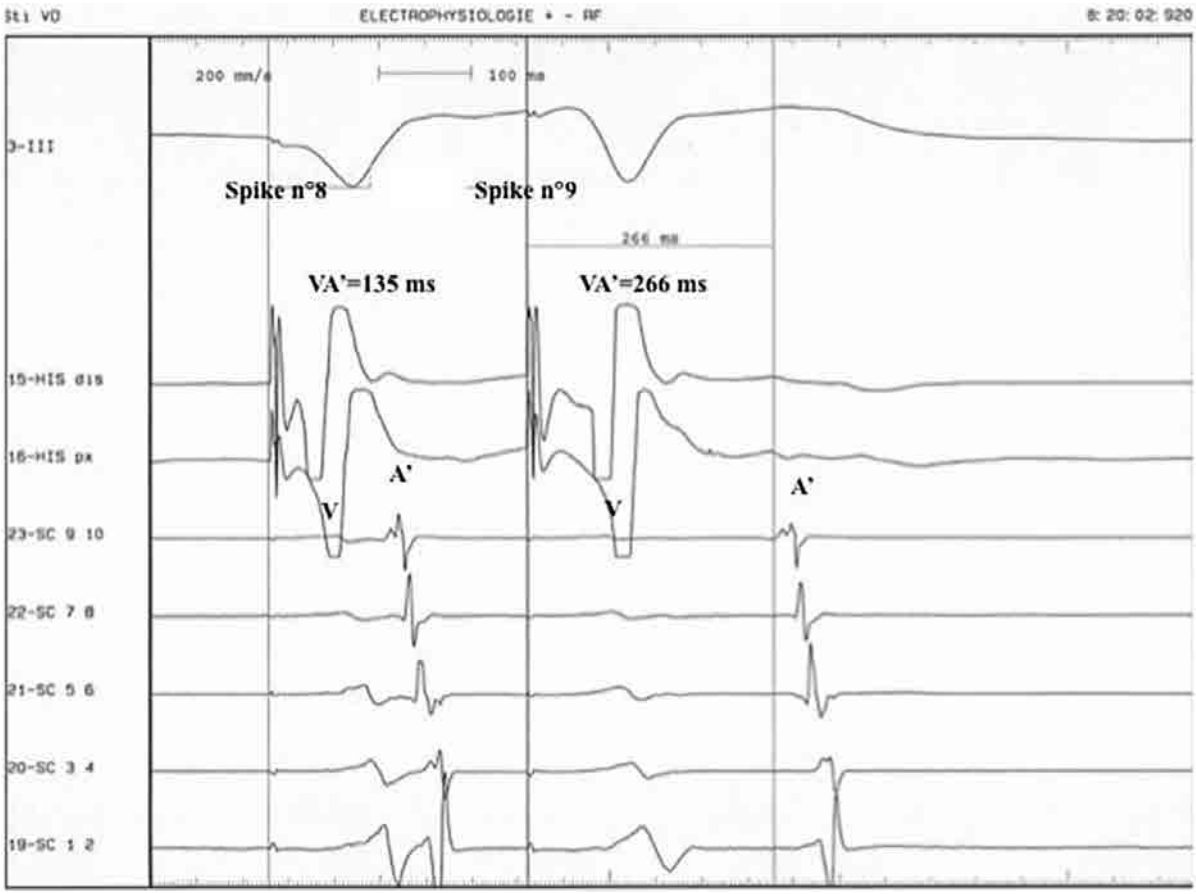


FIG. 11.11 **Exemple de stimulation ventriculaire synchronisée.**

Extrasystole ventriculaire : conduction rétrograde visible sur les 8e et 9e complexes avec VA' qui s'allonge entre les deux, signant une conduction décrémentielle physiologique.

Étude de l'excitabilité ventriculaire avec la réalisation d'une stimulation ventriculaire programmée (SVP)

Les stimulations imposées avec des cadences de 600 ms (100 bpm) puis de 500 ms (125 bpm), puis de 400 ms (150 bpm) sont les plus usuelles avec 1, 2, puis 3 ESV. On peut recourir à une perfusion d'Isuprel® (isoprénaline) pour augmenter la sensibilité de la SVP, plus particulièrement pour les tachycardies ventriculaires de mécanisme catécholergique. La SVP est surtout proposée à titre diagnostique chez un patient pour lequel on évoque, sur des arguments cliniques (syncope avec cardiopathie sous-jacente par

exemple), la possibilité que la tachycardie ventriculaire soit la cause au malaise. Elle est utilisée aussi pour contrôler l'efficacité d'un traitement antiarythmique ou d'un geste ablatif [39].

Manœuvres physiologiques [40]

Elles sont essentiellement représentées par les manœuvres vagales et plus particulièrement le massage sinocarotidien, dont l'objectif est de rechercher une hypersensibilité sinocarotidienne (pause > 5 secondes avec manifestations symptomatiques) dans le cadre du bilan d'une syncope, ou de dégrader la conduction atrioventriculaire pour interrompre une tachycardie supraventriculaire ou apporter des arguments diagnostiques différentiels quant au mécanisme d'une arythmie.

Épreuves pharmacologiques

La distinction entre le caractère fonctionnel ou organique des anomalies de la fonction sinusale ou de la conduction atrioventriculaire peut être appréciée par la réversibilité ou non de ces anomalies après injection d'atropine (0,04 mg/kg). Le test à l'ajmaline (antiarythmique de classe I – posologie de 1 mg/kg en IV lente) a été proposé pour sensibiliser les données de l'exploration électrophysiologique endocavitaire sur la conduction infranodale. Ce test est peu utilisé sauf cas particulier d'un HV limite avec une syncope de type Stoke-Adams. Le test à l'ajmaline est considéré comme anormal lorsque l'espace HV est supérieur ou égal à 100 ms ou quand le rapport HVmax/HVbasal est supérieur à 2 [39, 40].

Systèmes de cartographie

Il existe plusieurs systèmes de cartographie 3D concurrents, utilisant chacun des technologies différentes (champ magnétique et/ou impédance) pour repérer les cathéters ou réaliser la cartographie, et possédant leurs spécificités logicielles propres [38, 42, 43]. Mais tous présentent les mêmes fonctionnalités de base.

Pour la localisation des cathéters dans le cœur, le système EnSite™ utilise un champ électrique de haute fréquence (8 kHz), généré par l'envoi de courant alternatif entre des paires d'électrodes appliquées sur la cage thoracique du patient. Le système Carto 3® est un système hybride qui utilise non seulement un système *via* impédance électrique, comme EnSite™, mais aussi un champ électromagnétique de faible énergie pour déterminer la position exacte des cathéters dans le cœur. Toutefois, les deux systèmes ont pour principal inconvénient le fait que les divers électrogrammes (EGM) recueillis et leur position associée dans le cœur doivent être déterminés point par point. Par conséquent, leur annotation temporelle (indication du début de l'EGM correct) doit souvent être corrigée manuellement, ce qui en fait souvent des procédures fastidieuses et chronophages.

Avec cette méthode, il est souvent impossible d'enregistrer assez d'EGM pour créer une cartographie très détaillée de la cavité cardiaque visée (celle-ci nécessitant en général des milliers d'EGM). Au vu du nombre relativement faible d'EGM disponibles, le système les interpole pour compléter la cartographie du cœur, avec le risque que de petites cicatrices ou des minimes circuits de réentrée ne puissent pas être suffisamment cartographiés. Le système Rhythmia™, dernier système commercialisé par Boston Scientific, permettrait de limiter ce phénomène d'extrapolation avec des cartes automatisées et une correction automatisée des points recueillis, ce qui pourrait le rendre plus fiable [42, 43].

Intérêt

Un grand nombre de tachycardies peuvent être ablatées simplement et efficacement à l'aide d'un système de fluoroscopie pour naviguer les cathéters dans le cœur dans des vues 2D. C'est notamment le cas des flutters isthme droit-dépendants, des réentrées intranodales ou encore des Wolf-Parkinson-White. Certaines tachycardies plus complexes nécessitent l'assistance d'un système de cartographie 3D qui présente les avantages suivants :

- réduction de l'exposition aux rayons X sur des procédures *a priori* longues ;
- meilleure compréhension de l'anatomie des cavités de chaque cœur ;
- affichage en temps réel et en continu de la position précise des cathéters au sein de ces cavités ;
- visualisation et analyse des circuits électriques atypiques et parfois complexes ;
- annotation des zones d'intérêt pour y retourner plus facilement, notamment dans l'étude du substrat ;
- étude précise du substrat avec différentes applications comme les cartes de voltage, ou encore étude de potentiels fragmentés ou de gradients.

Mode de fonctionnement

La première étape consiste donc à reconstruire l'anatomie de la cavité d'intérêt. Par exemple, dans le cadre d'une ablation de fibrillation atriale, cela permet de reproduire fidèlement la morphologie unique de chaque oreillette gauche, en particulier la position de chaque veine pulmonaire qu'il faut ensuite isoler électriquement par RF (radiofréquence). À l'aide d'électrodes sur les cathéters de cartographie, on peut enregistrer parallèlement l'activité électrique locale, à chaque endroit de la cavité explorée. Lors de la création d'une carte d'activation, le système détermine la durée d'activation et la chronologie de chaque EGM endocavitaire par rapport à la référence temporelle en cours dans les limites de la fenêtre de cartographie. La durée d'activation est déterminée par les signaux bipolaires ou unipolaires de l'EGM. L'utilisateur peut corriger manuellement. La carte affiche les différentes couleurs représentant les différentes durées d'activation et la propagation de l'activation par rapport à la référence. En associant un code couleur à cette activité électrique, on peut projeter sur l'anatomie les différentes informations électriques :

- l'étude des temps d'activation locale, indiquant à quel moment du circuit de la tachycardie chaque point se situe (ex : PA, flutter gauche, etc.) et permettant d'en étudier le mécanisme (focal, micro-réentrée et réentrée) ;
- l'étude du voltage permettant de déterminer la quantité de fibrose au sein de la cavité et donc analyse fine du substrat permettant de confronter les différentes cartes entre elles afin de déterminer une prise en charge thérapeutique (ex : TV) ;
- l'importation sur le système les images d'un scanner cardiaque (ou IRM), ce qui permet de mieux se rendre compte des éventuelles variations anatomiques de chaque cœur avant de monter les cathéters.

Différents modules de cartographie automatisée ont été développés par les constructeurs afin de faciliter l'analyse et la fiabilité des cartes d'activation. Une fois le mécanisme de la tachycardie élucidé, il faut déterminer la zone cible à ablater, puis délivrer la RF. L'enregistrement de la position des zones ablatées se fait *via* des modules de repérage, en fonction de critères prédéfinis, tels que la stabilité du cathéter d'ablation ou encore la durée d'application, etc. Une fois le traitement par RF effectué, il faut valider le geste soit en contrôlant le déclenchement par stimulation atriale ou ventriculaire synchronisée, soit en évaluant le substrat résiduel soit en contrôlant les lignes d'ablation.

Système Carto® (Biosense)

Le Carto 3® est un système qui utilise une technologie électromagnétique pour le repérage en temps réel des cathéters de diagnostic et d'ablation montés dans le cœur, et permet la création des cartes électro-anatomiques 3D de ses cavités. Glissé sous la table du patient, à hauteur du torse, un système en forme de triangle crée 3 petits champs magnétiques. Les cathéters de cartographie qui sont montés dans le cœur possèdent de leur côté des capteurs magnétiques, ce qui permet au triangle de repérer leur position dans l'espace (à 1 mm près), un peu à l'instar d'un système GPS (fig. 11.12 à 11.14).



FIG. 11.12 **Carto 3® (Biosense).** Carto 3 System : https://www.biosensewebster.com/products/carto-3.aspx

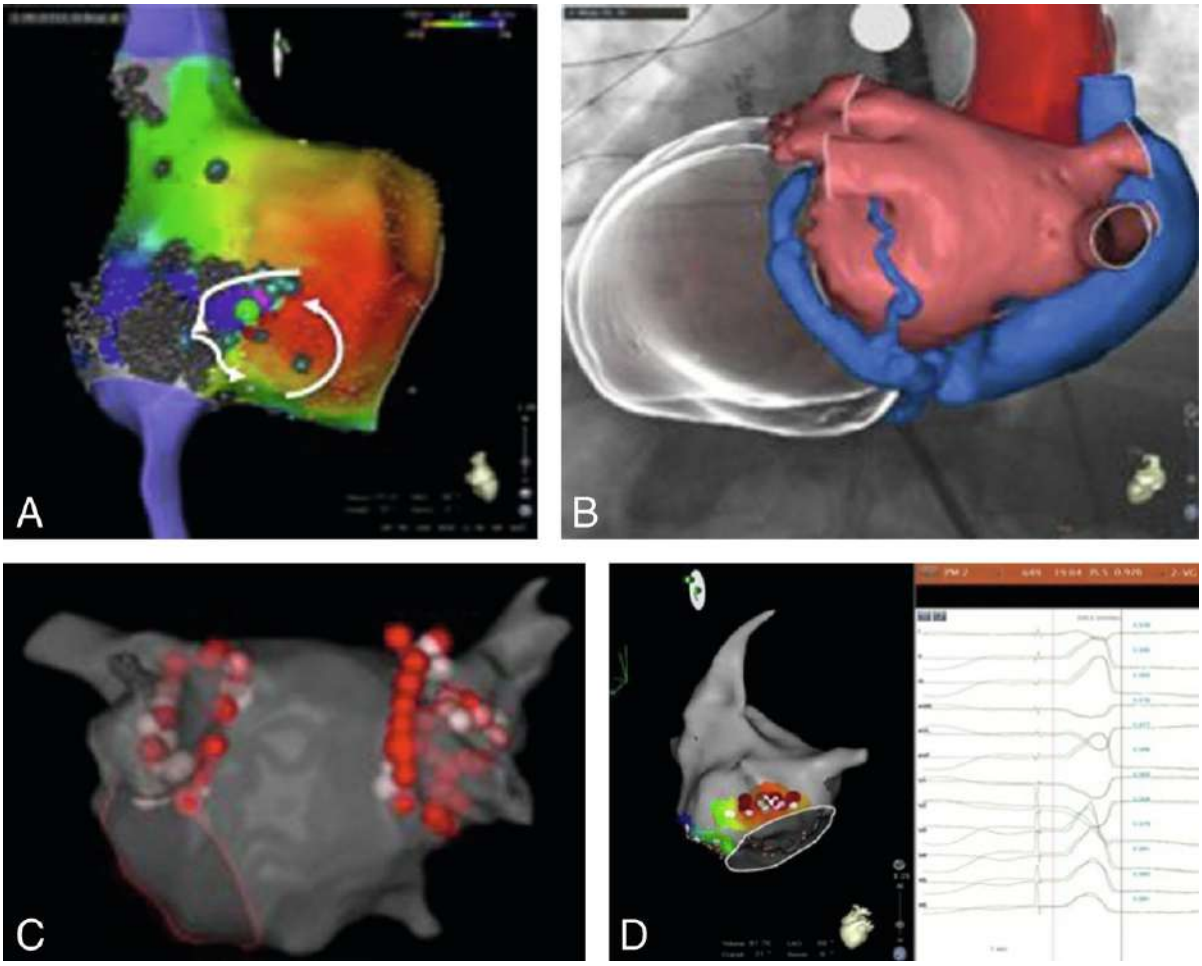


FIG. 11.13 Différents exemples illustrant les possibilités d'utilisation du système de cartographie en général.

A. Flutter atypique : paroi latérale de l'oreillette droite (OD) sur cicatrice d'atriotomie. B. Possibilité d'intégrer les images du scanner et de les fusionner avec la carte 3D. C. Exemple d'isolation anatomique et électrique pour une fibrillation atriale paroxystique après reconstruction 3D de l'OD. D. Reconstruction de la racine aortique par système Carto 3® : localisation d'un foyer d'extrasystole ventriculaire (ESV) avec correspondance de la carte d'activation (rouge) et topostimulation à 97,6 %. Disparition des ESV sur le 1er tir.

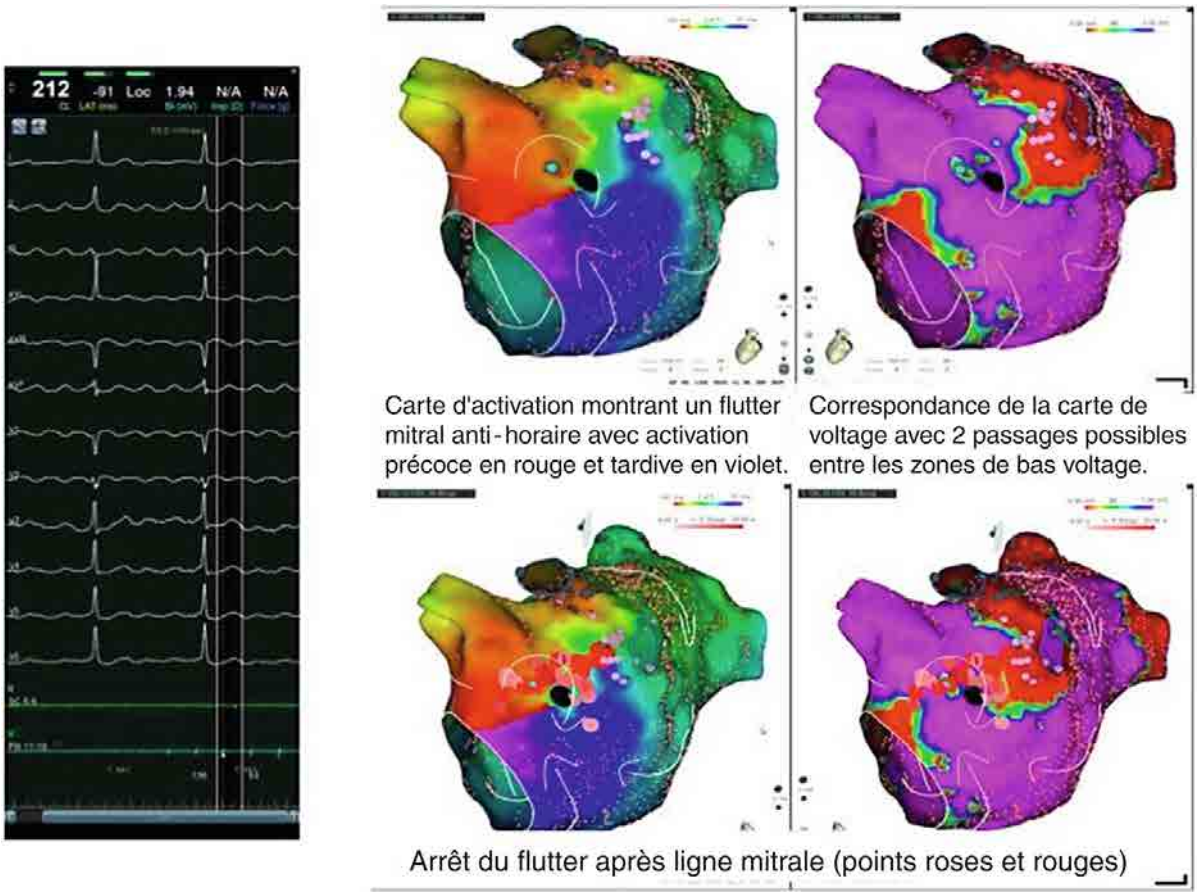


FIG. 11.14 **Exemple de flutter gauche post-ablation de fibrillation atriale (cycle à 212 ms).** Cartographie complexe de l'oreillette gauche avec identification d'un circuit de flutter mitral antihoraire avec le front de dépolarisation suivant le codage couleur du rouge au violet, en passant successivement par le jaune, le vert et le bleu.

Glissé sous la table du patient, à hauteur du torse, un système en forme de triangle crée trois petits champs magnétiques. Les cathéters de cartographie qui seront montés dans le cœur possèdent de leur côté des capteurs magnétiques, ce qui permet au triangle de repérer leur position dans l'espace (à 1 mm près), un peu à l'instar d'un système GPS. Une fois les cathéters magnétiques dans le cœur, on peut les promener dans la cavité d'intérêt et enregistrer tous leurs mouvements, reconstruisant ainsi une coquille 3D des endroits explorés (*cf.* fig. 11.12). Une fois la cavité d'intérêt intégralement explorée, différents modules logiciels permettent de mieux comprendre le mécanisme de la tachycardie cartographiée. Les plus usités pour le système Carto® sont :

- le module Confidense®, associé à des cathéters multiélectrodes tels que Pentaray® ou Lasso®. Il permet une acquisition automatisée de multiples points simultanés (différents paramètres sont intégrés à la validation de l'acquisition des points comme la stabilité du cycle de la tachycardie, la stabilité du cathéter, le contact du cathéter, la corrélation du signal uni ou bipolaire, etc.) (*cf.* fig. 11.13 et 11.14) ;
- le module PaSo® pour les extrasystoles ventriculaires ou les tachycardies ventriculaires, en comparant la morphologie de QRS stimulés aux extrasystoles ventriculaires ou tachycardies ventriculaires spontanées. Il permet de retrouver la source ou point de sortie de ces arythmies (*cf.* fig. 11.13).

Système Rhythmia HDx™ (Boston Scientific)

C'est un nouveau système de cartographie électromagnétique hybride, automatisé et à haute densité, qui utilise un cathéter à mini-panier irrigué bidirectionnel de 8,5 F, couvert de 64 pôles (Intellamap Orion™). Le panier de l'Orion se compose de 8 attelles portant chacune 8 mini-électrodes planes (0,4 mm^2). Le panier peut se déployer jusqu'à atteindre un diamètre maximum de 22 mm. Le nez du cathéter renferme un capteur

magnétique, qui indique la position du cathéter dans le cœur en relation avec un champ magnétique sous la table d'examen. Le système utilise par ailleurs une détection *via* impédance sur les 64 mini-électrodes, ce qui confère au cathéter Orion™ une précision navigationnelle de moins de 1 mm. Pendant la construction de la géométrie, une carte voltage (bipolaire/unipolaire) et une carte d'activation (en rythme sinusal, stimulation ou tachycardie) sont réalisées simultanément.

Comme les électrodes sont de petite superficie et sont montées très proches les unes des autres, la résolution obtenue est bien meilleure en comparaison à d'autres cathéters de cartographie [42, 43]. Il en résulte un enregistrement plus précis du signal *nearfield*, avec une moindre interférence des signaux *farfield* et des bruits. Il est ainsi possible de dresser une carte plus détaillée de régions à faible voltage, d'une part grâce au contraste accru dans la région concernée, d'autre part parce que les signaux très faibles peuvent désormais être bien mieux détectés grâce à la moindre interférence des bruits (seuil ≈ 0,01 mV) et grâce à l'utilisation de filtres spéciaux pour détecter les signaux de faible amplitude. On observe ainsi régulièrement que, à l'intérieur de zones cicatricielles, il reste encore de petits canaux de tissu conducteur à très faibles voltages, lesquels ne seraient jamais détectés avec une cartographie classique.

De plus, le système RHYTHMIA HDx™ peut compter sur un algorithme avancé pour une annotation automatique exacte des EGM tant unipolaires que bipolaires, le timing étant noté au point du dV/dt maximum de l'EGM unipolaire et au point de l'amplitude maximum de l'EGM bipolaire [42, 43]. Si plusieurs EGM sont enregistrés à un endroit précis, le système examine automatiquement les EGM à proximité pour décider, sur la base d'un critère de cohérence, l'EGM qui est vraisemblablement le plus correct à annoter [42, 43]. Avant la création d'une carte, l'utilisateur définit le critère d'inclusion des battements selon lequel l'algorithme évalue chaque battement en vue de l'inclure (ou non) dans la carte. Les critères d'inclusion de battements comprennent les options suivantes : durée des cycles, phase respiratoire, référence de propagation (généralement utilisée pour les cartes atriales), référence morphologique d'ECG (généralement utilisée pour les cartes ventriculaires), stabilité de l'EGM du cathéter, déplacement du cathéter (utilisé pour refuser les données lorsque le cathéter se déplace rapidement), qualité du repérage, superposition ventriculaire [42, 43].

Ensite Precision™ (Abbott)

Le système de cartographie EnSite Precision™ est un système ouvert de navigation des cathéters et de cartographie capable d'afficher la position 3D des cathéters d'électrophysiologie conventionnels ou associés à un capteur magnétique, ainsi que de reproduire l'activité électrique cardiaque sous la forme de tracés de courbe et de cartes 3D dynamiques.

La visualisation des cathéters repose sur un champ d'impédance généré par les électrodes de surface Ensite™ (patchs). Lorsque ces patchs sont connectés au système Ensite™ Precision™, un signal de 8 kHz est envoyé alternativement à travers chaque paire de patchs de surface afin de créer un gradient de tension le long de chaque axe, formant ainsi un champ électrique 3D transthoracique. Par conséquent, les électrodes sont ensuite visualisées en temps réel et les mouvements du cathéter permettent la réalisation de modèles anatomiques en 3D ainsi que des cartes électro-anatomiques comme les autres systèmes. Si le cathéter est magnétique, un étalonnage du champ d'impédance (*field scaling*) est réalisé pour optimiser le modèle. La cartographie haute densité utilisant des cathéters multi-électrodes permet une identification et un ciblage plus précis dans une large variété d'applications incluant les tachycardies focales, la modification de la cicatrice post-myocardique dans les tachycardies ventriculaires, ainsi que les flutters atriaux atypiques. La capacité d'acquérir automatiquement ces cartes de haute densité peut aider à comprendre plus facilement les mécanismes impliqués dans les arythmies complexes. Le module Ensite AutoMap™ permet une représentation rapide et automatique, détaillée, précise et fiable des structures cardiaques et des données électriques. L'opérateur définit les différents paramètres à inclure comme le cycle cardiaque ainsi que la morphologie de l'EGM de référence. Le résultat est représenté par des cartes codées en couleur pouvant représenter un large éventail de données tel que l'activation, le voltage, le score de corrélation avec une morphologie ECG de référence ainsi que le fractionnement. Les couleurs sont directement projetées sur le modèle anatomique reconstruit comme pour les autres systèmes.

Système de navigation magnétique robotisé (Epoch™, Stéréotaxis™, St Louis) [44]

Il s'agit d'une plateforme technologique utilisant un champ magnétique orientable qui va permettre de guider à distance un cathéter souple à l'intérieur du cœur [44]. Le champ magnétique orientable est constitué de deux aimants géants de 1,8 tonne contrôlés par une plateforme informatique, ces deux aimants sont placés en parallèle de la table de fluoroscopie. Il génère un champ magnétique de 0,08 à 0,1 T de telle façon à ce que les trois petits aimants incorporés parallèlement à l'extrémité du cathéter de RF permettent une navigation en 3D. L'extrémité du cathéter peut être orientée de manière très précise grâce à l'utilisation d'un système de vectorisation informatisé (*navigant system*). Ce système fonctionne en alignant le cathéter

par rapport au champ magnétique généré, les mouvements du cathéter dépendent des changements d'orientation des deux aimants l'un par rapport à l'autre. L'application constante du champ magnétique durant l'ablation permet de maintenir l'extrémité du cathéter en contact permanent avec le tissu endocardique tout au long du cycle cardiaque, améliorant ainsi la délivrance du courant de radiofréquence. Le caractère souple et la faible force (15 à 25 g) exercée par le champ magnétique permettent une navigation très sûre à l'intérieur du cœur, c'est-à-dire avec un risque de perforation quasi nul [44].

La plateforme Stéréotaxis™ est intégrée au système de cartographie Carto 3®. L'ergonomie générale est très bonne avec l'opérateur qui donne une direction au cathéter par l'intermédiaire d'un vecteur sur l'écran de cartographie 3D, et c'est ensuite le champ magnétique exercé qui déplace le cathéter dans la direction souhaitée par l'opérateur : il s'agit d'une manœuvre indirecte précise aussi rapide qu'une manipulation directe. Le développement d'un cathéter magnétique irrigué de 3,5 mm a permis d'appliquer cette technologie au traitement des arythmies complexes dans l'oreillette gauche. Les avantages de la robotique sont évidents et démontrés dans la littérature avec réduction des temps d'exposition aux rayons X, des risques, notamment de perforation, et diminution drastique de la fatigue des opérateurs [44].

Télésuivi des patients porteurs d'un dispositif électronique cardiaque implantable

Laurence Guédon-Moreau

La télémédecine est venue enrichir les moyens d'organisation des soins, et les pratiques, en cardiologie et notamment en rythmologie. Le télésuivi des patients porteurs d'un dispositif électronique cardiaque implantable (DECI) en a constitué une application pionnière.

Principe

La technologie utilisée est commune pour le suivi des patients, qu'ils soient porteurs d'un défibrillateur automatique implantable, d'un pacemaker ou d'un Holter implantable (fig. 11.15). Les données sources, fournies par le dispositif implanté qui est muni d'une antenne, sont transférées par signal radio ou connexion *bluetooth* vers un communicateur. Ce communicateur est capable de les acheminer *via* un réseau de téléphonie mobile (parfois aussi par wifi ou câble *via* un réseau internet) vers un centre de service, hébergeur de données de santé, d'où elles sont mises à la disposition des professionnels de santé sur des sites internet ou des applications, dédiés et sécurisés. Cette technologie permet de faire principalement de la télésurveillance, c'est-à-dire de l'interprétation à distance de données. Mais elle peut aussi être utilisée pour les trois autres actes de télémédecine, c'est-à-dire la téléconsultation (qui implique en plus une relation directe avec le patient par un système visio), la télé-expertise et la téléassistance. Tous ces actes concourent au télésuivi des patients et complètent le suivi présentiel. Chacun des cinq constructeurs de DECI propose un système de télésurveillance : Carelink™ pour Medtronic, Home Monitoring™ pour Biotronik, Latitude™ pour Boston Scientific, Merlin.net™ pour St Jude Medical/Abbott et Smartview™ pour Sorin/Livanova.

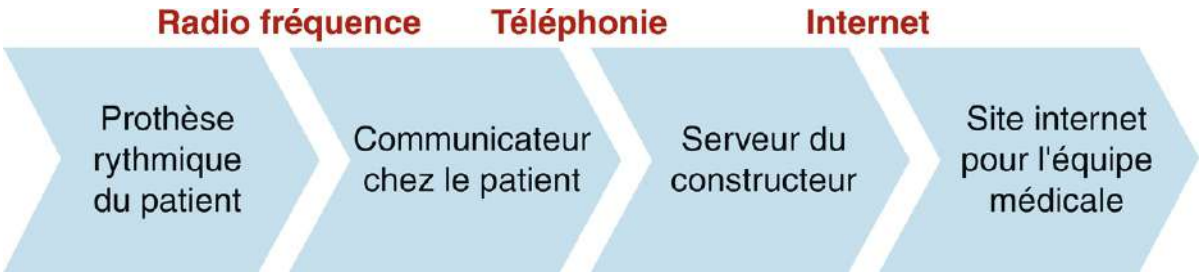


FIG. 11.15 Principe de la télésurveillance des patients porteurs d'un DECI (dispositif électronique cardiaque implantable).

Comme lors d'une interrogation du dispositif implanté à l'aide d'un programmateur au cours d'un suivi présentiel, la télésurveillance permet de prendre connaissance des paramètres techniques du dispositif et des sondes et des événements cliniques, c'est-à-dire les troubles du rythme, ventriculaire et supraventriculaire, présentés par le patient. Elle fournit les électrogrammes endocavitaires, indispensables pour confirmer ou infirmer le diagnostic automatiquement établi par l'algorithmie du dispositif. Elle permet

aussi d'analyser le fonctionnement du dispositif, par exemple le pourcentage de stimulation/resynchronisation ou les thérapies délivrées (stimulations antitachycardiques et chocs). De plus, elle permet de suivre l'évolution de nombreux paramètres physiologiques tels que par exemple la fréquence cardiaque, l'activité, la respiration, variables monitorées en permanence par un grand nombre des modèles de DECI. La technologie de télésurveillance ne permet pas de programmer à distance le dispositif implanté.

Les transmissions des données sont généralement automatiques, déclenchées en raison de la survenue d'un évènement indésirable clinique ou technique. Elles peuvent aussi être programmées, par exemple à échéances calendaires ou, pour certains dispositifs, être réalisées manuellement par le patient. Le professionnel de santé peut, s'il le souhaite, recevoir une notification quand une transmission est reçue, notification pouvant être délivrée par email ou SMS et l'incitant à se connecter sur le site internet de télésurveillance (fig. 11.16).

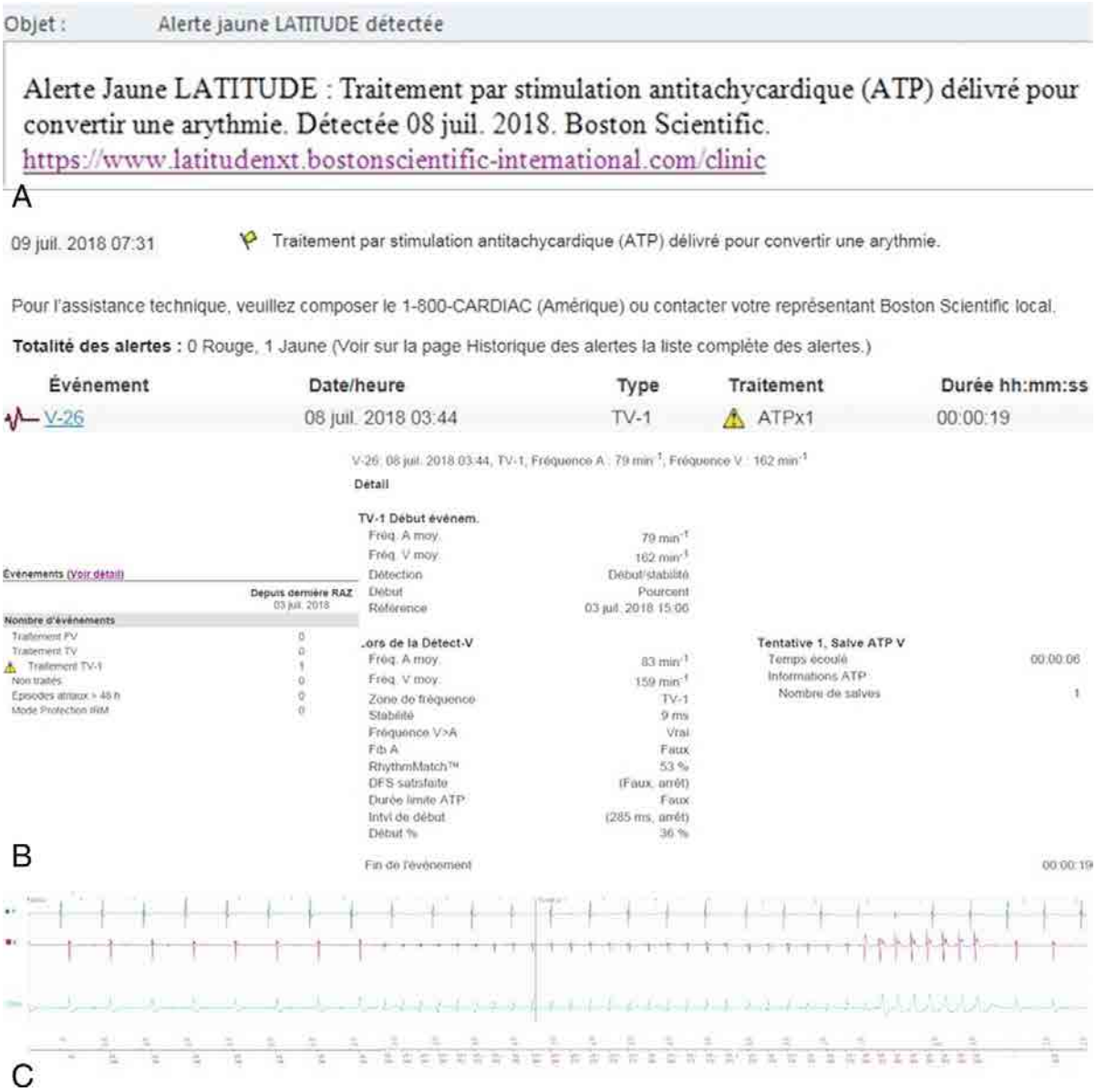


FIG. 11.16 Notification d'une alerte de télésurveillance par email (A), et visualisation sur le site internet des détails de l'alerte (B) ainsi que du tracé EGM de l'événement (C).

A : atrial ; DFS : durée de fréquence soutenue ; EGM : électrogramme ; FV : fibrillation ventriculaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; RAZ : remise à zéro ; TV : tachycardie ventriculaire ; V : ventriculaire.

Bénéfices

La sécurité d'emploi de la télésurveillance a été la condition *sine qua none* qui a permis à cette technologie de poursuivre son développement. Elle a été principalement évaluée chez les patients porteurs d'un défibrillateur par deux études [45, 46] qui ont prouvé que la télésurveillance permettait d'espacer les consultations présentielles sans engendrer plus d'évènements indésirables graves chez les patients. La sécurité de la télésurveillance a aussi été démontrée chez les patients porteurs d'un pacemaker [47]. C'est pourquoi la télésurveillance autorise à réduire la fréquence des contrôles systématiques programmés présentiels dont on sait qu'ils sont pour la plupart inutiles dans la mesure où ils ne conduisent le plus souvent à aucun changement dans la programmation du dispositif ou dans le traitement pharmacologique des patients. Cette réduction des déplacements peut être très appréciable car efficiente sur le plan économique et confortable pour les patients, notamment les patients âgés.

La télésurveillance, parce qu'elle permet une détection précoce des évènements indésirables, souvent avant même qu'ils ne soient symptomatiques, conduit à la diminution des consultations en urgence [48].

L'un des atouts fondamentaux de la télésurveillance réside dans son aptitude à faire diminuer l'incidence des chocs électriques chargés et délivrés par le défibrillateur, notamment des chocs inappropriés qu'elle est capable de faire diminuer de moitié [49], chez les patients porteurs d'un défibrillateur. Cette performance résulte de la détection précoce d'une part des circonstances pouvant conduire à des chocs inappropriés dont en premier lieu la fibrillation atriale, et aussi les prémices de rupture de sondes, d'autre part des survenues de stimulations antitachycardiques inappropriées précédant parfois les chocs inappropriés. Tous ces évènements se doivent d'être pris en charge en urgence, dès la réception de l'alerte. La télésurveillance permet aussi de dépister précocement les orages rythmiques souvent avant même qu'ils ne génèrent de chocs, cette fois appropriés. L'enquête étiologique de l'orage rythmique peut alors être entreprise sans délai et la prise en charge du patient ajustée pour prévenir l'administration de chocs.

Mieux encore, la télésurveillance des défibrillateurs a très vraisemblablement un impact favorable et puissant sur la mortalité. Cette observation a été faite grâce à l'analyse de gigantesques registres [50-52] et à une étude randomisée [53].

Alors que la télésurveillance permet de dépister de façon précoce la fibrillation atriale, il n'est pas encore démontré aujourd'hui que ceci ait un réel impact sur la prévention du risque thromboembolique [54]. La recherche de preuves est en cours.

La télésurveillance des Holters implantables est utile sur un plan pratique, principalement pour éviter de trop fréquents déplacements aux patients et de saturer la mémoire du dispositif avant que le rythmologue n'ait pu prendre connaissance de tous les évènements enregistrés.

Recommandations

En 2015, la publication émanant de l'*HRS expert consensus Statement on Remote Interrogation and Monitoring for Cardiovascular Electronic Implantable Devices* a fourni des recommandations sur la télésurveillance des DECI (tableau 11.2) [55]. Quatre recommandations sont de classe I, c'est-à-dire des recommandations fortes avec un bénéfice largement supérieur au risque encouru, affectées d'un niveau de preuve A, c'est-à-dire le plus haut niveau de preuves par l'existence de multiples études cliniques randomisées ou d'une seule étude randomisée et d'un registre de grande qualité.

- La première recommandation indique qu'une stratégie de télésurveillance combinée avec un contrôle présentiel au minimum annuel est préférable à des contrôles programmés uniquement présentiels.
- La deuxième recommandation précise que la télésurveillance devrait être proposée à tous les patients porteurs d'un DECI dans le cadre de leur suivi.
- La troisième dit que la télésurveillance devrait être utilisée pour le contrôle de la fonctionnalité des sondes et la préservation de la pile.
- La quatrième recommandation est en fait plutôt une information relative à la détection précoce de la fibrillation atriale.

Tableau 11.2

Recommandations 2015 de l'HRS (*Heart Rhythm Society*) [55].

Recommandation	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Paradigme de suivi des prothèses		
Une stratégie de télésurveillance des DECI et d'interrogation couplée avec une consultation annuelle est recommandée pour la télé-évaluation seule (lorsqu'elle est techniquement faisable).	I	A
Il faut offrir la possibilité de télésurveillance comme un mode de suivi standard à tous les patients avec des DECI.	I	A
Avant de commencer la télésurveillance, il est recommandé que chaque patient soit éduqué sur la nature de la télésurveillance, ses attentes et ses responsabilités, les bénéfices potentiels et les limites de la méthode. La tenue de cette éducation thérapeutique doit être inscrite dans le dossier médical.	I	E
Il est recommandé que tous les DECI soient contrôlés par consultation avec le patient 2-12 semaines après l'implantation.	I	E
Il peut être bénéfique de commencer la télésurveillance dans les 2 semaines de l'implantation du DECI.	IIa	C
Tous les patients avec un enregistreur implantable avec possibilité de télétransfert de données peuvent être enrôlés dans un programme de télésurveillance avec une capacité diagnostique quotidienne.	I	E
Il est recommandé que les autres professionnels de santé responsables de l'interprétation des télétransmissions et impliqués dans les décisions thérapeutiques ultérieures du patient aient les mêmes qualifications que ceux réalisant les évaluations cliniques en consultation directe avec le malade et qu'ils aient, idéalement, l'habilitation IBHRE pour le suivi des dispositifs ou une expérience équivalente.	I	E
Il est recommandé que les programmes de télésurveillance mettent en œuvre et documentent les politiques et procédures régissant les opérations du programme, les rôles et les responsabilités des intervenants dans le programme et les échéances des différentes interventions.	I	E
Prise en charge du dispositif et de la maladie		
La télésurveillance doit comprendre la surveillance du fonctionnement des sondes et des batteries.	I	A
Les patients avec un composant de leur DECI qui a été rappelé ou sur lequel a été formulé un avertissement doivent être enrôlés en télésurveillance pour permettre une détection précoce des évènements à prévenir.	I	E
La télésurveillance est utile pour réduire l'incidence des chocs inappropriés des défibrillateurs.	I	B-R
La télésurveillance est utile pour la détection précoce et la quantification de la fibrillation atriale.	I	A
L'efficacité de la télésurveillance pour l'évaluation de l'impédance thoracique seule ou combinée avec d'autres méthodes diagnostiques et de surveillance de l'insuffisance cardiaque congestive reste encore incertaine.	IIb	C

DECI : *dispositifs électroniques cardiaques implantés* ; IBHRE : *International Board of Heart Rhythm Examiners*.

Pratique

La pratique de la télésurveillance des DECI implique différents types de taches mises en œuvre par ses acteurs que sont les médecins rythmologues, les infirmières et les constructeurs.

Mise en place de la télésurveillance

L'étape de mise en place de la télésurveillance est primordiale et doit être soigneusement réalisée car elle conditionne le succès de la télésurveillance et l'adhésion du patient à ce type de suivi. L'idéal est de mettre en place la télésurveillance à l'issue de l'implantation du DECI afin qu'elle soit opérationnelle dès le retour à domicile. Cette étape est précédée d'une information au patient à qui l'on explique le mode de suivi qui lui est proposé et les avantages comparés à l'alternative d'un suivi uniquement présentiel. Le consentement du patient doit être recueilli. Il est alors procédé à son inscription sur le site internet de télésurveillance correspondant à la marque du dispositif implanté. Puis les critères d'alertes sont programmés sur le dispositif et/ou sur le site de télésurveillance selon les procédures habituelles du centre de suivi et aussi en les personnalisant selon le profil médical du patient. Si l'on souhaite, avec certaines marques, des transmissions peuvent être programmées à échéances calendaires. Le communicateur est remis au patient avec les quelques explications techniques nécessaires. Un appariement entre le communicateur et le dispositif implanté doit se faire pour certaines marques. Le patient doit fournir ses coordonnées téléphoniques à l'équipe de télésurveillance et *vice versa*. Pour finaliser l'étape de mise en place, il convient de s'assurer qu'une première transmission a bien été reçue et d'inscrire dans le dossier médical du patient qu'une télésurveillance a été mise en place.

Gestion quotidienne

La gestion quotidienne de la télésurveillance consiste à prendre connaissance des données transmises soit en raison d'alertes, soit en raison de transmissions programmées, soit en raison de transmissions effectuées manuellement par le patient. Les fournisseurs de services offrent la possibilité d'adresser par SMS ou email une notification à l'équipe de télésurveillance en cas de survenue d'une transmission. Cette notification peut être utile si l'équipe de télésurveillance suit peu de patients, ce qui lui évite de se connecter systématiquement sur les sites même en l'absence de nouvelles données.

La télésurveillance peut être pratiquée par un médecin rythmologue seul ou assisté par une infirmière. Dans ce dernier cas, la collaboration doit être étroite et des arbres décisionnels contribuent à guider l'infirmière pour la gestion des transmissions.

Gestion des alertes

Le tableau 11.3 résume les principales alertes relatives à la télésurveillance des défibrillateurs, des pacemakers et des Holters implantables. Il est nécessaire d'avoir établi une priorisation dans la gestion des alertes. Par exemple, la survenue d'un choc de défibrillation, d'une thérapie inappropriée ou d'un dysfonctionnement authentifié du dispositif ou des sondes constitue toujours une urgence. Une prise de contact téléphonique avec le patient est souvent utile et, en tout cas, nécessaire. La prise en charge doit alors être adaptée, soit à distance, soit en consultation ou en hospitalisation, pouvant nécessiter une modification du traitement médical du patient, une modification de la programmation du dispositif implanté, un examen complémentaire, une procédure (par exemple d'ablation par radiofréquence ou d'intervention sur le matériel implanté).

Tableau 11.3

Principales alertes relatives à la télésurveillance des DECI.

Type d'alerte	Intitulé
Appareil implanté	ERI EOS Thérapies sur OFF Mode de secours
Sondes	Impédance de choc hors limites Impédance de sonde OD/VD/VG hors limites Amplitude de détection OD/VD/VG hors limites Seuil de stimulation OD/VD/VG hors limites Surdétection ventriculaire
Arythmie atriale	Charge atriale supérieure à la limite Épisode atrial long détecté Fréquence ventriculaire supérieure à la limite pendant TA/FA TSV détectée
Arythmie ventriculaire	TV1 détectée TV2 détectée FV détectée ATP délivré Choc délivré Choc à énergie max inefficace
Autres	Stimulation biventriculaire inférieure à la limite Fréquence ventriculaire moyenne supérieure à la limite
Télétransmission	Premier message reçu Pas de message depuis 14 jours

ATP : *Anti Tachycardia Pacing* ; DECI : dispositif électronique cardiaque implantable ; ERI : *Elective Replacement Indicator* ; EOS : *End Of Service* ; FV : fibrillation ventriculaire ; OD : oreillette droite ; TA : tachycardie atriale ; FA : fibrillation atriale ; TSV : tachycardie supraventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Gestion des transmissions programmées

La gestion des transmissions programmées est souvent plus simple que celle des alertes et certains pensent même qu'un système de télésurveillance performant doit permettre d'éviter d'utiliser des transmissions programmées à échéances calendaires qui, la plupart du temps, n'apportent aucune information susceptible de faire modifier la prise en charge du patient. De plus, la prise de connaissance des multiples données de ces transmissions programmées constitue en temps une charge de travail conséquente qui ne doit pas exister si elle n'est pas justifiée.

Vérification du circuit de transmission

Il convient absolument d'être assuré en permanence que le circuit de transmission est opérationnel et qu'ainsi, les patients sont effectivement télésuivis. La plupart des systèmes de télésurveillance alertent en cas de défaut de transmission. Dans ce cas, chaque maillon du circuit doit être testé afin d'identifier le problème et d'y remédier. Cette tâche, qui n'est pas un acte de soin, peut être réalisée par le fournisseur de service ou partagée avec lui.

Contacts avec les patients

Le télésuivi permet de générer des contacts plus fréquents avec les patients qui posent des problèmes même asymptomatiques, avant d'attendre une consultation présentielle programmée, que ces contacts soient téléphoniques ou de visu, à distance ou en présentiel, ceci afin d'ajuster dès que cela s'avère nécessaire la prise en charge du patient. À l'opposé, la télésurveillance autorise à ne pas importuner sans raison les

patients dont l'état clinique est stable et le dispositif implanté sans dysfonctionnement. Il est judicieux de coupler le télésuivi à un suivi systématique présentiel annuel.

L'automaticité du système de télésurveillance est précieuse car elle ne sur-responsabilise pas le patient qui n'a pas plus à accomplir que s'il était suivi uniquement en présentiel, contrairement à l'utilisation d'autres systèmes de télémédecine.

Réglementation

La télésurveillance des DECI est encadrée depuis 2018 par une réglementation dont voici les principales règles, même si elles sont amenées à évoluer :

- la télésurveillance doit faire l'objet d'une prescription médicale et le patient doit pouvoir choisir son mode de suivi et donner son consentement écrit ;
- les acteurs doivent rédiger entre eux une convention et le personnel de soin se doit d'être formé à la télésurveillance ;
- le compte rendu de l'acte effectué doit figurer dans le dossier médical du patient, avec sa date et heure de réalisation et l'identification des professionnels ayant participé à cet acte. Il précise notamment le diagnostic et les modalités de l'éventuelle modification de la prise en charge du patient. Les incidents techniques éventuels doivent être renseignés ;
- il convient d'informer de l'acte réalisé, au minimum le médecin traitant du patient et bien évidemment son cardiologue de proximité, soit par messagerie sécurisée soit par courrier classique.

Nœud sinusal, troubles de la conduction inter et intra-atriale, atrio et intraventriculaire

Jacques Mansourati, Antoine Noël

Les troubles conductifs du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire sont des causes de bradycardies ou d'asystolies qui peuvent être responsables de malaises lipothymiques, de syncopes, voire d'arrêt cardiaque. Leur diagnostic est la plupart du temps facile à l'ECG mais si le trouble conductif n'est pas présent au moment de l'examen clinique, il nécessite alors un examen physique plus précis et des examens complémentaires pour les mettre en évidence comme la compression des carotides, le test d'effort, le Holter, l'enregistreur d'événements longue durée, le tilt-test ou l'exploration électrophysiologique [56].

Le but ici est de décrire les troubles conductifs, leurs particularités et leurs conséquences pronostiques. Le cheminement diagnostique dans le cadre d'un malaise, d'une syncope, d'une dyspnée ou d'une insuffisance cardiaque est développé, dans ce recueil, dans les textes correspondant à chacun de ces symptômes.

Dysfonction sinusale

Le nœud sinusal (ou nœud de Keith et Flack) est une structure du tissu nodal constituée de cellules automatiques et située dans la partie latérale haute de l'oreillette droite entre l'abouchement de la veine cave supérieure et la partie haute de la *crista terminalis* [57]. Sa vascularisation est issue de la partie proximale de la coronaire droite, expliquant la possibilité de survenue de dysfonction sinusale en cas d'ischémie myocardique de ce territoire [58]. C'est la fréquence du nœud sinusal qui détermine le rythme cardiaque lorsque le patient est en rythme sinusal puisque la dépolarisation automatique et régulière du nœud sinusal active l'oreillette droite et se propage vers l'oreillette gauche ainsi que vers le nœud atrioventriculaire avant d'activer les ventricules. Elle est sous l'influence du système nerveux autonome avec un effet bradycardisant du système vagal ou parasympathique et tachycardisant du système sympathique. La fréquence moyenne du nœud sinusal, lorsqu'il est dénervé, est de l'ordre de 100/min. L'évaluation de la variabilité sinusale par Holter permet d'ailleurs d'étudier le tonus prédominant, ce qui semble avoir une significativité pronostique, en particulier chez le patient en insuffisance cardiaque.

La bradycardie sinusale est définie par une fréquence des ondes P sur l'ECG inférieure à 60/min. Sous l'influence d'une hypertonie vagale, les bradycardies sinusales peuvent être présentes physiologiquement

par exemple chez l'athlète au repos ou dans la population générale au cours de la nuit avec des fréquences basses allant jusqu'à 30/min, voire des pauses qui ne dépassent pas, en général, les 3 secondes (fig. 11.17). Ces bradycardies sont asymptomatiques mais peuvent le devenir dans certaines situations. Elles peuvent être surveillées sans nécessité de traitement car leur pronostic est bon la plupart du temps.

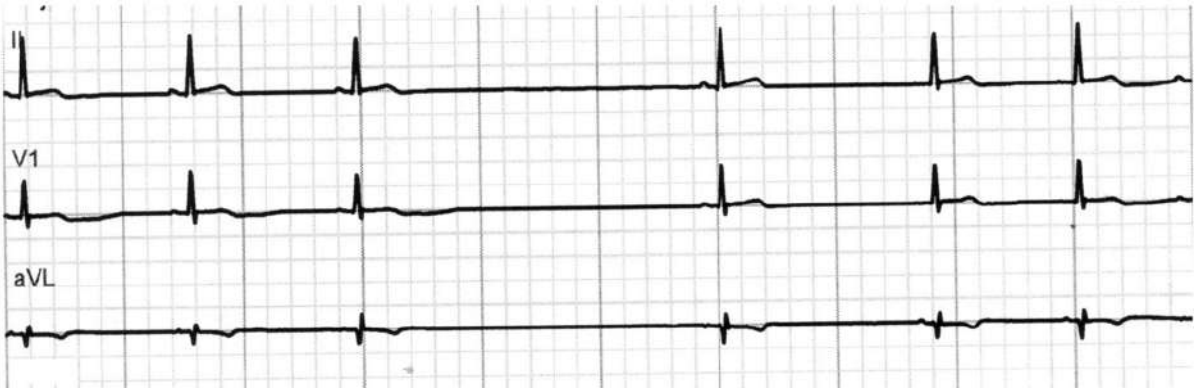


FIG. 11.17 **Pause sinusale asymptomatique.**

La dysfonction sinusale « pathologie » se rencontre en revanche plus fréquemment chez le sujet âgé. Le terme maladie du sinus ou du nœud sinusal est alors à utiliser, en particulier dans les atteintes intrinsèques du nœud sinusal (encadré 11.1). Elle peut se manifester à la fois par une fréquence sinusale lente et par des pauses supérieures à 150 % du cycle cardiaque de base. Dans ce cas, soit il s'agit d'un défaut de dépolarisation du nœud sinusal (pause sinusale), soit d'un défaut de conduction en dehors du nœud sinusal (dit bloc de sortie sinoatrial). Dans ce dernier cas, l'intervalle P-P au cours de la pause est un multiple de l'intervalle P-P de base. La distinction de différents degrés de bloc sinoatrial n'a pas d'intérêt majeur en pratique : le bloc du 1er degré n'est pas apparent sur l'ECG, celui du 2e degré se caractérise par une bradycardie sinusale irrégulière avec des pauses égales au double du cycle de base et, enfin, celui du 3e degré par l'absence d'onde P.

Encadré 11.1

Causes intrinsèques et extrinsèques des bradycardies (par dysfonction sinusale ou bloc atrioventriculaire) selon les recommandations européennes 2013 [60]

Causes intrinsèques

- Dégénérative : vieillissement du tissu nodal
- Cardiopathie ischémique, syndrome coronaire aigu
- Pathologie infiltrative (sarcoïdose, amylose, hémochromatose)
- Maladie de système : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde
- Pathologie infectieuse : myocardite, endocardite, maladie de Chagas, diphtérie, typhoïde, maladie de Lyme
- Maladie génétique rare : associée à une cardiomyopathie (laminopathie, dystrophie myotonique, desminopathie, maladies mitochondriales, maladie de Danon, maladie de Fabry, mutation de PRKAG2 ou non [défaut de conduction primitif])
- Iatrogène (ablation accidentelle ou non)

Causes extrinsèques

- Entraînement physique (athlète)
- Cause réflexe : vagale, situationnelle, maladie du sinus carotidien
- BAV paroxystique idiopathique
- Iatrogène médicamenteuse
- Abus de toxique (cocaïne ou autre drogue)
- Hypo ou hyperkaliémie
- Désordre métabolique : hypothyroïdie, hypothermie, anorexie
- Cause neurologique : hyperpression intracrânienne, tumeur du système nerveux central
- Syndrome d'apnées du sommeil

Ces dysfonctions sinusales peuvent générer des échappements atriaux ectopiques pour prévenir l'absence de conduction vers le ventricule et, par conséquent, provoquer des troubles du rythme atrial et un syndrome bradycardie-tachycardie ou brady-tachy ou maladie de l'oreillette (ou encore maladie rythmique atriale) comportant des accès de fibrillation ou de flutter atrial alternant avec des dysfonctions sinusales symptomatiques et nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque pour pouvoir traiter l'arythmie atriale par des antiarythmiques sans aggraver la bradycardie [59]. Un traitement anticoagulant permet bien sûr de prévenir le risque embolique.

La difficulté devant une bradycardie ou une pause sinusale est de faire la part de cette anomalie dans la survenue des symptômes décrits par le patient. Souvent, il s'agit de patients âgés ayant d'autres pathologies cardiaques rendant l'interprétation des symptômes (malaise, fatigue, dyspnée, voire insuffisance cardiaque) plus difficile. Il est exceptionnel de réaliser une exploration électrophysiologique à la recherche d'une dysfonction sinusale. C'est le Holter ou l'enregistreur d'événement de longue durée qui apporte le diagnostic en corrélation avec les symptômes du patient. Dans ces derniers cas, se discute l'indication d'une stimulation cardiaque définitive à condition que la cause ne soit pas réversible, comme une cause médicamenteuse : bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants ou antiarythmiques, clonidine et lithium, ou une situation vagale transitoire. Les recommandations précisent bien que la dysfonction sinusale n'est une indication à l'implantation d'un stimulateur qu'en présence de symptômes ou en cas de pauses supérieures à 3 secondes [60]. En effet, le pronostic d'une bradycardie sinusale est en général bon sauf en cas de pathologie sous-jacente de mauvais pronostic et la stimulation est indiquée pour en prévenir les conséquences fonctionnelles ou traumatiques. Si la bradycardie est aiguë et passagère, l'atropine est de mise en cas de besoin. La théophylline *per os* peut également sortir d'une situation provisoire lorsque la dysfonction sinusale est très symptomatique, à moins que la stimulation cardiaque ne devienne nécessaire. Le mode de stimulation cardiaque pourrait être théoriquement le mode AAI(R) avec une stimulation de l'oreillette uniquement mais l'apparition possible de troubles conductifs atrioventriculaires (maladie binodale) rendent le mode DDD(R) préférable, en particulier chez les sujets âgés.

Dysfonction sinusale extrinsèque

La plupart de ces dysfonctions sinusales sont d'ordre réflexe ou iatrogène comme indiqué dans l'encadré 11.1. Elles peuvent aussi être en rapport avec une hypertension intracrânienne ou une autre situation neurologique particulière qui est le traumatisme médullaire à l'origine d'une tétraplégie ou d'une paraplégie haute. La perte de l'effet sympathique est alors associée au contrôle parasympathique par le nerf vague, qui émerge au niveau bulbaire et est à l'origine d'une bradycardie sinusale (fig. 11.18) ou de troubles de la conduction atrioventriculaire. Cette situation peut être transitoire mais souvent impressionnante. Elle peut nécessiter parfois une stimulation provisoire ou le recours à la théophylline si les pauses sont prolongées et fréquentes.



FIG. 11.18 **Pause sinusale prolongée réflexe chez un patient ayant une tétraplégie accidentelle pendant son séjour en réanimation.**

Dysfonction sinusale intrinsèque

Elle est en rapport avec une atteinte du tissu de conduction soit par vieillissement (fibrose) la plupart du temps, soit par une pathologie infiltrative ou une maladie de système (*cf.* encadré 11.1). Il s'agit principalement d'une pathologie du sujet âgé mais elle peut également survenir dans le cadre d'une maladie de système, d'une maladie infiltrative ou d'une maladie musculaire myocardique. Dans ces cas, la stimulation cardiaque définitive est généralement indiquée.

Incompétence chronotrope

Par définition, il s'agit de l'absence d'accélération du rythme sinusal qui reste limitée à l'effort ne dépassant pas 100 à 110/min ou plus précisément 75 % de la fréquence maximale théorique pour l'âge. Le symptôme dans ce cas est la dyspnée ou la fatigue d'effort. L'incompétence chronotrope est confirmée par un Holter montrant un rythme cardiaque qui ne s'accélère pas dans la journée en l'absence de sédentarité ou par un test d'effort montrant la stagnation de la fréquence sinusale. Si le patient est symptomatique, un stimulateur avec asservissement à l'effort permet de l'améliorer.

Troubles conductifs intra et interatriaux

Entre le nœud sinusal et le nœud atrioventriculaire, trois voies de conduction (ou faisceaux internodaux) principales sont décrites : un faisceau antérieur, un moyen et un postérieur. Il ne s'agit pas de voies anatomiques bien individualisées mais de voies préférentielles constituées de cellules spécialisées.

- Le faisceau antérieur naît de la partie supérieure du nœud sinusal et se sépare en deux branches au niveau du toit de l'oreillette droite pour donner le faisceau de Bachmann qui traverse la paroi interatriale pour transmettre la conduction vers l'oreillette gauche, et un autre faisceau qui croise le septum interatrial pour se terminer au niveau du nœud atrioventriculaire.
- Le faisceau moyen ou faisceau de Wenckebach chemine au-dessus de la fosse ovale pour rejoindre le nœud atrioventriculaire.
- Enfin, le faisceau postérieur (ou faisceau de Thorel) chemine le long de la *crista terminalis* avant de se terminer au niveau du nœud atrioventriculaire. D'autres connexions inter atriales transseptales sont décrites.

Le temps de conduction entre le nœud sinusal et le nœud atrioventriculaire est représenté à l'ECG par l'onde P. Le trouble de la conduction intra ou interatriale se traduit par un allongement de la durée de l'onde P supérieur ou égal à 120 ms et une modification de sa morphologie qui est alors bimodale avec une négativité de la partie terminale de P en DII et DIII, signe d'activation rétrograde de l'oreillette gauche. C'est l'aspect décrit dans le bloc du faisceau de Bachmann et qui est associé à des troubles du rythme atrial, le plus fréquemment de type flutter atypique [61].

Les troubles conductifs interatriaux surviennent en général sur des oreillettes dilatées avec des valvulopathies, des cardiomyopathies ou des coronaropathies mais peuvent également être présents sur un cœur normal [62].

Blocs atrioventriculaires

Le nœud atrioventriculaire (ou nœud d'Aschoff-Tawara) est une structure sous-endocardique située au niveau de la partie basse du septum interatrial, dans la partie apicale du triangle de Koch qui est délimité par la valve tricuspide (antérieure), le sinus coronaire (basal) et le tendon de Todaro (postérieur). Le nœud atrioventriculaire est connecté au faisceau de His qui transmet la conduction aux branches droite et gauche [57].

Le nœud atrioventriculaire est vascularisé par une branche de l'interventriculaire postérieure provenant de la coronaire droite dans 80 % des cas et de l'artère circonflexe dans 20 % des cas. Le faisceau de His est vascularisé par la même branche et par des perforantes septales branches de l'interventriculaire antérieure. L'artère coronaire droite vascularise ainsi l'essentiel du tissu nodal. L'interventriculaire antérieure vascularise aussi la branche droite et les ramifications antérieures de la branche gauche. Ces éléments expliquent la nature des troubles conductifs qui surviennent à la phase aiguë d'un syndrome coronarien en fonction du territoire concerné [58].

La conduction atrioventriculaire (AV) est influencée par le système nerveux autonome, par certains traitements et par les anomalies ioniques. La conduction atrioventriculaire peut être altérée par différents processus pathologiques, responsables de bradycardies pouvant entraîner syncopes ou dyspnée d'effort (*cf.* encadré 11.1). Dans les blocs atrioventriculaires, les patients rapportent des syncopes dites d'Adams-Stokes brèves, à l'emporte-pièce, parfois traumatiques, avec récupération postcritique rapide. En cas de perte de connaissance prolongée ou profonde, le malade peut présenter une perte d'urine et des mouvements convulsifs (anoxie cérébrale généralisée). Certains blocs atrioventriculaires se manifestent à l'effort, responsables de dyspnée et de syncopes. La prise du pouls peut mettre en évidence une bradycardie.

Certaines pathologies sont à rechercher avant de décider de l'implantation d'un stimulateur cardiaque car elles peuvent être réversibles ou nécessiter plutôt l'implantation d'un défibrillateur automatique en raison de la possibilité de survenue de troubles du rythme ventriculaire (*cf.* encadré 11.1).

Sur l'électrocardiogramme de surface, la conduction atrioventriculaire est mesurée par l'intervalle PR. La distinction précise de la contribution de chacune des trois structures cardiaques impliquées (nœud atrioventriculaire, His, branches droite et gauche) est déterminée par la mesure des temps de conduction par exploration endocavitaire. Il s'agit d'une donnée diagnostique importante puisque les blocs suprahissiens (allongement de l'intervalle AH) ont un meilleur pronostic que les blocs infra-hissiens (allongement de l'intervalle HV), évoluant vers des troubles conductifs atrioventriculaires de haut grade.

Différents types de bloc atrioventriculaire

En cas de troubles conductifs permanents, le diagnostic ECG est aisé. À distance d'un épisode, en cas de bloc atrioventriculaire paroxystique, le diagnostic est parfois difficile à réaliser et l'ECG intercritique est plus ou moins informatif. Le Holter ou l'enregistreur d'événement longue durée implantable ou non implantable sont alors utiles.

Bloc atrioventriculaire du 1er degré (BAV 1)

Il s'agit d'un allongement de l'intervalle PR supérieur à 200 ms (fig. 11.19), toutes les impulsions sont conduites aux ventricules, avec retard. Chez les patients avec des QRS fins (< 80 ms), l'atteinte correspond le plus fréquemment à un retard de conduction dans le nœud atrioventriculaire.

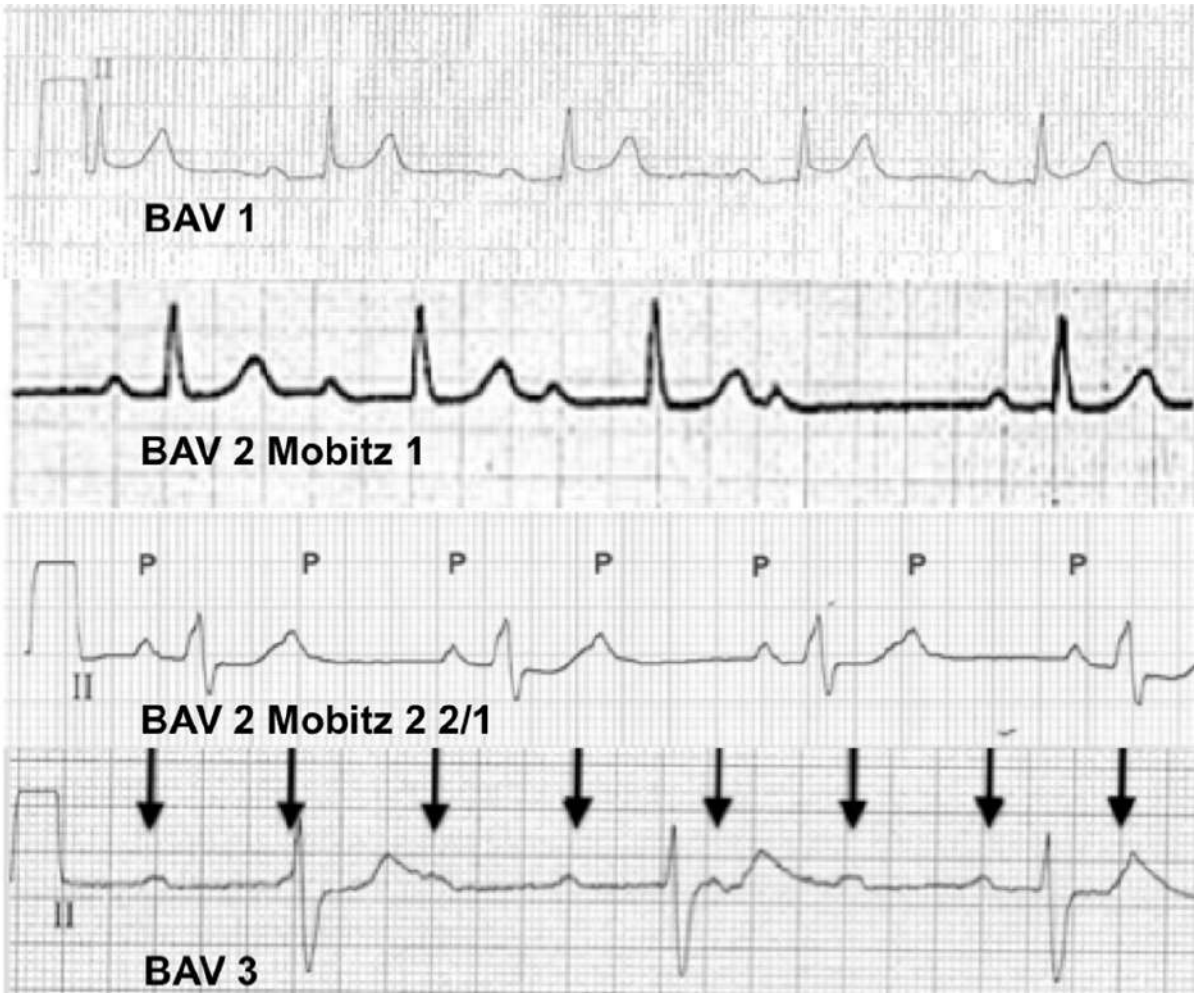


FIG. 11.19 **Différentes classes de blocs atrioventriculaires – BAV (dérivation DII) :**

– BAV du 1er degré avec allongement de l'espace PR à 260 ms ;

– BAV du 2e degré de type Mobitz 1 avec allongement progressif de l'espace PR jusqu'à un blocage de l'onde P ;

– BAV du 2e degré Mobitz 2 2/1 (ondes P indiquées sur le tracé) ;

– BAV complet avec un rythme d'échappement à 37/min et un bloc de branche droite. Les ondes P sont indiquées par des flèches.

Cette atteinte, le plus souvent asymptomatique, peut résulter d'une hypertonie vagale chez les sujets jeunes, en particulier les athlètes. Chez les patients symptomatiques, un Holter ECG de 24 heures et une épreuve d'effort peuvent démasquer des troubles conductifs de haut grade. Le bloc atrioventriculaire du 1er degré est fréquent chez le sujet âgé.

Un BAV 1 très prolongé peut générer un asynchronisme atrioventriculaire avec une contraction atriale sur valves atrioventriculaires fermées et une insuffisance mitrale diastolique, responsables de signes d'insuffisance cardiaque.

Bloc atrioventriculaire du 2e degré (BAV 2)

Une onde P est bloquée après un allongement progressif de l'intervalle PR (BAV 2 Mobitz 1 ou de Lucinani-Wenckebach) ou de façon inopinée (BAV 2 Mobitz 2) ou ; enfin, sur un mode fixe 2, 3, 4, etc. pour 1 (BAV 2 2/1, 3/1, 4/1, etc.).

BAV 2 Mobitz 1 ou de Luciani-Wenckebach

De façon cyclique, l'intervalle PR s'allonge progressivement sur plusieurs cycles consécutifs jusqu'à ce qu'une onde P soit bloquée (*cf.* fig. 11.19). Le siège de ce bloc est le plus souvent nodal.

BAV 2 Mobitz 2

Une onde P est subitement bloquée sans allongement préalable de l'intervalle PR. Le siège de ce bloc est le plus souvent infra-hissien.

Dans le Mobitz 2 2/1, une onde P sur 2 est conduite aux ventricules (fig. 11.20). Certaines caractéristiques ECG orientent vers le siège nodal ou infra-hissien du bloc, qui sera confirmé par l'exploration endocavitaire.

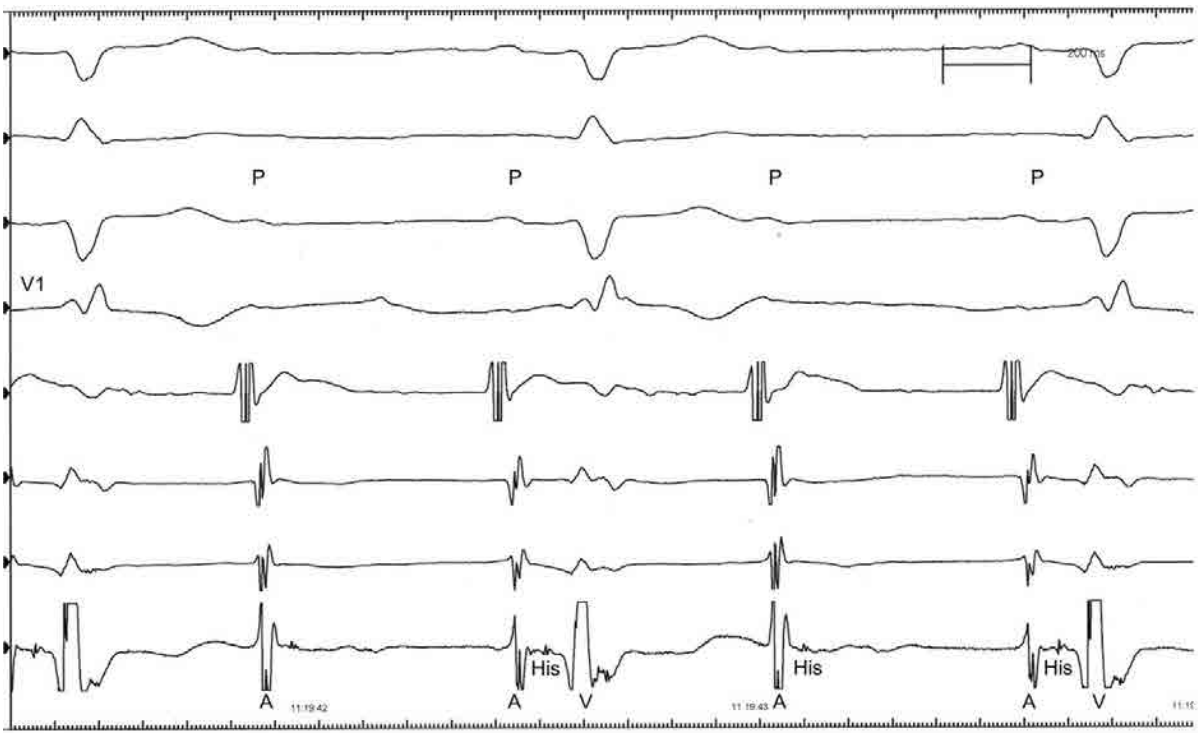


FIG. 11.20 **Enregistrement endocavitaire du faisceau de His chez un patient en bloc du 2e degré Mobitz 2 2/1 avec un bloc infra-hissien.**

En présence de QRS fins, d'une aggravation du bloc avec le massage sinocarotidien (MSC) ou de sa régression par l'atropine, l'origine nodale du trouble conductif est la plus probable. La présence d'un bloc de branche, d'un PR normal, ou de réponses opposées à l'atropine ou au massage sinocarotidien, une localisation infra-hissienne est la règle.

Le principal diagnostic différentiel du BAV 2 2/1 est la présence d'extrasystoles atriales (ESA) bloquées bigéminées. La prématurité et le changement de morphologie des ondes P orientent le diagnostic. En cas de BAV 2 2/1, une irrégularité des intervalles R-R peut être expliquée par les variations ventriculophasiques.

Bloc atrioventriculaire du 3e degré

La conduction atrioventriculaire est interrompue, il existe une dissociation entre l'activité atriale du nœud sinusal et le tissu nodal ou le réseau His-Purkinje, doués d'automaticité permettant d'avoir un rythme d'échappement jonctionnel avec des QRS fins, ou ventriculaire avec des QRS larges (*cf.* fig. 11.19). L'échappement ventriculaire est d'autant plus bas situé que sa fréquence est lente avec des QRS larges. Les BAV complets peuvent être compliqués de torsades de pointes éventuellement accompagnées de fibrillation ventriculaire. En l'absence de rythme d'échappement, une asystolie est responsable de syncope, voire d'arrêt cardiaque (fig. 11.21).

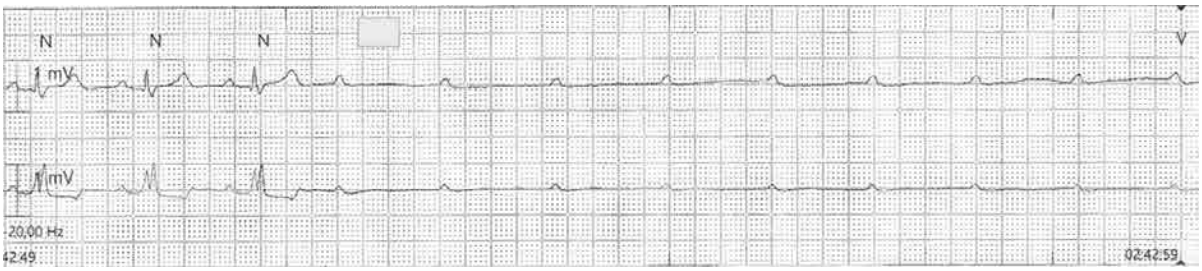


FIG. 11.21 **Bloc atrioventriculaire complet paroxystique sans rythme d'échappement chez un patient présentant des syncopes.**

Exploration électrophysiologique endocavitaire

Généralement réalisée par abord fémoral veineux après anesthésie locale, deux sondes d'électrophysiologie sont placées au niveau de l'anneau de la valve tricuspide pour enregistrer le faisceau du His et la paroi latérale haute de l'oreillette droite.

À l'état basal, les temps de conduction sont mesurés : intervalle AH (temps de conduction du nœud sinusal au nœud atrioventriculaire), intervalle HV (temps de conduction du nœud atrioventriculaire au réseau de Purkinje).

L'intervalle HV est pathologique chez les patients symptomatiques et non symptomatiques respectivement au-delà de 70 et 100 ms respectivement. L'enregistrement endocavitaire du faisceau de His peut également révéler des blocs intra ou infra-hissiens (*cf.* fig. 11.20).

Indications de stimulation définitive en cas de troubles conductifs atrioventriculaires [60]

- En cas de bloc atrioventriculaire complet ou du 2e degré de type 2 (symptomatique ou non), un stimulateur cardiaque définitif double chambre doit être implanté (classe I, C), en l'absence de cause réversible (classe III, C).
- En cas de bloc atrioventriculaire du 2e degré de type Mobitz 1, l'implantation doit être envisagée en cas de symptômes en rapport avec le trouble conductif ou en cas de troubles conductifs intra-hissiens ou infra-hissiens (classe IIa, C).
- En cas de bloc atrioventriculaire intermittent, les algorithmes de préservation de la conduction ventriculaire intrinsèque doivent être activés au niveau du stimulateur cardiaque.
- En cas de bloc atrioventriculaire chez un patient en fibrillation atriale permanente, un stimulateur cardiaque simple chambre ventriculaire droit doit être implanté.
- Après remplacement valvulaire aortique par voie endocavitaire (TAVI) [63] ou par chirurgie cardiaque, une stimulation cardiaque définitive doit être considérée après 7 jours de persistance de troubles conductifs de haut grade (classe I, C).

Troubles conductifs intraventriculaires

Encore appelés blocs intraventriculaires, ils touchent la conduction au niveau du faisceau de His et du système de Purkinje jusqu'aux branches droite et gauche. Les QRS sont élargis entre 80 et 110 ms en cas de bloc de branche incomplet et à partir de 120 ms en cas de bloc de branche complet.

- Le bloc de branche droite complet (BBD) se traduit par (fig. 11.22) :
  - un aspect rsr' ou rsR' en V1 et V2 ;
  - un retard de la déflexion intrinsécoïde en V1 > 0,08 seconde ;
  - des ondes T négatives en V1 et V2.

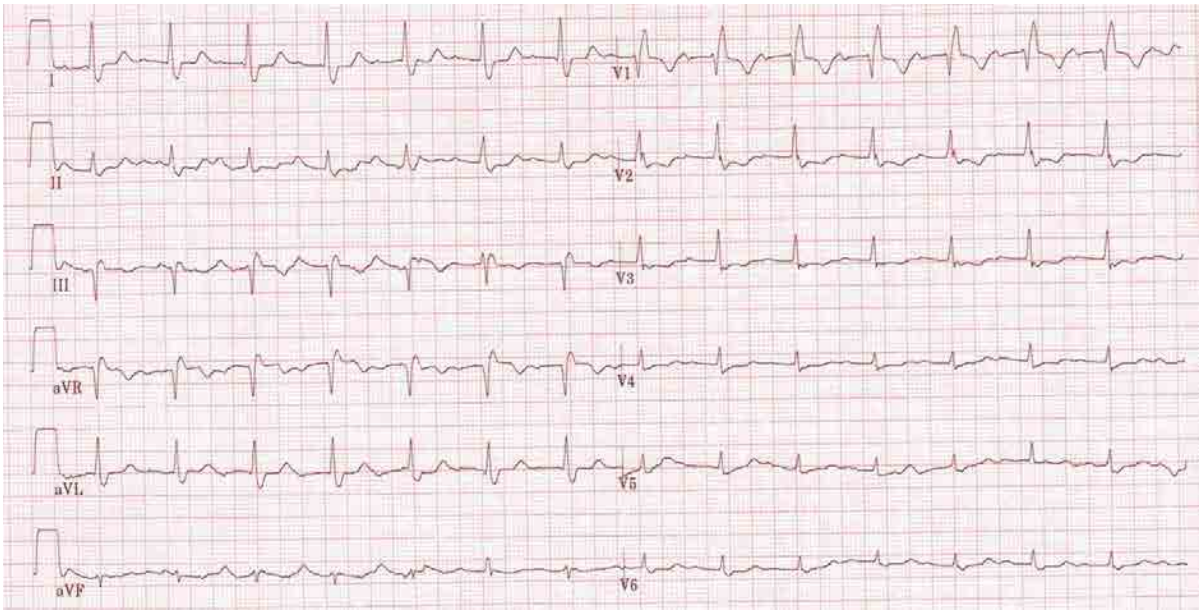


FIG. 11.22 **Bloc atrioventriculaire du premier degré et bloc de branche droite (et un axe horizontal des QRS).**

■ Le bloc de branche gauche (BBG) se traduit par (fig. 11.23) :
- un aspect R exclusif ou RR' en D1, aVL, V5 et V6 ;
- un retard de la déflexion intrinsécoïde en V5 et V6 > 0,06 seconde ;
- des ondes T négatives en V5 et V6.



FIG. 11.23 **Bloc de branche gauche.**

- Le trouble conductif peut toucher également l'hémibranche antérieure ou postérieure gauche donnant un bloc fasciculaire ou hémibloc : hémibloc antérieur gauche (HBAG) ou hémibloc postérieur gauche (HBPG) :
  - dans le premier cas, une déviation axiale gauche entre -30 et -90° est présente avec un aspect qR en DI et aVL et rS en DII, DIII et aVF ;
  - dans le second, l'axe est dévié à droite au-delà de 90° avec un aspect rS en DI et aVL et qR en DII, DIII et aVF.

Les QRS sont peu élargis, inférieurs à 120 ms.

- Un bloc bifasciculaire désigne l'association d'un BBD à un HBAG ou HBPG ou un BBG complet seul.
- Le bloc trifasciculaire désigne un bloc atrioventriculaire du premier degré associé au bloc bifasciculaire.
- Enfin, le terme bloc alternant désigne l'alternance d'un BBG et d'un BBD chez un même patient et annonce un bloc atrioventriculaire complet, raison pour laquelle il s'agit d'une indication à implanter un stimulateur cardiaque pour prévenir le bloc atrioventriculaire complet.

Ces différents blocs peuvent être permanents ou dépendre de la fréquence cardiaque, et être tachycardie ou bradycardie-dépendants (selon qu'il s'agit respectivement d'un bloc en phase 3 ou 4 du potentiel d'action).

Si le BBD est généralement de bons pronostics, il faut savoir éliminer une cardiopathie congénitale avec retentissement droit, un cœur pulmonaire chronique, une embolie pulmonaire, une cardiopathie ischémique ou d'autres pathologies plus rares comme une dysplasie arythmogène ou un syndrome de Brugada [64]. Le BBG, en revanche, a un pronostic plus réservé car il peut soit résulter d'une cardiomyopathie, soit entraîner

lui-même un asynchronisme intra et interventriculaire bien connu aujourd'hui avec, comme conséquence, une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. La stimulation biventriculaire permet dans 70 % des cas de resynchroniser les ventricules et d'améliorer, voire normaliser la fonction ventriculaire gauche. La définition du bloc de branche gauche répondant à la resynchronisation cardiaque évolue en critères de largeur de morphologie des QRS [65] : supérieure ou égale à 140 ms chez l'homme et à 130 ms chez la femme avec un aspect QS ou rS en V1 et V2 et un crochetage (*notching* ou *slurring* en anglais) de la partie médiane des QRS dans au moins deux dérivations en D1, aVL, V1, V2, V5 et V6 (*cf.* fig. 11.23).

Conclusion

Les troubles de la conduction du nœud sinusal ou du nœud atrioventriculaire peuvent résulter de mécanismes iatrogènes, réflexes ou de pathologies intrinsèques. Le diagnostic précis et la symptomatologie du patient doivent permettre de décider de l'implantation éventuelle d'un stimulateur cardiaque sans précipitation car les conséquences ne sont pas négligeables, en particulier chez un jeune patient. Les troubles conductifs intraventriculaires peuvent être bénins mais nécessitent un bilan étiologique et un suivi pour ne pas méconnaître une évolution péjorative hémodynamique ou électrique. Enfin, les troubles conductifs intra-atriaux peuvent entraîner des troubles du rythme atrial, en particulier le flutter atrial atypique.

Troubles du rythme

Fibrillation atriale

Didier Klug, Sandro Nini

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente. Très courante à partir de la 6e décennie, sa prévalence augmente avec le vieillissement des populations. Cette pathologie n'est pas une pathologie bénigne, même si elle est souvent asymptomatique. Elle expose à des complications sévères et pose de vrais problèmes thérapeutiques, ce d'autant plus que la population en FA présente souvent de nombreuses comorbidités. La prise en charge de la FA est une prise en charge globale du patient. Les avancées thérapeutiques comme les techniques ablatives, mais également les avancées technologiques permettant un diagnostic très précoce modifient actuellement les pratiques et soulèvent de nombreuses questions sur les prises en charge thérapeutiques.

Définition

La FA est un trouble du rythme atrial caractérisé par une désorganisation de l'activation des oreillettes entraînant l'inefficacité de leur contraction sur le plan mécanique. Son diagnostic nécessite un tracé électrocardiographique qui retrouve :

- un rythme ventriculaire irrégulier (en cas de conduction atrioventriculaire conservée) ;
- l'absence d'onde P individualisable (attention : pseudo-organisation visible parfois en V1-V2) (fig. 11.24) ;
- une activité atriale irrégulière ou non visible.

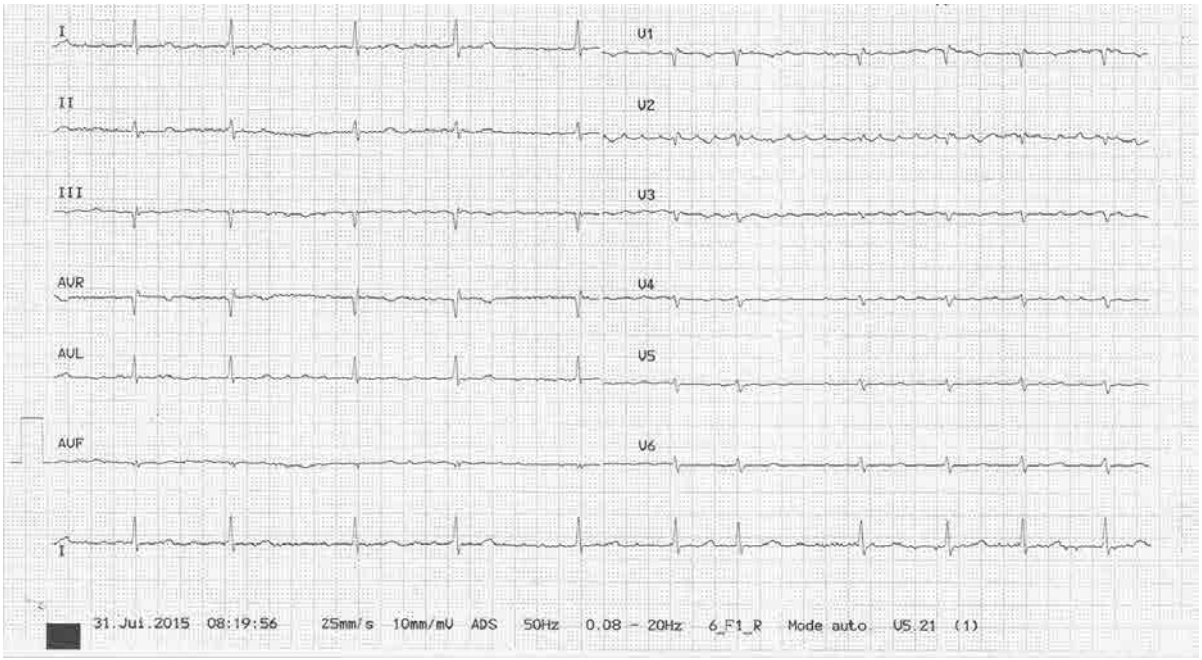


FIG. 11.24 **ECG en fibrillation atriale.**
Il n'y a pas d'onde P visible mais une trémulation de la ligne de base. On notera une activité atriale qui peut, dans certaines dérivations, avoir un aspect plus organisé comme en V2 (flèche).

Classification

On classifie la fibrillation en fonction de sa durée, de son mode de découverte et de la cardiopathie sous-jacente [66, 67].

- fibrillation atriale paroxystique : fibrillation atriale qui s'arrête spontanément ou dont la durée après réduction (pharmacologique ou électrique) est < 7 jours ;
- fibrillation atriale persistante : fibrillation atriale de durée > 7 jours ;
- fibrillation atriale persistante longue durée : fibrillation atriale de durée > 1 an ;
- fibrillation atriale permanente : fibrillation atriale que l'on a décidé de respecter et de ne pas régulariser ;
- fibrillation atriale non valvulaire : fibrillation atriale en l'absence de rétrécissement mitral rhumatismal modéré ou sévère et de valve mécanique quelle que soit sa localisation [68] ;
- fibrillation atriale silencieuse : fibrillation atriale découverte lors d'un enregistrement type Holter, objets connectés ou électrogrammes endocavitaires d'une prothèse implantable, épisode > 30 secondes par convention. Attention : une fibrillation atriale silencieuse peut être symptomatique.

Épidémiologie

Incidence et prévalence

On estime sa prévalence entre 1 et 3 % chez les adultes de plus de 20 ans. Elle augmente avec l'âge et les comorbidités : hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque, pathologie coronaire, valvulopathie, obésité, insuffisance rénale. L'âge médian des patients en fibrillation atriale est proche de 75 ans et près de 70 % des patients ont entre 65 et 85 ans. Plus de 20 millions d'hommes et 12 millions de femmes sont atteints dans le monde et entre 600 000 et un million de personnes en France [69].

Morbidité et mortalité

La fibrillation atriale n'est pas un trouble du rythme bénin. Elle expose à :

- l'accident vasculaire cérébral, complication majeure de la fibrillation atriale. Le risque d'accident vasculaire cérébral est multiplié par 5 lors d'une fibrillation atriale non valvulaire et par 20 en cas de fibrillation atriale sur valve mitrale rhumatismale [70]. Vingt à 30 % des accidents vasculaires cérébraux sont secondaires à une fibrillation atriale ;
- une incidence plus importante d'insuffisance cardiaque : dans l'étude Framingham, 3,3 % des patients compliquent chaque année leur fibrillation atriale [71] ;
- une multiplication de la mortalité par 2 chez l'homme et 1,5 chez la femme [72, 73]. La fibrillation atriale est un marqueur indépendant de mortalité quelle que soit la cardiopathie sous-jacente ;
- un surrisque de mortalité globale et cardiovasculaire, d'événements cardiovasculaires comprenant accident vasculaire cérébral, mais également cardiopathie ischémique, pathologies vasculaires et insuffisance rénale (d'après l'analyse de 104 cohortes associant plus de 9 686 000 patients) [74] ;
- une altération de la qualité de vie, indépendamment des cardiopathies associées [75].

On estime que 10 à 40 % des patients en fibrillation atriale sont hospitalisés chaque année [76]. Cela représente plus de 500 000 hospitalisations en France pour un coût de 2 billions d'euros par an et l'équivalent de 2,6 % des dépenses de santé [69].

Diagnostic

Facteurs déclenchants ou associés

Il existe des causes aiguës qu'il ne faut pas méconnaître : l'alcoolisation aiguë souvent associée à des stress ou une fatigue excessive, la chirurgie, la fièvre, les dysthyroïdies, une anémie, les pathologies aiguës cardiovasculaires (infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, myocardite, etc.). La majorité des fibrillations atriales surviennent chez des patients âgés avec une pathologie cardiaque associée. Seulement 30 à 45 % des fibrillations atriales paroxystiques et 20-25 % des fibrillations atriales permanentes surviennent chez des patients jeunes sans comorbidité [77]. Le système nerveux autonome participe à la genèse de la fibrillation atriale et l'on peut retrouver des modes de déclenchement vagal (postprandial, boissons gazeuses, nocturne, arrêt de l'effort) ou adrénergique (effort, émotion, stress).

Symptômes

La tolérance est variable. C'est un élément clé dans la prise de décision thérapeutique. Elle dépend du terrain (patient jeune, dynamique ou âgé, plus sédentaire), de son caractère paroxystique ou persistant, de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort et de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente. La fibrillation atriale asymptomatique est fréquente, en particulier chez les personnes âgées.

- Les symptômes [78, 79] peuvent se limiter à de simples asthénies de repos ou à l'effort, parfois décrits comme une diminution des capacités physiques, des palpitations d'effort ou de repos, une dyspnée d'effort ou des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou droite plus sévères et plus rarement de l'angor.
- La syncope est un symptôme rare ; elle doit faire rechercher une cardiopathie avec dysfonction ventriculaire sévère, un syndrome de Wolf-Parkinson-White, une maladie de l'oreillette avec alternance fibrillation atriale – dysfonction sinusale. La syncope peut également être secondaire à une réponse neurovégétative lors de la régularisation spontanée [80].
- La fibrillation atriale peut se révéler à l'occasion d'une complication : embolie artérielle, accident vasculaire cérébral.

L'interrogatoire doit s'attacher à définir l'ancienneté des symptômes pour estimer au mieux le début de l'arythmie, le nombre d'épisodes et donc leur caractère paroxystique ou persistant, leur durée et enfin la tolérance. Il faut parfois s'aider de comparaisons entre les périodes où le patient est de façon certaine en rythme sinusal (comme après réalisation d'une cardioversion) avec celles où il est en fibrillation atriale. Il faut rechercher des facteurs déclenchants et faire un historique des différentes thérapeutiques en précisant bien les durées et les posologies de traitement.

Clinique

L'examen clinique permet :

- d'évoquer le diagnostic devant un rythme cardiaque irrégulier plus ou moins rapide ;
- de rechercher des complications : embolie artérielle (pouls périphériques), accident vasculaire cérébral (examen neurologique), insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance ventriculaire droite ;
- de rechercher une étiologie ou un facteur favorisant : souffle évocateur d'une valvulopathie, hypertension artérielle, anémie, signe d'hyperthyroïdie, insuffisance respiratoire, infection, alcoolisme chronique.

Électrocardiogramme

Il est à la base du diagnostic (*cf.* Définition).

- Forme classique : tachycardie irrégulière à QRS fins sans onde P visible et trémulation de la ligne de base.
- Brady-fibrillation atriale : activité ventriculaire lente et irrégulière.
- Fibrillation atriale régulière : évoquer alors un BAV 3 associé.
- Fibrillation atriale à QRS larges : bloc de branche organique (permanent), bloc de branche fonctionnel tachycardo-dépendant (intermittent), voie accessoire atrioventriculaire avec pré-excitation ventriculaire. Les QRS doivent être irréguliers. En cas de QRS larges réguliers sans activité atriale, ne pas méconnaître une bitachycardie (fibrillation atriale + tachycardie ventriculaire), surtout si une cardiopathie sévère est associée.

Examens complémentaires à visée diagnostique

Ils ont pour but d'enregistrer un tracé de fibrillation atriale.

- Le Holter est l'examen le plus utilisé. On peut parfois utiliser des Holter de plus longue durée : 48 heures – 3 semaines à la recherche de salve ou d'épisode de fibrillation atriale, et permettant une corrélation électroclinique. Il peut également être utilisé pour confirmer une maladie de l'oreillette avec des épisodes enregistrés de dysfonction sinusale. Il permet aussi de connaître les fréquences ventriculaires sur les 24 heures en fibrillation atriale et en rythme sinusal en cas de régularisation.
- L'enregistreur ou appareil R-test permet d'enregistrer un tracé électrocardiographique déclenché par le patient lors d'un événement (palpitation).
- Les objets connectés (montres, smartphones) permettent, grâce à certaines applications, soit d'enregistrer des tracés électrocardiographiques, soit d'objectiver la fréquence et la régularité du rythme cardiaque avec une bonne valeur diagnostique de fibrillation atriale.
- Le Holter implantable est un système implanté en sous-cutané permettant d'enregistrer des tracés électrocardiographiques soit par un algorithme automatique, soit de manière déclenchée par le patient à l'occasion d'un symptôme.
- Les prothèses rythmologiques implantables (pacemaker, défibrillateur automatique implantable) possèdent des fonctions Holter permettant de stocker de manière automatique des épisodes considérés comme arythmiques.
- L'épreuve d'effort peut être demandée en cas de symptomatologie d'effort.

Examens complémentaires à visée étiologique

L'échocardiographie cardiaque [81-84] est au centre du bilan complémentaire, associée aux examens classiques des bilans cardiovasculaires en fonction du terrain et des symptômes.

On doit également rechercher des éléments de mauvaise tolérance de la fibrillation atriale (fraction d'éjection ventriculaire gauche). La taille de l'oreillette gauche, associée à un risque d'échec thérapeutique, est importante dans les prises de décision.

La recherche d'une hyperthyroïdie doit être faite lors d'un premier épisode ou d'évolution de l'incidence ou de la tolérance.

Particularités cliniques

Syndrome de Wolff-Parkinson-White

En cas de voie accessoire à période réfractaire antérograde courte (voie maligne), la conduction par cette voie peut entraîner des fréquences ventriculaires extrêmement rapides. Ceci peut être responsable de syncopes mais surtout de morts subites. L'association fibrillation atriale – syndrome de Wolff-Parkinson-White à conduction rapide est une urgence.

Fibrillation atriale rapide et cardiopathie rythmique

Il s'agit d'une altération de la fraction d'éjection liée à une fibrillation atriale avec conduction atrioventriculaire très rapide ou à une fibrillation atriale avec fréquence ventriculaire rapide supérieure à 110 bpm de manière prolongée. Le retour en rythme sinusal ou le contrôle de la fréquence permet un retour de la fraction d'éjection dans la norme.

Fibrillation atriale postopératoire

Après chirurgie cardiaque, 15 à 45 % des patients présentent une fibrillation atriale [85, 86], en association à une augmentation de la durée d'hospitalisation, du taux de complication et de la mortalité. L'essentiel des données et recommandations repose sur les fibrillations atriales post-chirurgie cardiaque mais le risque de fibrillation atriale est également augmenté après toute chirurgie lourde.

Fibrillation atriale silencieuse

Il s'agit d'une fibrillation atriale asymptomatique découverte accidentellement sur un test de routine ou lors du bilan d'une complication possible d'une arythmie [87]. Son intérêt est relancé par sa possible implication dans certains accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques [88] et sur les implications thérapeutiques comme la nécessité d'une anticoagulation.

Prise en charge thérapeutique

Les 3 + 1 objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

1. cardioversion ou régularisation de la fibrillation atriale en rythme sinusal ;
2. prévention des récidives ou contrôle de la fréquence : stratégie de contrôle du rythme ou de contrôle de fréquence ;
3. prévention thromboembolique ;
4. 4e objectif qui ne doit pas être négligé et qui influence les trois premiers : la prise en charge globale ou intégrée du patient [89-92]. La fibrillation atriale doit être considérée comme une pathologie générale et l'ensemble des comorbidités et facteurs favorisants doit être pris en charge.

Restauration du rythme sinusal

Elle s'impose lorsque la fibrillation atriale est non tolérée sur le plan hémodynamique ou en cas de fibrillation atriale sur syndrome de Wolff-Parkinson-White. En cas de fibrillation atriale hémodynamiquement tolérée, la décision de cardioversion dépend du terrain, d'éventuelles cardiopathies sous-jacentes, de la tolérance et du retentissement sur la qualité de vie, de l'ancienneté de la fibrillation atriale et de la probabilité de succès des choix thérapeutiques. C'est souvent la première étape de la stratégie de contrôle du rythme. En cas de stratégie contrôle de fréquence retenue, la cardioversion n'est pas nécessaire.

Cette étape doit s'intégrer dans un schéma thérapeutique programmé.

Contrôle du rythme ou contrôle de fréquence

On peut penser qu'une systole atriale efficace sur un rythme lent et régulier apporte un bénéfice à la stratégie du maintien du rythme sinusal, mais ceci est potentiellement contrebalancé par les effets secondaires des antiarythmiques et leur relative faible efficacité. Toutes les études visant à comparer le contrôle du rythme par antiarythmiques avec le contrôle de fréquence n'ont pas permis de mettre en évidence une différence entre ces deux approches [93-101]. Elles ont cependant des limites importantes et le débat est relancé avec l'arrivée des techniques ablatives avec des taux de maintien du rythme sinusal plus important et des études

semblant montrer un bénéfice au contrôle du rythme [102]. Si les deux approches contrôle du rythme ou contrôle de la fréquence sont discutées pour un patient donné, il faut garder en mémoire que l'ancienneté d'une fibrillation atriale persistante est un élément majeur dans la probabilité du maintien en rythme sinusal ; il faut donc savoir prendre relativement rapidement une décision thérapeutique, en particulier si le contrôle du rythme par les techniques ablatives est retenu.

Restauration du rythme

Cardioversion électrique

Très efficace, c'est la technique de 1re intention en cas de fibrillation atriale hémodynamiquement non tolérée. Elle est réalisée sous anesthésie générale. Le choc doit être synchronisé sur l'onde R. La position des électrodes de défibrillation conditionne le succès [103]. On doit préférer une position antéropostérieure à la position antérolatérale. Parfois, le choc est efficace mais avec récidive précoce de la fibrillation atriale. Certains prétraitements antiarythmiques [104-110] par amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc. permettent de diminuer ces récidives précoces.

Cardioversion pharmacologique

Les antiarythmiques ont la capacité de restaurer un rythme sinusal. Leur efficacité repose cependant sur peu d'études, parfois de petite taille. La cardioversion pharmacologique doit être utilisée avec prudence en ayant connaissance du statut cardiovasculaire du patient. Efficace dans approximativement 50 % des cas, son seul avantage sur la cardioversion électrique est l'absence de recours à la sédation. On doit garder en mémoire les risques de complications liés à ces traitements : effets proarythmiques, dysfonction sinusale et troubles conductifs atrioventriculaires.

Le flécaïnide et la propafénone sont contre-indiqués en cas de cardiopathie. Le sotalol a une efficacité faible. L'amiodarone *per os* ou en intraveineux peut être utilisée chez le patient coronarien ou insuffisant cardiaque. L'ibutilide[1] expose au risque de torsade de pointes. Le vernakalant[1] peut être utilisé chez l'insuffisant cardiaque modéré en l'absence d'hypotension et de rétrécissement aortique serré.

Pill in the pocket ou traitement minute [111, 112]

Chez certains patients sélectionnés avec des épisodes rares de fibrillation atriale paroxystiques, un simple bonus de flécaïnide (200-300 mg) ou propafénone (450-600 mg) peut être pris par le patient ambulatoire après validation de l'efficacité et la sécurité lors d'un test en hospitalisation.

Cardioversion et risque thromboembolique

La cardioversion est associée à un risque d'embolie artérielle et d'accident vasculaire cérébral [113, 114]. Il peut s'agir de la migration d'un thrombus préexistant lors du retour en rythme sinusal avec une systole atriale efficace, ou de thrombi néoformés [115, 116] dans les suites de la cardioversion par sidération de l'atrium et de l'auricule gauche, responsables de vitesses de flux dans l'auricule gauche paradoxalement plus faibles dans les suites du retour en rythme sinusal. On estime, avec un niveau de preuve faible, que 3 à 4 semaines de traitement anticoagulant permettent de faire disparaître les thrombi présents. L'anticoagulation est efficace pour prévenir ces complications emboliques [117-121]. La prévention de ces complications est capitale et doit obligatoirement faire partie de la démarche thérapeutique. Le schéma de prise en charge est donné dans le paragraphe « Prévention thromboembolique ».

Prévention des récidives

Le but est de supprimer ou diminuer le nombre de récidives. Les traitements pharmacologiques antiarythmiques ont longtemps été la seule option. Les techniques ablatives ont pris une place importante ces dernières années en raison de leur plus grande efficacité chez des patients sélectionnés.

Traitements pharmacologiques

Ils ont une efficacité modeste et souvent transitoire. Ils sont associés à des complications importantes et leur choix doit toujours être prudent en évaluant la balance bénéfices/risques. On utilise essentiellement les antiarythmiques de classe I (Ic : flécaïnide, propafénone ou Ia : disopyramide) mais qui sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque ou de pathologie coronaire, et de classe III avec le sotalol avec un risque de torsade de pointes et l'amiodarone qui est l'antiarythmique le plus efficace mais qui expose à des complications parfois graves.

Ablation par radiofréquence

Elle a pris une place importante dans cette indication (*cf.* Ablation de fibrillation atriale en fin de chapitre). C'est un traitement efficace dans 80 % pour les fibrillations atriales paroxystiques ; le taux de succès est plus faible (60-40 %) pour les fibrillations atriales persistantes de moins d'un an.

Chirurgie et techniques hybrides [122]

Elles reviennent sur le devant de la scène avec la simplification des techniques opératoires et le recours à la thoracoscopie. Leur place dans l'arsenal thérapeutique reste à définir.

Contrôle de la fréquence

Alternative au contrôle du rythme, cette option peut être choisie en 1re intention en cas de fibrillation atriale bien tolérée ou paucisymptomatique. Si l'échec du contrôle du rythme est prévisible ou si cette option est contre-indiquée ou jugée trop risquée, c'est la dernière alternative en cas d'échec du contrôle du rythme. Le but recherché est de maintenir la fréquence cardiaque en fibrillation atriale permettant de contrôler les symptômes et le remodelage ventriculaire tachycardo-dépendant. On utilise des traitements freinateurs nodaux limitant la conduction atrioventriculaire.

- Les digitaliques sont relativement efficaces mais seulement au repos.
- Les bêtabloquants sont souvent le traitement de 1re intention et peuvent être utilisés chez l'insuffisant cardiaque.
- Le sotalol qui a un effet de classe 3 en plus du traitement bêtabloquant, ne doit pas être utilisé en 1re intention.
- Les inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) sont efficaces mais doivent être utilisés avec précaution en raison de leur effet inotrope négatif.
- L'amiodarone est un freinateur nodal efficace mais elle ne doit être utilisée qu'en dernier recours en raison de ses effets secondaires importants.

On se méfiera des effets sur le nœud sinusal et la conduction atrioventriculaire de ces drogues, en particulier en cas de fibrillation atriale paroxystique et chez les personnes âgées.

Il faut contrôler la fréquence cardiaque au repos mais également l'accélération à l'effort. La fréquence cible n'est pas claire même si l'étude RACE II a montré qu'un contrôle strict (< 80 bpm au repos et < 110 bpm lors d'un effort modéré) n'était pas supérieur à un contrôle moins strict (< 110 bpm) [123]. Il faut s'adapter au patient, se fonder sur ses symptômes.

L'ablation du nœud atrioventriculaire associée à l'implantation d'un pacemaker est extrêmement efficace pour contrôler les symptômes [124, 125]. Cela doit rester cependant un traitement de dernière intention. Le patient, en BAV 3, devient dépendant d'une prothèse implantable. Aux bénéfices du contrôle idéal de la fréquence, s'opposent les effets potentiels d'une désynchronisation ventriculaire induite par la stimulation. L'implantation d'un CRT est conseillée [126]. La stimulation hissienne [127] est une option en cours d'évaluation. Il a été décrit des morts subites dans les jours suivants l'ablation du nœud atrioventriculaire, sur des troubles du rythme ventriculaire possiblement secondaires à la modification brutale des fréquences. Le stimulateur doit être réglé à une fréquence élevée (80-90 bpm) pendant quelques semaines avant de programmer des fréquences plus basses.

Prévention thromboembolique

La fibrillation atriale est associée à un risque d'embolie artérielle et d'accident vasculaire cérébral. Les anticoagulants ont prouvé leur efficacité pour réduire ce risque. Ils exposent cependant à un risque hémorragique ; il faut donc, pour chaque patient, estimer la balance bénéfice/risque.

Évaluation du risque thromboembolique

C'est une étape clé de la prise en charge de la fibrillation atriale.

Le risque thromboembolique est important sur les fibrillations atriales valvulaires. Le traitement anticoagulant est donc recommandé. Les scores de risque thromboembolique ne s'appliquent pas aux fibrillations atriales valvulaires.

Pour les fibrillations atriales non valvulaires, le risque thromboembolique peut être estimé de manière simple par le score CHA_2DS_2-VASc (tableau 11.4) [128, 129], validé sur de grandes populations. Plus ce score est élevé, plus le risque thromboembolique est grand et plus le traitement anticoagulant est bénéfique. Le traitement anticoagulant est :

- recommandé si le score est ≥ 2 (I, A) ;
- non recommandé s'il est = 0 (III, B) ;
- plutôt recommandé s'il est = 1 (II, B) mais à discuter en fonction du risque hémorragique et d'éventuels autres éléments en faveur du risque thromboembolique.

Tableau 11.4

Score CHA_2DS_2-VASc.

	Critère	Points
C	Cardiopathie : signe d'insuffisance cardiaque ou diminution de la fraction d'éjection	1
H	Hypertension (> 140/90 mmHg) ou traitement antihypertenseur	1
A	Âge ≥ 75 ans	2
A	Âge 65-74 ans	1
D	Diabète	1
S	*Stroke* (accident vasculaire cérébral) ou accident ischémique transitoire ou accident embolique	2
V	Vasculaire : antécédents d'infarctus, maladie coronaire ou vasculaire périphérique ou plaques aortiques	1
S	Sexe féminin	1*

* Si autre critère retrouvé.

Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal (2016) 37 (38): 2893-2962. Translated and reprinted by permission of Oxford University Press/ on behalf of the European Society of Cardiology. © The European Society of Cardiology 2016. All rights reserved.

De nombreux marqueurs ont été retrouvés associés au risque thromboembolique mais ne sont pas pris en compte dans le score CHA_2DS_2-VASc. On peut citer par exemple l'insuffisance rénale [130] et des critères échocardiographiques comme la taille de l'oreillette gauche [131], le contraste spontané, la vitesse de flux dans l'auricule gauche [132] et certaines formes anatomiques d'auricule gauche. Ces critères ne sont pas validés par de grandes études mais peuvent servir à des prises de décision individualisées difficiles.

Évaluation du risque hémorragique

Elle est plus difficile. Il existe plusieurs scores avec des valeurs prédictives qui restent faibles. Malgré ces limites, il est essentiel d'évoquer ce risque et de l'inclure dans la prise de décision thérapeutique, d'autant plus que le risque thromboembolique est estimé pas trop élevé.

Des scores de risques liés

Qu'il s'agisse de scores de risque thromboembolique ou de risque hémorragique, ils reflètent la sévérité des patients, ont de nombreux items en commun et évoluent de façon parallèle. Plus le score hémorragique est élevé, plus le score de risque thromboembolique l'est également et pour compliquer encore les choses, plus le risque de récidive de fibrillation atriale est important.

Traitement anticoagulant

La prévention thromboembolique repose sur les traitements anticoagulants, avec un niveau de preuve élevé [133-136]. Historiquement, les antivitamines K étaient le traitement de référence. Elles réduisent

de deux tiers le risque d'accident vasculaire cérébral et d'un quart la mortalité. Médicament avec une fenêtre thérapeutique étroite, elles nécessitent un contrôle régulier de l'anticoagulation par dosage de l'INR. Les antivitamines K restent le traitement de choix dans la fibrillation atriale valvulaire. L'efficacité des anticoagulants directs pour cette indication, dans la fibrillation atriale non valvulaire, est clairement validée par plusieurs grandes études. Ils sont plus simples d'utilisation et ne nécessitent pas de contrôle de l'anticoagulation. Les études de vraie vie confirment leur efficacité. Leur demi-vie courte et l'absence de nécessité de contrôle d'anticoagulation sont un avantage mais imposent une prise thérapeutique très stricte et une observance parfaite.

Les antiagrégants plaquettaires n'ont pas leur place dans cette indication [66]. Ils n'ont pas prouvé leur efficacité et sont associés à un risque hémorragique similaire aux anticoagulants. L'association anticoagulant – antiagrégant plaquettaire doit être évitée et/ou limitée dans le temps le plus possible. Des recommandations internationales encadrent ces situations qui font ou feront l'objet de plusieurs études randomisées.

Alternative : occlusion de l'auricule gauche

Des études ont montré sa non-infériorité par rapport au traitement par antivitamines K. Plus de 90 % des thrombi responsables d'accident vasculaire cérébral se forment dans l'auricule gauche ; son occlusion percutanée permet donc en théorie de diminuer leur formation. Le niveau de preuve de cette technique est cependant faible par rapport à celui des anticoagulants oraux. La fibrillation atriale est une maladie plus générale et peut être associée à d'autres étiologies d'accident vasculaire cérébral potentiellement prévenues par les anticoagulants oraux. C'est pourquoi les recommandations européennes et françaises limitent son indication aux patients avec contre-indication aux anticoagulants oraux.

L'exclusion chirurgicale de l'auricule gauche peut être proposée en particulier aux patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque ou thoracique.

Prévention thromboembolique entourant la cardioversion (fig. 11.25)

- L'anticoagulation doit débuter dès qu'une cardioversion est programmée.
- En cas de fibrillation atriale de plus 48 heures, un traitement par anticoagulants oraux pendant au moins 3 semaines doit être entrepris pour faire disparaître un éventuel thrombus qui se serait formé.
  - Si l'anticoagulation de 3 semaines n'est pas possible (fibrillation atriale non tolérée, choix du patient, etc.), une échocardiographie transœsophagienne doit être réalisée pour éliminer la présence d'un thrombus.
  - En cas de thrombus visible, une anticoagulation prolongée doit être débutée jusqu'à disparition du thrombus.
  - En l'absence de thrombus, la cardioversion peut être réalisée.
  - En raison du *stunning* atrial post-cardioversion, l'anticoagulation doit être poursuivie au minimum 4 semaines après retour en rythme sinusal.
- Le schéma est le même, que la cardioversion soit électrique ou pharmacologique.
- En cas de fibrillation atriale de moins de 48 heures, la cardioversion peut être entreprise dès l'obtention d'une anticoagulation efficace. Ce délai de 48 heures peut être revu à la baisse dans les années à venir.
- En cas de facteur de risque thromboembolique, une anticoagulation de 4 semaines minimum est recommandée.

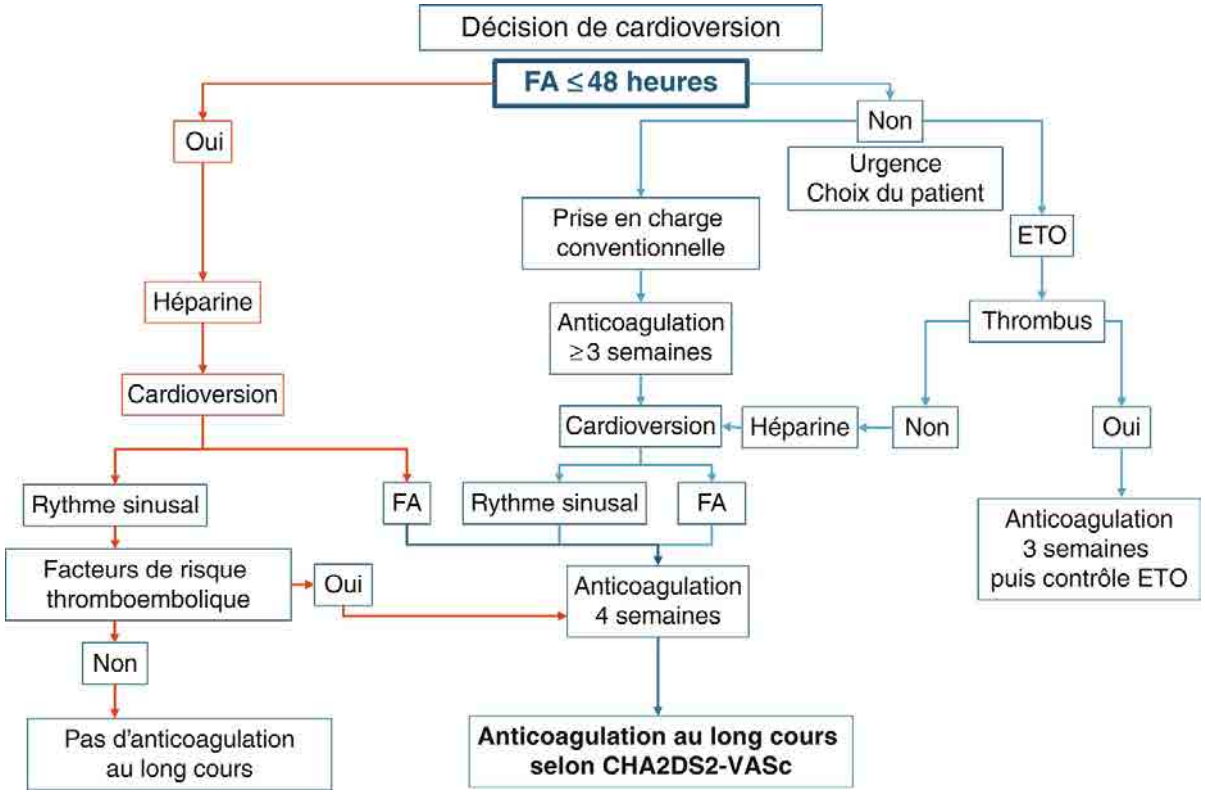


FIG. 11.25 Diagramme de prévention thromboembolique à l'occasion d'une cardioversion.
ETO : échographie transœsophagienne ; FA : fibrillation atriale.

En l'absence de facteur de risque thromboembolique, l'anticoagulation post-cardioversion n'est pas nécessaire.

Prise en charge intégrée

Tout nouveau patient en fibrillation atriale doit être pris en charge dans sa globalité. Un schéma clair de prise en charge comprenant l'ensemble des étapes doit être proposé. Cela commence par la prise en charge des facteurs déclenchants éventuels (fièvre, anémie, hyperthyroïdie, etc.) mais surtout des facteurs favorisant la fibrillation atriale [66, 137] :

- recherche du traitement optimal d'une éventuelle cardiopathie ;
- prise en charge de l'obésité et/ou contrôle du poids. Une perte de 10 % du poids multiplie par 6 les chances de survie sans fibrillation atriale dans l'étude LEGACY [138] ;
- contrôle optimal de la pression artérielle ;
- recherche et traitement d'une apnée du sommeil ;
- reprise de l'exercice ou gestion de l'activité sportive ;
- prise en charge d'une intoxication alcoolique.

L'éducation thérapeutique y a une place très importante, d'autant plus qu'un traitement anticoagulant est prescrit.

Flutters atriaux

Frédéric Anselme, Decebal Gabriel Laţcu, Nadir Saoudi

Les flutters atriaux sont des troubles du rythme fréquents, représentant environ 10 % des hospitalisations pour tachycardie supraventriculaire chez l'adulte. Ils ont été observés et rapportés pour la première fois en 1887 par Mac William. Le terme flutter atrial n'apparaîtra qu'en 1912, employé par Sir T. Lewis [139],

afin de décrire le mouvement singulier des oreillettes au cours de la tachycardie, cette « curieuse forme d'accélération extrême des oreillettes » lui évoquant le battement frénétique des ailes d'un papillon. Il s'agit d'arythmies atriales organisées, rapides avec une fréquence proche de 300/min. Les modèles expérimentaux, puis les études cliniques réalisées chez l'homme ont montré que les flutters atriaux sont secondaires, dans la majorité des cas à des circuits de réentrée macroscopique (macro-réentrée). À la fin des années quatre-vingt, l'amélioration des techniques électrophysiologiques a permis d'établir une description plus précise des circuits et notamment leurs rapports avec les structures anatomiques adjacentes.

Les flutters atriaux sont très souvent symptomatiques, sous forme de palpitations, de dyspnée, de lipothymies ou de précordialgies, et restent difficilement contrôlés par le traitement médical. Cette relative « résistance » au traitement a contribué à l'essor des techniques ablatives permettant un traitement radical de ces arythmies.

Définitions

Le terme flutter correspond à une description électrocardiographique. Il s'agit d'une activité électrique atriale régulière, rapide dont la fréquence est proche de 300/min sans retour à la ligne isoélectrique dans au moins une des 12 dérivations de l'électrocardiogramme (ECG). Jusqu'à une période très récente, la classification des arythmies atriales ne reposait que sur les données de l'ECG. Cependant, les mécanismes électrophysiologiques de ces arythmies atriales ne sont pas nécessairement corrélés à l'aspect électrocardiographique, ce qui amenait un certain degré de confusion dans la littérature sur ce sujet. Par exemple, une tachycardie atriale focale, rapide, survenant chez un patient porteur de troubles conductifs intra-atriaux, peut tout à fait générer un aspect de flutter atrial sur l'ECG [140]. À une époque où les techniques ablatives par cathéters ont pris une place prépondérante dans la stratégie thérapeutique des arythmies atriales, il s'est avéré nécessaire de proposer une nouvelle classification fondée sur le mécanisme électrophysiologique de l'arythmie en question [141]. On distingue ainsi les tachycardies atriales focales (dont le mécanisme peut être une activité automatique, une activité déclenchée ou une micro-réentrée), des tachycardies par macro-réentrée intra-atriale. Nous traitons donc ici des macro-rentrées intra-atriales, qui incluent le flutter atrial typique et les autres circuits de macro-réentrée bien caractérisés siégeant dans l'oreillette droite ou l'oreillette gauche.

Anatomie des oreillettes relative au développement des macro-réentrées atriales

En raison de sa construction embryologique, l'anatomie de l'oreillette droite est particulièrement complexe (fig. 11.26) [141]. Le *sinus venosus* embryologique est à l'origine de la fosse ovale, de la partie postérieure de l'auricule droit et de la partie postérieure de l'oreillette droite (entre les abouchements des veines caves). Toutes ces structures ont une surface endocardique lisse. Le reste de cette oreillette est issu de l'oreillette droite primitive et possède une surface endocardique trabéculée. La *crista terminalis* est une bande musculaire de plusieurs millimètres d'épaisseur qui s'étend du haut en bas de l'oreillette droite avec une forme de C, en avant de l'abouchement des veines caves, séparant la partie lisse postérieure de la partie trabéculée antérieure. Les trabéculations musculaires formées des muscles pectinés sont orientées perpendiculairement à la *crista terminalis*. La *crista terminalis* se poursuit à la partie basse de l'oreillette, par la crête d'Eustachi qui s'étend jusqu'à la partie postérieure de l'ostium du sinus coronaire. L'arrangement complexe des fibres musculaires est à la base des propriétés de conduction anisotropique dans certaines zones de l'oreillette. Ainsi, la *crista terminalis* conduit très rapidement l'influx électrique dans le sens longitudinal (sens de l'orientation des fibres musculaires) mais devient une zone de bloc de conduction (ou de ralentissement important) dans le sens transversal pendant le flutter atrial typique. Également dans la partie basse de l'oreillette droite, l'orientation des fibres musculaires peut donner lieu à des zones de conduction lente, nécessaires au développement du flutter [142].

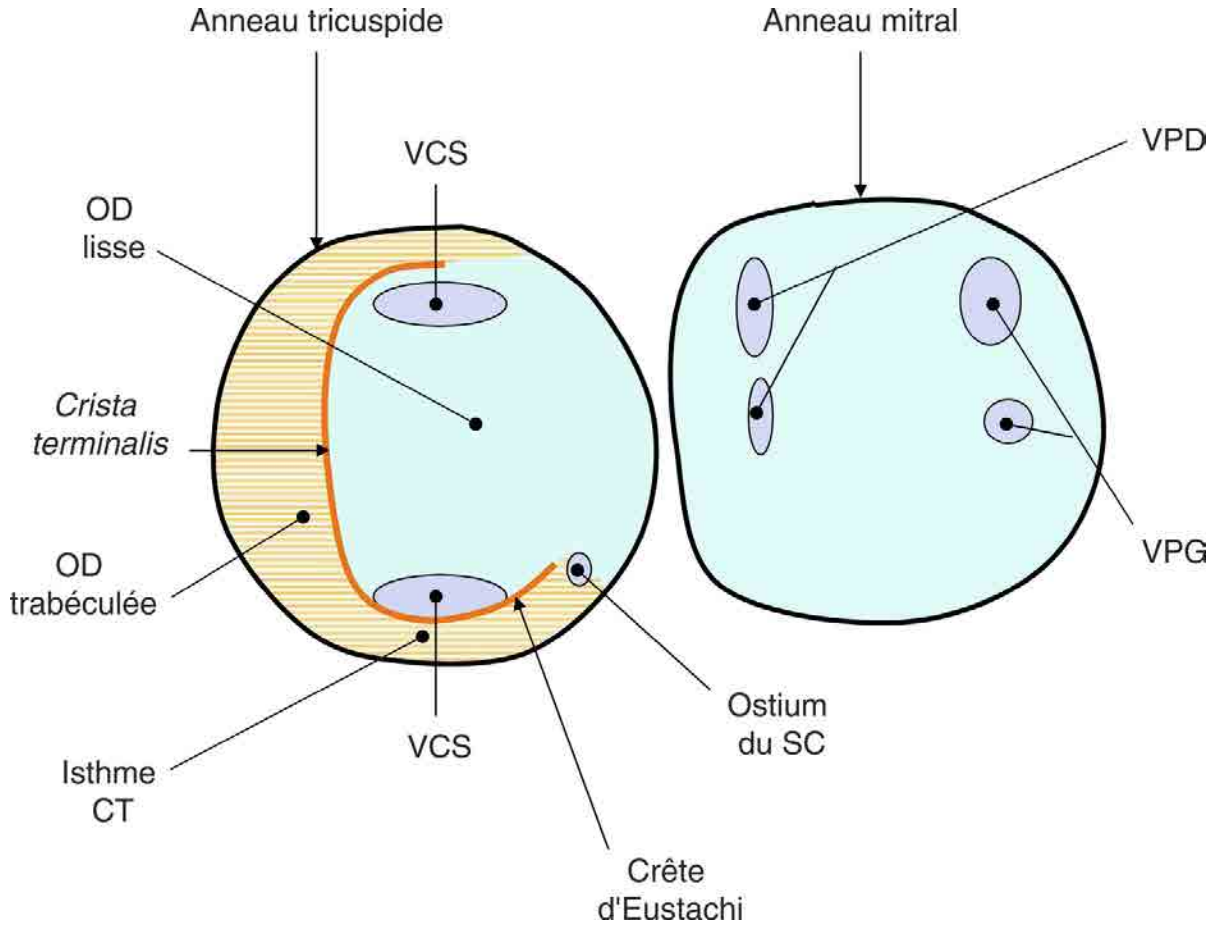


FIG. 11.26 **Représentation schématique des oreillettes en vue oblique antérieure gauche.**
CT : cavo-tricuspide ; OD : oreillette droite ; SC : sinus coronaire ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VPD : veines pulmonaires droites ; VPG : veines pulmonaires gauches.

L'oreillette gauche est d'anatomie beaucoup plus simple. Toute sa partie postérieure est issue de la veine pulmonaire primitive et possède une surface lisse. Seul l'auricule gauche et son voisinage sont trabéculés.

Les structures anatomiques telles que les orifices veineux, la *crista terminalis*, la crête d'Eustachi sont des obstacles à la conduction électrique autour desquels des circuits de macro-réentrée peuvent se constituer.

À la faveur de conditions pathologiques particulières (souvent de surcharge en pression ou en volume) ou de façon idiopathique, des zones de fibrose peuvent se développer principalement au niveau de la partie postérieure de l'oreillette gauche, et dans la partie antérolatérale de l'oreillette droite. Ces zones se comportent également comme des obstacles à la conduction et sont souvent le siège de zones de conduction lente, favorisant ainsi le développement de circuits de macro-réentrée.

En cas d'antécédent de chirurgie cardiaque, la cicatrice d'atriotomie laissée habituellement par le chirurgien à la face antérolatérale de l'oreillette droite constitue également un obstacle central autour duquel un circuit de réentrée peut tourner.

Physiopathologie

Pendant longtemps, le mécanisme du flutter a fait l'objet de controverses. Deux théories principales s'opposaient avec, d'un côté, les partisans d'une origine focale du flutter [143] et de l'autre, ceux convaincus de l'existence d'un circuit de macro-réentrée dans l'oreillette [144]. Avec le recul et en se fondant sur la nomenclature actuelle, les deux hypothèses étaient correctes car ces deux mécanismes peuvent générer un aspect de flutter sur l'ECG de surface. Cependant, les différentes études expérimentales et cliniques ont finalement démontré que le mécanisme habituel des flutters était une macro-réentrée intra-atriale. L'initiation d'une telle arythmie nécessite la présence d'un circuit anatomique, d'une zone de conduction lente et d'une zone de bloc de conduction unidirectionnel à l'initiation [145].

Flutter atrial typique

(Anciennement commun selon Puech, ou de type I selon Waldo.)

Chez l'homme, c'est en 1970 que Puech établit clairement que le flutter atrial typique est secondaire à un circuit de réentrée qui tourne dans l'oreillette droite dans le sens horaire ou antihoraire (fig. 11.27) [146]. L'oreillette gauche est activée de façon passive par l'intermédiaire du sinus coronaire, en même temps que le septum interatrial.

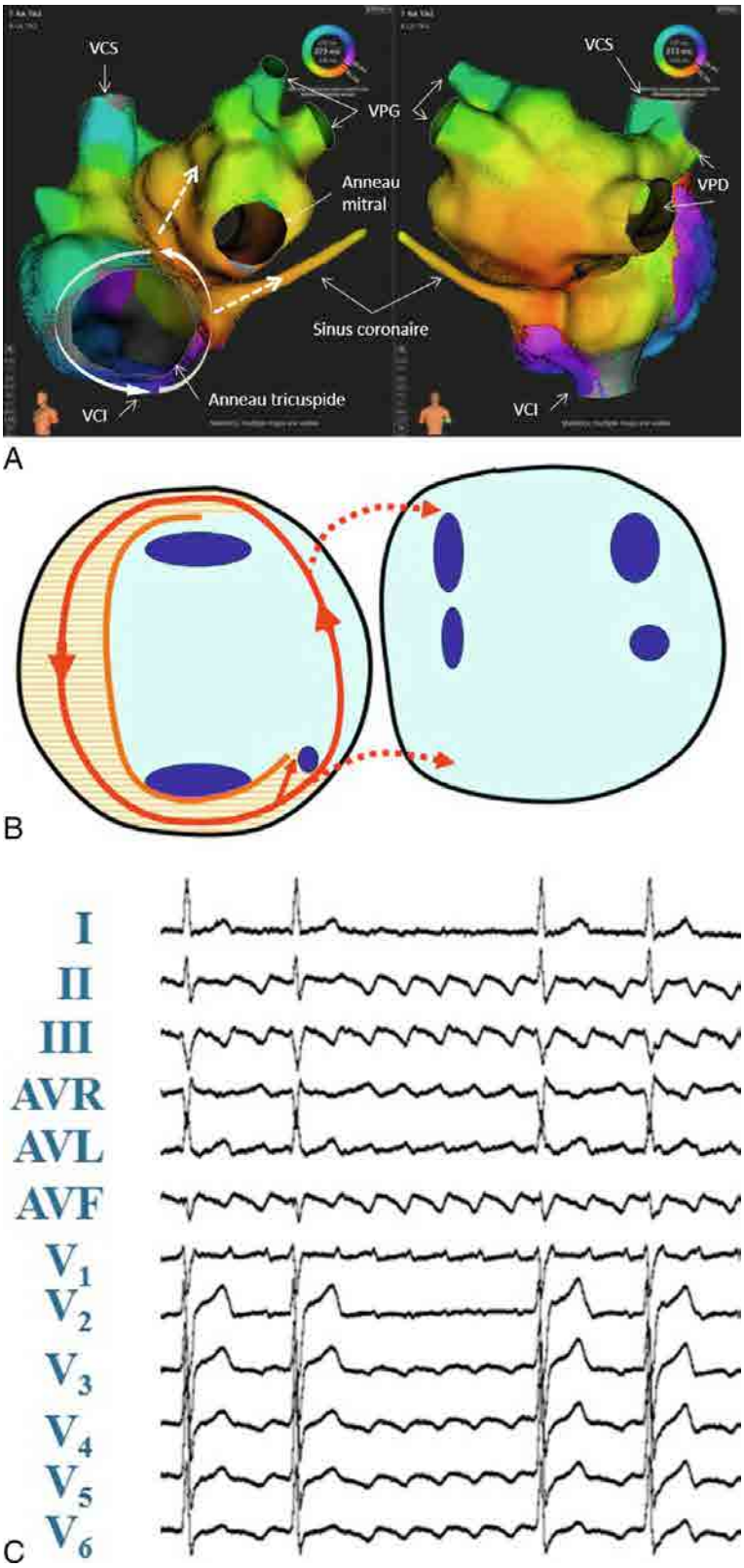
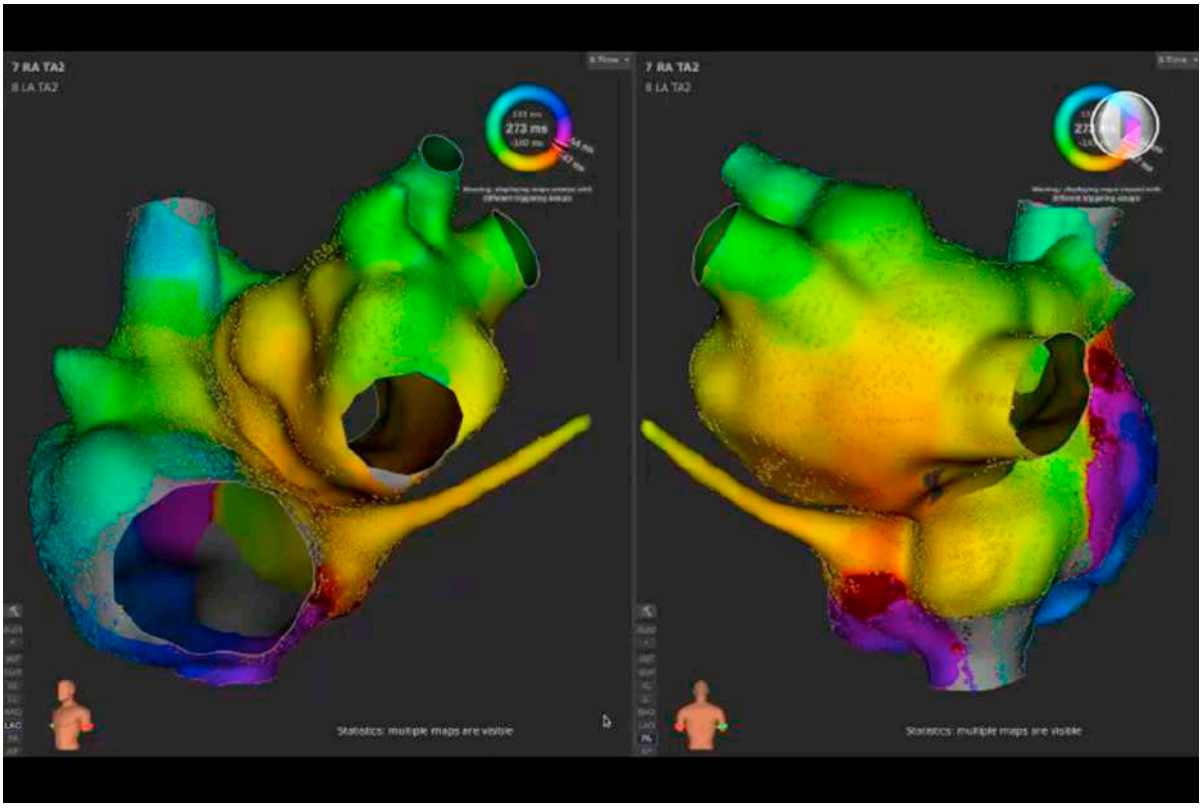


FIG. 11.27 Flutter atrial typique.

A. Reconstruction en 3D des oreillettes et du sinus coronaire en vue oblique antérieure gauche à l'aide du système RYTHMIA™ (Boston Scientific). La cartographie d'activation électrique illustrée par un code couleur (du rouge précoce au violet tardif) indique la présence d'un flutter isthmique droit dépendant à rotation antihoraire. B. Représentation schématique du circuit de flutter typique. En pointillé sont

représentés les fronts d'activation qui ne sont pas nécessaires à la perpétuation de la tachycardie (hors du circuit). C. ECG du flutter typique correspondant. VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VPD : veines pulmonaires droites ; VPG : veines pulmonaires gauches.

De 1970 au début des années quatre-vingt-dix, les études utilisant une technologie plus avancée ont établi que le circuit de flutter typique empruntait une zone obligatoire entre la veine cave inférieure et l'anneau tricuspide (isthme) [147]. De cette constatation est issue la définition électrophysiologique du flutter typique : il s'agit d'une macro-réentrée atriale droite dont le circuit utilise nécessairement l'isthme cavo-tricuspide. On dit alors que le flutter est isthme-dépendant. Grâce au développement des cathéters préformés (de type Halo), guidables et multipolaires, de l'échocardiographie endocavitaire, des techniques de stimulation (entraînement) et de cartographie à trois dimensions, le cheminement exact du circuit de flutter typique a été déterminé ces dernières années (vidéo e.11.1). La *crista terminalis* (et/ou le *sinus venosus*) et la crête d'Eustachi ont été définies comme des barrières de conduction pendant le flutter, délimitant le bord postérieur du circuit. L'anneau tricuspide a été identifié comme étant la barrière anatomique antérieure.



Vidéo e.11.1 Circuit du flutter typique.

Dans plus de 80 % des cas, le sens de rotation du circuit se fait dans le sens antihoraire autour de l'anneau tricuspide observé en vue oblique antérieure gauche. Le front de dépolarisation progresse ainsi de l'ostium du sinus coronaire vers le septum interatrial, puis traverse l'oreillette droite jusqu'à la paroi antérolatérale en s'élargissant tout au long de son parcours. Il se rétrécit ensuite à la partie basse de l'oreillette, sur une bande charnière située entre la portion antérieure de la *crista terminalis* et la crête d'Eustachi en arrière, et l'anneau tricuspide en avant, définissant l'isthme cavo-tricuspide. Ensuite, l'influx électrique chemine entre l'ostium du sinus coronaire et l'anneau tricuspide chez tous les patients et également chez 30 à 50 % d'entre eux entre l'ostium du sinus coronaire et la crête d'Eustachi. Ces données électrophysiologiques sont corrélées aux données anatomopathologiques puisque la crête d'Eustachi ne fusionne avec la valve de Thebesius que dans 50 % des cas. C'est dans l'isthme cavo-tricuspide que se situe la zone de conduction lente et c'est également à ce niveau que survient le bloc de conduction unidirectionnel permettant l'initiation de la réentrée. En raison de ces contraintes anatomophysiologiques, la fréquence de rotation du circuit est remarquablement constante d'un individu à l'autre et se situe autour de 300/min en l'absence de drogue agissant sur la

conduction intra-atriale. Pour ces mêmes raisons, l'aspect électrocardiographique qui en résulte est lui aussi très voisin d'un patient à l'autre.

Dans le flutter atrial typique, la morphologie des ondes atriales appelées ondes F se traduit, dans les dérivations inférieures en D2, D3, aVF, par une négativité franche, suivie d'une positivité à pente ascendante plus abrupte et par un plateau descendant qui rejoint une nouvelle déflexion négative, formant un aspect en « dents de scie » ou en « toit d'usine ». Dans les précordiales droites, les ondes de flutter présentent un aspect soit diphasique avec une positivité dominante à sommet pointu, soit par une positivité exclusive. Dans les précordiales gauches, elles ont une activité négative qui est synchrone de la partie négative de l'onde F dans les dérivations inférieures (*cf.* fig. 11.27C). C'est de loin le plus fréquent des types de flutters.

Plus rarement, alors que le circuit est identique, le sens de rotation dans l'oreillette droite se fait dans le sens horaire autour de l'anneau tricuspide. Ce type de flutter est appelé typique inverse : typique car le circuit emprunte l'isthme cavo-tricuspide, et inverse, en rapport avec le sens de rotation. Bien que le circuit de réentrée soit le même et que seul le sens de rotation diffère, l'aspect ECG résultant est cette fois assez variable. Il peut avoir l'aspect du flutter typique mais s'en distingue par des indentations sur le plateau de l'onde F, une négativité dominante en V1 et une positivité en V6, ou avoir l'aspect d'un flutter atypique (fig. 11.28).

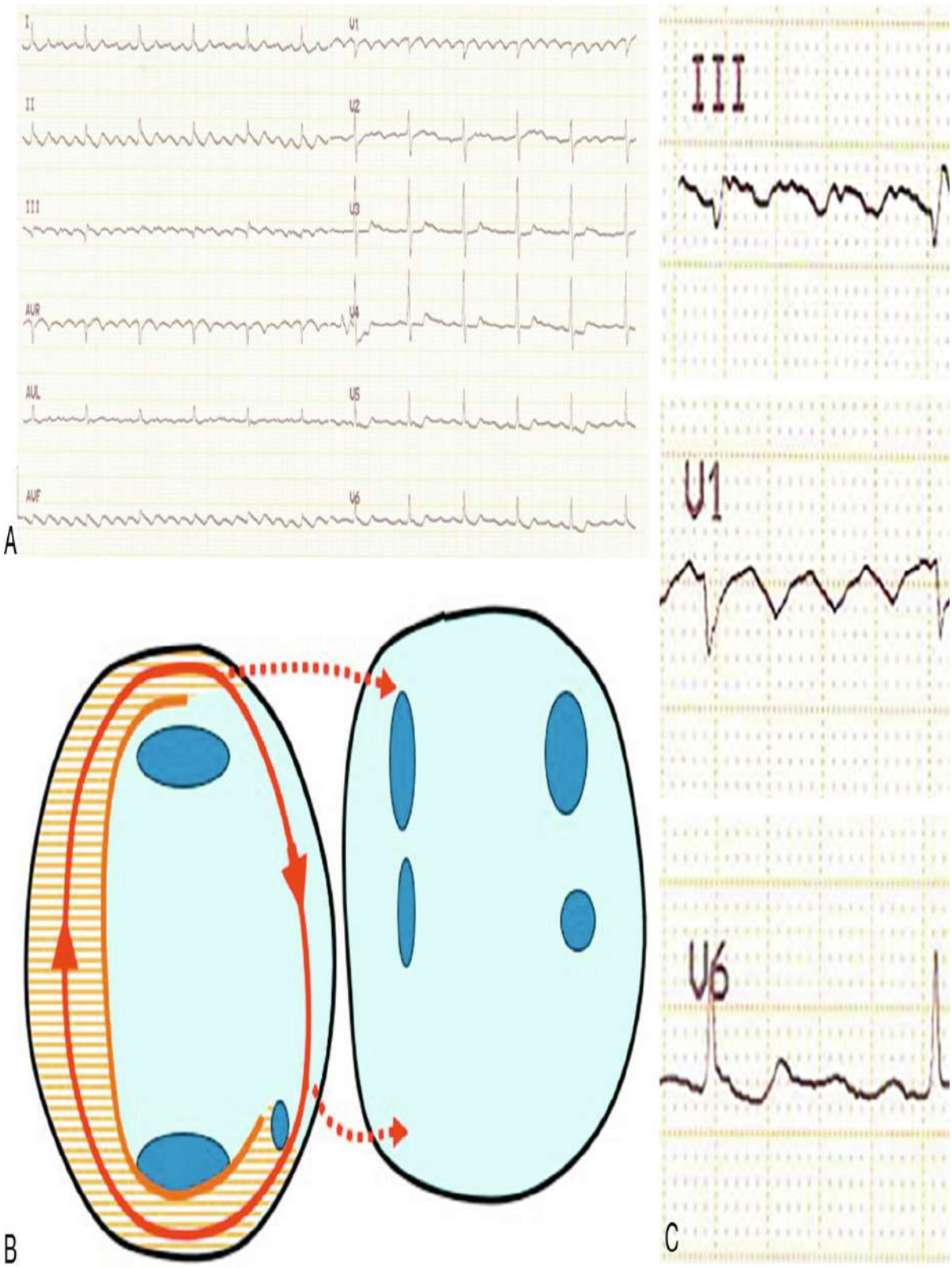


FIG. 11.28 **Flutter typique inverse.**

A. ECG 12 dérivations. B. Représentation schématique du circuit de flutter typique inverse (rotation autour de l'anneau tricuspide dans le sens horaire). En pointillé sont représentés les fronts d'activation qui ne sont pas nécessaires à la perpétuation de la tachycardie (hors du circuit). C. Les ondes F présentent

fréquemment des indentations dans la dérivation D3 (III). Contrairement à l'aspect d'un flutter typique à rotation antihoraire, les ondes F sont négatives en V1 et positives en V6.

Flutters atriaux atypiques

Les flutters atriaux atypiques correspondent par définition à des macro-réentrées dont le circuit n'emprunte pas l'isthme cavo-tricuspide. On y distingue les flutters atypiques spontanés et ceux survenant après cicatrices chirurgicales ou, plus fréquemment de nos jours, après ablation de fibrillation atriale.

Flutters atriaux atypiques spontanés

Flutters spontanés gauches

Ces types de flutters surviennent habituellement sur des oreillettes remaniées présentant fréquemment des zones de fibrose postérieure dans lesquelles l'activité électrique est minime, voire absente. La multiplicité des chenaux dans lesquels l'influx électrique peut se propager explique le développement fréquent de plusieurs circuits de flutter chez un même patient. La localisation des circuits est variable, incluant l'abouchement d'un ou plusieurs orifices veineux pulmonaires faisant office d'obstacles centraux. Parfois, la totalité du circuit se situe autour de l'anneau mitral (flutter périmitral) [148]. Sur l'ECG de surface, ce qui différencie le plus les flutters gauches des flutters droits est la faible amplitude de l'activité atriale dans les dérivations inférieures. La morphologie des ondes F y est variable, habituellement très différente de celle du flutter typique. Des ondes F négatives dans les dérivations inférieures reflètent une dépolarisation ascendante du septum interatrial quelle que soit la localisation exacte du circuit de macro-réentrée [149].

Flutters septaux

En l'absence d'antécédent de chirurgie sur le septum (correction de communication interatriale), ces flutters ont été décrits situés sur la face gauche du septum. Quel que soit le sens de rotation du circuit, l'aspect ECG est assez univoque avec des ondes F positives ou multiphasiques en V1 et plates ou isoélectriques dans les autres dérivations [150].

Flutters atypiques droits

La *crista terminalis* est une structure anatomique dans laquelle il peut être enregistré un bloc de conduction fonctionnel (fréquence-dépendant) lorsque l'influx électrique la traverse dans le sens transversal. Or, ses propriétés de conduction ne sont pas forcément homogènes sur l'ensemble de sa longueur. La possibilité de conduire dans le sens transversal en un seul point de cette structure (gap de conduction) est potentiellement arythmogène. Ceci est à l'origine du développement des boucles de réentrée supérieure ou inférieure dans l'oreillette droite [151]. Les boucles supérieures incluent en leur centre la partie supérieure de la *crista terminalis* et parfois l'orifice de la veine cave supérieure. Si la dépolarisation du circuit se fait dans le sens horaire, l'aspect ECG résultant est très voisin de celui d'un flutter typique inverse. Dans le cas de boucles inférieures, il s'agit d'un circuit isthme-dépendant dont l'obstacle central comprend la partie basse de la *crista terminalis* et l'abouchement de la veine cave inférieure. L'aspect ECG est alors soit identique, soit très voisin de celui d'un flutter typique (diminution de l'amplitude de la positivité initiale du plateau dans les dérivations inférieures) [152]. Seule la cartographie de l'oreillette droite peut alors différencier ces deux entités.

Flutters cicatriciels

Flutters post-atriotomie chirurgicale

Lors des interventions de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, il est habituellement réalisé une incision au niveau de la face antérieure de l'oreillette droite. Dans les semaines, mois ou années qui suivent, cette cicatrice d'atriotomie peut servir d'obstacle central au développement d'un circuit de macro-réentrée. Ce type de flutter coexiste fréquemment avec un flutter isthme-dépendant.

Également, un circuit de réentrée peut se développer autour du patch mis en place pour corriger une communication interatriale.

Flutters post-ablation de fibrillation atriale

Ce sont de nos jours les plus fréquents des flutters atypiques du fait du développement considérable de l'ablation de la fibrillation atriale. Ils surviennent assez rarement après une simple isolation des veines

pulmonaires, mais plutôt lorsque des lésions supplémentaires ont été faites dans l'oreillette gauche. L'incidence de ces macro-réentrées peut atteindre 50 à 100 % des patients qui ont eu des lésions linéaires entre deux structures anatomiques lors de la procédure d'ablation de fibrillation atriale [153]. Les flutters se développant après ablation de fibrillation atriale sont majoritairement localisés dans l'oreillette gauche. Classiquement, on distingue trois types de circuits potentiels après ablation atriale gauche extensive :

- les macro-réentrées périmitrales (fig. 11.29) ;
- les macro-réentrées dépendantes du toit de l'oreillette gauche (dont le circuit peut circuler autour des veines pulmonaires droites plus fréquemment qu'autour des veines gauches) (fig. 11.30) [149] ;
- les macro-réentrées en double boucle, circulant à la fois autour de l'anneau mitral et autour des veines pulmonaires droites ou gauches.

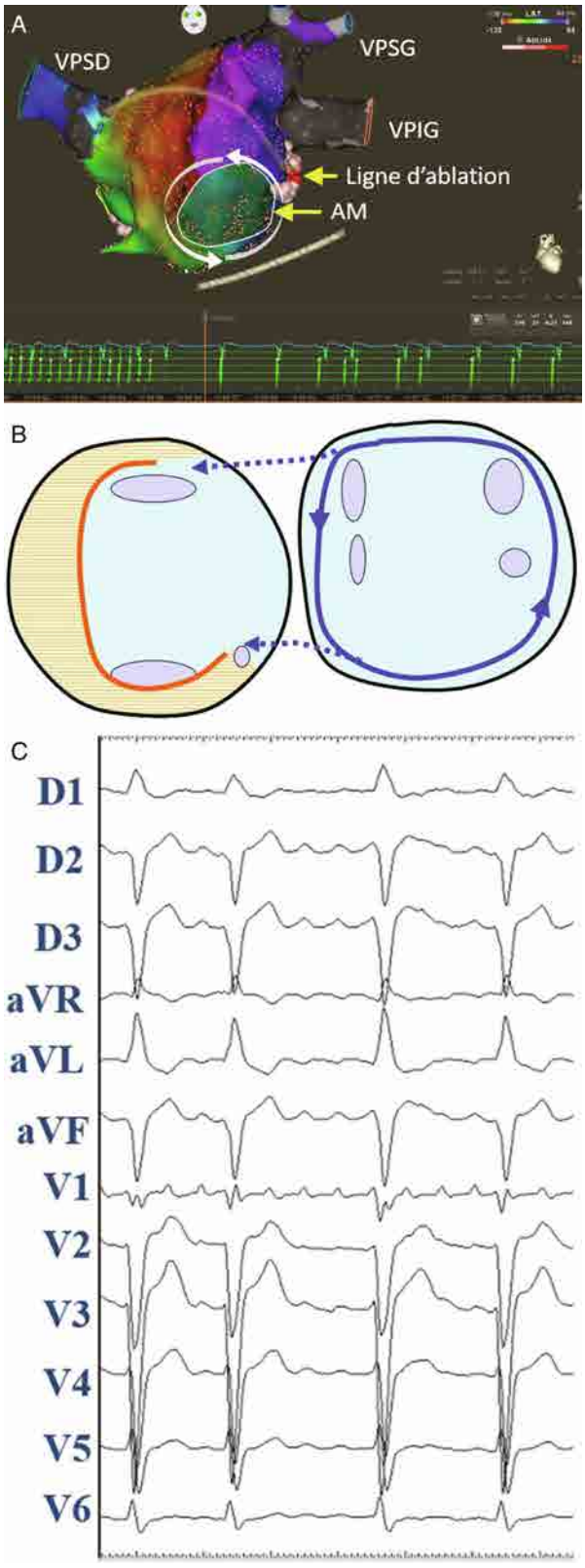


FIG. 11.29 Flutter post-ablation de fibrillation atriale.
A. Reconstruction en 3D de l'oreillette gauche en vue oblique antérieure gauche à l'aide du système Carto® (Biosense Webster). La cartographie d'activation électrique illustrée par un code couleur (du rouge précoce au violet tardif) indique la présence d'un flutter périmitral à rotation antihoraire. Dans la partie inférieure de l'image, il est montré les tracés électriques au moment de l'arrêt du flutter et la restauration du

rythme sinusal qui est obtenu pendant l'ablation entre la VPIG et l'anneau mitral. B. Représentation schématique du circuit de flutter périmitral. En pointillé sont représentés les fronts d'activation qui ne sont pas nécessaires à la perpétuation de la tachycardie (hors du circuit). C. ECG du flutter périmitral correspondant. AM : anneau mitral ; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

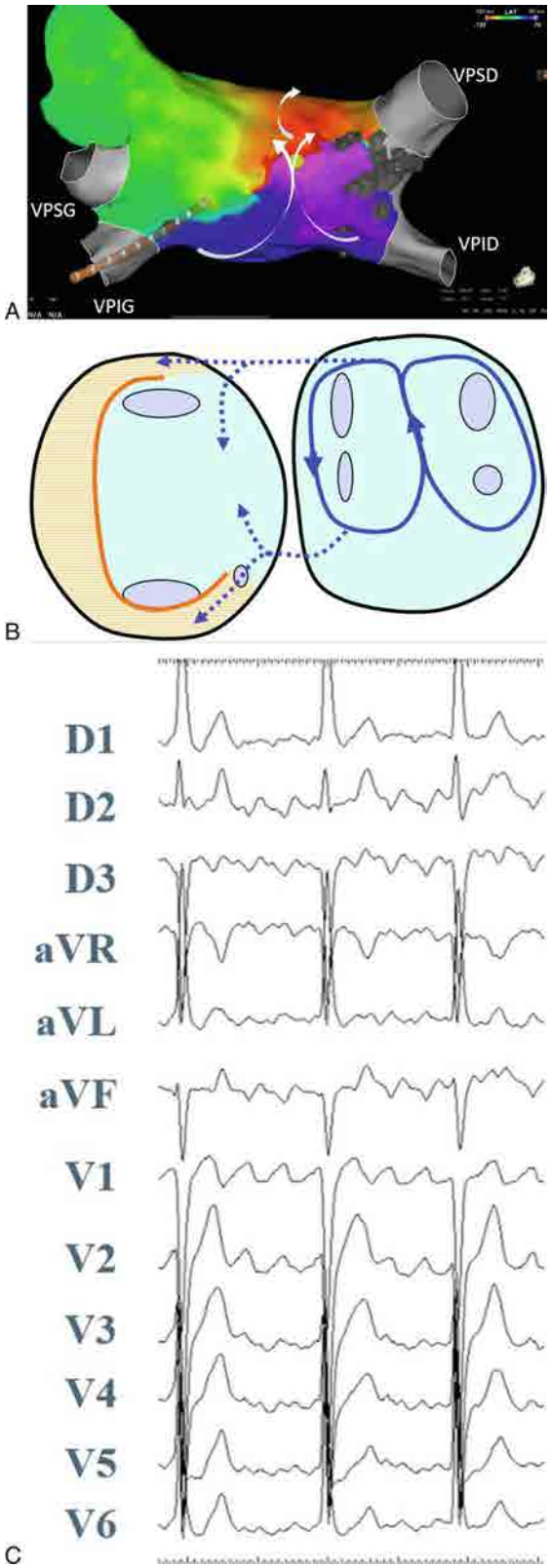


FIG. 11.30 Flutter post-ablation de fibrillation atriale.
A. Reconstruction en 3D de l'oreillette gauche en vue postéroantérieure à l'aide du système Carto® (Biosense Webster). La cartographie d'activation électrique illustrée par un code couleur (du rouge précoce au violet tardif) indique la présence d'un flutter dépendant du toit de l'oreillette gauche. B. Représentation schématique du circuit de flutter correspondant. En pointillé sont représentés les fronts d'activation qui ne

sont pas nécessaires à la perpétuation de la tachycardie (hors du circuit). C. ECG du flutter dépendant du toit de l'oreillette gauche correspondant. VPID : veine pulmonaire inférieure droite ; VPIG : veine pulmonaire inférieure gauche ; VPSD : veine pulmonaire supérieure droite ; VPSG : veine pulmonaire supérieure gauche.

Cependant, cette dichotomie ne reflète pas toujours la réalité qui est souvent plus complexe. À titre d'exemple, le flutter « périmitral » peut avoir un cheminement dans lequel une partie de l'anneau mitral ne fait pas partie du circuit. L'apport des cartographies haute densité en 3D est alors majeur, permettant d'identifier l'ensemble du circuit et de guider la procédure d'ablation éventuelle vers les isthmes critiques les plus appropriés, qui ne sont pas nécessairement les isthmes anatomiques entre les deux veines pulmonaires supérieures ou entre la veine pulmonaire inférieure gauche et l'anneau mitral [154].

Clinique

Épidémiologie

Le flutter atrial est une arythmie fréquente, retrouvée sur 0,4 à 1,2 % des ECG interprétés dans les hôpitaux. Sans que l'on sache pourquoi, cette arythmie atriale est enregistrée 5 fois plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Si le flutter atrial survient volontiers dans le postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque (où il alterne souvent avec la fibrillation atriale), il est également associé aux cardiopathies mitrales ou tricuspides, aux broncho-pneumopathies chroniques obstructives et à toutes les pathologies entraînant une dilation atriale droite. Le flutter atrial est une arythmie stable qui habituellement se soutient sur plusieurs heures, jours ou mois. Le flutter permanent est cependant rare car après une certaine période, il tend à se dégrader en fibrillation atriale.

Diagnostic

Le terme flutter se référant à un aspect ECG, le diagnostic en est électrocardiographique. Ce terme est souvent utilisé pour décrire un circuit de macro-réentrée, ce qui est un abus de langage (*cf.* Définitions). Le diagnostic peut être difficile si la conduction atrioventriculaire se fait sur un mode 2/1 ou 1/1 car dans ce cas, l'activité atriale est masquée par les complexes QRS-T. Une arythmie avec une cadence ventriculaire de 150 ou 300/min doit faire évoquer le diagnostic. La réalisation de manœuvres vagales ou l'injection d'adénosine permet alors de démasquer les ondes F et de faire le diagnostic. Un aspect ECG de flutter atrial typique identifie un flutter isthme-dépendant dans plus de 90 % des cas. De même, un aspect classique de flutter typique inverse est un bon critère prédictif de flutter isthme-dépendant. Dans tous les autres cas, la localisation du circuit de macro-réentrée nécessite une cartographie endocavitaire détaillée.

Présentation

La tolérance clinique du flutter atrial dépend en grande partie de la cardiopathie sous-jacente, mais aussi de l'état de la conduction atrioventriculaire, et donc de la cadence ventriculaire résultante. Un flutter atrial avec une fréquence ventriculaire entre 60 et 100/min est fréquemment pauci, voire asymptomatique. Cependant, le flutter atrial est souvent moins bien toléré que la fibrillation atriale. En présence d'une conduction atrioventriculaire 2/1, la fréquence ventriculaire est autour de 150/min, responsable de symptômes tels que palpitations, dyspnée, lipothymies, douleurs thoraciques, fatigue. Le flutter atrial peut aussi être responsable de l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque, surtout s'il existe une cardiopathie sous-jacente.

Bilan d'investigation

Devant la découverte d'un flutter, il convient de rechercher un facteur favorisant au déclenchement de cette arythmie et notamment une cause aiguë telle qu'une infection (pulmonaire) ou une inflammation (péricardite), une intoxication alcoolique, une hyperthyroïdie, une hypokaliémie. En effet, le traitement du flutter dans ce cas consiste à corriger le facteur favorisant. Outre l'ECG 12 dérivations, le bilan initial doit également comporter une échocardiographie à la recherche de cardiopathie sous-jacente. Il y est plus particulièrement recherché une pathologie valvulaire mitrale ou tricuspide, une dysfonction ventriculaire gauche, une dilatation des cavités droites, une hypertension artérielle pulmonaire, un épanchement péricardique, la présence de contraste spontané ou de thrombus intra-atrial.

Pronostic

En l'absence de cause curable et sans traitement, le risque de récidive de flutter est élevé (> 90 % à 2 ans) [155]. Les conséquences cliniques des flutters dépendent de la pathologie cardiaque sous-jacente, de la fréquence cardiaque résultante et du risque thromboembolique.

Les flutters survenant sur cœur apparemment sain sont d'évolution bénigne. Les flutters sur cardiopathie évoluée sont des facteurs classiques de décompensation cardiaque.

En aigu, la cadence ventriculaire pendant le flutter est un élément déterminant de la tolérance clinique. À l'extrême, les flutters 1/1 peuvent générer de l'angor, une syncope ou un choc cardiogénique. En chronique, une cadence ventriculaire élevée (> 120/min) peut contribuer au développement d'une cardiomyopathie rythmique avec altération sévère de la fonction systolique du ventricule gauche. Il est parfois difficile de déterminer si le flutter est secondaire à la cardiopathie ou s'il en est à l'origine. C'est le traitement du trouble du rythme qui, s'il est suivi d'une normalisation de la fonction ventriculaire gauche, fera *a posteriori* le diagnostic.

Le flutter atrial est une pathologie cardiaque potentiellement emboligène [156], avec un risque thromboembolique d'environ 7 % par an. Le risque embolique persiste jusqu'à 3 à 4 semaines après la cardioversion (quelle qu'en soit la méthode), ce délai correspondant au temps de récupération de la sidération mécanique atriale. L'attitude concernant l'anticoagulation des flutters est donc similaire à celle préconisée pour la fibrillation atriale.

Traitement

Traitement de la crise

Traitement anticoagulant

Pour les raisons exposées précédemment, si le flutter atrial évolue depuis plus de 48-72 heures, il est nécessaire de mettre en place un traitement anticoagulant efficace pendant 3 semaines avant de tenter une réduction du trouble du rythme. Ce traitement anticoagulant doit être associé à un traitement ralentisseur de la fréquence ventriculaire et poursuivi dans le mois qui suit la cardioversion.

Le traitement d'une crise de flutter atrial peut faire appel à trois différentes méthodes qui présentent chacune des avantages et des inconvénients :

- la cardioversion médicamenteuse ;
- la cardioversion électrique externe sous anesthésie générale ;
- la stimulation atriale rapide.

Cardioversion médicamenteuse

Il est difficile d'avoir une idée précise du degré d'efficacité des drogues antiarythmiques sur le flutter car nombre des études sur le sujet ont mélangé fibrillation et flutters atriaux. Il semble cependant que ces derniers soient résistants à la plupart des drogues testées. Les bêtabloquants, inhibiteurs calciques et antiarythmiques de classe Ia ne sont pas efficaces aux doses habituelles (on note une sensibilité aux dérivés quinidiniques mais à des posologies entraînant une instabilité hémodynamique). Suivant les études, l'efficacité des classes Ic en forme injectable varie de 13 à 40 %, celle du sotalol de 20 à 40 % [157]. Les drogues qui se sont avérées les plus efficaces sont l'ibutilide[2] et le dofétilide[2] (antiarythmiques de classe III, entre 38 et 76 % d'efficacité) [158]. Il n'y a pas de données précises sur l'efficacité potentielle de l'amiodarone dans cette indication (efficacité faible en pratique). Le vernakalant[2], nouvel antiarythmique développé pour stopper la fibrillation atriale, ne s'est pas montré efficace pour réduire les flutters atriaux [159]. Tous ces traitements véhiculent un risque d'effets proarythmiques lors de leur utilisation.

Cardioversion électrique externe sous anesthésie générale

L'efficacité de cette méthode est proche de 100 % et présente pour principal inconvénient la réalisation d'une anesthésie générale. Elle peut cependant être réalisée en ambulatoire avec une surveillance médicale de quelques heures. Le risque de récidive précoce n'est bien sûr pas écarté.

Stimulation atriale rapide

Une des caractéristiques des tachycardies par réentrée [160] est qu'elles peuvent être interrompues par une stimulation atriale délivrée à une fréquence supérieure à la leur. La stimulation peut être réalisée par voie

transœsophagienne (stimulation de l'oreillette gauche), soit par voie endocavitaire après abord veineux (fémoral le plus souvent). L'efficacité de cette technique est voisine de 50 % avec, dans un cas sur deux, un passage transitoire en fibrillation atriale avant le retour en rythme sinusal.

Traitement de la récidive

Traitement médicamenteux

L'efficacité de la prévention pharmacologique des récidives de flutter est à l'image de celle obtenue en aigu pour la cardioversion. Les divers traitements médicamenteux sont d'efficacité médiocre dans cette indication : il est rapporté un taux de récidive de 50 % à un an avec les antiarythmiques de classe I et de 60 % avec les antiarythmiques de classe III (contre 70 % sous placebo). Les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation de ces traitements sont potentiellement graves :

- troubles de conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire et risque d'effets proarythmiques (flutter 1/1 notamment) pour les antiarythmiques de classe I ;
- survenue de troubles du rythme ventriculaire graves à type de torsade de pointe pour les antiarythmiques de classe III.

Ablation par cathéter

Le principe de l'ablation par cathéter est de créer un bloc de conduction complet au niveau d'un isthme protégé du circuit de macro-réentrée. Pour le flutter atrial typique, cet isthme se situe entre la veine cave inférieure et l'anneau tricuspide. Pour les autres types de flutter, la cartographie doit, dans un premier temps, identifier dans le circuit le site le plus propice à la création d'une ligne de bloc [161]. En général, la ligne d'ablation est effectuée entre deux obstacles anatomiques, par exemple l'anneau mitral et l'ostium de la veine pulmonaire inférieure gauche (isthme gauche). Dans d'autres cas, la ligne d'ablation peut prendre place entre une zone cicatricielle et un obstacle anatomique. Le succès en aigu est validé par l'arrêt de l'arythmie pendant les tirs d'ablation, par l'impossibilité de réinduire le flutter, mais aussi et surtout par la confirmation de la création d'un bloc complet et bidirectionnel de la conduction électrique au niveau de l'isthme. Des critères électrophysiologiques tels que l'enregistrement de doubles potentiels larges le long de la ligne d'ablation [162] ou l'inversion totale de la séquence de dépolarisation sur la berge opposée au site de stimulation [163] sont utilisés pour valider le succès de la procédure. Dans le cas du flutter atrial typique, l'isthme étant connu, l'ablation est guidée anatomiquement et peut se faire en rythme sinusal.

Indications [164]

Flutter atrial typique

Le taux de succès de l'ablation du flutter typique est supérieur à 95 % entre des mains entraînées, avec des taux de complications très faibles (< 1 %). Dans certains cas cependant, l'ablation peut être difficile en raison de considérations techniques et anatomiques (par exemple : présence d'une poche isthmique, avec faible flux sanguin empêchant la délivrance d'une quantité suffisante d'énergie pour créer une lésion). Toutefois, l'ablation a clairement montré qu'elle apportait un bénéfice clinique certain et une amélioration de la qualité de vie des patients, même si le flutter initial était associé à des épisodes (non prédominants) de fibrillation atriale [165]. De ce fait, l'ablation est un élément majeur de la stratégie thérapeutique.

C'est une indication de classe I avec un niveau de preuve B, de 1re intention en cas de flutter atrial typique symptomatique ou ne répondant pas au traitement bradycardisant.

En cas de flutter isthme-dépendant développé après l'introduction d'un traitement antiarythmique initié pour de la fibrillation atriale, l'ablation de l'isthme cavo-tricuspide est une recommandation de classe IIa niveau de preuve B. L'ablation peut se discuter (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C) chez les patients asymptomatiques, en évaluant précisément le rapport bénéfice/risque de l'intervention.

Flutters atriaux non isthmiques dépendants

Le taux de succès à long terme de l'ablation des flutters atypiques (non isthme-dépendants) est clairement moins élevé que pour le flutter typique. La cardiopathie sous-jacente, la localisation et le mécanisme du flutter sont des paramètres déterminants du succès de la procédure.

Actuellement, il est recommandé d'utiliser des systèmes de cartographie 3D pour caractériser le circuit de réentrée et guider l'ablation. L'utilisation d'un cathéter d'ablation avec capteur de force de contact permet

également de s'assurer d'une meilleure qualité des lésions atriales désirées lors de la procédure et, ainsi, d'améliorer le succès à long terme.

Les flutters atriaux droits (post-cicatriciels, boucle supérieure) sont d'ablation habituellement aisée avec des taux de succès élevés voisins de ceux obtenus pour le flutter typique. Les flutters gauches sont beaucoup plus difficiles à traiter avec des taux de succès de l'ablation variant entre 50 et 90 % selon les équipes. Le risque de tamponnade (cathétérisme transseptal) et de complications thromboemboliques y est plus élevé. L'ablation est cependant fortement recommandée en 2e intention après échec d'au moins un traitement médicamenteux (recommandation de classe I, niveau de preuve C). La recommandation d'ablation par cathéter n'est que de classe IIa, niveau de preuve C, en 1re intention en cas de flutters récidivants symptomatiques.

Conclusion

Les flutters atriaux sont des arythmies fréquentes, dont le diagnostic repose sur une analyse appropriée de l'électrocardiogramme. Rarement dangereux en soi, ils peuvent être à l'origine de décompensation cardiaque sévère en présence d'une cardiopathie sous-jacente. Le traitement initial vise à limiter les risques thromboemboliques et à ralentir la cadence ventriculaire pour améliorer la tolérance. Le traitement radical par ablation, du fait de son efficacité remarquable et de son taux de complication limité, est une option thérapeutique de 1re intention en cas de premier accès de flutter typique. Même si de réalisation plus complexe, l'ablation des flutters atriaux non isthmiques dépendants est devenue, grâce au développement technologique des systèmes de cartographie, une solution thérapeutique de premier choix.

Tachycardies atriales

Philippe Maury, Anne Rollin

Définition

Les tachycardies atriales sont définies actuellement par les tachycardies souvent régulières et monomorphes dont le mécanisme n'implique que les oreillettes, à l'exclusion de la fibrillation atriale et des flutters « typiques » (dépendants de l'isthme cavo-tricuspidien). Ce terme doit remplacer celui de « tachysystolie » parfois encore utilisé en France.

Épidémiologie

Les tachycardies atriales sont les moins fréquentes des arythmies supraventriculaires (5 à 15 % des tachycardies explorées), plus fréquentes chez l'enfant ou en cas de cardiopathie. Elles peuvent être non soutenues et incessantes, soutenues et paroxystiques ou persistantes [166-168].

Elles peuvent survenir de manière spontanée (natives) ou après chirurgie cardiaque (rôle de la cicatrice d'atriotomie), ou être une conséquence de précédentes ablations dans l'oreillette (notamment pour de la fibrillation atriale). Quand elles sont natives, elles peuvent survenir sur cœur sain (souvent chez l'enfant ou le sujet jeune) ou sur des cardiopathies diverses en relation avec des cicatrices spontanées atriales droites ou gauches (cardiopathies valvulaires mitrales notamment post-rhumatismales, cardiopathies hypertrophiques ou dilatées non coronariennes, mais aussi ischémiques, voire post-hypertensives). Elles peuvent aussi apparaître sous traitement antiarythmique prescrit pour de la fibrillation atriale. Quand elles sont secondaires à la chirurgie cardiaque, il s'agit souvent de réparation de valvulopathies mitrales/tricuspidiennes ou de cardiopathie congénitale (transposition corrigée à l'étage atrial, anastomose cavopulmonaire ou Fontan ou, plus banalement, fermeture de communication interatriale), surtout liée à la cicatrice d'atriotomie droite.

Des formes particulières sont observées chez le nouveau-né (tachycardies atriales multifocales polymorphes) et chez l'enfant (tachycardies focales automatiques) d'évolution et de traitement spécifiques. Certaines formes ne sont détectées que sur les mémoires des stimulateurs. Enfin, elles peuvent s'associer à d'autres tachycardies (flutter typique, fibrillation atriale, rythmes réciproques avec ou sans faisceau accessoire) et à de la dysfonction sinusale dans le cadre de la maladie rythmique atriale (syndrome bradytachycardie).

Aspects électrocardiographiques

Un certain nombre d'éléments caractérisent l'ECG des tachycardies atriales, fournissant également des arguments potentiels pour leur mécanisme et les différenciant des flutters typiques.

Les fréquences atriales sont en général fixes entre 100 et 250 bpm, mais des fréquences inférieures ou supérieures sont possibles. La relation atrioventriculaire est fixe ou variable, allant du 1/1 avec une activité atriale située le plus souvent devant le QRS et un intervalle PR plus long qu'en rythme sinusal (sauf en cas de localisation septale), mais parfois plus proche du QRS précédent (surtout si la fréquence est rapide ou en cas de troubles conductifs) au 2/1, ou plus dégradée encore en cas de troubles conductifs plus marqués ou de traitements bradycardisants (fig. 11.31). Le diagnostic différentiel avec les tachycardies réciproques (nodale ou orthodromique sur faisceau accessoire) est plus simple dans ce cas ; sinon, il doit prendre en compte la morphologie de l'activité atriale (difficile à analyser si incluse dans le QRS ou la repolarisation ventriculaire) et les manœuvres diagnostiques (*cf.* plus loin). Les tachycardies atriales démarrent sur une activité atriale prématurée ectopique et se terminent généralement, en cas de relation atrioventriculaire 1/1, par une dernière activité atriale conduite à un QRS.

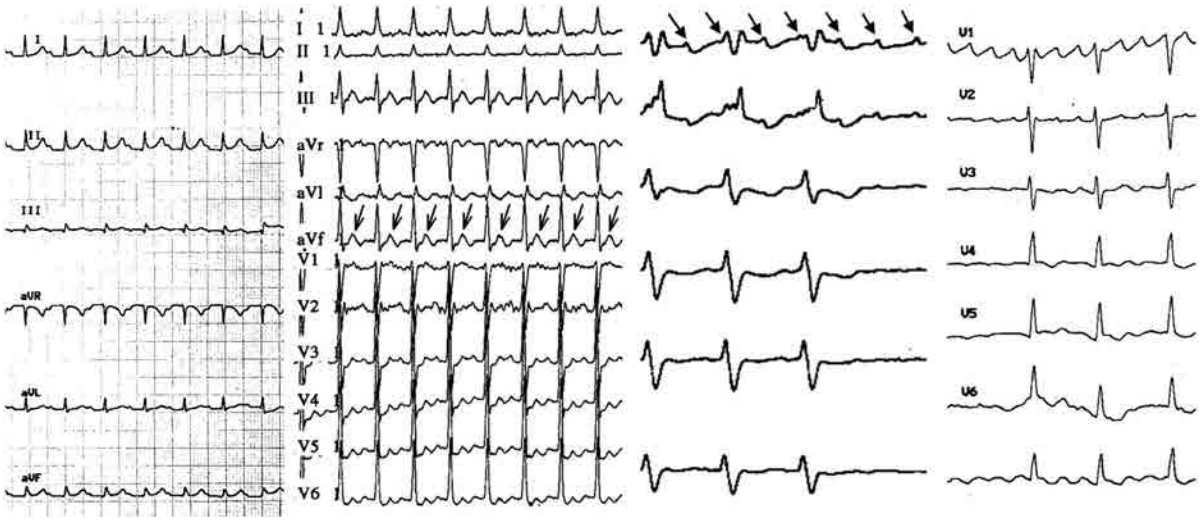


FIG. 11.31 **ECG de tachycardies atriales avec, de gauche à droite : relation atrioventriculaire 1/1 avec intervalle RP long ou intervalle RP court, relation atrioventriculaire 2/1 ou conduction atrioventriculaire plus dégradée.**

La morphologie de l'activité atriale est le plus souvent fixe et différente du rythme sinusal, ce qui permet de présumer l'origine de l'arythmie surtout en cas de forme focale (*cf.* plus loin). Cette morphologie n'est analysable en pratique qu'en cas d'activité atriale située devant le QRS à distance de l'onde T précédente ; sinon, des manœuvres peuvent être tentées pour mieux la démasquer (massage sinocarotidien, injection d'adénosine ou délivrance d'extra-stimuli ventriculaires).

L'existence d'un retour à la ligne isoélectrique sur toutes les dérivations ECG entre deux activités atriales successives a été proposée initialement pour affirmer le diagnostic de tachycardie atriale « non fluttérienne » et surtout son origine focale, mais les études endocavitaires ont ensuite montré que cet argument souffrait de nombreuses exceptions (faux retour à la ligne isoélectrique en cas de réentrée avec portion du circuit trop réduite pour être visualisée sur l'ECG de surface ou, au contraire, absence de retour à la ligne isoélectrique en cas de tachycardie focale si la fréquence atriale est très rapide ou si la dépolarisation atriale est prolongée par des troubles conductifs) (fig. 11.32). Seul un aspect de flutter commun (« toit d'usine » typique en inférieur) sans antécédent d'ablation ou de chirurgie atriale permet d'exclure une tachycardie atriale sur le seul ECG avec une faible marge d'erreur. Les cicatrices atriales d'ablation ou de chirurgie rendent en effet les aspects ECG peu spécifiques.

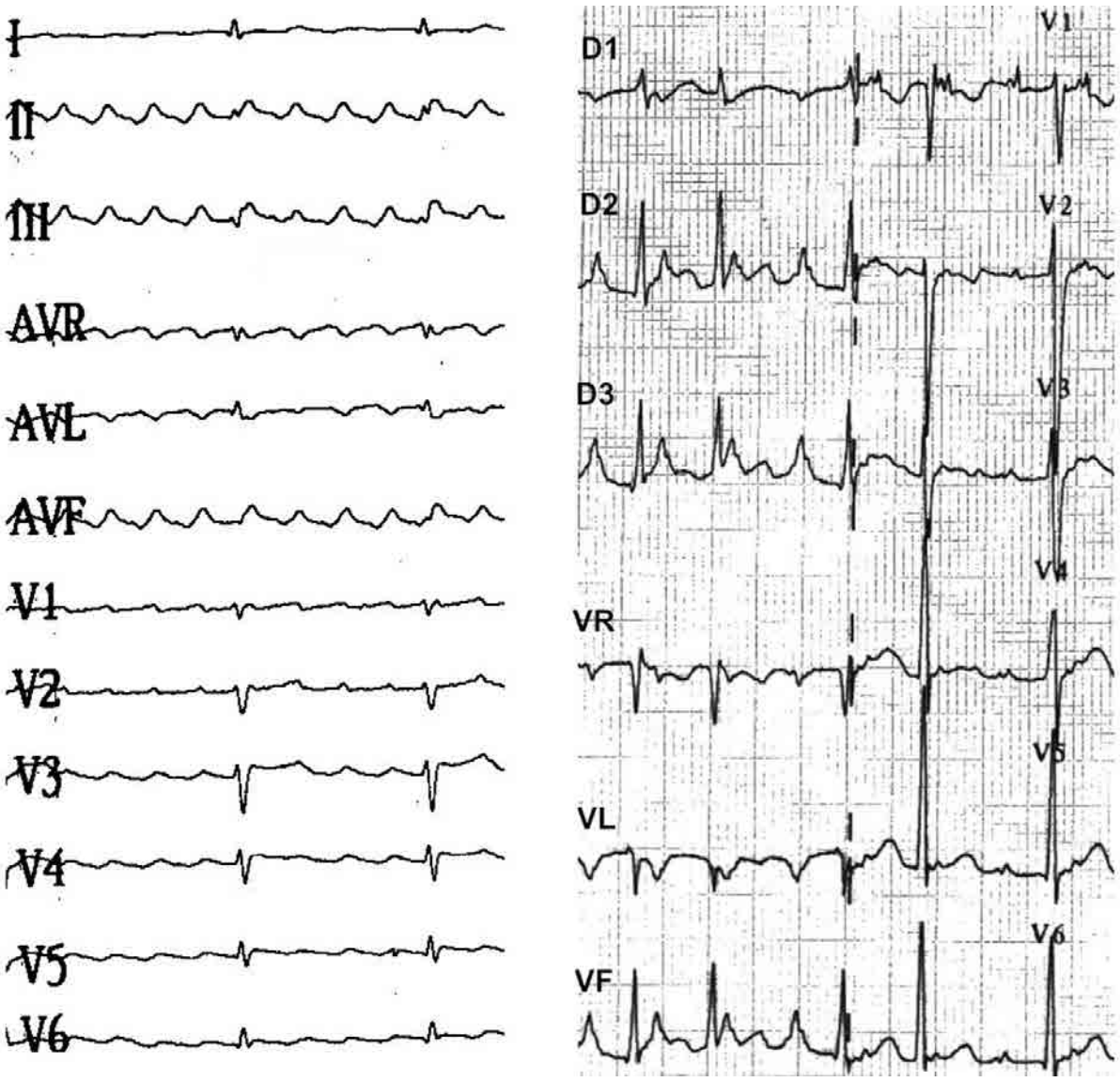


FIG. 11.32 **ECG de tachycardies atriales avec absence de retour à la ligne isoélectrique à gauche (visible en inférieur, évocateur de macro-réentrée) et retour à la ligne isoélectrique dans toutes les dérivations à droite (tachycardie focale).**

Morphologie des ondes P [169]

L'existence d'un circuit commun à tous les patients explique certainement pourquoi l'aspect ECG du flutter est toujours identique, mais cette similitude dans la localisation des circuits ou foyers dans les tachycardies atriales n'existe pas, raison pour laquelle aucun aspect ECG ne peut être utilisé pour prédire avec une certitude suffisante la localisation du substrat de la tachycardie. Cela étant dit, un certain nombre d'algorithmes ont été proposés pour tenter de cerner au mieux la localisation atriale droite ou gauche des tachycardies, voire pour les localiser encore plus précisément, surtout en cas de forme focale (*cf.* plus loin).

Mécanismes

On distingue les tachycardies atriales focales des tachycardies liées à des macro-réentrées. Seule l'exploration invasive permet d'affirmer le mécanisme, mais certaines manœuvres non invasives peuvent donner des arguments en faveur de l'un ou de l'autre mécanisme. La connaissance du mécanisme est surtout importante pour l'ablation mais aussi, dans certains cas, pour le pronostic ou le traitement médicamenteux.

Les **tachycardies atriales focales** naissent d'une zone réduite du myocarde atrial avant de dépolariser l'ensemble des deux oreillettes de manière concentrique et représentent 3 à 15 % des tachycardies supraventriculaires adressées pour ablation. Sauf cas particulier, l'activation des deux oreillettes est terminée avant que la prochaine dépolarisation focale survienne et il existe donc un segment isoélectrique sur l'ECG entre deux activités atriales. Le mécanisme des tachycardies focales peut être de trois types : automatisme anormal, activité déclenchée et micro-réentrée, mais les techniques diagnostiques manquent de spécificité/sensibilité et le mécanisme exact reste le plus souvent difficile à affirmer.

- Les tachycardies par automatisme anormal représenteraient 20 % des tachycardies focales, plus fréquentes chez l'enfant, et sont liées à des zones anormales hypo-polarisées. Elles sont souvent permanentes ; sinon, elles sont décenchables par isoprénaline et stoppées par bêtabloquants, mais parfois ralenties transitoirement par adénosine. Le début est marqué par une accélération graduelle (*warm up*) et l'arrêt est précédé par un ralentissement (*cool down*) (fig. 11.33). La stimulation programmée ne les induit pas, ni ne les arrête, même s'il existe un ralentissement transitoire discret après stimulation rapide (*overdrive suppression*).

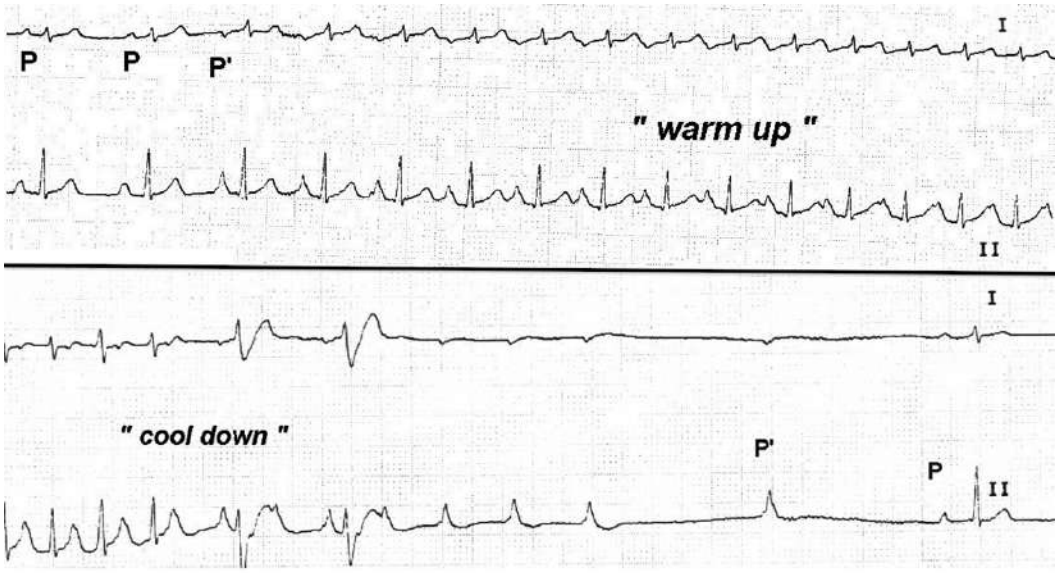


FIG. 11.33 **Exemples de *warm-up* et *cool down* d'une tachycardie focale automatique.**

- Les tachycardies par activité déclenchée (*triggered activities*) représenteraient 25 % des tachycardies atriales focales et sont liées à la surcharge calcique intracellulaire. Elles sont déclenchées ou arrêtées par des stimulations rapides (parfois après accélération transitoire). L'adénosine, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les manœuvres vagales peuvent les stopper. Quand elles sont déclenchées par un extra-stimulus, on note une relation proportionnelle entre le couplage de l'extra-stimulus et le premier cycle de la tachycardie.
- Les micro-réentrées sont liées à de petits circuits (< 2 cm) causés par des anomalies structurelles locales et représentent plus de 50 % des tachycardies focales (et même probablement plus avec les nouvelles techniques de cartographie à haute définition). Elles peuvent être induites et stoppées par un simple extra-stimulus (avec relation inverse ici entre le couplage de l'extra-stimulus et le premier cycle de la tachycardie) ; elles démontrent les critères d'entraînement en cours de stimulation rapide et peuvent aussi être stoppées par les inhibiteurs calciques et l'adénosine, surtout si elles sont proches du tissu nodal (nœud sinusal ou nœud atrioventriculaire).

Localisations préférentielles

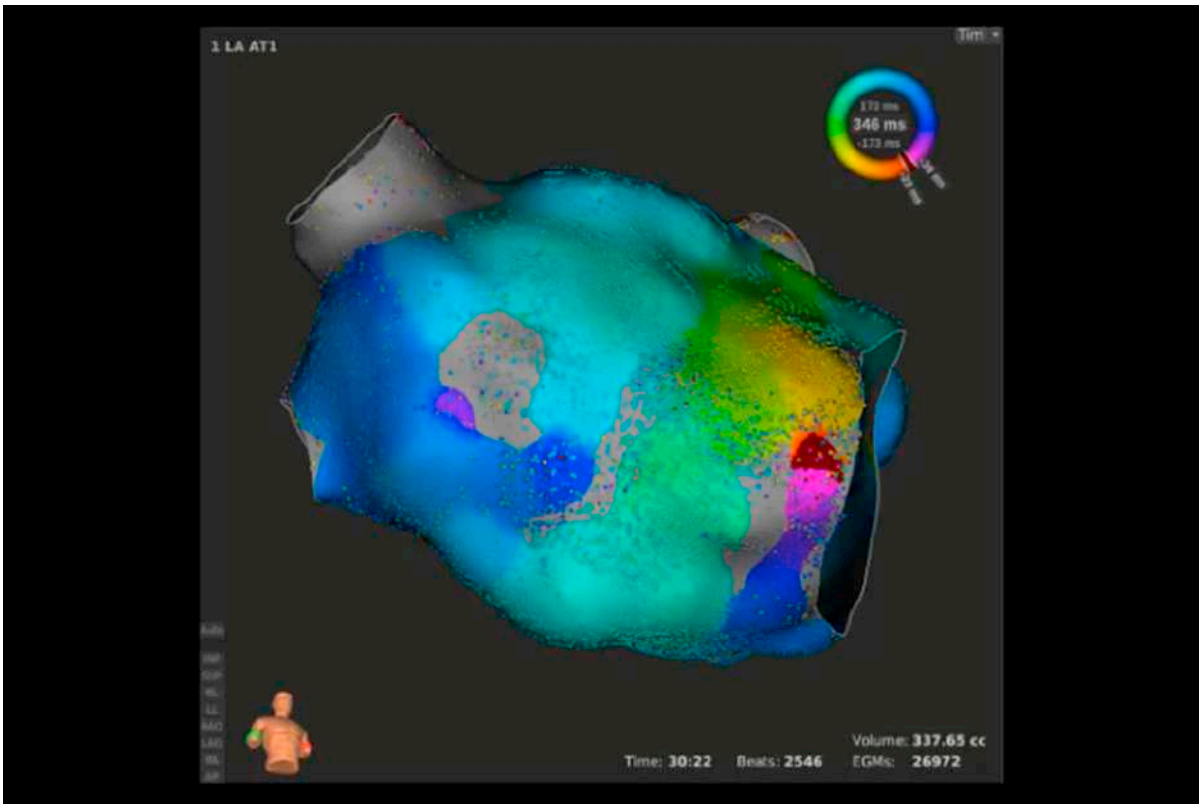
Les tachycardies atriales focales se localisent préférentiellement dans certaines régions des oreillettes du fait de certaines caractéristiques électrophysiologiques ou structurelles régionales, même sur cœur sain. Elles naissent plus souvent de l'oreillette droite.

Dans l'oreillette droite, la *crista terminalis* est le lieu de prédilection de ces tachycardies (deux tiers des cas) du fait de l'anisotropie physiologique locale et de zones automatiques prolongeant le nœud sinusal. Les tachycardies provenant du pourtour de l'anneau tricuspidien sont plus rares et sensibles à l'adénosine. Le sinus coronaire est aussi une localisation classique des tachycardies atriales focales en relation avec la musculature de cette veine et souvent proches de l'ostium. Le septum interatrial haut ou bas et le triangle de Koch sont aussi des localisations fréquentes, avec des tachycardies ici aussi sensibles à l'adénosine et à l'isoprénaline du fait probablement de la présence locale de cellules de type nodal. Enfin, l'auricule droit et la veine cave supérieure sont des structures parfois responsables de tachycardies focales. Les tachycardies sinoatriales sont des micro-réentrées de la région du nœud sinusal ou de la *crista terminalis* haute, avec des ondes P similaires au rythme sinusal, incessantes, peu rapides et sensibles à l'adénosine.

Pour l'oreillette gauche, les tachycardies atriales focales proviennent surtout des veines pulmonaires (impliquées dans les fibrillations atriales surtout « focales ») et de l'anneau mitral (sensibles à l'adénosine aussi) voire du ligament/veine de Marshall (reliquat embryonnaire de la veine cave supérieure gauche), de l'auricule gauche ou encore de la face gauche du septum interatrial.

Macro-réentrées

Les macro-réentrées constituent l'autre mécanisme des tachycardies atriales. Le circuit de réentrée est large (plusieurs centimètres), créé par des obstacles anatomiques (anneau mitral ou tricuspidien, veines pulmonaires) et des lésions acquises (cicatrices fibreuses spontanées, lésions de radiofréquence – surtout les lésions linéaires ou de défragmentation –, atriotomies chirurgicales, patchs ou conduits prothétiques, plus rarement cicatrices des canulations de CEC) avec un ou des isthmes de conduction lente au sein ou entre ces zones. La dépolarisation est continue autour du circuit, dure pendant tout le cycle de la tachycardie et l'aspect ECG est celui d'une succession d'activités atriales sans retour à la ligne isoélectrique, mais parfois une partie du cycle est muette sur l'ECG de surface quand les isthmes du circuit sont trop petits pour générer une activation électrique suffisante. L'aspect est souvent décrit comme un flutter « atypique » mais seuls les flutters « isthme-dépendants » (passant par l'isthme cavo-tricuspidien) garderont cette dénomination de flutter après exploration invasive, les autres devant simplement être désignés comme des macro-réentrées atriales droites ou gauches (vidéo e.11.2). Divers circuits peuvent être présents, parfois multiples (double boucle « en 8 »), passant soit par des isthmes au sein des zones cicatricielles, soit par le toit de l'oreillette gauche (entre les deux veines pulmonaires supérieures) ou encore par l'espace entre la veine pulmonaire inférieure gauche et l'anneau mitral (« isthme mitral ») ou, pour l'oreillette droite, entre l'anneau tricuspidien et/ou la veine cave inférieure et une cicatrice d'atriotomie. Les formes tournant autour des patchs de fermeture de communication interatriale sont plus exceptionnelles, comme les réentrées autour de la veine cave supérieure.



Vidéo e.11.2 Carte de propagation d'une réentrée atriale gauche (suivre le front d'activation brun) avec circuit devant la valve mitrale et collisions de fronts passifs en arrière.

Morphologie ECG

La morphologie ECG des tachycardies atriales focales est liée essentiellement au site de primo-activation, donc à la localisation du foyer, mais les anomalies structurelles peuvent modifier ce schéma. Divers algorithmes ont été proposés, tous imparfaits et seules quelques règles peuvent être données (fig. 11.34). Une onde P positive en V1 et négative en VL est évocatrice d'une origine atriale gauche et le contraire pour les tachycardies atriales droites. Pour les tachycardies atriales gauches, l'onde P est discrètement positive en V1 en cas d'origine dans la veine pulmonaire supérieure droite, crochetée en D2 pour la supérieure gauche, avec une amplitude en D2 plus grande pour les veines supérieures *versus* inférieures. Pour les tachycardies atriales droites, une onde P négative en VR évoque une origine sur la *crista terminalis*, une onde P négative en inférieur est le témoin d'une localisation basse et le contraire pour une origine haute. Les tachycardies septales ont des ondes P peu élargies et celles de l'anneau tricuspidien ont des ondes P négatives en précordial et souvent en inférieur.

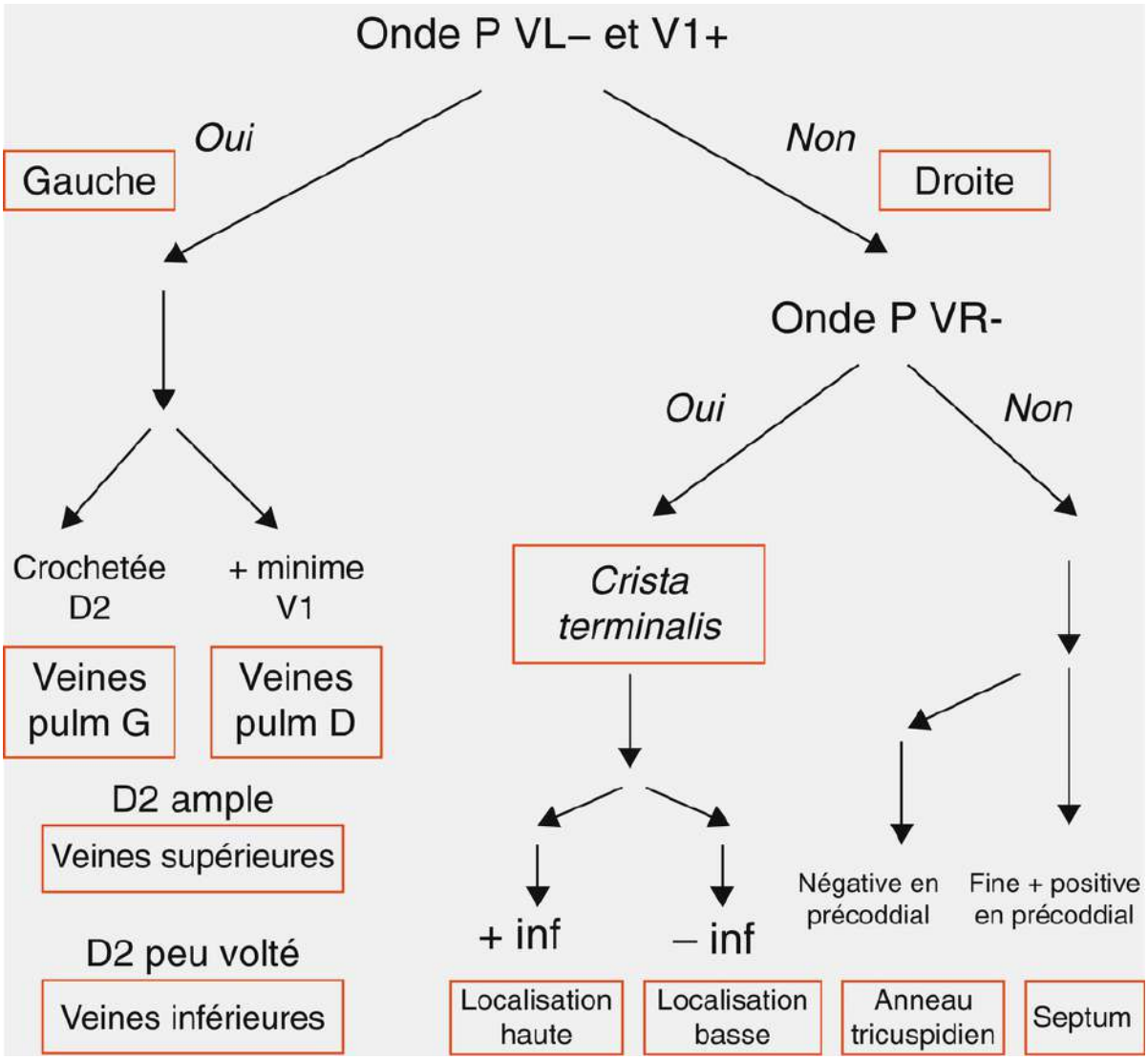


FIG. 11.34 **Algorithme permettant de localiser la localisation d'une tachycardie atriale focale grâce à la morphologie ECG de l'activité atriale ectopique.**

La morphologie ECG des macro-réentrées est nettement moins bien définie au vu des divers circuits et cicatrices présents. Une onde P positive en V1 et négative en latéral reste le seul critère à peu près fiable d'une origine gauche (souvent positive en inférieur) mais il convient de se rappeler que le flutter typique a les mêmes caractéristiques.

Diagnostic électrophysiologique

Les tachycardies atriales sont aisément diagnostiquées en cas d'ondes P plus nombreuses que les QRS, sauf dans de rares cas de tachycardie réciproque nodale avec bloc atrioventriculaire 2/1 (activité atriale négative en inférieur et située dans le QRS et au milieu de la diastole, mais cet aspect est habituellement peu soutenu). Le principal problème est celui d'une tachycardie supraventriculaire avec relation atrioventriculaire 1/1 insensible aux manœuvres vagales. Les diagnostics différentiels sont les tachycardies réciproques nodales ou orhodromiques sur faisceau accessoire. La position de l'onde P juste devant le QRS (intervalle RP' long) est plutôt en faveur d'une tachycardie atriale mais des formes atypiques de rythme réciproque peuvent avoir cet aspect. Dans ce cas-là, l'étude électrophysiologique permet d'aboutir à un diagnostic précis, en associant diverses manœuvres de stimulation atriale ou ventriculaire en tachycardie ou en rythme sinusal, cherchant des arguments pour une dualité nodale ou la présence d'un faisceau accessoire cache, ou analysant le comportement de la tachycardie après stimulation atriale ou ventriculaire. La localisation de la primo-

activation atriale en tachycardie aide aussi à éliminer une tachycardie réciproque si elle se situe à distance des anneaux atrioventriculaires ou de la région nodohissienne.

Tachycardies sinusales inappropriées

Elles représentent une entité particulière, associant un rythme sinusal permanent trop rapide et des symptômes invalidants à type de palpitations, fatigue, malaises ou dyspnée d'effort, et surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes. Les fréquences moyennes doivent être supérieures à 100/min le jour (90/min sur les 24 heures) ou s'élever anormalement au moindre effort. Les diagnostics différentiels sont les formes secondaires de tachycardie sinusale (causes extra-cardiaques notamment hormonales) et le POTS (syndrome de tachycardie orthostatique où l'accélération ne survient qu'en position debout et dont le mécanisme et le traitement sont différents) [170].

Les traitements bradycardisants sont souvent peu efficaces, nécessitant l'association de bêtabloquants et d'ivabradine, voire d'inhibiteurs calciques. Parfois, l'ablation ou la modulation du nœud sinusal est nécessaire, difficile et pas toujours efficace et ces traitements n'améliorent que peu la symptomatologie en général, même si l'on arrive à ralentir les fréquences. L'exploration montre une origine de la tachycardie au niveau de la région du nœud sinusal, avec de discrètes variations de position du foyer en fonction du tonus neurovégétatif ou au cours de l'ablation. Les mécanismes sont encore incertains, associant probablement une forme mineure de dysautonomie et/ou une anomalie des cellules sinusales avec hypersensibilité aux catécholamines ou fréquence intrinsèque élevée, mais des anticorps antirécepteur β, un blocage des récepteurs M2 ou des atteintes acquises du nœud sinusal ont été retrouvés. L'intrication à des manifestations psychiatriques est parfois observée.

Tachycardies atriales polymorphes multifocales

Elles associent des extrasystoles ou salves atriales d'au moins trois morphologies, avec des fréquences atriale et ventriculaire irrégulières et sont parfois confondues avec de la fibrillation atriale. Elles surviennent chez les insuffisants respiratoires décompensés (et alors sensibles aux inhibiteurs calciques et au magnésium) ou chez le nouveau-né (tachycardies atriales « chaotiques » qui disparaissent en quelques mois, traitées par digoxine ou bêtabloquants, voire amiodarone transitoirement si nécessaire).

Conséquences cliniques et complications possibles

En fonction de la fréquence ventriculaire, de leur durée ou de la présence d'une cardiopathie sous-jacente, les tachycardies atriales peuvent être totalement asymptomatiques, ou responsables de palpitations ou de symptômes d'emprunt à type d'angor, insuffisance cardiaque congestive ou même de malaises ou syncopes notamment en cas de maladie rythmique atriale (pauses sinusales post- tachycardie). Elles sont en général moins bien tolérées que la fibrillation atriale car les fréquences ventriculaires sont souvent plus rapides.

L'évolution est surtout marquée par le risque de cardiomyopathie rythmique qui peut survenir dans 10 % des cas, caractérisée par une cardiomyopathie dilatée hypokinétique régressive après correction de l'arythmie. Les facteurs de risque de développer une telle cardiomyopathie sont liés au terrain (plus fréquente chez l'enfant) et à la tachycardie (souvent peu rapide, asymptomatique, permanente ou incessante).

L'autre risque potentiel est celui de complications thromboemboliques : même si seuls la fibrillation et le flutter atrial sont considérés comme étant des tachycardies à risque thromboembolique dans les recommandations actuelles, il n'y a pas de raison de penser que les tachycardies atriales, quand elles ont des fréquences atriales rapides voisines de celles du flutter, ne comportent pas de risque embolique du fait du risque de stase sanguine atriale [171]. De plus, elles peuvent être associées à de la fibrillation ou du flutter dans un certain nombre de cas, même si c'est loin d'être la règle. Pour l'heure cependant, même si des travaux épidémiologiques retrouvent un surrisque d'accident vasculaire cérébral en cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique et si le score CHA_2DS_2-VASc devait donc pouvoir être appliqué à certaines de ces situations, rien n'est établi dans ce domaine et une certaine prudence doit être de mise avant de décider d'anticoaguler certains de ces patients et il convient de rechercher de manière active de la fibrillation ou du flutter associés.

Traitement médicamenteux

Peu de données sont disponibles pour le traitement médicamenteux spécifique des tachycardies atriales.

Ralentissement et réduction

Les bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants et la digoxine peuvent être utilisés pour ralentir la fréquence ventriculaire au cours de tachycardie atriale, mais semblent moins efficaces que dans la fibrillation atriale. Dans un nombre limité de cas, en fonction de son mécanisme, ces drogues peuvent stopper la tachycardie. L'adénosine peut aussi arrêter certaines des tachycardies focales. L'administration orale ou intraveineuse d'antiarythmique de classe I, d'amiodarone ou d'ibutilide[3], ou une tentative de *pacing* rapide (*overdrive*) peuvent parfois se montrer efficaces, sinon une cardioversion électrique externe est nécessaire.

Prévention des récidives

Les bradycardisants seuls ont une action limitée en préventif. Les antiarythmiques de classe I et III peuvent être utilisés pour la prévention des récidives, mais les résultats sont imparfaits sur le long terme, sauf peut-être dans les tachycardies automatiques de l'enfant où le flécaïnide associé aux bêtabloquants semble assez efficace. L'ivabradine a pu être utilisée dans certains cas de tachycardie atriale.

Ablation : technique et résultats

L'ablation est devenue le traitement de choix des tachycardies atriales du fait de la médiocre efficacité des traitements médicamenteux [172-175]. Elle est actuellement proposée en 1re intention aux patients avec tachycardie atriale focale symptomatique, comme alternative ou après échec d'un traitement antiarythmique pour les macro-réentrées non dépendantes de l'isthme cavo-tricuspidien (indications de classe I), voire en 1re intention dans ce dernier cas (classe IIa). Les taux de succès aigu sont de 80 à 100 %, moyennant des taux de complications de l'ordre de 1 à 2 % (essentiellement en cas de localisation gauche) et avec des taux de récidive à long terme de 5 à 25 %. L'ablation est particulièrement indiquée en cas de suspicion de cardiopathie rythmique puisqu'elle permet la normalisation de la fonction ventriculaire gauche dans plus de 95 % des cas.

Les techniques actuelles reposent essentiellement sur la détermination de la séquence d'activation (focale ou réentrante) telle que définie par les systèmes de cartographie électro-anatomiques 3D, aidés parfois par des manœuvres d'entraînement pour s'assurer de l'appartenance au circuit de réentrée des structures ciblées (fig. 11.35 et 11.36). Les tachycardies atriales droites ou du sinus coronaire sont abordées simplement par voie fémorale droite, celles de l'oreillette gauche par voie transseptale ou *via* un foramen ovale perméable, parfois des localisations plus atypiques nécessitent un abord artériel pour réaliser l'ablation dans les cusps aortiques. Ces procédures doivent être réalisées dans des centres experts accrédités pour les ablations complexes.

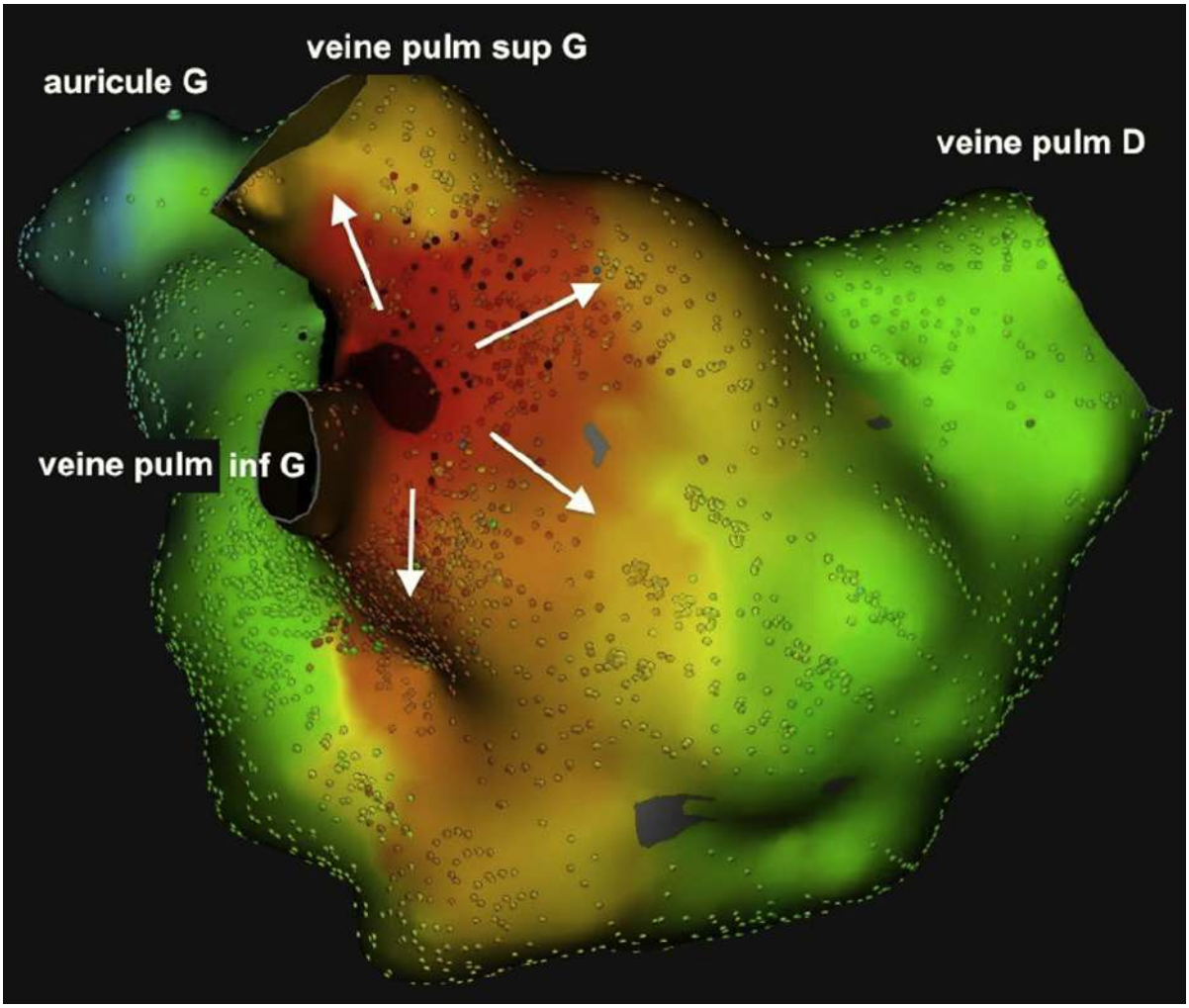


FIG. 11.35 Cartographie 3D d'une tachycardie focale provenant du pied de la veine pulmonaire gauche.
La primo-activation est représentée en brun, avec ensuite activation concentrique de l'oreillette gauche (ici vue de dos) selon le code couleur usuel (rouge, puis jaune, puis vert).

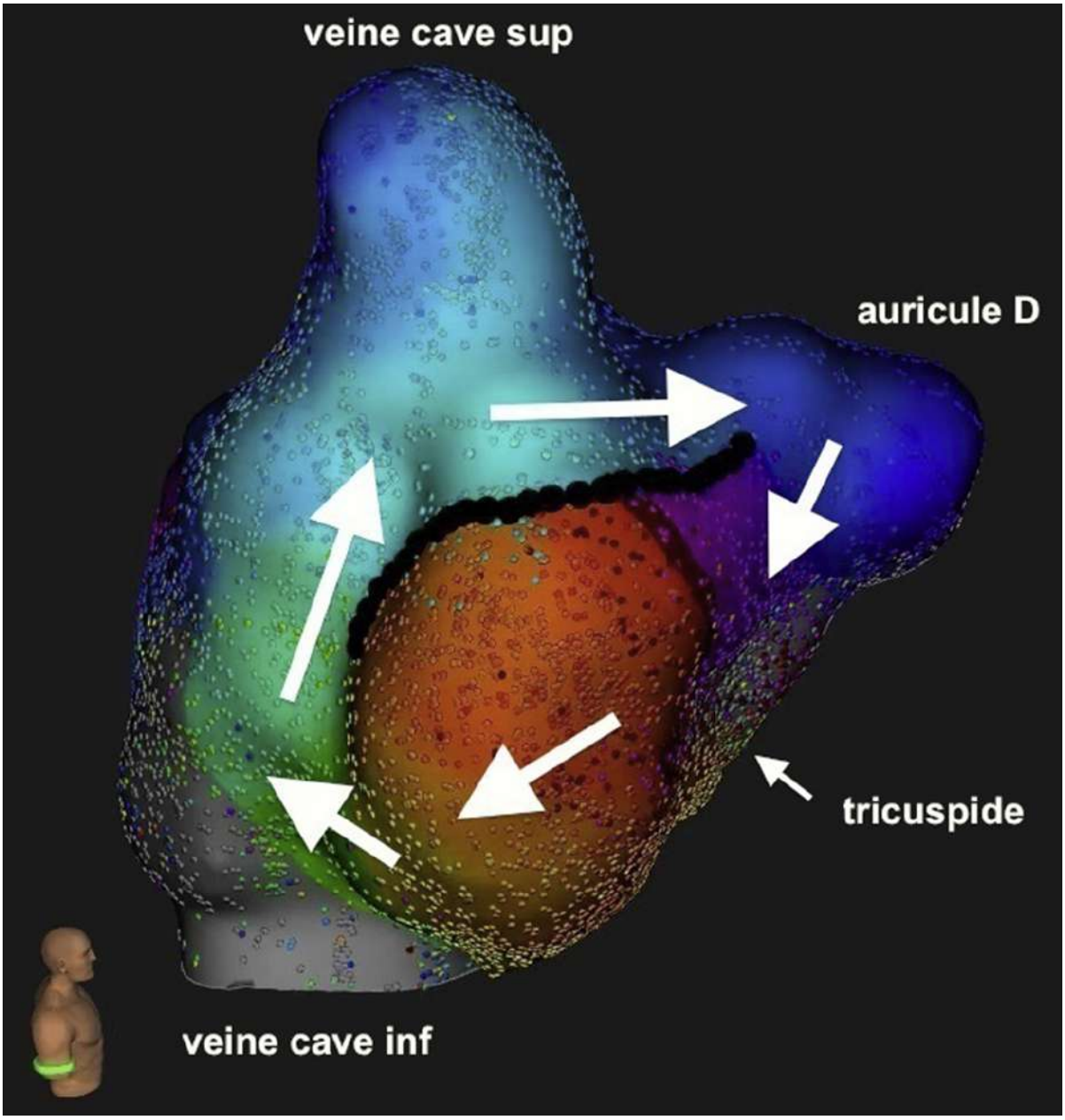


FIG. 11.36 Cartographie 3D d'une réentrée « incisionnelle » autour d'une cicatrice d'atriotomie sur une vue latérale de l'oreillette droite.
L'activation procède du brun violet en passant par le rouge, l'orange, le vert et le bleu, décrivant clairement un mouvement circulaire autour d'une zone de bloc inexcitable (représentée artificiellement ici par les points noirs) avec deux isthmes étroits de passage (entre cette zone de bloc et la veine cave inférieure en bas et l'anneau tricuspidien en haut).

Le plus souvent, le patient est en tachycardie atriale au moment de la procédure, ou la tachycardie est inductible, et l'exploration vise à reconstruire l'ensemble du circuit avec ses différents composants (isthmes et cicatrices) ou la localisation du foyer. Ensuite, l'énergie de radiofréquence est délivrée sur la structure cible la plus adéquate (isthme réduit de conduction lente dans une cicatrice ou zone plus large de passage obligé de l'activation du type toit de l'oreillette gauche ou isthme mitral pour l'oreillette gauche, ou activation focale la plus précoce). Une fois la tachycardie stoppée, des manœuvres de stimulation ou de perfusion d'isoprénaline sont effectuées pour juger si une tachycardie reste déclenchable et les ablations des isthmes sont testées pour affirmer que le bloc de conduction local est complet. Comme pour les fibrillations atriales, les procédures dans l'oreillette gauche sont effectuées chez des patients anticoagulés depuis plusieurs semaines, après vérification de l'absence de thrombus atrial (échocardiographie transœsophagienne) et suivies d'au moins 2 mois d'anticoagulation.

Tachycardies nodales

Gauthier Garret, Antoine Lepillier, Xavier Copie, Gilles Lascault, Olivier Paziaud, Olivier Piot

Présentation clinique

La tachycardie nodale ou tachycardie par réentrée intranodale est la forme la plus fréquente de tachycardie régulière supraventriculaire (qui naît par définition au-dessus du faisceau de His) [176].

Elle est principalement observée chez des adultes jeunes sans cardiopathie structurelle ou ischémique et elle est décrite dans 60 % des cas chez des femmes [177]. Le rythme ventriculaire varie souvent entre 180 et 200 bpm mais peut aller de 110 à 250 bpm [177].

Cette forme de tachycardie est en général bien tolérée. Les patients ressentent souvent des accès de palpitations, une dyspnée et une asthénie avec des nausées [177]. Des palpitations au niveau du cou peuvent être également ressenties et sont probablement secondaires à un reflux de sang pulsatile quand l'oreillette droite se contracte contre la valve tricuspide fermée [178].

La syncope est une présentation rare mais possible de tachycardie nodale. Enfin, dans certaines formes incessantes, cette tachycardie peut induire une cardiomyopathie rythmique [179].

La tachycardie nodale peut survenir de manière spontanée ou secondairement à une activité physique, la prise de thé, café ou alcool [177].

Physiologie [178]

Chez certaines personnes, la conduction des influx au travers du nœud atrioventriculaire peut se faire par une voie rapide (*fast*), qui conduit rapidement mais dont la période réfractaire est longue, ou par une voie lente (*slow*), qui conduit plus lentement mais dont la période réfractaire est courte (fig. 11.37). La distinction voie rapide/voie lente est schématique et recouvre des modifications fonctionnelles plus complexes.

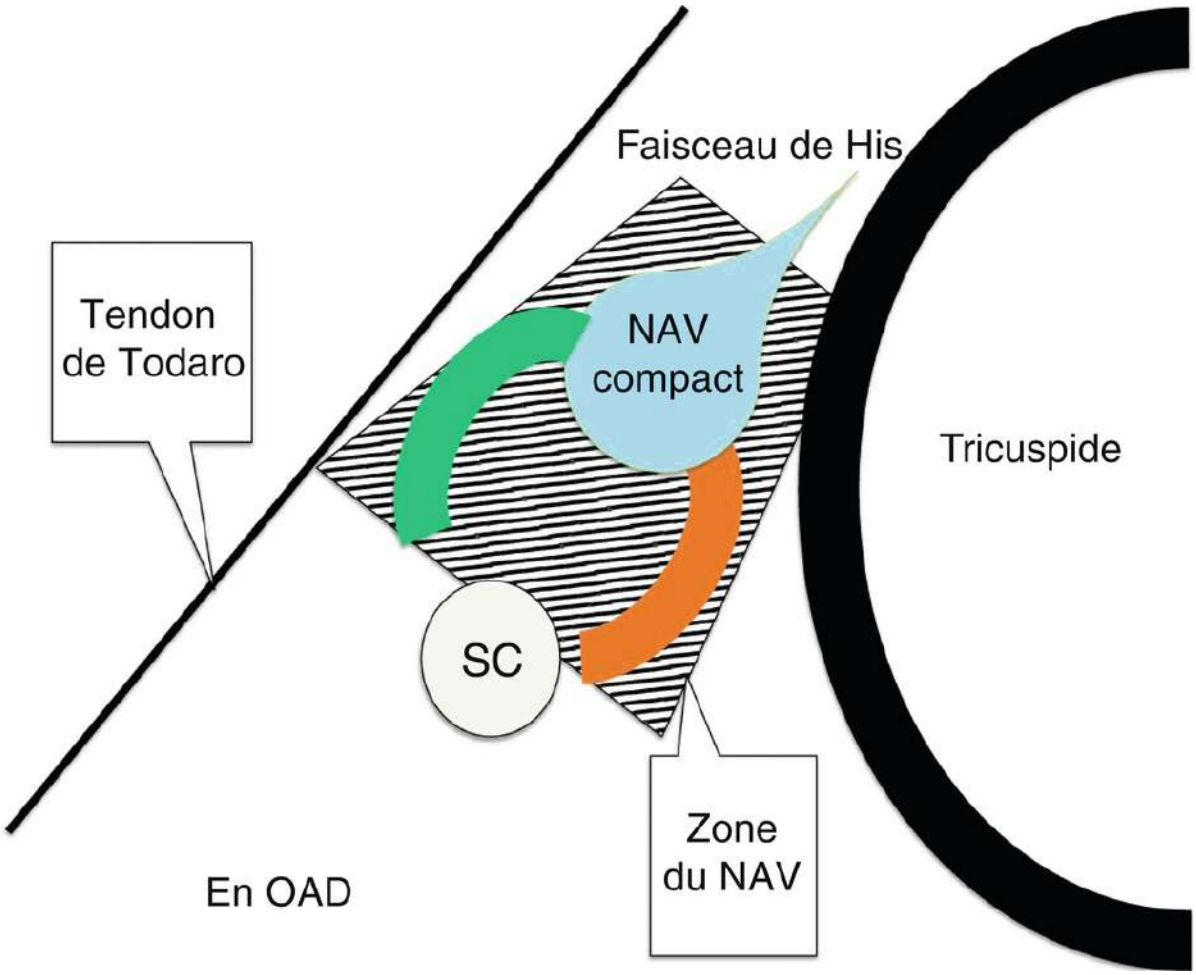


FIG. 11.37 Position des voies de conduction dans le triangle de Koch délimité en haut par le tendon de Todaro, en avant par la tricuspide et en bas par toit du sinus coronaire (SC).
La voie rapide est représentée en vert et la voie lente en orange. NAV : nœud atrioventriculaire ; OAD : oblique antérieure droite.

Cette dualité nodale, présente chez environ 10 à 30 % des personnes, peut engendrer dans certains cas un circuit de réentrée si par exemple une extrasystole atriale qui se bloque dans la voie rapide passe dans la voie lente avec un saut de conduction (PR long) (fig. 11.38) puis remonte en rétrograde par la voie rapide qui est sortie de sa période réfractaire.

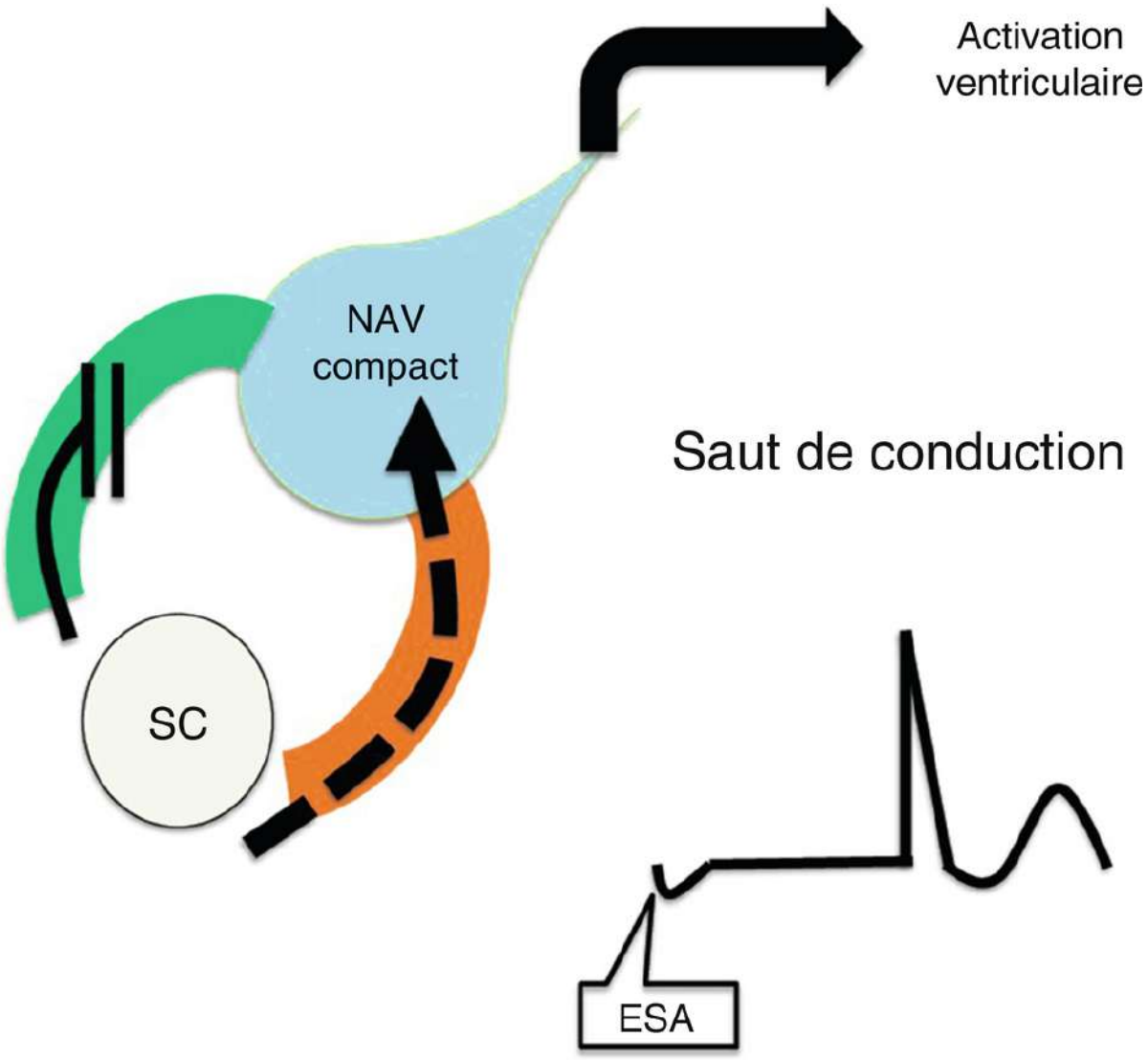


FIG. 11.38 **Saut de conduction avec une extrasystole atriale (ESA) qui se bloque dans la voie rapide et qui se propage dans la voie lente avec un allongement du PR.**
NAV : nœud atrioventriculaire ; SC : sinus coronaire.

Si l'influx est conduit en boucle par une voie, puis par l'autre et si ce phénomène se pérennise, on observe une tachycardie nodale (fig. 11.39).

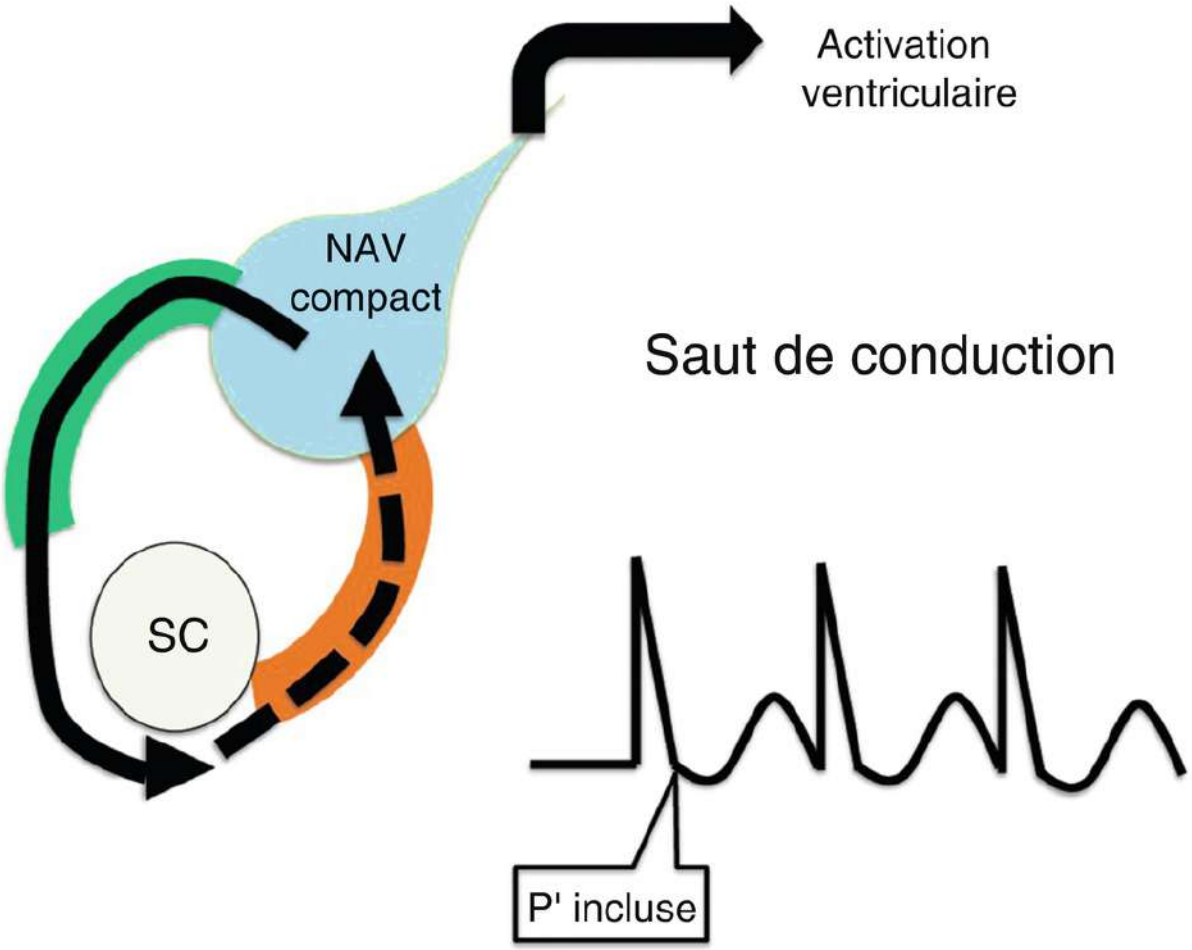


FIG. 11.39 Tachycardie nodale de type *slow/fast* avec une activation antérograde qui se fait par la voie lente et une activation rétrograde par la voie rapide.
Sur l'électrocardiogramme, l'onde P' est non visible car incluse dans le QRS. NAV : nœud atrioventriculaire ; SC : sinus coronaire.

Présentation ECG [177, 178]

La tachycardie nodale est en général une tachycardie à QRS fins (< 120 ms) sauf si une conduction aberrante survient (le plus souvent par la branche droite) ou si elle était préexistante. Le rythme cardiaque est en général compris entre 180 et 200 bpm mais peut aller de 120 à 250 bpm. Il s'agit d'une tachycardie qui conduit en 1 pour 1 sauf dans de rares cas de conduction 2 pour 1 ou lors de blocs atrioventriculaires. Une dissociation atrioventriculaire n'est pas présente de manière habituelle mais est en théorie possible parce que l'oreillette et le ventricule ne participent pas au circuit de réentrée.

En général, l'intervalle RR est régulier mais des variations peuvent survenir en rapport avec des variations dans le circuit de réentrée.

Un sous-décalage du segment ST secondaire à la tachycardie peut être aussi observé.

Dans la forme typique de tachycardie nodale (*slow-fast*), une onde P rétrograde (avec une morphologie anormale : négative en D2, D3 et AVF mais positive en V1) est constamment reliée au QRS et, dans la majorité des cas, non visible ou très proche des complexes QRS (RP'/P'R < 0,5).

Dans la forme atypique de tachycardie nodale (*fast-slow*), les ondes P rétrogrades sont clairement visibles avant les QRS avec un rapport RP'/P'R supérieur à 0,75.

Si la tachycardie est initiée par une extrasystole atriale, l'onde P' de l'extrasystole atriale a une morphologie différente de l'onde P' rétrograde.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels pour des tachycardies régulières à QRS fins comprennent d'autres tachycardies supraventriculaires comme la tachycardie atriale et la tachycardie jonctionnelle orthodromique par réentrée sur une voie accessoire (circuit de réentrée avec un influx qui descend par les voies nodales normales et qui remonte par une voie accessoire) [177]. Pour les tachycardies irrégulières à QRS fins, les diagnostics différentiels sont la fibrillation atriale, les tachycardies atriales multifocales et les flutters atriaux à conduction variable [177].

Enfin, en présence d'une tachycardie régulière à QRS larges, une tachycardie ventriculaire doit être éliminée en premier lieu [177]. Les autres diagnostics comprennent les tachycardies atriales et les flutters atriaux avec un bloc de conduction, ou la tachycardie jonctionnelle antidromique par réentrée sur une voie accessoire (circuit de réentrée avec un influx qui descend par une voie accessoire et qui remonte par les voies nodales), voire la rare tachycardie dénommée « PJRT » en anglais (*Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia*) ou tachycardie de Coumel, plus volontiers observée chez l'enfant ou le jeune adulte [178].

Classification électrophysiologique

Tachycardie nodale typique

Dans la forme *slow-fast*, le début de l'activation atriale rétrograde (mesurée sur l'électrode en position hissienne) démarre juste avant, ou pendant, ou juste après le complexe QRS, permettant d'obtenir un ratio AH/HA supérieur à 1 (fig. 11.40) [177].



FIG. 11.40 **Tachycardie nodale typique de forme *slow-fast*.**

Tachycardie nodale atypique

Forme *fast-slow*

Présente dans 5-10 % des cas de tachycardie nodales, elle se caractérise par une activation atriale rétrograde qui démarre bien après l'activation ventriculaire avec un rapport AH/HA inférieur à 1, ce qui indique que la conduction rétrograde du circuit est plus lente que l'antérograde (fig. 11.41) [177].

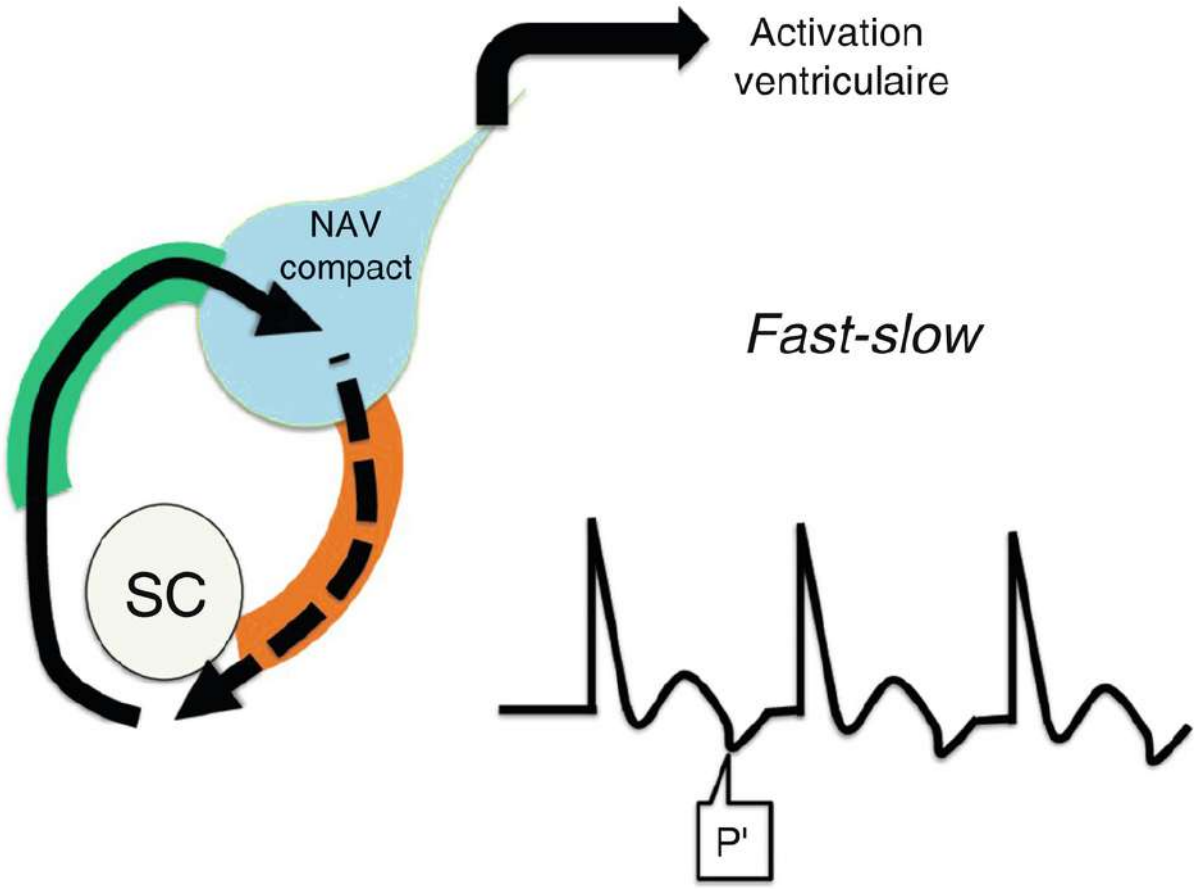


FIG. 11.41 **Forme *fast-slow* de tachycardie nodale avec une activation antérograde par la voie rapide et une activation rétrograde par la voie lente.**
Sur l'électrocardiogramme, l'onde P' se situe devant le QRS. NAV : nœud atrioventriculaire ; SC : sinus coronaire.

Forme *slow-slow*

Dans cette forme de tachycardie nodale, le rapport AH/HA est supérieur à 1 mais l'intervalle VA est supérieur à 60 ms, ce qui suggère que deux voies à conduction lente sont utilisées pour la conduction antérograde et la conduction rétrograde (fig. 11.42) [177].

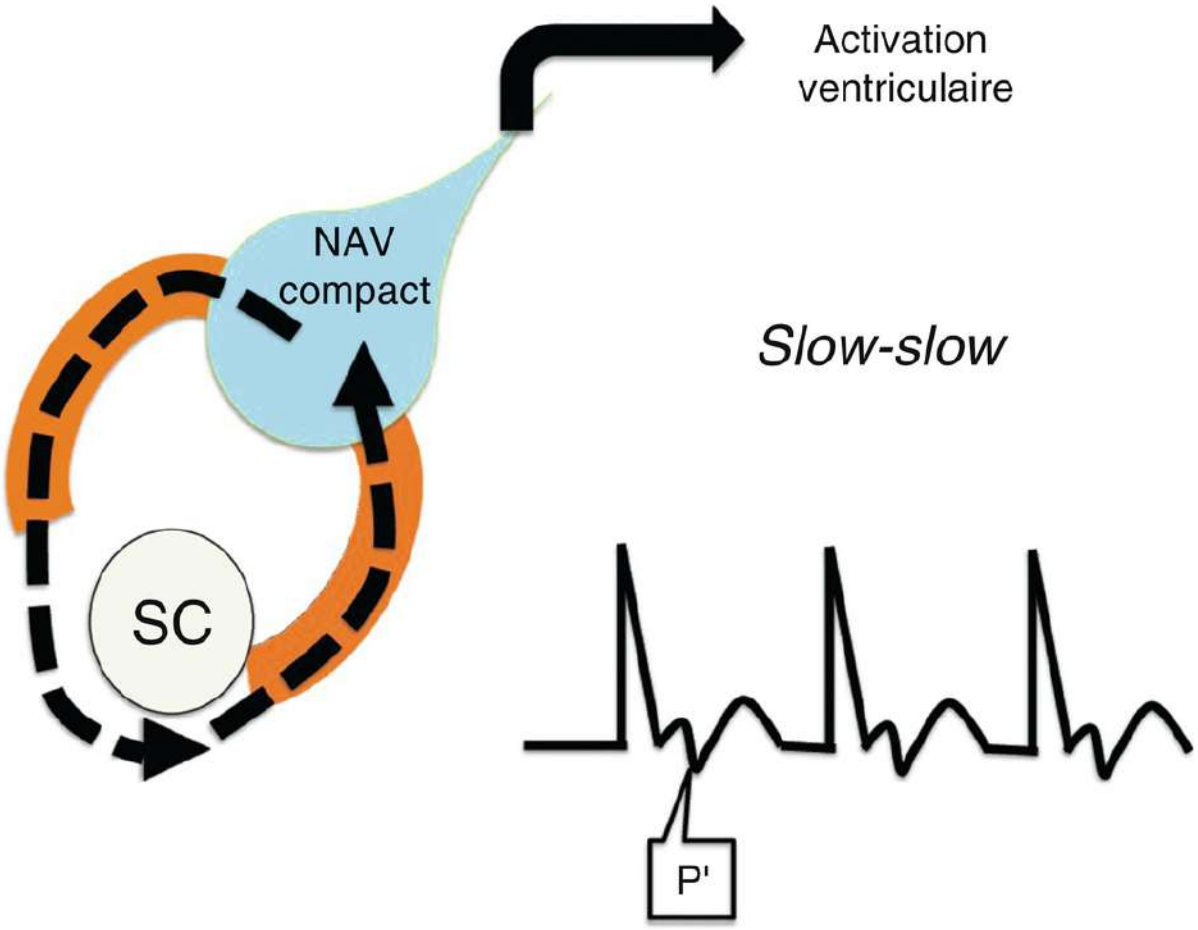


FIG. 11.42 **Forme *slow-slow* de tachycardie nodale.**
La voie antérograde est une voie lente ainsi que la voie rétrograde. Sur l'électrocardiogramme, l'onde P' se situe dans la première partie de la diastole [180]. NAV : nœud atrioventriculaire ; SC : sinus coronaire

Prise en charge

En aigu pendant la crise de tachycardie

Il est recommandé en 1re intention de réaliser des manœuvres vagales comme un massage carotidien (en l'absence de souffle carotidien) ou une manœuvre de Valsalva pour arrêter la tachycardie (grade I).

En l'absence de retour en rythme sinusal, l'adénosine en intraveineux est recommandée pour la terminaison de la tachycardie (grade I). Ce médicament a un intérêt thérapeutique et diagnostique dans les tachycardies à QRS fins car il permet d'arrêter 95 % des tachycardies nodales et de démasquer une activité atriale dans le cas de tachycardies ou flutters atriaux. Il est également possible, pour arrêter la tachycardie nodale, d'utiliser les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques comme le diltiazem ou le vérapamil en intraveineux chez les patients stables (grade IIa). Les bêtabloquants, le diltiazem ou le vérapamil en traitement oral sont moins recommandés chez les patients stables (grade IIb).

Chez les patients instables hémodynamiquement et chez qui les manœuvres vagales et l'adénosine ne permettent pas d'arrêter la tachycardie ou sont contre-indiquées, il est recommandé de réaliser une cardioversion électrique (grade I). Celle-ci est également recommandée chez les patients stables hémodynamiquement lorsque les traitements pharmacologiques ne permettent pas d'arrêter la tachycardie nodale ou sont contre-indiqués (grade I).

L'amiodarone en intraveineux peut être utilisée dans cette indication chez les patients hémodynamiquement stables quand les autres thérapies sont inefficaces ou contre-indiquées (grade IIb) [176].

Enfin, un spray nasal composé d'un inhibiteur calcique d'action rapide et de demi-vie courte (étripamil[4]) et qui permet de régulariser rapidement des accès de tachycardies nodales, pourrait faire son entrée dans de futures recommandations [181].

Traitement préventif des crises

L'ablation par cathéter de la voie lente est recommandée chez les patients atteints de tachycardie nodale. Elle est considérée comme le traitement de 1re ligne pour la prise en charge de la tachycardie nodale symptomatique (grade I). Elle est potentiellement curative et permet d'éviter la prise de médicaments au long cours. Les études ont permis de montrer un taux de succès supérieur à 95 % dans cette indication avec un risque de bloc atrioventriculaire inférieur à 1 %. La cryoablation est une alternative à la radiofréquence avec un taux d'efficacité similaire en aigu, un risque de bloc atrioventriculaire plus faible mais plus de récurrence sur le long terme.

Le traitement oral par vérapamil, diltiazem ou bêtabloquant est recommandé chez les patients avec une tachycardie nodale et qui ne sont pas candidats ou refusent une ablation par cathéter (grade I). Le flécaïnide et la propafénone peuvent être utilisés chez les patients atteints de tachycardie nodale en l'absence de cardiopathie structurelle ou ischémique non candidats à l'ablation par cathéter et pour lesquels l'utilisation des bêtabloquants, vérapamil ou diltiazem est contre-indiquée (grade IIa). Il est possible d'utiliser le sotalol chez les patients avec une tachycardie nodale et qui ne sont pas candidats ou ne souhaitent pas l'ablation par cathéter (grade IIb).

Il est également possible d'utiliser l'amiodarone et la digoxine par voie orale dans cette même indication que le sotalol (grade IIb). Cependant, ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires importants et sont généralement utilisés en 3e ligne après échec ou contre-indication des autres médicaments.

Enfin, il est également possible de donner en automédication des doses orales déjà testées de bêtabloquants, diltiazem ou vérapamil à prendre dès le début de la crise chez des patients qui présentent des crises de tachycardie nodale rares et bien tolérées (grade IIb) [176].

Principe de l'ablation par cathéter

En théorie, il est possible d'arrêter le circuit de la tachycardie nodale en ciblant la voie rapide ou la voie lente [182]. Cependant, la voie rapide est située à proximité du nœud atrioventriculaire compact et du faisceau de His, et son ciblage majore le risque de bloc atrioventriculaire complet [182]. C'est pourquoi l'approche antérieure qui cible la voie rapide a été abandonnée au profit de l'approche postérieure qui vise à ablater la voie lente [182].

La procédure d'ablation se déroule en trois étapes. Il n'est pas nécessaire que le patient soit en tachycardie pour réaliser cette ablation [183].

- La première consiste, après introduction des différents cathéters, à réaliser une exploration électrophysiologique qui permet :
  - d'éliminer une tachycardie par réentrée sur une voie accessoire ;
  - de montrer la présence d'un saut de conduction par la méthode de l'extrastimulus atrial, ce qui confirme la présence d'une voie lente ;
  - d'induire la tachycardie par extra-stimulus atrial (fig. 11.43) ou par stimulation atriale rapide ou après l'injection d'isoprénaline et de confirmer que cette tachycardie est bien une tachycardie nodale.

- La deuxième étape consiste à cibler la voie lente, en prenant les mesures permettant d'éviter le risque de bloc atrioventriculaire complet. Il est ainsi conseillé de réaliser cette ablation en rythme sinusal pour éviter le déplacement du cathéter et de bien repérer les limites du triangle de Koch, notamment avec l'aide d'un cathéter sur le faisceau de His et d'un cathéter dans le sinus coronaire (fig. 11.44 et 11.45).

L'électrode d'ablation est positionnée entre l'ostium du sinus coronaire et l'anneau tricuspide. Le positionnement fin de l'électrode est réalisé en repérant les potentiels lents décrits par Haïssaguerre (ou les potentiels de voie lente décrits par Jackman, souvent plus difficiles à identifier) (fig. 11.46).

La survenue d'un rythme jonctionnel lors des tirs d'ablation est pronostique d'une ablation réussie ; cependant, la présence d'un rythme jonctionnel rapide (> 130 bpm) doit faire arrêter le tir d'ablation à cause du risque de bloc atrioventriculaire.

- Enfin, la dernière étape consiste à confirmer le succès de la procédure. Ainsi, une voie lente toujours présente malgré l'ablation n'est pas un marqueur d'échec de l'ablation. Le critère de succès est l'absence d'inductibilité de la tachycardie en fin de procédure.

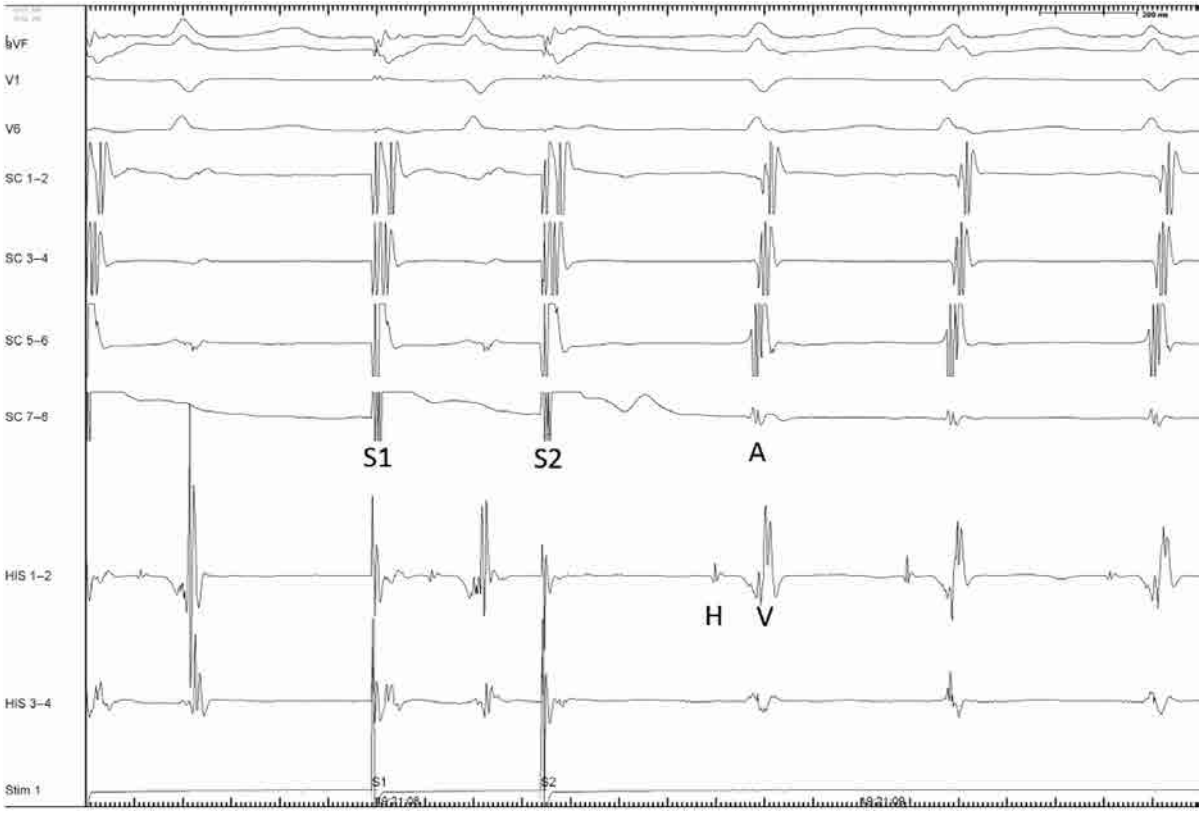


FIG. 11.43 Technique de l'extrastimulus atrial permettant de révéler un saut de conduction (allongement du AH > 50 ms pour un décrément du S1S2 de 10 ms) [178] et de déclencher la tachycardie.
Dans ce cas, l'onde P n'est pas visible sur l'électrocardiogramme de surface car fusionnée avec le QRS. En effet, sur les pistes endocavitaires, l'électrogramme atrial sur le SC (sinus coronaire) est simultané de l'électrogramme ventriculaire sur le faisceau de His.

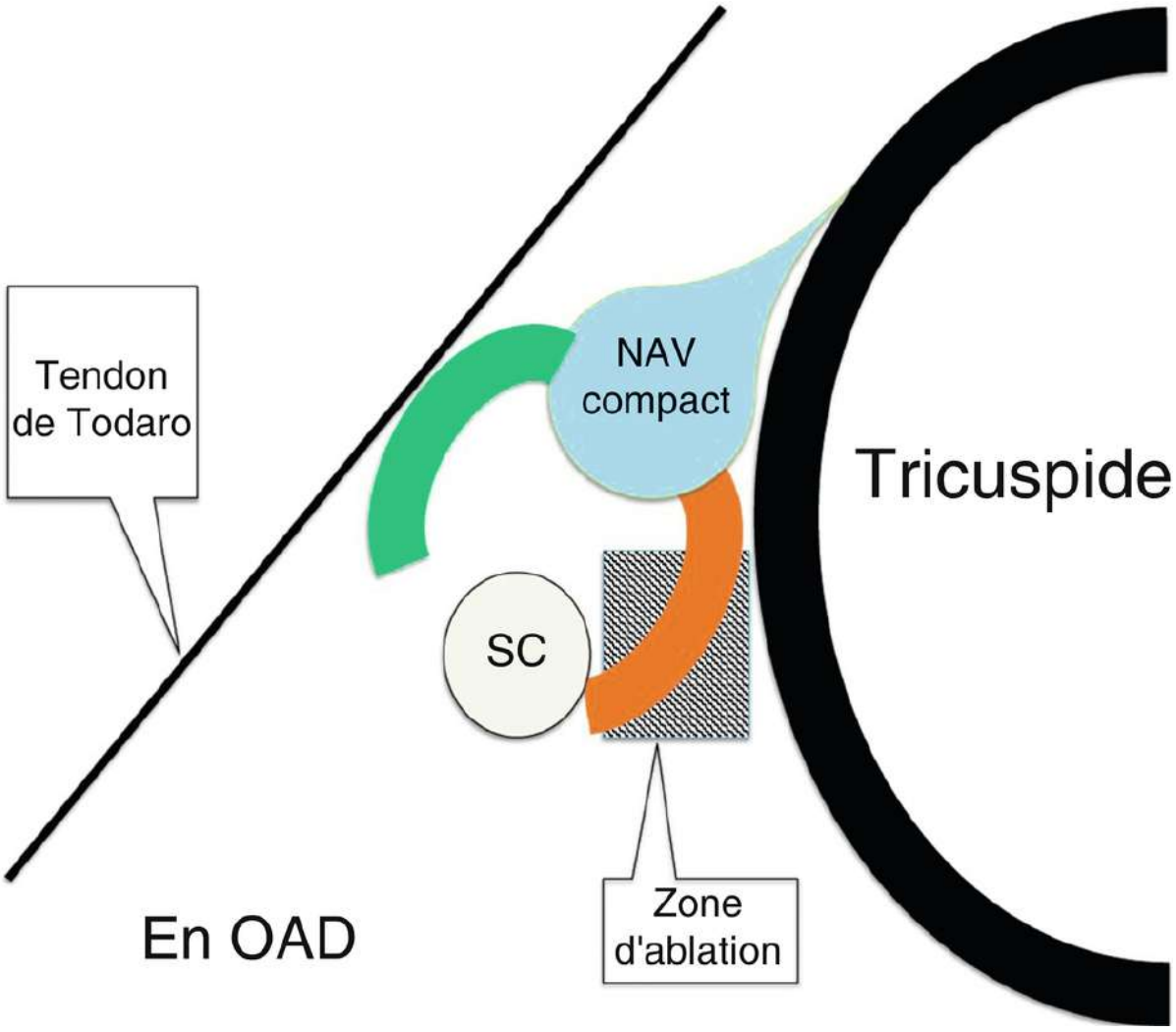


FIG. 11.44 Cible anatomique de l'ablation de la voie lente.
Le type de tachycardie nodale ne modifie pas le site de l'ablation. OAD : oblique antérieure droite ; NAV : nœud atrioventriculaire ; SC : sinus coronaire.

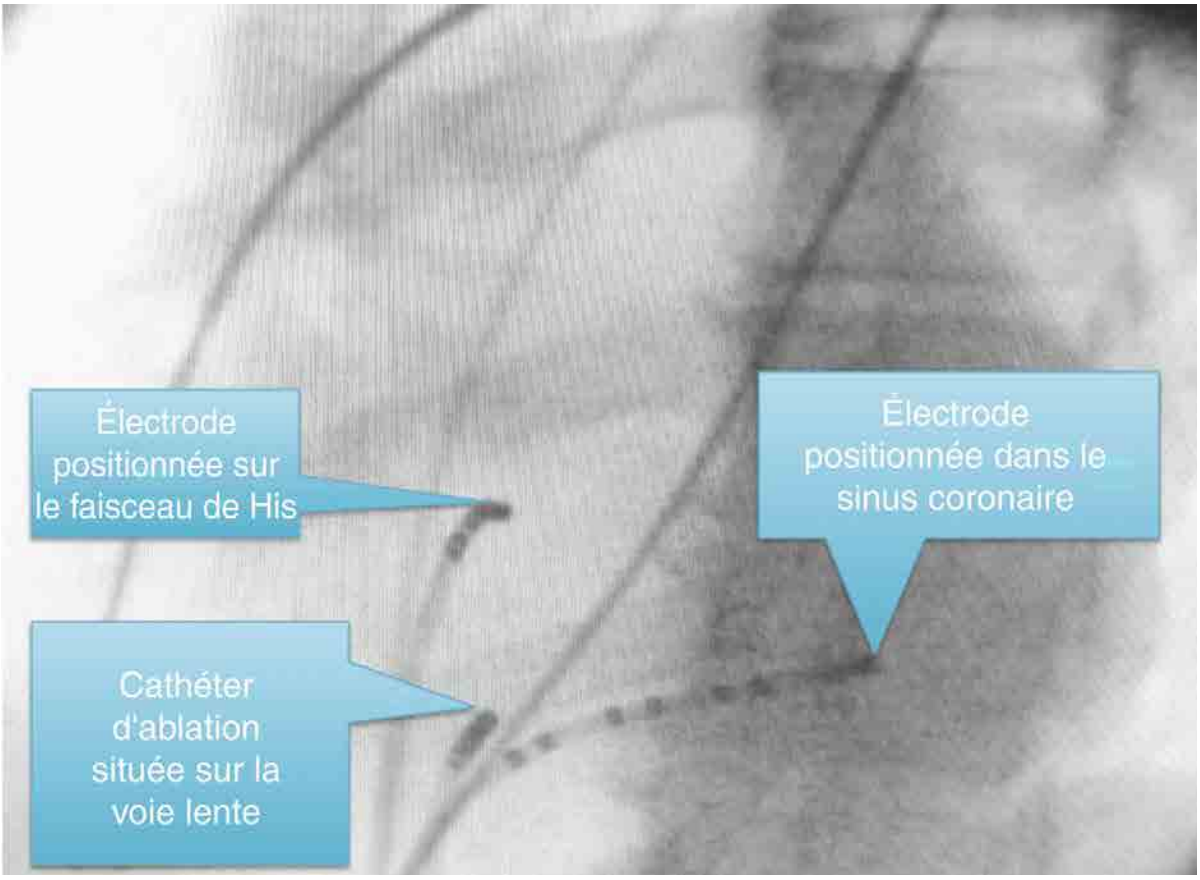


FIG. 11.45 **Position en fluoroscopie en oblique antérieure droite 30° des différents cathéters pour l'ablation de la voie lente.**

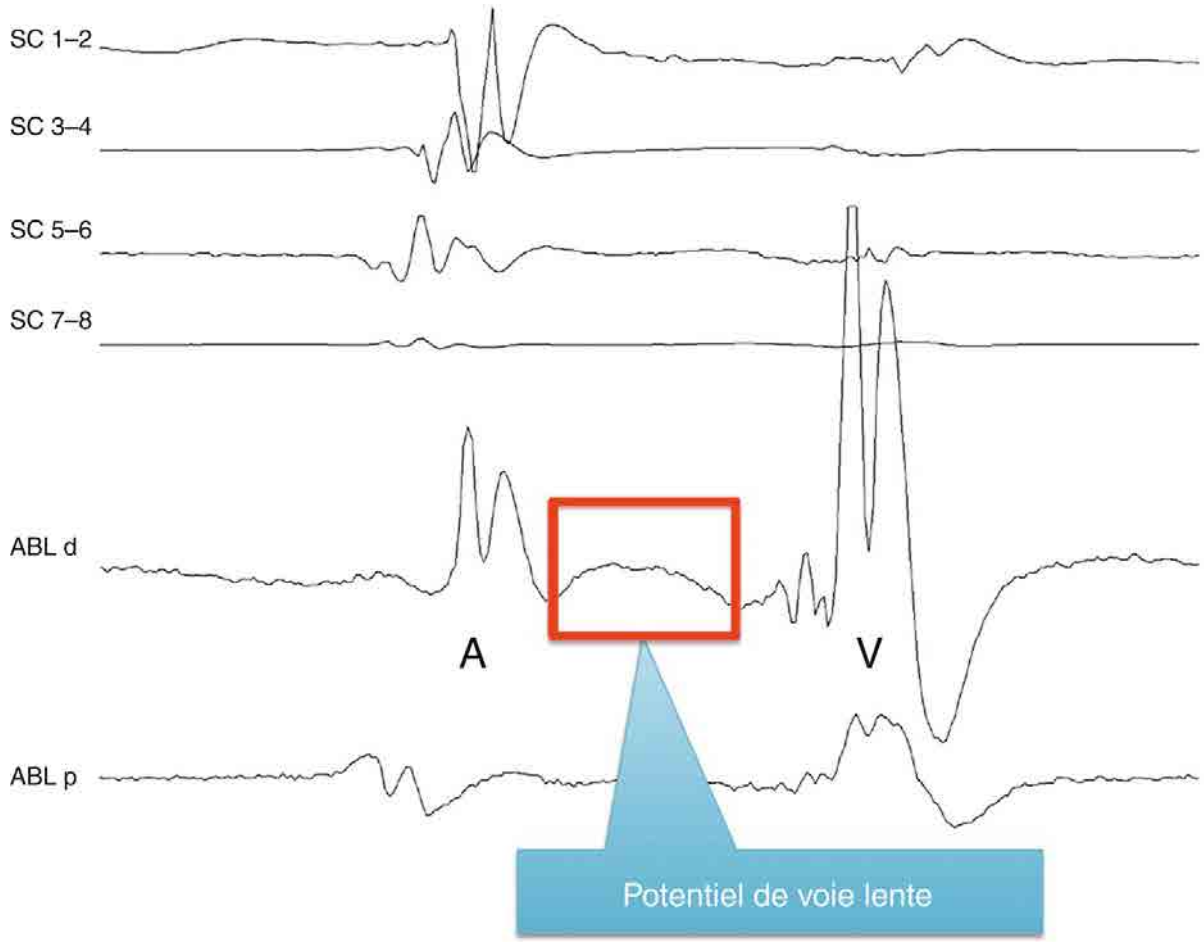


FIG. 11.46 **Cible électrophysiologique de l'ablation par cathéter de la voie lente avec ici un potentiel de voie lente « mousse » enregistré au niveau de l'électrode d'ablation.**

Ablation par radiofréquence ou cryoablation ?

Actuellement, il existe deux approches pour réaliser cette ablation par cathéter :

- l'ablation par radiofréquence qui consiste à détruire du tissu myocardique à l'aide d'un courant électrique en bout du cathéter ;
- la cryoablation qui à l'aide d'azote liquide permet de refroidir le cathéter jusqu'à -80 °C et d'ablater le tissu cible [184].

La cryoablation a pour avantage de diminuer significativement le risque de bloc atrioventriculaire. En effet, il est possible, avant de réaliser l'ablation définitive, de refroidir le tissu cible à « seulement » -30 °C sans causer de dommages irréversibles et, ainsi, de contrôler la survenue d'un bloc atrioventriculaire complet (technique du *cryomapping*) [184]. Enfin, à l'aide du froid, le cathéter adhère à la surface du tissu, ce qui limite le risque de déplacement lors de l'ablation et donc de lésions accidentelles d'autres structures [184].

La cryoablation a, en revanche, des temps de procédures significativement plus longs que l'ablation par radiofréquence et les taux de récidives sont plus importants [184]. Ainsi, le taux de succès de la procédure sans récidive lors du suivi est de 96,5 % sous radiofréquence *versus* 91 % sous cryoablation [184].

Complications de l'ablation

D'une manière générale, le taux de complications graves de la procédure est faible (1,2 % des cas). Les complications graves possibles sont une tamponnade (0,5 %), un hématome au niveau du point de ponction nécessitant une transfusion (0,3 %) ou un bloc atrioventriculaire nécessitant l'implantation d'un pacemaker (< 1 % dans des registres anciens, 0,4 % dans un registre monocentrique récent) [185]. Avec la cryoablation,

des cas de bloc atrioventriculaire ont été rapportés et le risque de bloc atrioventriculaire est très faible dans les plus grandes séries [184].

Conclusion

La tachycardie nodale est une tachycardie supraventriculaire en règle générale bénigne, caractérisée par un circuit de réentrée au niveau du nœud atrioventriculaire. Son traitement en aigu repose sur les manœuvres vagales et l'injection d'ATP qui sont aussi utiles pour le diagnostic.

La prévention des récidives passe par l'ablation par cathéter en 1re intention chez les patients symptomatiques, permettant une guérison sur le long terme sans prise de médicaments, avec un risque per-procédure inférieur à 1 % de bloc atrioventriculaire nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Chez les patients qui ne souhaitent pas être traités par ablation ou qui ne sont pas candidats à celle-ci, le traitement repose sur le vérapamil, le diltiazem ou un bêtabloquant à prendre au long cours, voire l'abstention si les crises sont très rares.

Tachycardies ventriculaires sur cardiopathie

Fabrice Extramiana, Elodie Surget, Anne Messali, Vincent Algalarrondo, Antoine Leenhardt

Une tachycardie ventriculaire est un rythme cardiaque rapide (> 100/min), d'au moins 3 battements dont l'origine est au-delà de la bifurcation du faisceau de His. Par convention, la tachycardie ventriculaire est dite soutenue lorsqu'elle dure plus de 30 secondes ou si elle nécessite une cardioversion avant les 30 secondes ; sinon, on parle de tachycardie ventriculaire non soutenue. Les QRS en tachycardie ventriculaire peuvent être identiques entre eux : on parle alors de tachycardie ventriculaire monomorphe, ou différents comme dans les tachycardies ventriculaires bidirectionnelles ou les tachycardies ventriculaires polymorphes. Les tachycardies ventriculaires sont dites pléiomorphes lorsqu'il y a plusieurs morphologies associées.

Le diagnostic de tachycardie ventriculaire passe quasi obligatoirement par l'enregistrement ECG ou endocavitaire. L'origine ventriculaire est associée à des QRS larges sauf si la tachycardie ventriculaire implique, ou naît à proximité des fibres de Purkinje. Le diagnostic différentiel ECG des tachycardies à QRS large est parfois difficile. L'affirmation du diagnostic de tachycardie ventriculaire se fait sur la démonstration que la partie haute du faisceau de His, le nœud atrioventriculaire et les oreillettes ne sont pas nécessaires à la pérennisation de la tachycardie.

La très grande majorité des tachycardies ventriculaires sont enregistrées chez des patients porteurs d'une cardiopathie. La survenue de tachycardie ventriculaire est associée à une augmentation du risque de mort subite. Ce risque de mort subite peut être immédiat lorsque la tachycardie ventriculaire est associée à un débit cardiaque insuffisant pour assurer la survie ou lorsqu'elle dégénère en fibrillation ventriculaire. En dehors de ces situations, le risque de mort subite dépend surtout de la cardiopathie sous-jacente et de son stade.

Nous discutons ici des mécanismes des tachycardies ventriculaires sur cardiopathies, de la prise en charge en urgence des tachycardies ventriculaires, du bilan étiologique de la cardiopathie sous-jacente et, enfin, de la prévention des récidives d'une part et de la mort subite d'autre part, en fonction des différentes étiologies. Ces éléments sont largement traités par les consensus et recommandations internationales [186-192].

Mécanismes des tachycardies ventriculaires

Alors qu'il est presque toujours possible d'induire une fibrillation ventriculaire (FV) sur un cœur sain (par choc sur l'onde T, courant continu ou alternatif), tous les cœurs ne sont pas « capables » de faire une tachycardie ventriculaire monomorphe. Comme pour toutes les arythmies, trois mécanismes peuvent être responsables de tachycardie ventriculaire. Il s'agit de l'automatisme anormal, des activités déclenchées et de la réentrée.

Automatisme anormal

Résultant de la dépolarisation spontanée en phase 4 en dehors du nœud sinusal et atrioventriculaire, il est favorisé par un potentiel membranaire de repos moins négatif comme cela est observé dans l'ischémie aiguë.

Activités déclenchées

Elles sont qualifiées de précoces (*Early After-Depolarization* : phase 2 ou 3 du potentiel d'action) ou de tardives (*Delayed After-Depolarization* : phase 4).

- Les EAD surviennent dans des conditions d'allongement de la durée de la repolarisation qui peuvent être congénitales, iatrogènes ou secondaires à une atteinte myocardique.
- Les DAD surviennent dans des conditions de surcharge calcique comme cela est observé en cas d'anomalie de l'homéostasie calcique, de tachycardie, de stimulation catécholergique, d'hypokaliémie, de surdosage digitalique, ou encore dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque.

Réentrée

Les tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues (TVMS) survenant sur une cardiopathie sont le plus souvent secondaires à une réentrée. Celle-ci correspond à l'auto-entretien d'un ou plusieurs circuits de propagation continue du front de dépolarisation. Pour survenir, cette réentrée nécessite la présence d'un bloc de conduction unidirectionnel (sur une des voies) et d'une zone de conduction lente (sur l'autre voie). Il faut également que la longueur d'onde de la réentrée (vitesse de conduction × période réfractaire) soit inférieure à la longueur du circuit de réentrée. Cette différence a pour corollaire la présence d'un gap excitable permettant de « manipuler » la réentrée. Le substrat de réentrée peut être totalement fonctionnel, secondaire à l'hétérogénéité spatiale et temporelle des périodes réfractaires. Cependant, le plus souvent, le circuit de réentrée est défini anatomiquement soit par le tissu de Purkinje (tachycardie ventriculaire fasciculaire, tachycardie ventriculaire de branche à branche), soit en relation avec une zone cicatricielle au sein du myocarde ventriculaire (cicatrice d'infarctus, zones de fibrose séquelles de processus inflammatoires, de chirurgie ou d'ablation, ou encore conséquences de dilatation, hypertrophie ou surcharge du myocarde ventriculaire).

Ces réentrées sur cicatrices ont une composante fonctionnelle qui peut être obtenue par une extrasystole « gâchette », elle-même résultant d'un automatisme anormal ou d'une activité déclenchée. Cette composante fonctionnelle est également modulée par la fréquence cardiaque, le système nerveux autonome, le remodelage électrophysiologique, les anomalies ioniques, les médicaments ou encore le « fond » génétique du patient.

En résumé, la cicatrice fibreuse et/ou fibroadipeuse au sein du myocarde peut constituer un substrat de réentrée mécanisme de tachycardie ventriculaire. Les tachycardies ventriculaires peuvent être considérées comme un marqueur de cette fibrose qui est la voie finale d'évolution des cardiomyopathies.

Conséquences des tachycardies ventriculaires

La survenue d'une tachycardie ventriculaire est associée à une diminution du débit cardiaque (par perte de la synchronisation atrioventriculaire, altération de la synchronisation inter et intraventriculaire, et diminution du temps de remplissage ventriculaire et de perfusion coronaire), ainsi qu'à une augmentation de la consommation myocardique en oxygène (conséquence de la tachycardie, de l'augmentation de la précharge secondaire à la diminution du débit, et de l'augmentation de la post-charge en adaptation à la chute de pression artérielle).

Les conséquences hémodynamiques de la tachycardie ventriculaire dépendent de ses caractéristiques d'une part, et de l'état cardiovasculaire sous-jacent d'autre part. Sur le plan fonctionnel, une tachycardie ventriculaire peut être asymptomatique (ce qui est très rare si la tachycardie ventriculaire est soutenue), associée à des palpitations, une dyspnée d'effort, un angor fonctionnel, une insuffisance cardiaque aiguë, un choc cardiogénique ou un équivalent d'arrêt circulatoire. Au démarrage de la tachycardie ventriculaire, il peut y avoir une lipothymie ou une syncope avant la mise en jeu des mécanismes d'adaptation de la pression artérielle.

La situation clinique peut paraître initialement faussement rassurante tant que les mécanismes de compensation sont actifs, puis évoluer ensuite très rapidement vers une défaillance multiviscérale, dont l'évolution pourra s'autonomiser même après l'arrêt de la tachycardie ventriculaire, lorsque ces mécanismes seront dépassés.

Prise en charge en urgence

Ces deux évolutions défavorables potentielles (défaillance multiviscérale et transformation en fibrillation ventriculaire) expliquent que toute tachycardie ventriculaire soutenue ou rapidement récidivante doit être considérée et prise en charge comme une urgence vitale. La survenue de plus de deux arythmies ventriculaires soutenues (s'arrêtant spontanément ou par intervention) en moins de 24 heures définit l'orage rythmique, une situation grevée d'un très mauvais pronostic.

L'objectif initial est d'arrêter la tachycardie ventriculaire. Trois méthodes peuvent être utilisées pour cela :

- le **choc électrique** : c'est la méthode la plus efficace, la plus rapide et la moins dangereuse. Il nécessite une brève anesthésie générale si le patient est conscient et donc le recours à l'anesthésiste (en dehors du SAMU ou de la réanimation). Le choc électrique peut être externe ou délivré automatiquement par un défibrillateur automatique implantable (DAI) ou, sinon, manuellement *via* son programmateur. Un choc à faible énergie peut arrêter une tachycardie ventriculaire mais le risque de transformation en fibrillation ventriculaire en cas de mauvaise synchronisation à l'onde R est plus important qu'avec un choc à énergie maximale (*cf.* théorie de la limite supérieure de vulnérabilité). Il faut privilégier les défibrillateurs externes biphasiques qui sont plus efficaces. Lorsque le patient est porteur d'un pacemaker ou un DAI, le choc externe est possible mais il faut positionner les patchs de défibrillation à distance du boîtier et perpendiculairement au trajet des sondes (en pratique en antéropostérieur). Le choc électrique peut être proposé en 1re intention et reste le recours après échec des autres méthodes ;
- la **stimulation antitachycardique** (ATP : *Antitachycardia Pacing*) : elle consiste à stimuler brièvement (quelques cycles) le ventricule (*via* une sonde de pacemaker ou de défibrillateur ou, plus rarement, après mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique temporaire) à une fréquence un peu plus rapide que celle de la tachycardie ventriculaire. Il est possible de délivrer un *burst* (fréquence stable de la salve de stimulation), une *ramp* (accélération progressive pendant la salve) ou encore des extrastimuli à couplages courts. Cela peut arrêter la tachycardie ventriculaire, l'accélérer ou la transformer en fibrillation ventriculaire. Il est donc indispensable d'avoir préparé le matériel pour une défibrillation avant de débuter un ATP. Il est prudent de commencer par les protocoles les moins « agressifs » (par exemple : 8 cycles à 80 % du cycle de la tachycardie ventriculaire) pour diminuer le risque de transformation en fibrillation ventriculaire ;
- les **antiarythmiques**. Leurs mécanismes d'action sont différents : ralentissement de la vitesse de propagation dans la zone de conduction lente d'une tachycardie ventriculaire réentrante cicatricielle par les antiarythmiques de classe I, allongement de la longueur d'onde du circuit par les antiarythmiques de classe III ou diminution de la surcharge calcique par les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques bradycardisants (classes II et IV). Mais ils ont tous en commun d'être inotropes négatifs. La lidocaïne (classe Ib : 1 mg/kg IV lent) arrête environ 50 % des tachycardies ventriculaires sur cicatrice d'infarctus. Enfin, l'amiodarone (effets de classes I et III : 5 mg/kg IVSE en 30 minutes) est probablement la plus efficace mais d'action lente.

L'utilisation répétée ou cumulée de différents antiarythmiques a un « coût » hémodynamique d'autant plus marqué que la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est initialement altérée. Il faut considérer que la situation est moins favorable lorsqu'on a utilisé un antiarythmique qui n'a pas arrêté la tachycardie ventriculaire. Enfin, les antiarythmiques de classe I peuvent augmenter le seuil de défibrillation. Les antiarythmiques de classes Ic et IV sont contre-indiqués en cas de cardiopathie avec insuffisance cardiaque. Les bêtabloquants sont efficaces pour prévenir la récidive de tachycardie ventriculaire sur cardiopathie mais n'ont que peu de chance d'arrêter une tachycardie ventriculaire par réentrée.

La prise en charge immédiate est dictée par la tolérance hémodynamique de la tachycardie ventriculaire (fig. 11.47). La mauvaise tolérance hémodynamique (présence de signes de choc) impose la réalisation d'un choc électrique externe (ou en présence d'un pacemaker ou d'un DAI d'une tentative d'arrêt par ATP) le plus rapidement possible. Si la tolérance hémodynamique est correcte, il faut s'assurer qu'elle le reste. Une évaluation en échoscopie cardiaque peut être très utile lorsqu'elle est possible. En présence d'une cardiopathie avec altération de la FEVG, les classes IV sont contre-indiquées, les bêtabloquants doivent être

utilisés avec beaucoup de prudence. En cas de tachycardie ventriculaire sur cicatrice d'infarctus ancien, il est possible d'essayer la lidocaïne mais c'est le plus souvent l'amiodarone qui est utilisée. Dans tous les cas, le choc électrique externe reste la meilleure solution s'il est possible d'induire une anesthésie générale.

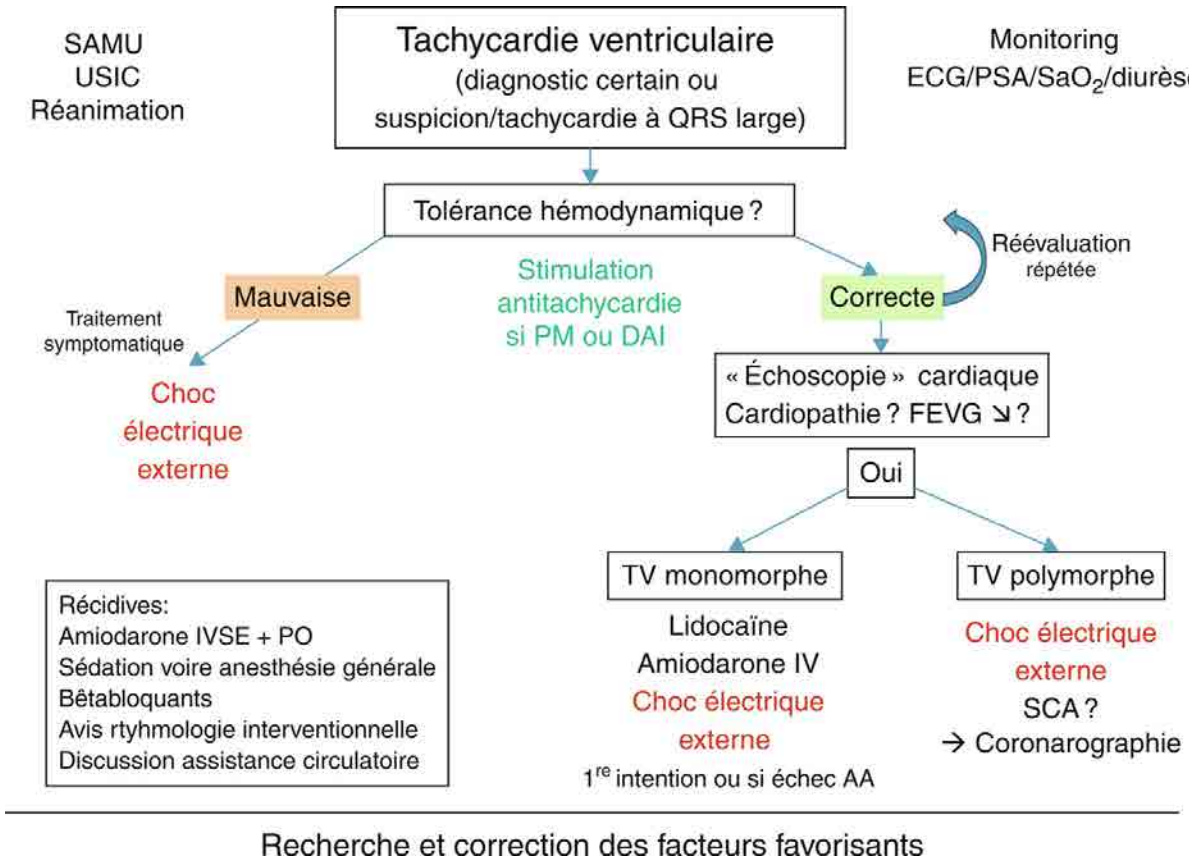


FIG. 11.47 Prise en charge en urgence d'une tachycardie ventriculaire (TV).
AA : antiarythmiques ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IV(SE) : intraveineux (à la seringue électrique) ; PM : pacemaker ; PO : *Per Os* ; PSA : pousse-seringue automatique ; SAMU : service d'aide médicale urgente ; SaO_2 : saturation artérielle en oxygène ; USIC : unité de soins intensifs de cardiologie.

Il est également indispensable de rechercher et corriger (si cela est possible) les éventuels facteurs déclenchants : ischémie aiguë, insuffisance cardiaque aiguë (stretch), anomalies ioniques (hypokaliémie/hypomagnésémie), effets proarythmiques des antiarythmiques ou de la stimulation cardiaque, hyperthyroïdie, phéochromocytome, fièvre, stress, consommation de cocaïne, etc.

Il est exceptionnel de ne pas pouvoir arrêter une tachycardie ventriculaire. Mais le risque est celui de la récidive précoce. Il est donc indispensable d'identifier une cause éventuelle, de la traiter et de corriger les facteurs favorisants. Dans l'immense majorité des cas, la stimulation adrénergique est proarythmique. Il est donc important d'essayer de diminuer l'anxiété du patient en allant si besoin jusqu'à l'anesthésie générale. D'autre part, si l'hémodynamique le permet, il faut utiliser les bêtabloquants. Certains auteurs ont proposé, dans les situations d'orage rythmique, de réaliser un blocage sympathique par injection percutanée de lidocaïne dans les ganglions stellaires. Enfin, en présence de cardiopathie, la perfusion continue d'amiodarone associée à la charge *per os* permet de diminuer le risque de récidive précoce.

Lorsque la situation n'est pas contrôlée après ces mesures, il faut envisager l'utilisation des supports hémodynamiques (type ECMO), l'ablation endocavitaire par cathéter et/ou la transplantation cardiaque en « superurgence ». Il est donc indispensable qu'en cas d'orage rythmique, le patient soit adressé ou transféré dans un centre capable de mettre en œuvre l'ensemble des stratégies invasives lourdes.

Bilan étiologique : quelle est la cardiopathie sous-jacente ?

Le bilan étiologique est indispensable. En effet, si toutes les cardiopathies peuvent être responsables de tachycardie ventriculaire, la cause de la cardiopathie influence la suite de la prise en charge.

La morphologie du QRS en tachycardie ventriculaire oriente pour déterminer son origine anatomique. Les tachycardies ventriculaires à type de retard droit viennent du ventricule gauche ; les tachycardies ventriculaires du ventricule droit ont un retard gauche. Cependant, certaines tachycardies ventriculaires septales gauches peuvent également avoir un aspect de retard gauche. Un axe supérieur correspond à une origine (ou sortie) inférieure, un axe inférieur à une sortie antérieure. Enfin, la dérivation de transition précordiale (transition R/S) renseigne sur l'origine basale ou apicale. Ces éléments peuvent cependant être pris en défaut en cas d'anomalie du QRS en rythme sinusal et/ou de traitement antiarythmique.

Les différentes étiologies des cardiopathies, causes de tachycardie ventriculaire, ainsi que certaines de leurs caractéristiques, sont rappelées dans le tableau 11.5.

Tableau 11.5

Étiologies et caractéristiques des cardiopathies responsables de tachycardie ventriculaire.

Étiologies	Caractéristiques
Cardiomyopathie ischémique – Phase aiguë d'infarctus – Spasme – Phase semi-aiguë d'infarctus – Cicatrice d'infarctus	 TV polymorphes/FV TV polymorphes/FV ESV du Purkinje initiatrices de TVP/FV TVMS – sous-endocardique – territoire IDM
Cardiomyopathies dilatées	TVNS +++ /TVMS +/TVP Substrat sous-épicardique/mid-myocardique Formes familiales Pronostic péjoratif des laminopathies
TV de branche à branche	Cardiomyopathies dilatées ++ TVMS – aspect BBD ou BBG
Cardiomyopathies Hypertrophiques/Restrictives Infiltratives (dont amylose)	TVNS/TVMS/TV polymorphes Rarement déclenchables par SVP Formes familiales
Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)	TVMS – retard gauche – effort ++ Formes familiales
Sarcoïdose	Diagnostic différentiel de DVDA
Cardiopathies congénitales opérées	TVMS – retard gauche Cicatrice de ventriculotomie ou patch
Myocardite Phase aiguë Cicatrice	 TVP/FV à l'effort +++ TVMS – sous-épicardique – latérobasale VG ++
Maladie de Chagas	Séjour en Amérique du Sud TVMS – sous-épicardique – troubles conductifs
Cardiomyopathies valvulaires	TVNS/TVMS/TVP
Non-compaction	TVNS/TVMS/TVP
Tako-tsubo	TV polymorphes/Torsades de pointes
Cardiomyopathie du post-partum	Post-partum
Maladie du greffon	Post-transplantation cardiaque
Maladies neuromusculaires	Atteintes extracardiaques/Formes familiales

BBD : bloc de branche droite ; BBG : bloc de branche gauche ; ESV : extrasystole ventriculaire ; FV : fibrillation ventriculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; SVP : stimulation ventriculaire programmée ; TVMS : tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TVP : tachycardie ventriculaire polymorphe ; VG : ventriculaire gauche.

L'imagerie est indispensable dans le bilan de tachycardie ventriculaire.

- Il faut bien entendu commencer par une échographie cardiaque transthoracique qui permet de visualiser une cardiopathie ischémique avec une cicatrice d'infarctus, hypertrophique, dilatée, restrictive, valvulaire, congénitale corrigée, ou encore une dilation du ventricule droit évoquant une dysplasie arythmogène du ventricule droit.
- La coronarographie doit être systématique en cas d'élévation de la troponine, de séquelle d'infarctus, de cardiomyopathie dilatée.
- L'imagerie doit comprendre une IRM avec recherche de rehaussement tardif au gadolinium pour rechercher et documenter la présence de zones de cicatrices fibreuses (cardiomyopathie

ischémique, cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique, séquelles de myocardites infectieuses ou inflammatoires). L'IRM permet également d'identifier une myocardite aiguë et d'objectiver la taille et la cinétique du ventricule droit dont les anomalies peuvent constituer un critère majeur du score diagnostique de DVDA.

- Dans les formes débutantes de DVDA, la scintigraphie de phase et/ou la mise en évidence de zones de bas/microvoltage en cartographie endocavitaire peuvent mettre en évidence des zones très localisées de DVDA non identifiables en échographie et en IRM.
- Enfin, l'inflammation du myocarde peut être objectivée par la tomographie par émission de positron (TEP) à condition qu'elle soit réalisée après un régime sans apport en glucides.

Lorsque l'imagerie oriente vers une cause rare de cardiopathie, le diagnostic passe par des tests spécifiques (ex : biopsie ou scintigraphie pour l'amylose, biopsie ganglionnaire pour la sarcoïdose, sérologie de trypanosomiase américaine, EMG et génétique pour les maladies neuromusculaires).

Lorsque le bilan morphologique est négatif, on parle de tachycardie ventriculaire sur cœur structurellement sain (*cf. infra* Tachycardies ventriculaires sur « cœur sain »).

En cas de syncope, la présence d'une cardiopathie est suffisante pour faire suspecter une tachycardie ventriculaire comme cause de la syncope. Cela justifie, en l'absence d'indication au DAI en prévention primaire, de réaliser une exploration électrophysiologique endocavitaire pour essayer de déclencher une tachycardie ventriculaire par stimulation ventriculaire programmée.

Prévention des récidives de tachycardie ventriculaire et de la mort subite

La survenue d'une tachycardie ventriculaire impose, après sa prise en charge initiale, de choisir une stratégie de prévention des récidives d'une part, et de stratifier le risque de mort subite pour décider de proposer un DAI ou pas, d'autre part. Les réponses à ces deux problématiques sont différentes selon le caractère aigu ou chronique du substrat arythmogène et le type de cardiopathie sous-jacente.

Cardiomyopathies ischémiques

Ischémie myocardique aiguë

C'est sans conteste la cause la plus fréquente de la mort subite rythmique. Les syndromes coronariens aigus (SCA) sont une cause d'arythmies ventriculaires soutenues mais beaucoup plus souvent sous forme de tachycardies ventriculaires polymorphes ou fibrillation ventriculaire que de tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues. Quatre-vingt-dix pour cent des tachycardies ventriculaires surviennent dans les premières 48 heures. La prise en charge des arythmies ventriculaires lors des SCA passe en premier lieu par la revascularisation coronaire urgente (même en cas de SCA sans sus-décalage du segment ST). Le risque de récidives en aigu peut être diminué par les bêtabloquants ou, en 2^{e} intention, par l'amiodarone.

Classiquement, il est considéré que la survenue d'arythmies ventriculaires au cours des premières 48 heures de l'infarctus n'est pas associée à une majoration du risque de mort subite ultérieur. Ces données reposent sur des études aujourd'hui anciennes dans lesquelles la prise en charge de l'infarctus était différente de celles proposées actuellement. Cependant, les arythmies ventriculaires survenant à la phase aiguë initiale de l'ischémie ou lors de la reperfusion ne constituent pas une indication à un DAI en prévention secondaire.

Les arythmies ventriculaires survenant au cours d'un spasme coronaire sont généralement considérées comme une cause réversible d'arythmie après prise en charge du spasme. Cependant, certaines études observationnelles récentes suggèrent un meilleur pronostic chez les patients bénéficiant d'un DAI après une mort subite sur spasme coronaire.

La survenue d'une arythmie ventriculaire au-delà des premières 48 heures en l'absence de récidive ischémique ou encore sous forme de tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues doit faire discuter le DAI en prévention secondaire, surtout si la FEVG est basse et peu susceptible de récupérer. Si la revascularisation laisse espérer une amélioration de la FEVG, l'attente sous protection d'un gilet défibrillateur (LifeVest™) peut se discuter.

Une entité particulière mérite d'être décrite ici. Il s'agit d'extrasystoles ventriculaires provenant du Purkinje et initiatrices de tachycardie ventriculaire polymorphe/fibrillation ventriculaire survenant dans les premières semaines suivant un infarctus non ou mal revascularisé. La présentation est le plus souvent celle d'un orage rythmique survenant en l'absence de récidive ischémique. Les antiarythmiques sont rarement

efficaces et la prise en charge passe par l'ablation endocavitaire des zones de Purkinje responsables des extrasystoles ventriculaires à couplage court initiatrices qui se trouvent en zone bordante de l'infarctus semi-récent.

Tachycardie ventriculaire sur cicatrice de nécrose

C'est la forme la plus fréquente et la plus étudiée, à la fois sur le plan physiopathologique et clinique, des tachycardies ventriculaires sur cardiopathie. Il s'agit le plus souvent de tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues. Lorsque la tachycardie ventriculaire survient sur une cicatrice chronique d'infarctus, sans ischémie surajoutée, la récidive est très probable. La prévention de survenue de ces tachycardies ventriculaires passe par le traitement bêtabloquant. La prévention des récidives est importante pour éviter les décompensations cardiaques et/ou les thérapies délivrées par le DAI chez les patients appareillés. Les études CAST et SWORD ont montré le risque de surmortalité associé aux antiarythmiques de classe Ic et au sotalol dans le post-infarctus. Seule l'amiodarone peut donc être utilisée pour prévenir la récidive de tachycardies ventriculaires, en addition des bêtabloquants. Les tachycardies ventriculaires sur cicatrice d'infarctus sont facilement déclenchables, le plus souvent cartographiables et ont un substrat généralement sous-endocardique bien accessible à l'ablation endocavitaire. Les taux de succès de l'ablation sont donc assez bons. L'ablation diminue le risque de nouvelle récidive de tachycardie ventriculaire chez les patients qui ont récidivé sous amiodarone. Certains auteurs ont proposé d'ablater les tachycardies ventriculaires dès le premier épisode. Cependant, dans cette situation, amiodarone et ablation semblent être aussi efficaces pour prévenir la récidive. La figure 11.48 montre l'algorithme décisionnel proposé dans les recommandations américaines de 2017 [189].

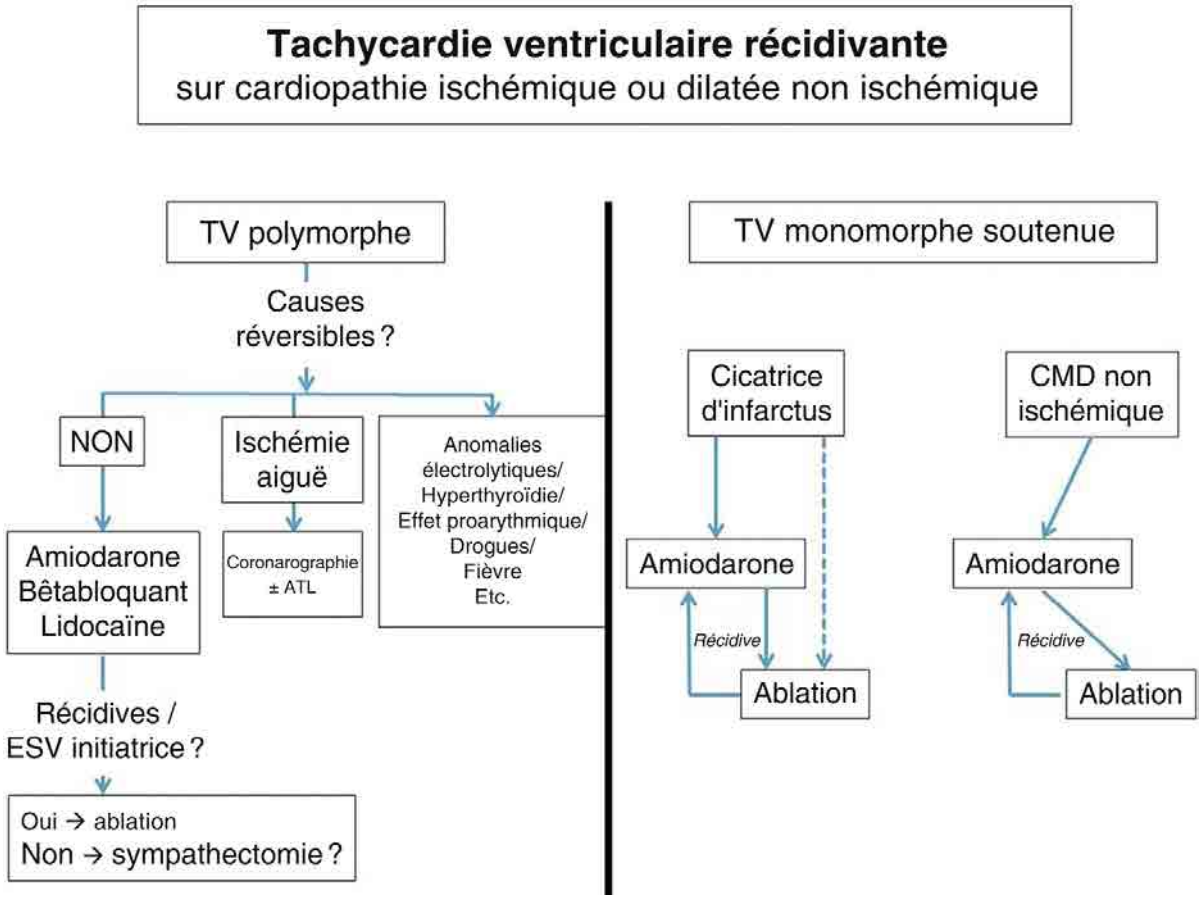


FIG. 11.48 Prise en charge des récidives de tachycardie ventriculaire (TV) sur cardiopathie ischémique et dilatée non ischémique.
ATL : angioplastie coronaire transluminale ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; ESV : extrasystole ventriculaire. D'après [189].

La survenue spontanée ou le déclenchement à la stimulation ventriculaire programmée d'une tachycardie ventriculaire sur cicatrice d'infarctus est associée à une majoration du risque de mort subite. Lorsque la FEVG est inférieure à 35 %, il y a de toute façon une indication à un DAI en prévention primaire. Le problème est moins bien résolu en cas de FEVG supérieure à 35 %. Dans cette situation, il faut proposer un DAI en cas de tachycardie ventriculaire mal tolérée sur le plan hémodynamique et/ou syncopale. Lorsque la tachycardie ventriculaire est bien tolérée, le bénéfice du DAI n'est pas démontré par des études randomisées. Il est alors possible soit de proposer un DAI, soit, et surtout si la FEVG est supérieure à 45-50 %, de ne traiter que la tachycardie ventriculaire (par amiodarone ou plutôt ablation). Ces deux stratégies sont d'autant plus difficiles à comparer que la FEVG est proche de la normale en raison d'un taux faible d'évènements attendus.

Cardiomyopathies dilatées non ischémiques

Pour des raisons pratiques, et parce que les sous-étiologies sont trop rares pour avoir un niveau suffisant d'*evidence based decision*, nous regroupons ici les cardiomyopathies dilatées « primitives » et les autres causes de cardiomyopathies dilatées non ischémiques (*cf.* tableau 11.5). DVDA, cardiomyopathies hypertrophiques, cardiopathies congénitales opérées et myocardites ont des prises en charges spécifiques qui sont détaillées ci-après.

La présence de tachycardies ventriculaires non soutenues est extrêmement fréquemment retrouvée (> 80 %) chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée. Généralement, la présence de tachycardies ventriculaires non soutenues ne nécessite pas de traitement spécifique et ne modifie pas la stratégie de prévention de la mort subite. Il faut souligner ici l'exception représentée par les cardiomyopathies dilatées par laminopathie. En cas de laminopathie, la présence de tachycardies ventriculaires non soutenues est un des facteurs de risques (avec la FEVG < 45 %, la présence d'une mutation non-sens et le sexe masculin) de survenue de mort subite. En présence d'au moins deux de ces facteurs de risque, le DAI est indiqué en prévention primaire. Cette prise en charge spécifique des laminopathies est un argument majeur pour la réalisation systématique d'un bilan génétique et familial en cas de cardiomyopathie dilatée dite primitive.

Les tachycardies ventriculaires soutenues sont beaucoup moins fréquentes. Elles sont le témoin d'une fibrose plus organisée dont la présence à l'IRM tend à être de plus en plus considérée comme un facteur de risque supplémentaire de mort subite. La survenue d'une tachycardie ventriculaire soutenue instable sur le plan hémodynamique (ou encore syncopale) constitue une indication à un DAI (ou à l'amiodarone si l'espérance de vie est < 1 an). En cas de cause réversible de cardiomyopathie (cardiomyopathie dilatée non traitée, post-partum, tako-tsubo, alcoolisme, béribéri, etc.), il est possible d'envisager la mise en place d'une LifeVest™ en attendant la récupération de la FEVG.

La survenue d'une tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue est associée à un risque très important de récidive. Chez les patients avec un DAI, les récidives peuvent être traitées par ATP. Mais, lorsque les récidives sont fréquentes, associées à des chocs endocavitaires ou en l'absence de DAI (tachycardie ventriculaire bien tolérée et FEVG peu altérée), la récidive peut être prévenue soit par amiodarone, soit par ablation endocavitaire. Contrairement aux tachycardies ventriculaires sur cicatrice d'infarctus, le substrat de la tachycardie ventriculaire est plus souvent mid-myocardique, septal ou sous-épicardique. Cela explique que les taux de succès de l'ablation soient moins bons en cas de tachycardie ventriculaire sur cardiomyopathie dilatée que sur cicatrice d'infarctus. L'amiodarone est souvent utilisée en 1re intention ou en cas d'échec de l'ablation (*cf.* fig. 11.48).

Les tachycardies ventriculaires de branche à branche (circuit de réentrée utilisant les branches droite et gauche, le faisceau de His et le septum ventriculaire) sont le plus souvent observées sur des cardiomyopathies dilatées évoluées avec des troubles conductifs majeurs. L'ablation en est le traitement de 1re intention, le plus souvent associée à une stimulation cardiaque définitive avec resynchronisation.

Enfin, en cas de CMD très dilatée et évoluée, les TV peuvent être un signe de déchéance myocardique. Leur prise en charge passe alors par la prise en charge globale de la cardiopathie (assistance circulatoire transitoire, définitive ou transplantation cardiaque).

Cardiopathies hypertrophiques

Comme dans la cardiomyopathie dilatée, les tachycardies ventriculaires non soutenues sont beaucoup plus fréquentes que les tachycardies ventriculaires soutenues en cas de cardiomyopathie hypertrophique. En revanche, la signification de la présence de tachycardie ventriculaire non soutenue est différente. En effet, la présence de tachycardie ventriculaire non soutenue (à partir de 3 complexes consécutifs à une fréquence > 120/min) constitue un des facteurs entrant dans le calcul de l'estimation du risque de mort subite à 5 ans proposé par l'ESC (http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html). Ces tachycardies ventriculaires non

soutenues doivent donc être recherchées par un enregistrement Holter ECG de 24 heures lors de l'évaluation initiale et lors du suivi des cardiomyopathies hypertrophiques. Elles ne constituent cependant pas à elles seules une indication au DAI.

La survenue d'une tachycardie ventriculaire soutenue instable sur le plan hémodynamique (ou encore syncopale) constitue, comme dans la cardiomyopathie dilatée, une indication à un DAI (ou à l'amiodarone si l'espérance de vie est < 1 an ou si le patient refuse le DAI).

En cas de récidives fréquentes, associées à des chocs endocavitaires ou en l'absence de DAI (tachycardie ventriculaire bien tolérée), la récidive peut être prévenue par amiodarone ou par ablation endocavitaire. Cette dernière est cependant souvent inefficace en raison d'un substrat difficilement accessible (septal ou mid-myocardique).

Lorsque la stimulation ventriculaire droite apicale est utilisée pour désynchroniser la contraction afin de diminuer le gradient intraventriculaire gauche, la présence de tachycardies ventriculaires soutenues, même bien tolérées, inciterait à choisir un DAI plutôt qu'un pacemaker simple.

Dysplasie arythmogène du ventricule droit

Les tachycardies ventriculaires soutenues (le plus souvent à type de retard gauche) à l'effort sont fréquentes dans la DVDA dont elles sont souvent le mode de révélation. Le traitement bêtabloquant est indispensable en cas de tachycardie ventriculaire mais est également indiqué en prévention primaire en cas de diagnostic de DVDA. La prévention des récidives de tachycardie ventriculaire sous bêtabloquant passe par les antiarythmiques (flécaïnide ou sotalol en cas de FEVG conservée, amiodarone sinon) et l'ablation. Le caractère sous-épicardique et parfois évolutif du substrat des tachycardies ventriculaires des DVDA explique les récidives de tachycardies ventriculaires identiques et de tachycardies ventriculaires différentes après l'ablation. La prise en charge au long terme peut donc faire appel à l'association de plusieurs procédures d'ablation et d'antiarythmiques.

La stratification du risque de mort subite et les indications au DAI sont encore discutées. Les tachycardies ventriculaires syncopales ou mal tolérées sur le plan hémodynamique sont une indication au DAI si elles ne sont pas contrôlées. Dans les recommandations nord-américaines, la présence d'une tachycardie ventriculaire soutenue représente une indication au DAI, de même que la dysfonction ventriculaire droite ou ventriculaire gauche (FEVG ≤ 35 %) et l'antécédent d'arrêt cardiaque réanimé.

Cardiopathies congénitales opérées

La population croissante de patients ayant eu une correction chirurgicale de cardiopathie congénitale est hétérogène en raison de la variété de cardiopathies et des différents types de corrections réalisées aux différentes époques. Ces spécificités ne peuvent pas être décrites ici et nous nous contentons de lister quelques principes généraux.

Les cicatrices chirurgicales, les patchs de fermeture ou d'élargissement, l'hypertrophie, la fibrose et l'étirement (*stretch*) dus à la dilatation constituent les substrats arythmogènes et facteurs déclenchants d'arythmies ventriculaires à type de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue mais aussi de fibrillation ventriculaire.

La survenue d'arythmies ventriculaires doit faire réévaluer la cardiopathie sur le plan anatomique (structurel et coronaire) avant la prise en charge rythmique. La discussion indispensable avec les « congénitalistes » doit permettre de déterminer s'il faut réparer la cardiopathie (par voie chirurgicale ou endovasculaire) avant de prendre en charge l'arythmie ventriculaire.

La prévention des récidives de tachycardie ventriculaire passe essentiellement par l'ablation endocavitaire dans la mesure où les antiarythmiques sont associés à un risque proarythmique important, à la fois à l'étage ventriculaire et supraventriculaire (flutter 1/1). Les procédures d'ablation peuvent être très complexes en raison de la structure anatomique, du type de réparation et des anomalies vasculaires souvent associées empêchant certains abords.

La survenue de tachycardie ventriculaire est associée à une majoration du risque de mort subite. Les tachycardies ventriculaires mal tolérées sur le plan hémodynamique représentent une indication au DAI. Les indications du DAI sont plus discutées en cas de tachycardie ventriculaire bien tolérée et/ou ablatée avec succès ; cependant, elles restent larges. La stimulation ventriculaire programmée est un élément important de stratification du risque de mort subite et doit être réalisée en cas de syncope, d'hyperexcitabilité ventriculaire, d'altération de la fonction systolique même modérée, et d'hypertrophie marquée. Le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire fait discuter l'implantation d'un DAI.

Myocardites aiguës et cicatrices de myocardites

L'inflammation aiguë du myocarde est plus souvent responsable de tachycardies ventriculaires polymorphes ou pléiomorphes récidivantes et difficiles à contrôler. À la phase aiguë, la prise en charge est au moins autant hémodynamique que rythmique et peut nécessiter l'assistance circulatoire. Les immunosuppresseurs sont indiqués dans la phase inflammatoire de la sarcoïdose. La phase de « cicatrisation » peut justifier le port d'une LifeVest™.

Les cicatrices de myocardites (le plus souvent virales, parfois sarcoïdosiques pouvant mimer une DVDA, ou dans le cadre de la maladie de Chagas en cas de séjours en Amérique du Sud) peuvent constituer un substrat (le plus souvent sous-épicardique) de réentrée, de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue. La stimulation ventriculaire programmée est utile pour stratifier le risque de mort subite avant la survenue de tachycardie ventriculaire. L'ablation par cathéter est souvent efficace si elle est réalisée sur le versant épicardique (après ponction péricardique percutanée ou *via* le réseau veineux coronaire). En cas d'altération significative de la FEVG, la prévention de la mort subite passe par l'implantation d'un DAI.

Conclusion

Les cardiopathies peuvent être associées à des zones de fibrose qui servent de substrat de circuit de réentrée potentiellement responsable de tachycardies ventriculaires.

La survenue d'une tachycardie à complexe large pose initialement le problème diagnostique de son origine (ventriculaire ou supraventriculaire), mais également la question du cadre nosologique dans laquelle elle survient. Pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme, la prise en charge initiale a pour but d'arrêter la tachycardie ventriculaire. Le choc électrique externe est la méthode la plus efficace et la plus sûre pour le faire.

La survenue d'une tachycardie ventriculaire sur une cardiopathie est indiscutablement un marqueur de risque de mort subite dont la prise en charge nécessite d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche mais également l'étiologie de la cardiopathie.

L'avenir dira si la diminution des récidives par l'ablation endocavitaire est associée à une baisse de la mortalité, validant ainsi l'hypothèse que la tachycardie ventriculaire est également un facteur de risque de mort subite.

Tachycardies ventriculaires sur « cœur sain »

Dominique Pavin, Raphaël Martins, Vincent Galand, Philippe Mabo

Les tachycardies ventriculaires sur « cœur sain » ou idiopathiques constituent un groupe hétérogène de tachycardies ventriculaires qui surviennent en l'absence d'anomalies « visibles » du cœur. Il peut s'agir de tachycardies ventriculaires monomorphes ou polymorphes, ces dernières rentrant alors souvent dans le cadre de canalopathies avérées ou probables, génétiquement déterminées (syndrome du QT long, QT court, syndrome de Brugada, tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques, torsades de pointes à couplage court). Ce texte s'attache à décrire les tachycardies ventriculaires monomorphes survenant en l'absence d'anomalies de structure du cœur. Elles représenteraient environ 10 % des tachycardies ventriculaires. Différentes classifications ont été proposées selon la chambre et le site ventriculaire d'origine, la réponse aux agents pharmacologiques, la sensibilité aux catécholamines et les caractéristiques morphologiques de la tachycardie ventriculaire. Plusieurs formes ont été décrites, mais essentiellement :

- les tachycardies ventriculaires des chambres de chasse, sensibles à l'adénosine ;
- les tachycardies ventriculaires fasciculaires gauches, sensibles au vérapamil.

Tachycardies ventriculaires idiopathiques des chambres de chasse, sensibles à l'adénosine

Elles représentent environ 90 % des tachycardies ventriculaires idiopathiques monomorphes et ont un aspect de retard gauche et axe inférieur qui témoignent de leur origine au niveau de la base du cœur et de la chambre de chasse ventriculaire droite surtout mais aussi gauche.

Caractéristiques ECG

Elles se présentent sous deux formes :

- une forme non soutenue et répétitive (dite de Gallavardin), la plus fréquente et généralement associée à une extrasystolie de même morphologie ;
- une forme soutenue, paroxystique, souvent induite par l'effort ou le stress émotionnel.

L'aspect ECG est important à considérer tant pour le diagnostic positif que pour informer sur la localisation qui peut conditionner le résultat d'un traitement par ablation. Les sites d'origine les plus habituels étant les chambres de chasse (et surtout ventriculaire droite), l'aspect ECG est marqué par des complexes QRS avec un aspect de retard gauche en dérivation V1, positifs dans les dérivations inférieures et négatifs en aVR et aVL. D'autres sites que les chambres de chasse peuvent être en cause comme le tronc de l'artère pulmonaire, le culot aortique, la continuité mitroaortique, l'épicarde (sommet du ventricule gauche dans l'angle latéral formé par la division du tronc commun en artères interventriculaire antérieure et circonflexe). Un certain nombre de caractéristiques ECG ont été décrites pour différencier ces sites [193, 194]. Une transition R/S dans les précordiales avant V3 est en faveur d'une origine gauche alors qu'une transition tardive (après V3) indique une origine droite. Une transition en V3 peut être en rapport avec la chambre de chasse ventriculaire ou même ventriculaire gauche (cusp coronaire droite).

Les formes non soutenues répétitives ont une séquence particulière qui peut aider à les différencier des tachycardies ventriculaires non soutenues des cardiopathies (fig. 11.49) :

- l'intervalle de couplage de la première extrasystole ventriculaire est relativement long (environ 60 % de l'intervalle RR précédent) ;
- l'intervalle RV1 est le plus long et V1-V2 le plus court puis il apparaît une augmentation des cycles successifs et l'arrêt de la salve sur un cycle plus long que les précédents.

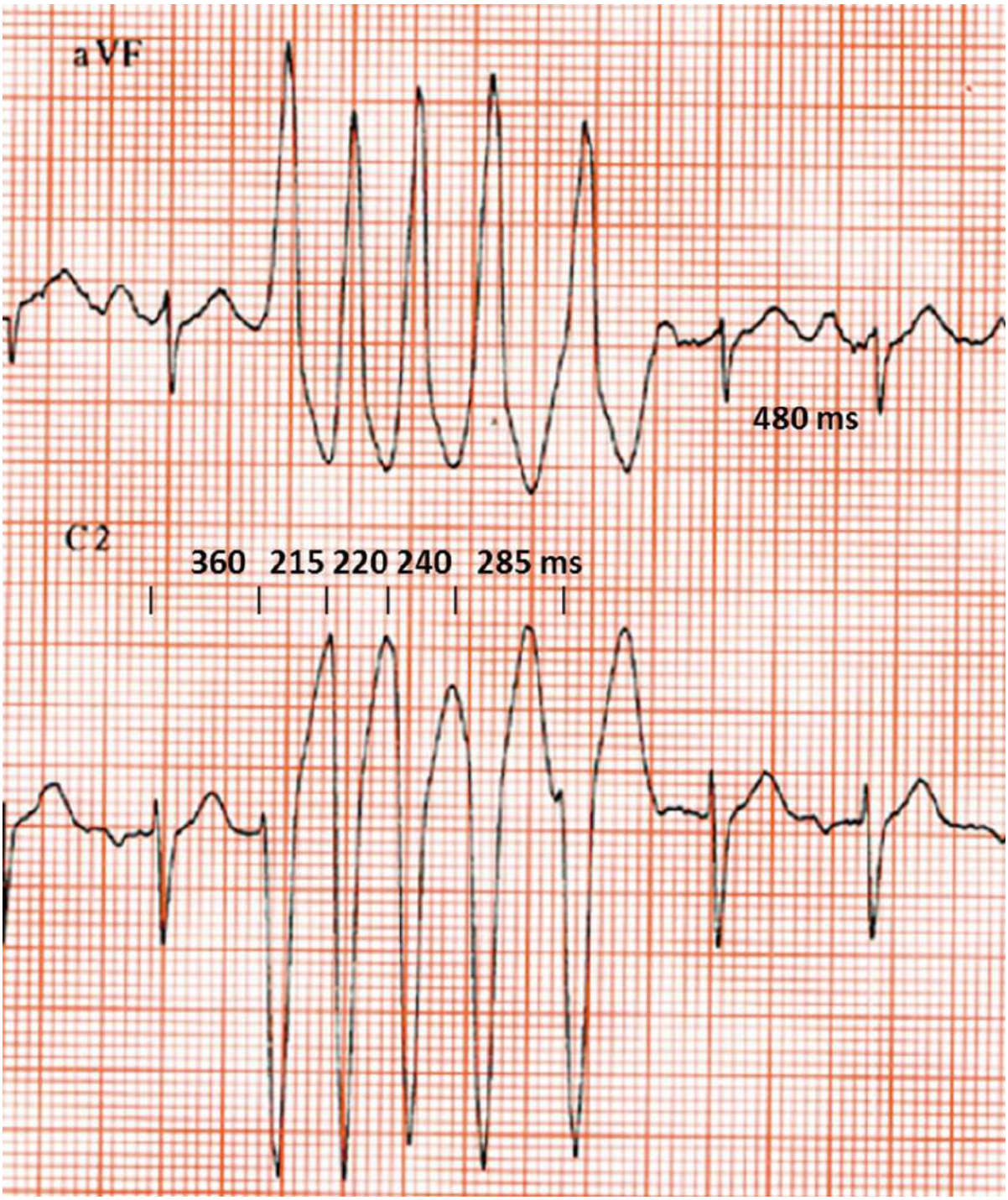


FIG. 11.49 Salve caractéristique de tachycardie ventriculaire non soutenue de la chambre de chasse.
Survenue lors d'une tachycardie sinusale (cycle de 480 ms, soit environ 125 bpm), avec couplage assez long de la première extrasystole ventriculaire, puis deux intervalles VV courts (215 et 220 ms) suivis d'un allongement des intervalles suivants, le dernier étant le plus long (285 ms).

Mécanismes

Il s'agit de tachycardies ventriculaires focales. Les tachycardies ventriculaires sont initiées par l'accélération de la fréquence cardiaque, qu'elle soit obtenue par stimulation programmée (extrastimuli), stimulation ventriculaire rapide ou catécholamines (isoprénaline). Elles peuvent être terminées par les bloqueurs des

canaux calciques, les manœuvres vagales, les bêtabloquants et surtout l'adénosine. Les tachycardies ventriculaires sont en rapport avec des activités déclenchées à type de post-dépolarisations tardives conditionnées par un mécanisme AMPc-dépendant induisant une surcharge calcique intracellulaire et expliquant les effets pharmacodynamiques ci-dessus. Lors de l'exploration électrophysiologique, la tachycardie ventriculaire peut être déclenchée et terminée avec la stimulation programmée (salves ou extrastimuli) et facilitée par l'isoprénaline mais il n'y a pas d'entraînement possible (recyclage avec fusion).

Caractéristiques cliniques

Les tachycardies ventriculaires peuvent survenir à tout âge mais sont typiquement rencontrées entre 20 et 50 ans, un peu plus fréquemment chez les femmes. Les symptômes consistent généralement en des palpitations, parfois dyspnée, douleurs thoraciques, lipothymies et rarement syncopes. Elles évoluent généralement sur un mode chronique mais les rémissions spontanées sont fréquentes chez l'enfant (jusqu'à près de trois quarts des cas).

Pronostic

Généralement, le pronostic de ces tachycardies ventriculaires est bon, sous réserve de trois éléments :

- qu'elles soient réellement idiopathiques et le diagnostic différentiel est important à considérer ;
- que le développement d'une cardiomyopathie induite soit évité ;
- que les rares formes malignes soient éliminées.

Diagnostic différentiel

Par définition, une anomalie de structure du cœur doit être éliminée, surtout la dysplasie arythmogène du ventriculaire droit (DAVD), dans laquelle les extrasystoles ventriculaires/tachycardies ventriculaires sont également à type de retard gauche et peuvent être favorisées par les catécholamines. Le polymorphisme des extrasystoles ventriculaires/tachycardies ventriculaires et la largeur des QRS ectopiques (surtout si > 180 ms) doivent orienter vers la DAVD. En plus des antécédents familiaux, de l'histoire clinique, de l'ECG, les patients doivent avoir une échocardiographie doppler et un test d'effort. L'angio-IRM est discutée lorsque l'échographie ne permet pas de conclure ou qu'il persiste un doute sur une cardiopathie.

Chez l'athlète, il faut aussi penser à éliminer des tachycardies ventriculaires « cicatricielles » de la chambre de chasse ventriculaire droite, de mécanisme réentrant, en rapport avec une zone cicatricielle épicardique isolée, qui pourrait témoigner du seul remodelage induit par l'activité physique sportive de haut niveau [194]. Aucune anomalie n'est retrouvée avec l'imagerie (échographie ou IRM) et seule l'exploration électrophysiologique et électro-anatomique permet de les identifier. Il faut les suspecter chez le sportif de haut niveau, ayant des symptômes à l'effort, avec souvent des tachycardies ventriculaires de deux morphologies. Elles sont rapides, syncopales, comportent potentiellement un risque de mort subite et sont accessibles à un traitement par ablation.

Cardiomyopathie induite

Ce risque concerne une fraction minoritaire des patients ayant des tachycardies ventriculaires non soutenues en salves répétitives et associées à une extrasystolie ventriculaire. Il est plus important en présence de certains facteurs, essentiellement :

- une charge importante en battements ectopiques : généralement > 20 % mais le risque existe pour des charges minimales d'environ 10 % [195] ;
- une largeur importante des complexes QRS ectopiques (> 150 ms) ;
- l'absence de symptômes ou l'ancienneté des symptômes.

Rares formes malignes de tachycardies ventriculaires de la chambre de chasse [196]

Des arythmies ventriculaires malignes (tachycardie ventriculaire polymorphe ou fibrillation ventriculaire) peuvent s'associer rarement à des tachycardies ventriculaires monomorphes ou des extrasystoles ventriculaires idiopathiques. Il est théoriquement important de les reconnaître car elles peuvent conduire à une mort subite. En pratique, il est difficile de distinguer ces formes malignes. Lorsqu'il existe des extrasystoles ventriculaires associées, leur couplage court doit être considéré comme un marqueur péjoratif. Même s'il n'existe pas de valeur seuil clairement définie, des couplages inférieurs à 400 ms (pour des

fréquences de repos physiologiques) peuvent alerter. La survenue de syncope et la fréquence élevée de la tachycardie (> 220-250 bpm) sont également de mauvais pronostic.

Traitement

En cas de tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement de la crise peut être obtenu avec les manœuvres vagales, les bêtabloquants, le vérapamil ou l'adénosine.

La stratégie de traitement de fond dépend essentiellement des symptômes et du risque de développer une cardiomyopathie induite pour les formes répétitives non soutenues associées à des extrasystoles importantes. Les patients asymptomatiques avec moins de 10 % de charge en extrasystoles ventriculaires/tachycardies ventriculaires non soutenues et aucun critère de malignité ne nécessitent généralement pas de traitement. Les patients symptomatiques et ceux qui ont des tachycardies ventriculaires non soutenues avec une charge en arythmie ventriculaire supérieure à 10 % peuvent recevoir un traitement. Habituellement, le traitement de 1re intention repose sur les bêtabloquants du fait de leur bonne tolérance même si leur efficacité reste limitée. D'autres antiarythmiques peuvent être efficaces comme le vérapamil, les antiarythmiques de classe Ic ou III [197]. Le pronostic étant généralement bon, il faut proposer des traitements simples et sans inconvénient en choisissant la dose minimale efficace pour éviter les effets secondaires.

Le traitement par ablation est indiqué pour les patients chez qui le traitement médicamenteux est inefficace ou mal toléré (ou non voulu) et chez les patients ayant une cardiomyopathie. Dans les équipes entraînées, les résultats sont bons avec plus de 80 % de succès [197]. La cause la plus fréquente d'échec est l'impossibilité d'induire la tachycardie ventriculaire ou les extrasystoles ventriculaires, empêchant la réalisation d'une cartographie d'activation. Du fait de la sensibilité aux catécholamines, il est recommandé de ne pas pratiquer de sédation et d'induire les tachycardies ventriculaires par isoprénaline ou par stimulation ventriculaire. L'ablation est difficile à certains sites et en particulier le sommet du ventricule gauche (*LV summit* des auteurs anglo-saxons), zone épicardique antérobasale ventriculaire gauche située dans la bifurcation entre l'artère interventriculaire antérieure et l'artère circonflexe. La partie supérieure (au-dessus et en dedans de la partie distale de la grande veine cardiaque) ne peut être ablatée, y compris par voie épicardique, du fait de la présence de graisse épicardique abondante à ce niveau et de la proximité des vaisseaux coronaires. Les complications restent peu fréquentes, représentées par les complications vasculaires et les tamponnades essentiellement, plus rarement la possibilité de bloc atrioventriculaire, de plaie coronaire (pour les ablations dans les cusps aortiques) ou accidents thromboemboliques.

La technique d'ablation repose essentiellement sur la cartographie d'activation des tachycardies ventriculaires/extrasystoles ventriculaires pour retrouver la zone de primo-dépolarisation la plus précoce (fig. 11.50). Une cartographie minutieuse des structures de la base du cœur et une bonne connaissance anatomique sont nécessaires. Les systèmes de reconstruction 3D sont très utiles dans ce contexte. Les électrogrammes au site de primo-dépolarisation précèdent le complexe QRS d'au moins 10 à 45 ms et sont généralement bien définis et non fragmentés. Néanmoins, il existe souvent une zone assez large avec une précession identique, tenant au caractère sain du tissu, qui rend difficile la localisation précise de la primo-dépolarisation. L'enregistrement unipolaire au site d'ablation montre un aspect QS, mais la déflexion initiale négative peut aussi être enregistrée à distance (près de 1 cm) de la zone d'origine. La topostimulation est utilisée surtout lorsque la cartographie d'activation est difficile du fait de l'absence d'arythmies ventriculaires. Elle consiste à stimuler en plusieurs sites et comparer la morphologie des complexes QRS stimulés à celle des QRS ectopiques, le site d'intérêt étant marqué par une parfaite similitude (> 11/12 complexes QRS). Idéalement, il faut privilégier la stimulation unipolaire et stimuler à la même fréquence que la tachycardie à une valeur au plus deux fois supérieure au seuil de stimulation. La résolution de la topostimulation est parfois limitée car l'aspect peut être identique sur une large zone. Enfin, tenant aux relations anatomiques complexes des structures de la base du cœur, la topostimulation peut être mauvaise à un site où l'ablation est efficace, car proche de la zone d'origine alors même que l'activation à partir du site de stimulation est différente de celle issue du foyer de tachycardies ventriculaires. C'est souvent le cas notamment pour les arythmies ventriculaires des cusps aortiques.

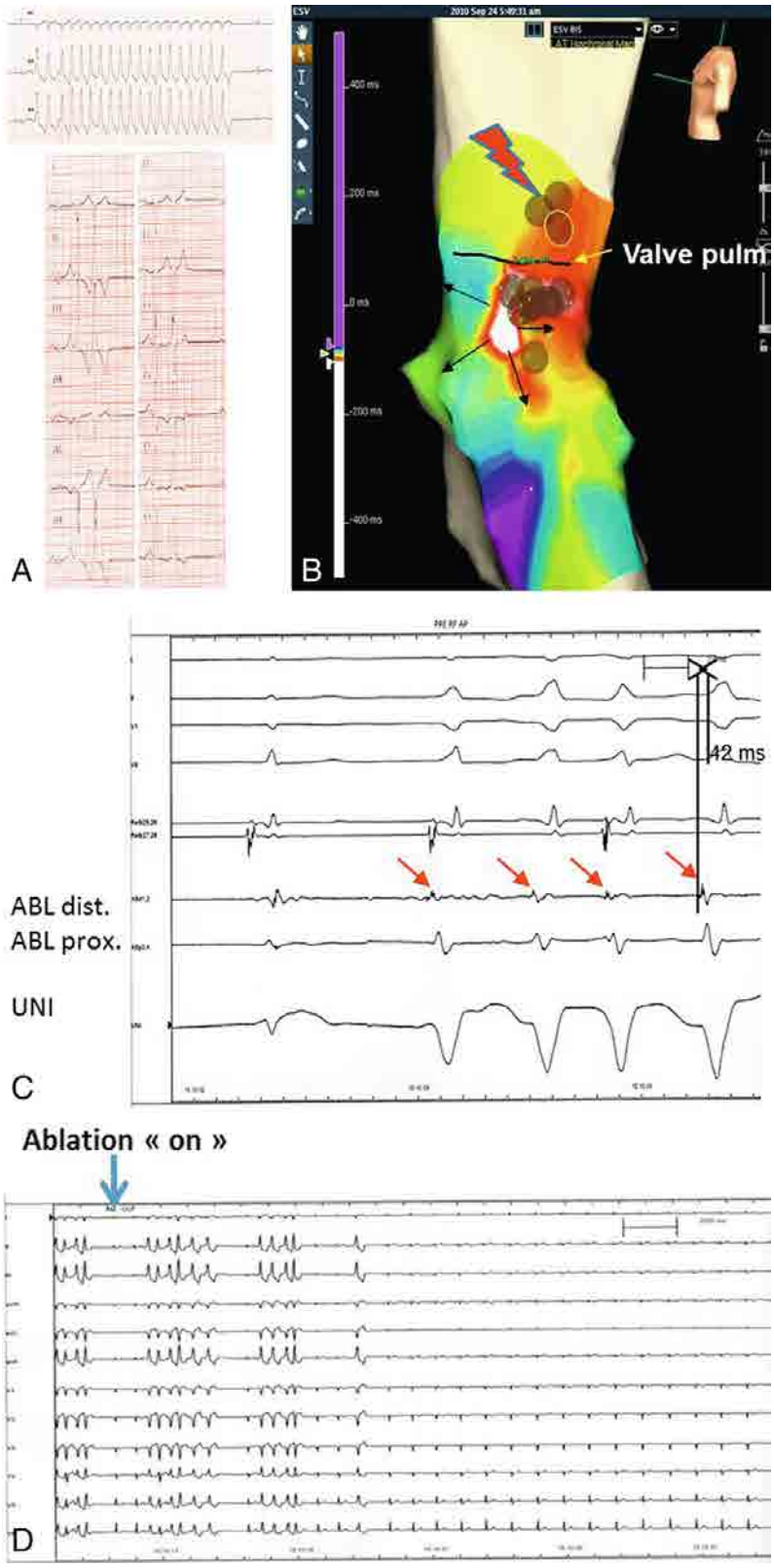


FIG. 11.50 Ablation de tachycardie ventriculaire non soutenue de la chambre de chasse.
A. Femme de 43 ans avec palpitations itératives en rapport avec des extrasystoles ventriculaires et des tachycardies ventriculaires non soutenues en salves avec une morphologie de retard gauche – axe inférieur. La transition RS dans les précordiales est en V3 mais l'onde R est minime ou absente en V1, évoquant une origine au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit. Le complexe QRS ectopique

est négatif (QS) en D1, plus ample en D3 qu'en D2, évoquant une origine au niveau de l'artère pulmonaire. B. La cartographie d'activation électro-anatomique (vue latérale gauche) montre que la zone de primo-dépolarisation ventriculaire droite (couleur blanche) est située sous l'anneau pulmonaire dans sa portion latérale. L'ablation à ce niveau (points marrons) était inefficace. C. La cartographie dans l'artère pulmonaire avec le cathéter d'ablation environ 1 cm au-dessus de l'anneau révèle un potentiel présystolique (flèches rouges) très peu volté (0,2 mV) précédant le complexe QRS de 42 ms. Le potentiel unipolaire est QS. D. L'ablation à ce niveau (éclair rouge sur la cartographie électro-anatomique) entraîne la disparition immédiate des extrasystoles ventriculaires.

Tachycardies ventriculaires fasciculaires sensibles au vérapamil

Il s'agit de tachycardies ventriculaires prenant leur origine dans le système de Purkinje au niveau de l'endocarde du septum ventriculaire gauche. Elles constituent 10 à 15 % des tachycardies ventriculaires idiopathiques ventriculaires gauches. Le type le plus habituel est une réentrée impliquant le système de Purkinje au niveau de l'hémibranche (ou faisceau) postérieure gauche, définie par Zipes en 1979 avec la triade diagnostique :

- induction par stimulation atriale ;
- aspect ECG de bloc de branche droite et déviation axiale gauche ;
- absence de cardiopathie.

En 1981, Belhassen rapporta la quatrième caractéristique avec la sensibilité au vérapamil.

Caractéristiques cliniques et ECG

Ces tachycardies sont plus fréquentes chez les Asiatiques, surviennent généralement chez des adultes jeunes (15 à 40 ans) avec une prédominance masculine (60 à 80 %). Elles évoluent en règle sous une forme paroxystique et sont souvent déclenchées par l'effort. Elles sont considérées comme bénignes, avec cependant de rares cas de forme persistante pouvant conduire à une cardiomyopathie. Les symptômes sont non spécifiques, souvent représentés par de simples palpitations.

Sur le plan ECG, les complexes QRS sont peu élargis avec une durée des complexes QRS généralement inférieure à 120-140 ms. Trois types sont décrits, selon la localisation du circuit de réentrée, avec un aspect ECG différent :

- aspect de bloc de branche droite et déviation axiale gauche et supérieure, constituant le type habituel (> 90 %), en rapport avec une origine proche de l'hémibranche postérieure gauche (tachycardie ventriculaire fasciculaire gauche postérieure) (fig. 11.51) ;
- aspect de bloc de branche droite et déviation axiale droite, moins fréquent (≈ 10 %) en rapport avec une origine proche de l'hémibranche antérieure gauche (tachycardie ventriculaire fasciculaire gauche antérieure) ;
- complexes QRS plutôt fins (< 120 ms) et axe normal avec souvent aspect de bloc de branche droite, rares (environ 1 %), correspondant à une origine au niveau du septum basal (tachycardie ventriculaire fasciculaire septale haute).

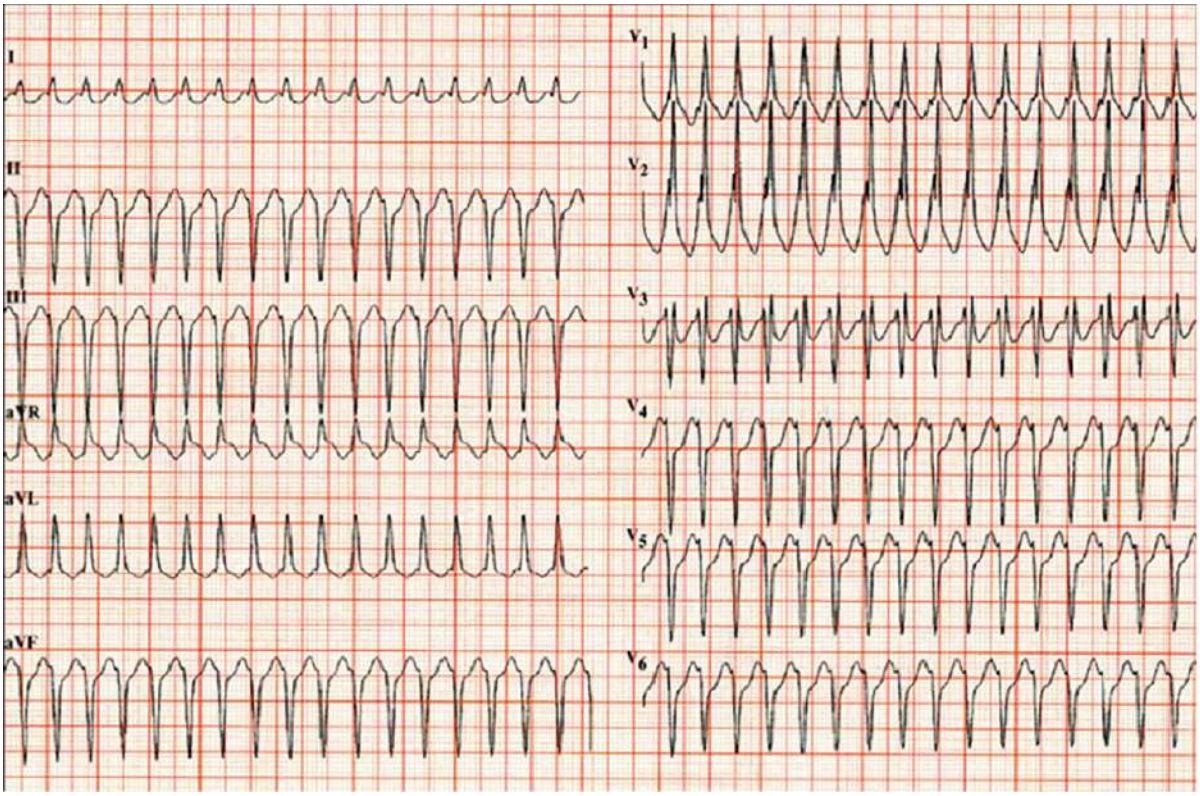


FIG. 11.51 ECG de tachycardie ventriculaire fasciculaire gauche postérieure.
Aspect de retard droit et axe supérieur gauche, avec des complexes QRS peu élargis (120 ms).

Mécanismes – Électrophysiologie

Bien qu'il existe de rares formes focales (monomorphes ou polymorphes), non sensibles au vérapamil, le mécanisme habituel est une **réentrée** impliquant le système Purkinje, généralement dans la région proche de l'hémibranche gauche postérieure. Un certain nombre de caractéristiques électrophysiologiques peuvent être notées :

- démarrage et arrêt par stimulation ventriculaire **et atriale** programmée (à rapprocher de la proximité du circuit septal) ;
- induction facilitée par l'isoprénaline ;
- relation inverse entre l'intervalle de couplage de l'extrastimulus et le premier cycle de la tachycardie ;
- dissociation atrioventriculaire (mais possibilité de conduction rétrograde ventriculoatriale 1/1) ;
- potentiel de Purkinje avant chaque complexe QRS en tachycardie ;
- entraînement avec fusion progressive possible à partir du ventricule (surtout au niveau du septum) ou de l'oreillette ;
- capture antérograde du potentiel hissien possible sans modifier la tachycardie ;
- capture du ventricule par un extra-stimulus sans recycler la tachycardie, témoignant d'une participation réduite du ventricule.

Le mécanisme complet du circuit n'est pas totalement élucidé. Nogami et al. ont pu, à l'aide de cathéters multipolaires placés sur le versant septal ventriculaire gauche dans sa partie moyenne, enregistrer deux types de potentiels en tachycardie [198] :

- un potentiel diastolique (P1), enregistré plus précocement au niveau des électrodes proximales (basales) que distales (apicales) et témoignant d'une activation orthodromique dans ce même

sens. En rythme sinusal, P1 est le plus souvent non visible car activé plus rapidement de façon antidromique et masqué par le potentiel ventriculaire ;

- un potentiel fusionné présystolique de Purkinje (P2), fin et de hautes fréquences, enregistré plus précocement au niveau des électrodes distales, la séquence d'activation de P2 en rythme sinusal étant l'inverse de celle en tachycardie (fig. 11.52). L'hypothèse initiale pour le circuit considérait que la branche antérograde était représentée par P1 (un faisceau de fibres de Purkinje de conduction lente, peut-être dans certains cas intégré dans un faux tendon fibromusculaire) et la branche rétrograde essentiellement par une association de tissu fasciculaire (réseau de Purkinje de l'hémibranche) et musculaire septal, avec un point de pivot supérieur probablement situé dans la partie basale du septum près de la branche gauche ou la partie proximale de l'hémibranche.

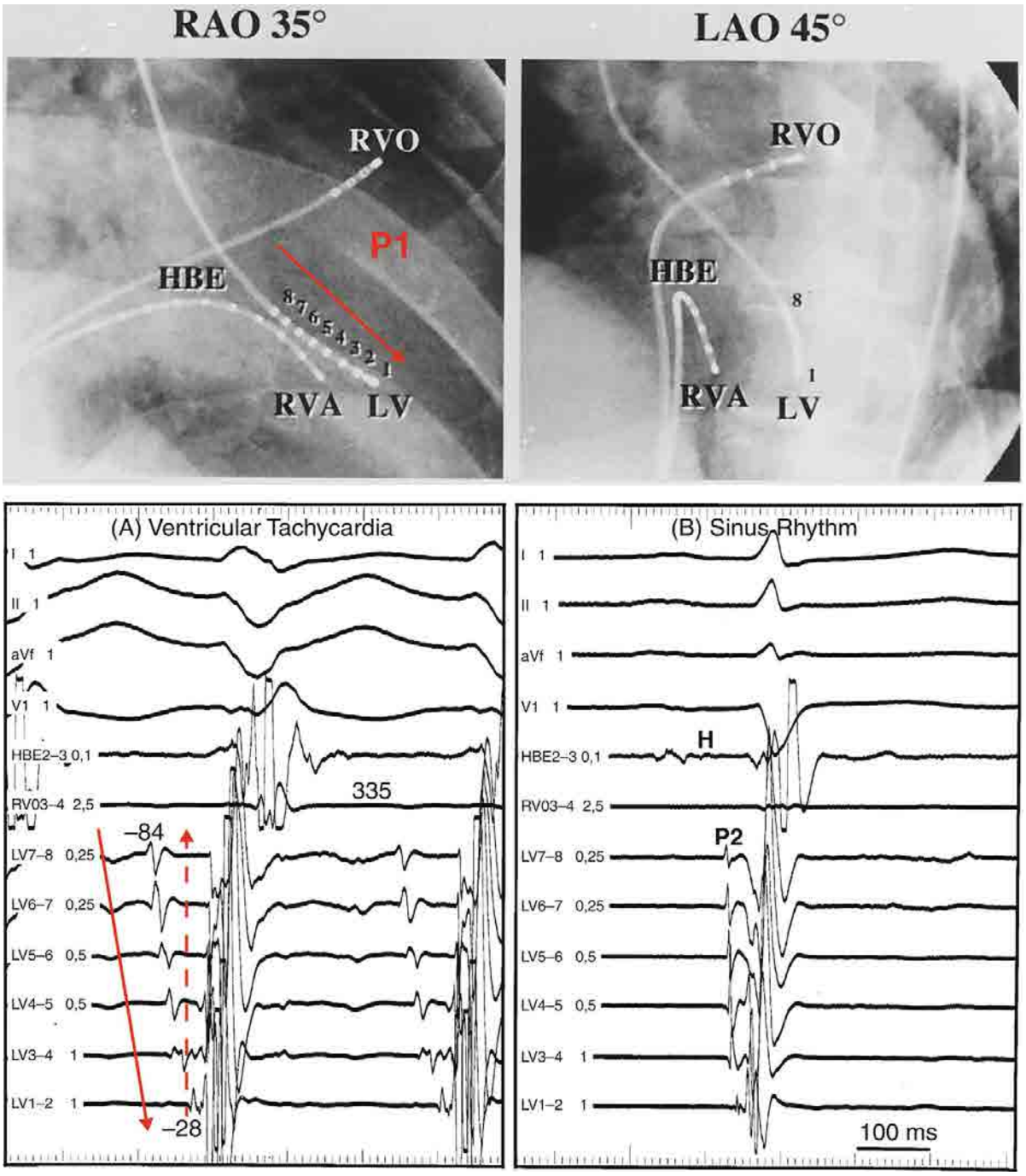


FIG. 11.52 Cartographie d'une tachycardie ventriculaire fasciculaire gauche postérieure avec un cathéter électrode octapolaire.
Représentation en incidence oblique antérieure droite (RAO) et antérieure gauche (LAO) de la situation du cathéter contre le septum interventriculaire gauche (LV). La distance entre l'électrode 1 distale et 8 proximale est d'environ 25 mm. A. En tachycardie ventriculaire, le potentiel diastolique P1 montre une activation de la partie proximale basale vers la partie distale apicale (flèche pleine rouge) et le potentiel de Purkinje présystolique P2 a un sens d'activation inverse et fusionne avec le complexe ventriculaire (flèche hachurée rouge). B. En rythme sinusal au même endroit, seul P2 est enregistré, plus précoce au niveau des électrodes proximales. Adapté de [198].

Cette hypothèse n'est pas correcte car bien que la vitesse de conduction de P1 soit lente, elle ne l'est pas assez pour couvrir tout le circuit. D'autre part, P1 n'est pas enregistré dans tous les cas (64 à 75 %) [198, 199]. Enfin, il a été démontré que P2 enregistré au niveau de l'hémibranche pouvait être passif (ou « spectateur ») dans le circuit. Le schéma proposé actuellement fait intervenir plusieurs éléments, de façon

variable. La boucle de macro-réentrée impliquerait le myocarde ventriculaire septal, un faisceau de fibres P1 (enregistré dans deux tiers des cas), une zone de conduction lente connectant le myocarde ventriculaire et la partie proximale de P1 (sensible au vérapamil) et un segment de tissu fasciculaire gauche postérieur (tissu de Purkinje de l'hémibranche postérieure gauche) connectant en pont la portion distale de P1 et le myocarde ventriculaire (fig. 11.53). L'absence d'enregistrement de P1 pourrait s'expliquer (outre le défaut de cartographie et de contact) par un faisceau court ou non parallèle à l'hémibranche postérieure. La nature précise de la zone de conduction lente reste hypothétique et il pourrait s'agir de myocarde ventriculaire ou de fibres de Purkinje anormaux, avec des propriétés de conduction décrémentielle. Cette zone (et P1) pourrait être sur le plan histopathologique des bandes fibromusculaires. Finalement, P1 serait un faisceau isolé comprenant du myocarde ventriculaire et des fibres de Purkinje se connectant au tissu fasciculaire de l'hémibranche postérieure dans sa portion distale et au myocarde ventriculaire avec une zone de conduction lente dans sa partie proximale.

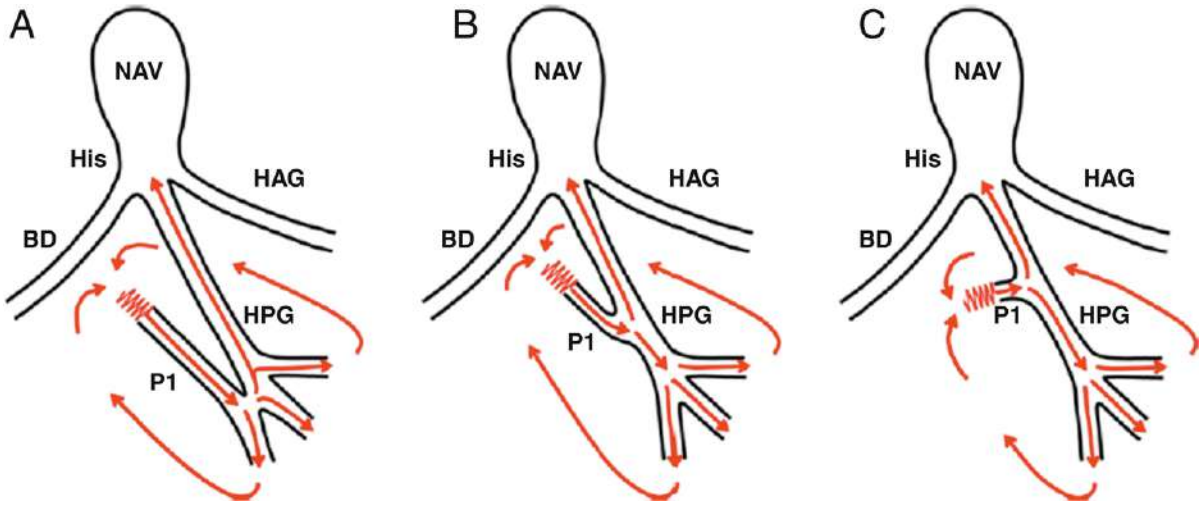


FIG. 11.53 Schéma du circuit de réentrée de tachycardie ventriculaire fasciculaire postérieure gauche.

Le circuit de réentrée inclut le myocarde ventriculaire septal, un segment de l'hémibranche postérieure gauche (HPG), une fibre P1, et une zone de conduction lente connectant le myocarde ventriculaire et la partie proximale de P1. A. En cas d'enregistrement de P1 et un intervalle HV en tachycardie très négatif, la fibre P1 est parallèle et adjacente à l'hémibranche postérieure et la connexion entre P1 et l'hémibranche (P2) se fait à la partie la plus distale cette dernière. B. En cas d'enregistrement de P1 et un intervalle HV en tachycardie peu négatif, la fibre P1 a la même orientation mais la connexion entre P1 et l'hémibranche se fait à la partie médiane ou proximale de cette dernière. La part du tissu fasciculaire gauche postérieur dans le circuit est plus importante. C. P1 peut ne pas être enregistré, du fait d'une longueur de la fibre P1 courte ou de son orientation non parallèle à l'hémibranche postérieure gauche. BD : branche droite ; HAG : hémibranche antérieure gauche ; His : électrogramme du faisceau de His ; NAV : nœud atrioventriculaire.

Liu Q, Shehata M, Jiang R, et al. Macroreentrant loop in ventricular tachycardia from the left posterior fascicle. New implications for mapping and ablation. Circ Arrhythm Electrophysiology 2016 ; 9 : e004272.

Traitement

Le traitement de la crise fait appel au vérapamil intraveineux qui est efficace (pas l'adénosine ou les manœuvres vagales). Au long cours, le vérapamil peut être efficace mais les récurrences sont possibles. Les bêtabloquants, antiarythmiques de classes Ic et III peuvent éventuellement être utilisés, mais l'efficacité du traitement pharmacologique est limitée et le traitement de choix est l'ablation qui obtient la cure des tachycardies ventriculaires dans plus de 80 % des cas, avec un risque faible (rares complications à type d'accidents thromboemboliques ou bloc atrioventriculaire).

Stratégie d'ablation

Idéalement, en l'absence de substrat identifiable en rythme sinusal, l'ablation doit être effectuée en tachycardie, induite par stimulation ventriculaire (plutôt septale) ou atriale. L'administration d'isoprénaline

peut être nécessaire. Il est conseillé de ne pas donner de sédation, du fait de la dépendance à l'activité sympathique, et les traitements antiarythmiques doivent être stoppés depuis au moins 5 demi-vies. L'abord ventriculaire gauche peut être aortique rétrograde ou transseptal.

S'il s'agit d'un mécanisme réentrant (cas habituel), il n'est pas conseillé de rechercher le site de primo-dépolarisation ventriculaire et l'ablation à ce niveau est généralement inefficace. Du fait de l'existence d'une arborisation importante du réseau de Purkinje en distalité de la région de réentrée, il peut exister plusieurs sites de dépolarisation ventriculaire précoce en dehors du circuit. En fait, l'ablation des tachycardies ventriculaires peut se faire en deux sites (fig. 11.54) :

- la première stratégie cible le potentiel diastolique P1 et préférentiellement le plus distal possible (au niveau de la confluence entre P1 et P2) pour éviter la création d'un bloc de branche gauche ou d'un bloc atrioventriculaire, généralement au niveau de la jonction tiers moyen – tiers apical du septum dans sa partie inférieure (pour le type habituel fasciculaire postérieur) ou antérieure (pour le type fasciculaire antérieur) [197-199] ;
- en l'absence de P1, l'autre stratégie repose sur l'ablation dans la région fasciculaire postérieure (pour le type habituel) du potentiel présystolique fin de Purkinje (P2) le plus précoce précédant l'activation ventriculaire au niveau de la partie inféro-apicale ventriculaire, environ un quart à un tiers de la distance entre apex et base. Le potentiel présystolique P2 le plus précoce précède généralement le complexe QRS de 15 à 40 ms [200]. Il reflète le site de connexion distal de la réentrée dans le système fasciculaire et est corrélé avec l'intervalle HV en tachycardie. Plus ce dernier est négatif (et les complexes QRS plus larges) et plus l'insertion est distale. La valeur de précession du potentiel P2 le plus précoce par rapport au complexe QRS de surface peut être estimée en faisant la somme des intervalles HV en rythme sinusal et en tachycardie divisée par 2.

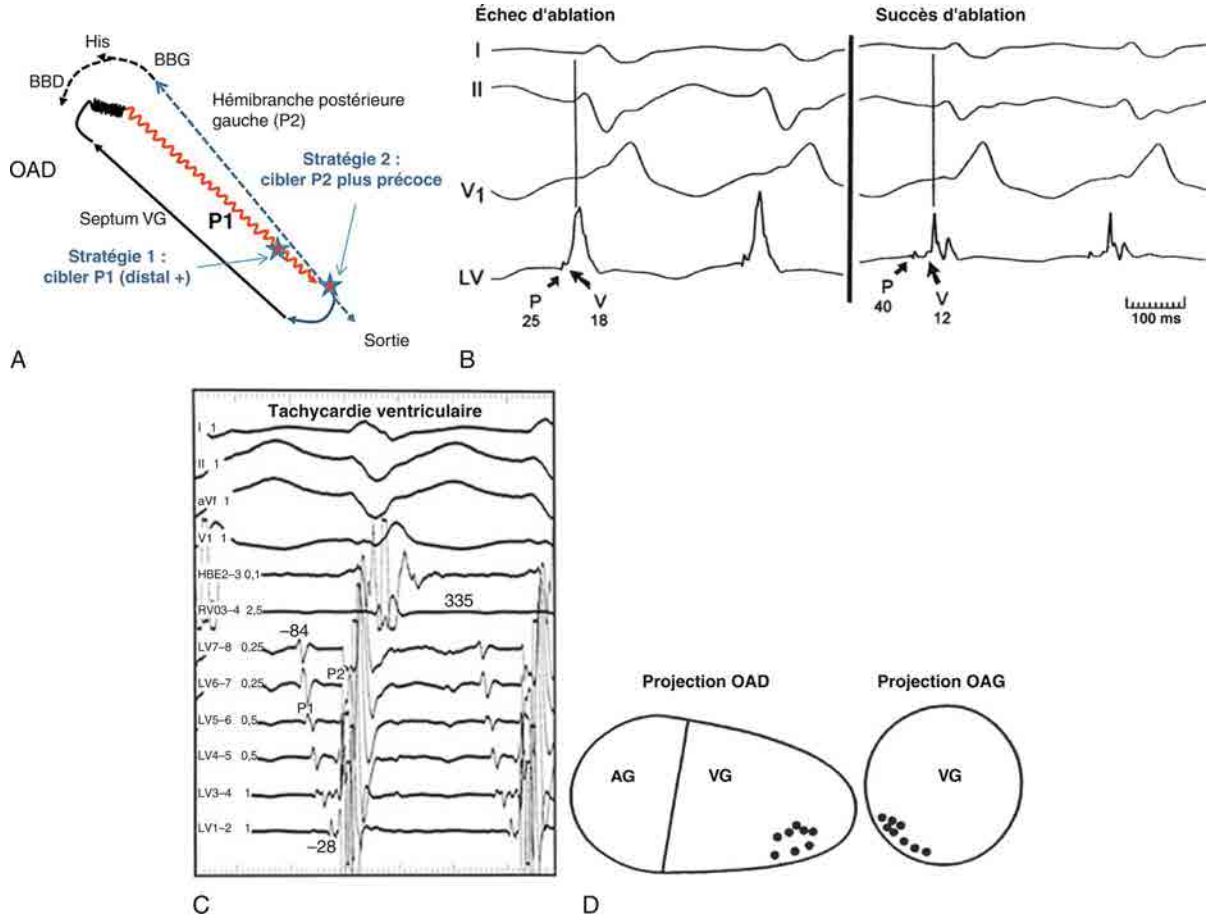


FIG. 11.54 Ablation des tachycardies ventriculaires.
A. Représentation schématique du circuit de réentrée d'une tachycardie fasciculaire gauche postérieure et cibles du traitement par ablation. Tissu fasciculaire en bleu. B. Comparaison des électrogrammes entre ablation avec et sans succès. À gauche (avant la 3e application de radiofréquence), l'électrogramme ventriculaire gauche montre un potentiel P précédant le QRS de 25 ms qui fusionne avec le potentiel ventriculaire local (V). C'était le potentiel le plus précoce enregistré durant la cartographie et précédant le QRS de 18 ms. L'ablation à ce site n'a pas réussi. À droite (avant la 4e application de radiofréquence), l'électrogramme ventriculaire gauche a enregistré le potentiel P le plus précoce (P-QRS, 40 ms). L'ablation à ce site a réussi, même avec un timing du potentiel ventriculaire local plus long que celui représenté en A (V-QRS, 12 ms). C. Potentiel présystolique de Purkinje P2 le plus précoce. D. Représentation schématique du VG (ventricule gauche) en incidence OAD (oblique antérieur droit) et OAG (oblique antérieur gauche) des points d'ablation effectués avec succès. AG : auricule gauche. B et D : [200], C : [198].

La tachycardie ventriculaire peut ne pas être inductible, jusqu'à 25 à 40 % des cas, d'emblée ou lors de la cartographie, un traumatisme mécanique des éléments critiques du circuit n'étant pas rare du fait de la situation endocardique et superficielle de la réentrée. La topostimulation est de peu d'intérêt dans ces cas. En effet, la capture sélective de P1 est difficile et l'activation antidromique peut conduire à des complexes QRS différents de la tachycardie ventriculaire si la stimulation est proximale. La topostimulation peut être également imparfaite alors qu'on stimule des éléments critiques du circuit car il est quasiment impossible de capturer les fibres de conduction spécialisées du circuit sans capturer aussi le myocarde environnant et aussi du fait des différences d'activation à travers les composants distaux du système fasciculaire – Purkinje lorsqu'on stimule à ce niveau. Dans le cas de tachycardie ventriculaire non inductible, deux techniques peuvent être utilisées pour aborder le site d'ablation en rythme sinusal :

- la première consiste à cartographier le réseau de Purkinje fasciculaire à la recherche de potentiels de Purkinje tardifs, survenant après la dépolarisation ventriculaire (« rétro-PP »). Les potentiels rétro-PP les plus précoces s'apparenteraient aux potentiels diastoliques enregistrés en tachycardie ventriculaire et ainsi être ciblés par l'ablation [201] ;

- la deuxième consiste à effectuer une lésion linéaire dans la région fasciculaire postérieure [197]. Dans un premier temps, le site de sortie de la tachycardie ventriculaire est approché en recherchant des potentiels de Purkinje en rythme sinusal dans la région inféro-apicale et postérieure ventriculaire gauche et identifiant au mieux la zone de sortie de la tachycardie ventriculaire par topostimulation. Une petite lésion linéaire est effectuée au niveau de la région septale moyenne et postérieure, perpendiculaire au grand axe ventriculaire gauche, croisant la région de l'hémibranche postérieure environ 10 à 15 mm plus proximal que le site de sortie identifié précédemment.

Cas particulier des tachycardies ventriculaires septales hautes

Le circuit de réentrée en est différent. L'activation antérograde (partie proximale → distale ventriculaire gauche) se fait par les hémibranches antérieure et postérieure alors que la conduction rétrograde se fait par un faisceau de Purkinje anormal (P1) dans la région septale moyenne. L'intervalle HV en tachycardie est positif mais plus court qu'en rythme sinusal, ce qui élimine une tachycardie supraventriculaire. L'ablation cible préférentiellement le potentiel P1 au niveau de la partie haute et moyenne du septum ventriculaire gauche.

Autres tachycardies ventriculaires monomorphes idiopathiques

Bien que les tachycardies ventriculaires monomorphes des chambres de chasse et les tachycardies ventriculaires fasciculaires gauches soient les plus fréquentes chez les patients n'ayant pas d'anomalies de structure du cœur, d'autres types d'arythmies ventriculaires peuvent être rencontrés, notamment au niveau de l'anneau mitral, de l'anneau tricuspidien et des muscles papillaires, plus rarement de la bande modératrice ou des bandes septales ou pariétales du ventricule droit. Ces arythmies se présentent plutôt sous la forme d'extrasystoles ventriculaires mais des tachycardies soutenues ou non peuvent se voir. Leur mécanisme est généralement en rapport avec un automatisme anormal ou des activités déclenchées.

Le traitement bêtabloquant est souvent proposé en 1re intention et le traitement par ablation en cas d'échec ou d'intolérance du traitement pharmacologique ou de cardiopathie induite par des extrasystoles ventriculaires. Il est difficile pour les tachycardies ventriculaires des muscles papillaires, du fait de la situation parfois profonde du foyer, de l'instabilité du cathéter, nécessitant souvent le recours à l'échographie intracardiaque [197]. Les sites d'ablation des tachycardies ventriculaires des muscles papillaires sont souvent marqués par un potentiel de Purkinje précoce précédant le potentiel ventriculaire.

Syndrome du QT long congénital

Isabelle Denjoy, Antoine Leenhardt, Elodie Surget, Anne Messali, Vincent Algalarrondo, Fabrice Extramiana

Le syndrome du QT long congénital est caractérisé par une anomalie de la repolarisation ventriculaire sur l'électrocardiogramme de surface (QTc allongé : > 440 ms) associé à un risque significatif de syncope ou de mort subite dues à des troubles du rythme ventriculaire à type de torsade de pointes ou de fibrillation ventriculaire. L'exercice physique ou le stress émotionnel sont des facteurs déclenchants fréquents de ces évènements rythmiques [202, 203]. Le caractère familial et l'origine génétique sont connus depuis de nombreuses années. Dix-huit gènes ont été identifiés avec plusieurs centaines de mutations connues et répertoriées. La prévalence du syndrome est estimée à 1 sur 2 000 et la transmission obéit à un modèle autosomique dominant dans la majorité des cas. Les anomalies génétiques permettent de caractériser le syndrome du QT long congénital en plusieurs sous-types dont les plus fréquents concernent trois gènes impliqués dans la repolarisation ventriculaire : ce sont les formes LQT1, LQT2 et LQT3.

Certaines caractéristiques cliniques telles que la morphologie de l'onde T, la réponse de l'intervalle QT lors de l'effort, les facteurs déclenchants des troubles du rythme et la réponse au traitement peuvent être influencées par le gène en cause. Le caractère familial et génétique du syndrome du QT long congénital doit conduire à une consultation cardiologique spécialisée pour tous les membres de la famille, y compris les enfants, de façon à permettre de porter un diagnostic et d'avoir une prise en charge précoce et adaptée. Les différentes dimensions de l'impact d'un test génétique et du diagnostic de syndrome du QT long congénital doivent être reconnues et prises en compte, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire. La

mise en place de centres nationaux de référence et régionaux de compétences pour les maladies rythmiques héréditaires devrait permettre d'améliorer la prise en charge cardiologique et génétique de cette pathologie.

Diagnostic

Le syndrome du QT long congénital doit être évoqué à l'occasion de la survenue d'une syncope ou d'un arrêt cardiaque chez un sujet jeune, y compris dans la petite enfance, ayant par ailleurs un cœur sain. Ces syncopes peuvent s'accompagner de convulsions et faire porter à tort le diagnostic d'épilepsie. Ces accidents cardiaques surviennent typiquement dans un contexte de stimulation adrénergique (effort, émotion) ou à l'occasion de la prise de médicament allongeant la repolarisation. Le diagnostic peut être aussi posé à l'occasion de bilans familiaux devant un ECG montrant un intervalle QTc supérieur à 440 ms. L'ECG obtenu au repos en 12 dérivations est l'examen clé du diagnostic (fig. 11.55). La durée est supérieure à 440 ms, associée à des anomalies de morphologie de l'onde T, variable selon les gènes en cause.

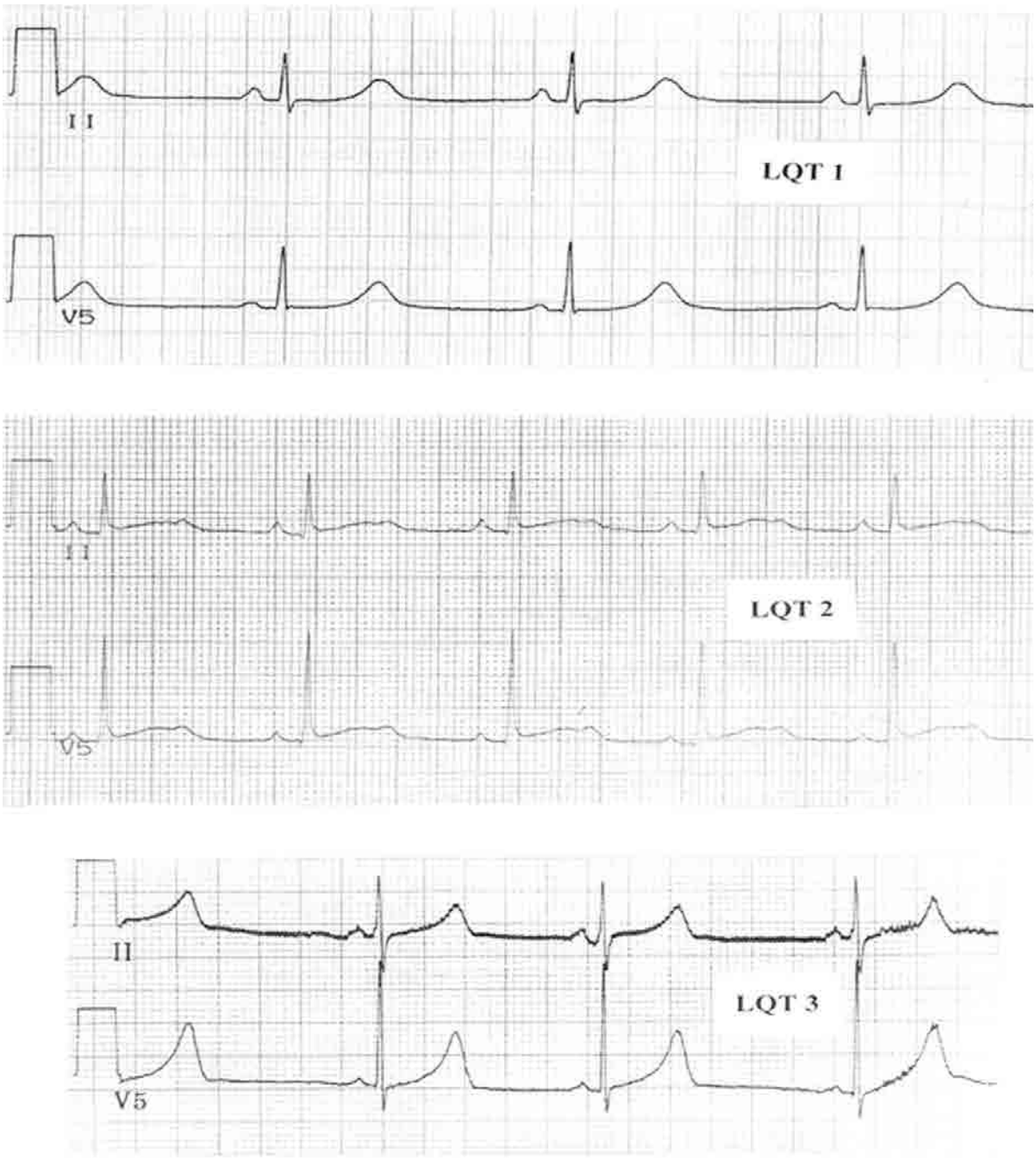


FIG. 11.55 **Tracé ECG montrant les anomalies morphologiques de l'onde T des trois principales formes génétiques de syndrome du QT long congénital.**

Il peut être parfois difficile d'établir avec certitude le diagnostic sur un simple ECG. Dans ce cas, l'enregistrement Holter avec mesure de l'intervalle QT sur des périodes de rythme cardiaque stable à 60/min et l'analyse de la morphologie de l'onde T permettent de faire le diagnostic. La réalisation d'une épreuve d'effort avec mesure d'un intervalle QTc supérieur à 440 ms à la 4e minute de récupération est également un élément diagnostique. Le recueil de l'histoire familiale est essentiel, à la recherche de syncope, d'antécédent de mort subite, de noyade ou de mort subite inexpliquée du nourrisson. Le diagnostic de syndrome du QT long congénital repose essentiellement sur la mesure de l'intervalle QTc qui est allongé. Un système de score a été établi (tableau 11.6), prenant en compte des paramètres ECG et cliniques personnels et familiaux.

Tableau 11.6

Score de risque du syndrome du QT long congénital.

Paramètre	Points
Données ECG	
A – QTc ≥ 480 ms 460-479 ms 450-459 ms (masculin)	 3 2 1
B – QTc ≥ 480 ms à la 4e minute de récupération du test d'effort	1
C – Torsade de pointes	2
D – Alternance onde T	1
E – T double bosse dans 3 dérivations	1
F – Bradycardie/âge	0,5
Histoire clinique	
A - Syncope Avec stress Sans stress	 2 1
B - Surdité congénitale	0,5
Antécédents familiaux	
A - Membres de la famille avec syndrome du QT long congénital	1
B – Mort subite < 30 ans apparentés 1er degré	0,5
SCORE ≤ 1 point : faible probabilité 1,5 à 3 points : probabilité intermédiaire ≥ 3 points : probabilité élevée	
Le syndrome du QT long congénital est diagnostiqué : – en présence d'un score de risque > 3 en l'absence d'une cause secondaire à l'allongement du QT – et/ou en présence d'une mutation pathogène dans un des gènes du syndrome du QT long congénital quelle que soit la valeur du QTc – ou en présence d'un QTc ≥ 480 ms sur l'ECG 12 dérivations et en l'absence d'une cause secondaire d'allongement du QT Le syndrome du QT long congénital peut être diagnostiqué en présence d'un QTc ≥ 460 ms sur l'ECG 12 dérivations chez un patient ayant présenté une syncope inexpliquée en l'absence de cause secondaire à l'allongement du QT et en l'absence d'une mutation pathogène.	

Test génétique

Le diagnostic de syndrome du QT long congénital reste avant tout clinique et l'identification d'une mutation chez les sujets atteints permet de confirmer le diagnostic. Si la mutation familiale est connue, elle doit être recherchée chez tous les ascendants et descendants de cette famille afin d'établir la prise en charge [204]. La mutation influe en effet sur les choix thérapeutiques et la stratification du risque. Néanmoins, un test génétique négatif chez un patient cliniquement atteint ne remet pas en cause le diagnostic.

Stratification du risque

Plusieurs paramètres sont associés à un mauvais pronostic, c'est-à-dire à la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves : la forme génétique, le type de mutation, la durée de l'intervalle QTc, le sexe et l'âge.

Traitement (tableau 11.7)

Le traitement bêtabloquant a transformé le pronostic du syndrome du QT long congénital avec un effet très significatif sur la diminution des syncopes et des morts subites [205, 206]. Seuls les sujets à très faible risque de mort subite (patients âgés, asymptomatiques avec un intervalle QTc dans les limites de la normale, diagnostiqués à l'occasion d'un bilan familial), peuvent probablement ne pas être traités, mais justifient d'un suivi. Tous les autres patients relèvent d'un traitement bêtabloquant instauré à vie, dont la posologie est à adapter en fonction des résultats du bêtablocage induit (épreuve d'effort, Holter), permettant de documenter une baisse de la fréquence cardiaque de 20 % environ et un plafonnement des fréquences cardiaques à l'effort à 130/min. Il convient, chez tous les patients atteints de syndrome du QT long congénital, d'éviter toute prescription susceptible d'allonger la repolarisation, dont la liste est actualisée sur internet (www.crediblemeds.org).

Tableau 11.7

Recommandations pour la prise en charge du syndrome du QT long congénital.

Recommandations	Niveau de preuve	Commentaires
Contre-indication de participation à la compétition sportive	I	Concerne également les patients dont le diagnostic a été établi au cours d'un bilan génétique familial
Traitement bêtabloquant	I	Patients avec un diagnostic clinique de syndrome du QT long congénital (score > 3)
	IIA	Patients avec diagnostic génétique
Défibrillateur automatique implantable	I	Patients avec mort subite récupérée
	IIA	Patients avec syncopes sous bêtabloquants
	IIB	Prévention primaire chez les patients ayant un intervalle QTc > 500 ms et une forme LQT2 ou LQT3

L'indication du défibrillateur automatique implantable (DAI) reste exceptionnelle et concerne les patients avec syndrome du QT long congénital et mort subite récupérée, tout particulièrement lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms (indication de type I). Les patients présentant des récidives de syncope sous bêtabloquant représentent des indications de type IIa et les indications de type IIb concernent l'implantation d'un DAI en prévention primaire chez des patients dont l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms, tout particulièrement pour les formes génétiques LQT2 et LQT3.

Activités sportives

Toute activité de compétition est contre-indiquée. Cette recommandation concerne également les patients asymptomatiques, diagnostiqués sur l'ECG ou au cours d'un bilan familial génétique. Certaines pratiques sportives de loisir peuvent être autorisées sous couvert d'un traitement bêtabloquant conformément aux recommandations publiées.

Conclusion

Le syndrome du QT long congénital est rare mais expose les patients au risque de mort subite. Le diagnostic repose sur l'analyse de l'ECG, le recueil des antécédents personnels de chaque membre de la famille.

Certains gènes en cause sont connus et rendent possible le dépistage des apparentés présymptomatiques ou symptomatiques dont le diagnostic n'aurait pas été établi. Les indications doivent être sélectionnées et la pratique doit s'appuyer sur l'aide d'une équipe pluridisciplinaire constituée idéalement d'un cardiologue, d'un généticien et d'un psychologue. Le patient doit être informé des enjeux du test génétique et des limites du résultat quant à une éventuelle prise de décision. Un traitement par bêtabloquants est initié en 1re intention. Dans certains cas, le DAI reste la seule solution thérapeutique ayant prouvé un bénéfice sur la prévention secondaire de la mort subite.

Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Antoine Leenhardt, Isabelle Denjoy, Elodie Surget, Anne Messali, Vincent Algalarrondo, Fabrice Extramiana

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques sont des arythmies ventriculaires d'origine héréditaire, engageant le pronostic vital, caractérisées par l'apparition de troubles du rythme ventriculaire polymorphes dans le contexte d'une stimulation adrénergique (exercice physique, émotion forte) [207]. Elles font partie des maladies rares avec une prévalence mal connue, estimée à 1/10 000. Même s'il s'agit d'une entité rare, le diagnostic est d'une importance vitale car ces arythmies sont responsables d'un taux important de mort subite chez le sujet jeune. Les autopsies moléculaires de cas de morts subites non expliquées ont retrouvé des mutations pathogènes de *RYR2* dans 15 % des cas chez des sujets de moins de 40 ans. Chez des patients non traités, la mortalité peut atteindre un taux de 30 % avant l'âge de 40 ans.

Diagnostic

Caractéristiques cliniques

Les patients porteurs d'une tachycardie ventriculaire catécholergique ont un cœur structurellement normal et un ECG 12 dérivations normal, mis à part un certain degré de bradycardie sinusale chez 20 % des patients. Il est possible d'observer chez certains patients une fibrillation atriale qui peut précéder la survenue des arythmies ventriculaires.

La plupart des patients présentent des symptômes dans l'enfance ou dans l'adolescence mais des cas plus atypiques existent dans la troisième ou quatrième décennie.

ECG

Le diagnostic se fait lors d'un stress intense ou à l'effort où l'on voit apparaître, sur l'ECG, des extrasystoles ventriculaires dans un premier temps isolées et souvent monomorphes. Ces extrasystoles ventriculaires apparaissent généralement ensuite bigéminées, puis polymorphes avec des formes répétitives, doublets, triplets puis la survenue de forme plus complexe d'arythmie ventriculaire sous forme de salves à mesure que l'effort se poursuit. Ces arythmies ventriculaires disparaissent lorsque l'exercice ou l'effort est stoppé. Le seuil de déclenchement des arythmies ventriculaires est assez souvent reproductible, se situant aux alentours de 110 à 130/min. L'apparition de tachycardies ventriculaires bidirectionnelles est très caractéristique du diagnostic de tachycardie ventriculaire catécholergique mais est assez peu fréquente. Il s'agit d'arythmies ventriculaires caractérisées par une rotation de l'axe du QRS un battement sur deux à 180°. Les autres conditions dans lesquelles ces tachycardies ventriculaires bidirectionnelles peuvent apparaître sont d'une part l'intoxication digitalique et d'autre part le syndrome d'Andersen-Tawil (LQT7).

Le diagnostic de tachycardie ventriculaire catécholergique est posé en présence d'un cœur structurellement normal, d'un ECG normal et d'arythmie ventriculaire survenant à l'exercice ou sous stimulation catécholergique, sous forme de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle ou d'extrasystoles ventriculaires polymorphes ou de tachycardies ventriculaires polymorphes chez un sujet de moins de 40 ans ou chez un sujet porteur d'une mutation pathogène dans un des gènes connus pour donner des tachycardies ventriculaires catécholergiques. Le diagnostic peut être également fait chez des membres de la famille d'un sujet atteint qui présentent des troubles du rythme ventriculaires induit par l'exercice ou des tachycardies ventriculaires en l'absence de cardiopathie structurelle. Chez les sujets de plus de 40 ans, on retient ce diagnostic lorsque l'on a pu éliminer une coronaropathie.

Test d'effort

C'est donc l'outil diagnostique le plus utile (fig. 11.56). Chez les sujets asymptomatiques, la spécificité est de 97 %, mais la sensibilité est faible voisine de 50 % pour prédire la présence de mutations dans la famille. Lorsque le test d'effort n'est pas possible, un Holter peut être utile. Les tests pharmacologiques à l'isoprénaline ou à l'adrénaline sont également utiles. Ces tests restent globalement peu sensibles mais très spécifiques. Une étude canadienne récente sur une population de jeunes de moins de 19 ans montre toutefois qu'un nombre non négligeable d'arythmies ventriculaires pourraient survenir en dehors de l'effort [208].



FIG. 11.56 **Survenue au cours d'une épreuve d'effort d'extrasystoles ventriculaires polymorphes et d'une salve de tachycardie ventriculaire polymorphe chez un patient porteur d'une tachycardie ventriculaire catécholergique.**

Test génétique

Les tests génétiques sont largement recommandés pour confirmer le diagnostic et si la recherche de mutation est positive, ils doivent être réalisés chez tous les membres de la famille du 1er degré. Dans le cas où la recherche génétique serait négative chez un patient porteur d'une tachycardie ventriculaire catécholergique, les apparentés du 1er degré doivent bénéficier d'épreuves d'effort répétées, selon leur âge, à la recherche d'arythmie ventriculaire d'effort.

Aspects électrophysiologique et génétique

Le caractère familial de cette arythmie a été décrit pour la première fois en 1960 par Berg et la première grande série a été publiée en 1995 par notre équipe [207]. C'est en 1997 qu'une équipe finlandaise a mis en évidence le caractère autosomique dominant de cette pathologie lié à une mutation sur le chromosome 1, mutation découverte en 2001 sur un gène codant pour le récepteur cardiaque de la ryanodine cardiaque (*RYR2*).

Les mutations dans *RYR2* couvrent à peu près 65 % des cas de tachycardies ventriculaires catécholergiques. *RYR2* est impliqué dans l'homéostasie du calcium intracellulaire et joue un rôle majeur dans le couplage excitation – contraction. Les mutations dans *RYR2* entraînent un relargage diastolique du

calcium intracellulaire à partir du réticulum sarcoplasmique. Cette augmentation du calcium cytosolique, favorisée par une hypertonie adrénergique, active l'échangeur sodium – calcium, entraînant un courant entrant de sodium qui provoque des post-dépolarisations tardives, ce qui provoque des arythmies ventriculaires déclenchées.

Une autre mutation, autosomique récessive, a été découverte dans un gène codant pour la calséquestrine cardiaque (*CASQ2*). Ces mutations représentent 2 à 5 % des cas de tachycardies ventriculaires catécholergiques. La calséquestrine cardiaque est une protéine qui agit sur le stock calcique intracellulaire avec un effet inhibiteur sur RYR2.

D'autres mutations ont été depuis décrites, beaucoup plus rares, dans le gène codant pour la triadine, la calmoduline et, encore plus rarement, l'ankyrine B et KCNJ2. Dans ces deux derniers cas, les mutations sont en général associées avec un syndrome du QT long congénital et il pourrait donc s'agir de phénocopies des tachycardies ventriculaires catécholergiques.

Au total, à peu près un tiers des patients porteurs de tachycardies ventriculaires catécholergiques n'ont pour l'instant pas de mutation génétique retrouvée.

La recherche de mutation pour *RYR2* et *CASQ2* est recommandée chez tous les patients chez lesquels il existe une suspicion clinique importante de tachycardies ventriculaires catécholergiques. Lorsqu'une mutation est authentifiée, la recherche de cette mutation chez les membres apparentés du 1er degré de la famille est recommandée. Il existe en fait de nombreux variants de *RYR2*, non pathogènes, qui sont authentifiés chez des sujets sains. Ceci est très important à prendre en compte, afin de ne pas porter à tort un diagnostic génétique erroné de tachycardies ventriculaires catécholergiques.

Stratification du risque

Elle pose un problème difficile dans les tachycardies ventriculaires catécholergiques. Actuellement, on considère comme des marqueurs de risque le fait d'avoir des signes cliniques à un très jeune âge, une histoire d'arrêt cardiaque récupéré et l'absence de traitement bêtabloquant.

Traitement

Une recommandation valable pour tous les patients porteurs de tachycardies ventriculaires catécholergiques est d'éviter les exercices physiques intenses et de respecter la contre-indication au sport de compétition. L'autre point très important est la nécessité absolue d'une observance thérapeutique parfaite. La mauvaise observance est dans notre expérience responsable d'un nombre très significatif d'évènements cardiaques graves.

Le traitement de 1re ligne est le traitement bêtabloquant à la dose la plus importante tolérée, chez tous les patients symptomatiques et les porteurs d'une mutation pathogène même s'ils sont asymptomatiques. Le traitement doit être surveillé en évaluant les patients par une épreuve d'effort ou un Holter à l'effort. Le nadolol paraît supérieur aux autres bêtabloquants dans différentes études, pour la plupart non randomisées, à une posologie supérieure à 1,5 mg/kg/j [207, 209].

Quand le traitement bêtabloquant est insuffisant à prévenir la survenue d'arythmie ventriculaire à l'exercice, l'association au flécaïnide a été proposée (recommandation de niveau IIa). Des études encore limitées en termes de nombres de patients ont montré des résultats tout à fait intéressants de cette association [210]. Il n'y a actuellement que très peu d'expérience dans l'utilisation du flécaïnide en monothérapie chez des patients qui soit sont intolérants, soit ont des effets secondaires importants sous bêtabloquants.

La dénervation sympathique gauche est une technique chirurgicale dans laquelle les deux tiers inférieurs du ganglion stellaire gauche ainsi que les ganglions thoraciques T2 à T4 sont ablatés. Ce sont des sources importantes de norépinéphrine pour le cœur. La complication la plus fréquente est le syndrome de Claude Bernard-Horner dont la fréquence a nettement diminué avec l'utilisation de la vidéothoracoscopie et qui, dans l'ensemble, est très souvent réversible [211]. L'indication est actuellement réservée à des patients qui restent symptomatiques malgré un traitement médical maximum, associant bêtabloquant et flécaïnide, ou qui sont intolérants aux bêtabloquants, ou chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués.

Le défibrillateur automatique (DAI) est actuellement recommandé chez les patients qui ont un arrêt cardiaque sous traitement ou des syncopes récidivantes, ou des troubles du rythme ventriculaires récidivants, malgré une thérapeutique médicale optimale [209]. Dans notre expérience personnelle, nous n'avons aucun décès de patient appareillé avec un DAI. Néanmoins il y a de très nombreuses complications liées en particulier à des chocs inappropriés survenus sur des arythmies atriales ou des problèmes techniques comme des ruptures de sonde ou des surdétections. Deux études ont par ailleurs mis en évidence

le fait que les chocs électriques pouvaient être inefficaces sur des arythmies ventriculaires assez spécifiques des tachycardies ventriculaires catécholergiques comme les tachycardies ventriculaires bidirectionnelles.

Le traitement bêtabloquant et parfois le flécaïnide sont de toute façon toujours associés au DAI dont on comprend bien qu'il s'agit d'une indication thérapeutique ne devant être posée qu'avec une extrême précaution chez des sujets jeunes qui vont être exposés à des complications potentiellement importantes liées à l'appareil et aux sondes.

Parmi les perspectives thérapeutiques, outre certaines drogues qui pourraient un jour être proposées, agissant spécifiquement sur *RYR2*, des essais sont actuellement menés chez l'animal avec des thérapeutiques purement géniques qui seront peut-être un jour disponibles.

Conclusion

Des progrès importants ont été faits ces dernières années concernant le diagnostic et le traitement des patients porteurs de tachycardie ventriculaire catécholergique. Le point important est surtout de faire le diagnostic devant des syncopes et des convulsions chez des sujets jeunes dont les caractéristiques sont de survenir à l'effort ou lors d'une émotion intense. Le traitement repose toujours en premier lieu sur les bêtabloquants, une bonne observance, une hygiène de vie avec l'abstention de tout effort violent et de toute compétition sportive. Une recherche génétique chez les apparentés du 1er degré est indispensable. Le traitement des porteurs même asymptomatiques est hautement recommandé.

Des progrès importants doivent être encore faits dans le domaine du diagnostic génétique, dans celui de la stratification du risque de cette maladie qui reste actuellement la plus grave des canalopathies. La prise en charge dans un centre de référence ou de compétences est très hautement recommandée.

Syndrome de Brugada, syndrome du QT court et repolarisation précoce

Vincent Probst, Frederic Sacher, Philippe Maury, Jean-Baptiste Gourraud

Les syndromes de Brugada, de repolarisation précoce et du QT court ont en commun d'être responsables, chez des sujets jeunes, de mort subite par fibrillation ventriculaire malgré l'absence d'anomalie cardiaque morphologique.

Syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada est défini par un aspect électrocardiographique spécifique chez des patients qui n'ont pas de cardiopathie sous-jacente. C'est une entité clinique identifiée en 1992 par les frères Brugada à partir de patients ayant présenté un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire et qui avaient pu être réanimés. Le syndrome est défini par un aspect électrocardiographique particulier avec un sus-décalage du point J d'au moins 2 mm dans au moins une dérivation précordiale droite (V1 et/ou V2) [212].

La prévalence est de 2 à 5/10 000 adultes avec une très nette prédominance masculine (8/10). La fréquence est nettement plus faible chez l'enfant, l'aspect étant rarement retrouvé avant l'adolescence. La fréquence semble également diminuer après l'âge de 65 ans, en particulier chez les hommes.

La maladie est habituellement génétique avec une transmission qui semble autosomique dominante même si les bases génétiques restent complexes et certainement plurifactorielles. Le principal gène muté est le gène *SCN5A* codant pour la sous-unité alpha du canal sodique. De nombreux autres gènes ont été rapportés dans cette pathologie mais leur rôle est mineur ou incertain. Enfin, plus récemment, il a été démontré le rôle important de variants génétiques fréquents (polymorphisme génétique) dans la survenue de cette pathologie, démontrant clairement que la génétique du syndrome de Brugada est complexe, ce qui doit amener à beaucoup de prudence dans le conseil génétique [213].

La majorité des patients est asymptomatique et le diagnostic est fait lors de la réalisation d'un électrocardiogramme. Le diagnostic est porté le plus souvent chez un homme d'une quarantaine d'années, ce qui correspond au pic de fréquence de la maladie mais également à celui des évènements rythmiques. On retrouve aussi dans ce syndrome la présence de troubles du rythme supraventriculaire chez 10 % des patients. En cas de survenue de fibrillation atriale ou de flutter chez un sujet jeune de moins de 30 ans sans cardiopathie, cette pathologie doit être recherchée.

Aspect ECG et diagnostic

L'ECG caractéristique correspond à une élévation du point J se poursuivant par un sus-décalage du segment ST (≥ 2 mm) associé à une onde T négative dans les dérivations précordiales droites (V1-V2) (fig. 11.57). Pour porter le diagnostic, le sus-décalage doit être convexe vers le haut ou triangulaire, ce qui différencie cet aspect d'un bloc de branche droite. Un aspect concave vers le haut ne permet pas de porter le diagnostic. L'aspect peut être plus visible au 2e ou 3e espace intercostal qui doivent systématiquement être enregistrés en cas de doute diagnostique. La mesure du sus-décalage doit être faite sur le point J qu'il faut bien différencier du bloc de branche droite.

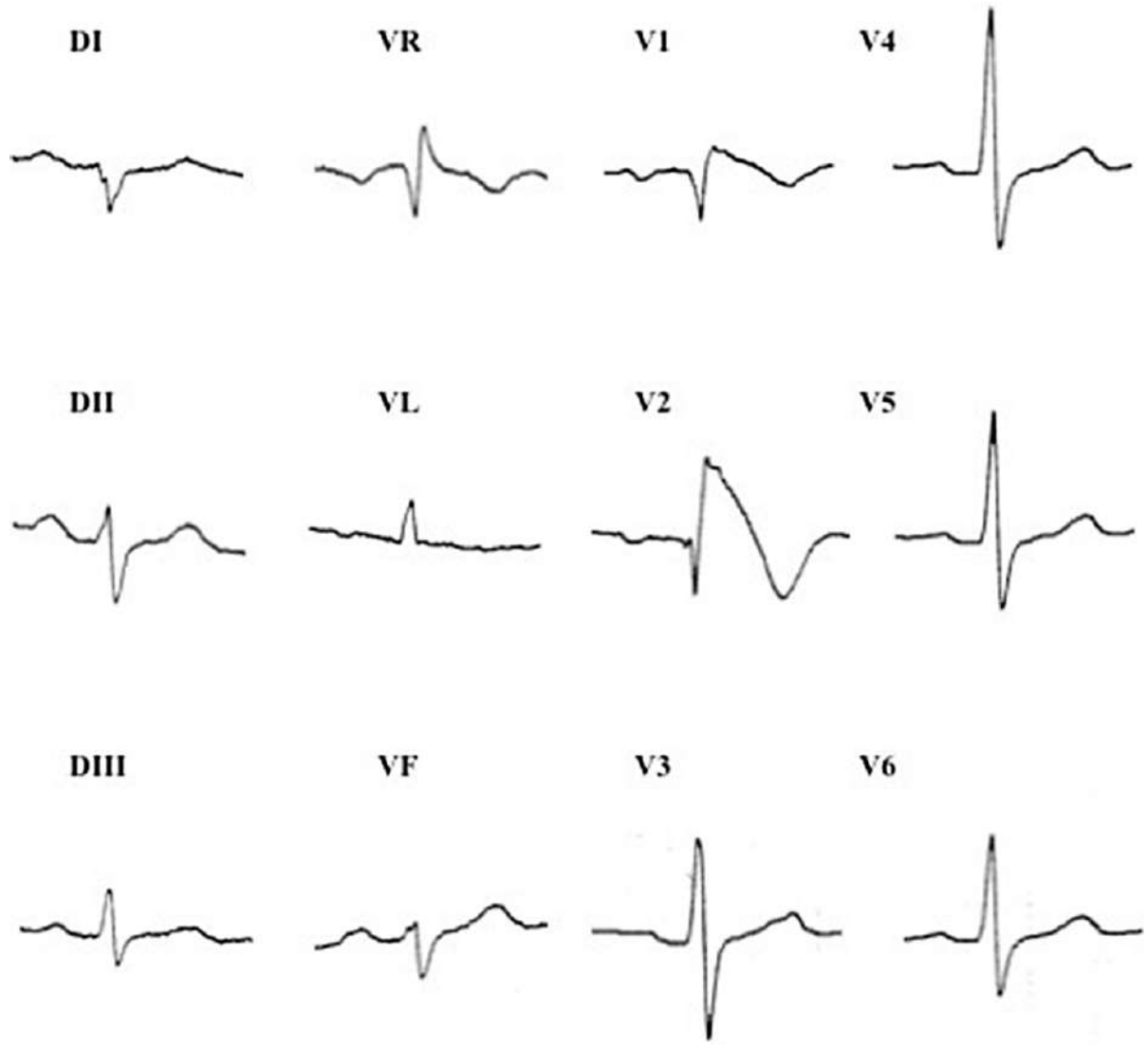


FIG. 11.57 Aspect ECG typique de syndrome de Brugada.
Remarquer l'aspect convexe du sus-décalage en V1-V2 et les ondes T négatives.

La présence de cet aspect sur une seule dérivation suffit à porter le diagnostic mais si l'aspect n'est marqué que sur une seule dérivation (sus-décalage de 2 mm), alors il faut rester prudent sur les conclusions.

Ce diagnostic ne peut être porté qu'après s'être assuré de l'absence d'autres causes pouvant expliquer le sus-décalage (ischémie, masse cardiaque ou compression cardiaque). Compte tenu de l'impact du diagnostic, en cas de doute, l'ECG doit être évalué dans un centre expert.

Les aspects anciennement appelés de type 2 ou 3 de syndrome de Brugada ne sont en fait que des aspects évocateurs du syndrome. En absence de type 1 lors du suivi ou lors d'un test de sensibilisation, le pronostic des patients est normal sans augmentation du risque rythmique. C'est pour cette raison que cette classification qui portait à confusion est aujourd'hui abandonnée.

De nombreuses formes cliniques du syndrome de Brugada ne sont pas visibles sur l'ECG de base car l'aspect est souvent intermittent. Les tests utilisant les bloqueurs sodiques en perfusion continue sur 10 minutes (ajmaline 1 mg/kg hors AMM ; le flécaïnide est à éviter car ses performances diagnostiques sont moins bonnes et son risque plus important) ont pour but de démasquer un aspect de syndrome de Brugada chez des patients pour lesquels l'aspect n'est pas présent de façon spontanée.

Le risque de survenue d'événement indésirable au cours de ces tests est faible mais non nul (trouble du rythme ventriculaire, trouble de la conduction), ce qui nécessite de faire ce test en hospitalisation avec une surveillance permanente de l'ECG. L'injection doit être faite avec un ECG enregistré en continu dans un environnement permettant la réanimation. L'injection doit être stoppée immédiatement en cas d'apparition d'un aspect de type 1, d'élargissement significatif des QRS ou d'apparition de troubles du rythme ventriculaire. Il vient d'être démontré que la survenue de complication lors du test utilisant les bloqueurs sodiques dans la famille augmentait le risque de survenue de complication. Cette notion doit donc être recherchée et en cas d'antécédent familial de complication, le test doit être particulièrement prudent. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'injecter de l'isoprénaline (Isuprel®) en cas de troubles du rythme ventriculaire ou des bicarbonates molaires en cas de troubles de la conduction sévère. Ce test ne doit pas être réalisé chez les patients qui ont un aspect spontané de syndrome de Brugada (type 1) ou des troubles de la conduction marqués sur l'ECG de base [212].

Les indications indiscutables du test sont les patients avec :

- syncope avec aspect douteux de syndrome de Brugada ;
- mort subite familiale avec aspect douteux de syndrome de Brugada ;
- bilan après une mort subite récupérée en l'absence de cause claire (fibrillation ventriculaire idiopathique).

Le test peut être proposé en cas :

- d'aspect ECG évocateur de syndrome de Brugada sans symptôme ni histoire familiale de mort subite si l'aspect ECG est majoré au 3e ou 2e espace intercostal ;
- de bilan familial de syndrome de Brugada ;
- de bilan familial après mort subite inexpliquée.

Le test est fréquemment faussement négatif avant l'âge de 15 ans et ne doit en général pas être pratiqué avant cet âge sauf indication particulière.

Les patients asymptomatiques doivent être informés que même si le test est positif, il n'y a pas de traitement spécifique mais uniquement des recommandations de prise en charge et une poursuite du dépistage chez les apparentés du 1er degré.

Pronostic et prise en charge

Le risque rythmique du syndrome de Brugada est d'autant plus élevé que les critères suivants sont présents [214] :

- arrêt cardiaque réanimé (risque annuel d'événement : 10 %) ;
- syncope ou symptômes plus atypiques tels que les réveils brutaux nocturnes, les énurésies nocturnes occasionnelles, les convulsions nocturnes ou les respirations agoniques nocturnes considérées comme d'origine rythmique (risque annuel d'événement : 1,5 %) ;
- présence d'un aspect spontané de syndrome de Brugada (risque annuel d'événement : 1 % chez les patients asymptomatiques).

D'autres éléments peuvent être pris en compte : sexe masculin, aspect de fractionnement du QRS, sus-décalage dans les dérivations périphériques, notion de mort subite familiale marquée. La place de l'exploration électrophysiologique reste discutée mais ne semble pas déterminante.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de mesures suivantes : traiter la fièvre activement, reconsulter rapidement en cas de symptômes à type de syncope. La liste des médicaments contre-indiqués doit être remise (brugadadrugs.org). Les alcoolisations aiguës sont à éviter. Il n'y a habituellement pas de contre-indication à la pratique du sport. Il faut en revanche demander au patient de ralentir l'activité

progressivement pour éviter le coup de frein vagal post-effort. Le sport doit être évité en cas de forte chaleur et une bonne hydratation est recommandée.

À ce jour, il n'y a pas de traitement médical ayant fait la preuve de son efficacité. En cas d'orage rythmique, l'isoprénaline (Isuprel®), pour obtenir une fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm, est utile. Chez certains patients qui font des évènements rythmiques fréquents, la quinidine permet de diminuer la fréquence des évènements. La fréquence des effets indésirables et son efficacité imparfaite en limitent cependant son utilisation. En cas de fibrillations ventriculaires itératives, l'ablation du substrat épicardique en regard de l'infundibulum pulmonaire semble avoir de bons résultats. Il est possible que la place de ce type d'ablation s'élargisse dans le futur [215]. Compte tenu de la faible expérience avec cette technique chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada, l'ablation ne peut actuellement s'envisager que chez des patients préalablement implantés d'un défibrillateur et l'efficacité n'est pas démontrée en prévention primaire.

Les indications d'implantation de défibrillateur doivent être évaluées en fonction du risque du patient en privilégiant les défibrillateurs sous-cutanés compte tenu du risque de rupture de sonde dans cette population jeune et active. Le risque de choc inapproprié a nettement diminué mais il reste cependant présent et doit également être évoqué avec le patient. Les indications indiscutables d'implantation sont les patients ayant présenté un arrêt cardiaque et ceux avec syncopes considérées comme d'origine rythmique. La place du défibrillateur chez les patients ayant un type 1 spontané mais asymptomatiques est discutée car le risque rythmique est de 1 % par an avec un effet cumulatif amenant ce risque à 10 % à 10 ans.

La décision d'implantation ou de non-implantation doit donc systématiquement être discutée avec le patient après une information complète sur le bénéfice à attendre mais également sur les complications possibles médicales et extramédicales (assurance, profession, etc.).

Les patients doivent bénéficier d'une surveillance cardiologique une fois par an avec ECG au 4^{e}, 3^{e} et 2^{e} espace intercostal pour rechercher un aspect spontané de syndrome de Brugada et la présence de symptômes. Cette consultation doit être également l'occasion d'informer le patient de l'évolution des connaissances et de redonner les conseils sur les mesures générales.

Conseil génétique et dépistage familial

Le conseil génétique doit être effectué au sein d'une équipe pluridisciplinaire experte (centre de référence, centre de compétences). Le seul gène qui est clairement impliqué dans le syndrome de Brugada est le gène *SCN5A* qui code pour le canal sodique cardiaque. Les mutations dans ce gène sont identifiées chez environ 25 % des patients ; cependant, la pénétrance de ces mutations est faible (présence de la mutation mais pas du syndrome de Brugada) et il n'est pas rare que des sujets non mutés dans la famille puissent être atteints [216]. Lorsqu'un QT court est associé, des mutations du canal calcique peuvent être identifiées mais cette situation est rare.

La complexité du conseil génétique dans cette pathologie explique que le dépistage familial ne peut pas reposer uniquement sur le dépistage génétique mais doit comporter une évaluation clinique complète.

Il a été démontré que des polymorphismes fréquents pouvaient jouer un rôle important dans la survenue du syndrome. Par conséquent, la présence ou l'absence seule de la mutation ne permet pas de définir le statut du sujet (environ 20 % des cas de syndrome de Brugada sont expliqués par ces variants). Ce sont les données cliniques qui permettent la détermination du statut. Les données génétiques étant difficiles à interpréter, sauf cas particulier, les analyses génétiques ne doivent pas être effectuées avant l'âge de 15 ans. Pour cette raison, tous les apparentés du 1er degré doivent bénéficier d'un dépistage cardiologique quelle que soit la présentation clinique du cas index car le risque dans cette pathologie est individuel, ce qui signifie qu'il peut être faible chez un cas index alors qu'il est élevé chez un apparenté.

Les modalités du dépistage sont à définir en fonction des possibilités locales et du souhait des membres de la famille. Il doit comporter au minimum un tracé ECG « de base » (avec dérivation haute) qui est préconisé à partir de l'âge de 1 an et qui doit être renouvelé tous les 3 à 4 ans, même si le premier tracé est normal. La sensibilité du test à l'ajmaline est excellente (proche de 100 %) nettement supérieure au flécaïnide (70 %). Seul un test à l'ajmaline permet d'écarter le syndrome de Brugada, un ECG « simple » normal ne permettant d'éliminer le risque du syndrome ni chez le patient, ni chez ses apparentés. Le test pharmacologique est proposé au-delà de l'âge de 15 ans compte tenu du risque plus élevé de complication et du taux de faux négatifs avant cet âge.

Syndrome de repolarisation précoce

L'aspect de repolarisation précoce a longtemps été considéré comme bénin. Toutefois, les études se focalisaient sur l'ascension du segment ST et non sur l'onde J comme défini dans les études récentes montrant un surrisque de mort subite par fibrillation ventriculaire lié à cet aspect [212]. Ce surrisque a été identifié dans des populations caucasiennes et asiatiques mais pas africaines ou afro-américaines.

Cet aspect ECG est relativement fréquent (environ 5 % dans les populations caucasiennes) et la survenue de mort subite très rare (11/100 000) [217].

Aspect ECG et diagnostic

Le diagnostic de syndrome de repolarisation précoce repose sur une élévation du pic de l'onde J (déflection positive après le QRS) supérieure à 0,1 mV dans au moins deux dérivations inférieures et/ou latérales à type de crochetage ou d'empâtement (fig. 11.58) chez un sujet n'ayant pas de myocardiopathie sous-jacente, car ce syndrome survient par définition sur cœur sain [212, 218]. La présence d'hypertrophie ventriculaire gauche par exemple peut mimer cet aspect. L'aspect ECG peut être fluctuant en fonction de différents paramètres dont la fréquence cardiaque, raison pour laquelle il peut être utile de faire des manœuvres de Valsalva ou un Holter. Il n'y a pas de tests pharmacologiques pour démasquer l'aspect et actuellement, l'analyse génétique n'est proposée qu'en recherche.

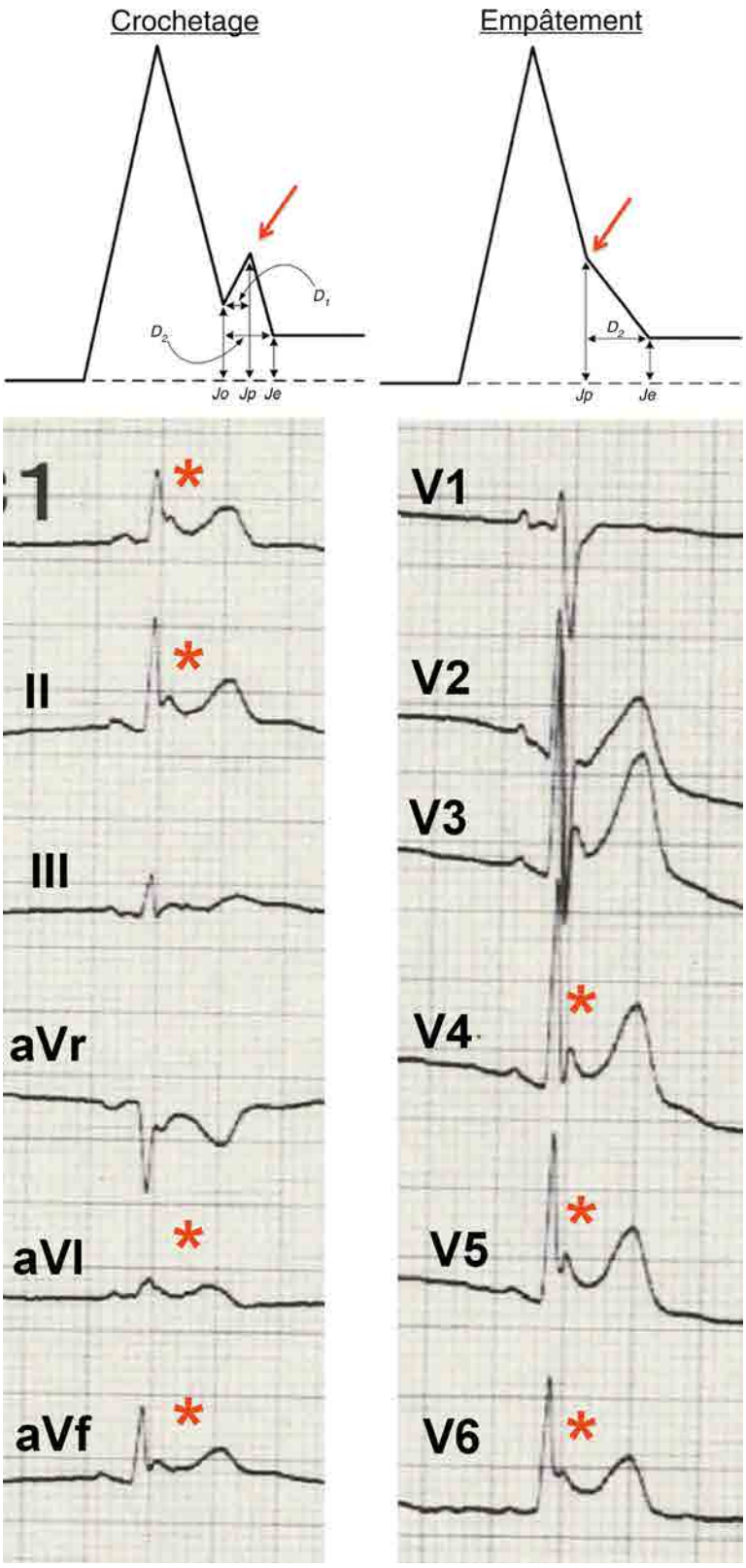


FIG. 11.58 **Repolarisation précoce.**
A. Différents aspects de repolarisation précoce et manière de les évaluer. B. Aspect typique de repolarisation précoce dans les dérivations inférieures et latérales. Les dérivations dans lesquelles la repolarisation précoce est bien visible sont marquées par une étoile.

Le risque rythmique est d'autant plus élevé que les critères ECG suivants sont présents : élévation du pic de l'onde J supérieure à 0,2 mV, aspect circonférentiel (inférieur et latéral), segment ST horizontal ou descendant. La survenue d'une syncope présumée rythmique est bien sûr également un critère de gravité.

Pronostic et prise en charge

Hormis la présence de symptômes, la stratification du risque rythmique dans le syndrome de repolarisation précoce demeure très difficile.

Chez les patients asymptomatiques, aucun traitement ne doit être proposé. Il n'y a pas de limitation particulière de l'activité physique et sportive et, le plus souvent, il n'est pas nécessaire de prévoir de suivi particulier.

En cas d'histoire familiale de morts subites ou d'aspect ECG majeur, les patients doivent être adressés aux centres de compétences ou de référence pour évaluer la balance bénéfice/risque.

Chez les patients qui ont présenté une syncope présumée d'origine rythmique, en fonction des caractéristiques de la syncope et de l'aspect ECG, il convient de discuter de l'implantation d'un Holter longue durée, d'un défibrillateur ou de quinidine dans certains cas, même si l'effet de la quinidine n'est pas démontré dans cette situation. Un suivi annuel semble souhaitable, éventuellement avec un Holter ECG même si le patient n'est pas implanté d'un DAI ou d'un Reveal®.

Chez les patients qui ont présenté une fibrillation ventriculaire ou une mort subite récupérée, il y a une indication à la pose d'un défibrillateur implantable. L'isoprénaline (Iuprel®) semble être efficace en cas d'orage rythmique et la quinidine pour prévenir les récidives de fibrillation ventriculaire. Un dépistage familial doit être proposé dans tous les cas même si peu de données existent sur la transmission de ce syndrome (cas de transmission autosomique dominante décrits). Il n'y a pas de restriction concernant le sport en dehors de celles imposées par le défibrillateur.

Chez tous les patients, une échocardiographie doit être pratiquée une fois tous les 5 ans pour s'assurer de l'absence d'apparition d'une cardiomyopathie.

Syndrome du QT court

Il se caractérise par un raccourcissement de l'intervalle QT, associé à un risque de mort subite secondaire à des troubles du rythme ventriculaire graves à type de tachycardies ventriculaires polymorphes ou de fibrillation ventriculaire survenant au repos ou à l'effort. Ce syndrome reste exceptionnel, plus fréquent chez les hommes, mais avec un risque rythmique similaire dans les deux sexes. Les accidents rythmiques peuvent survenir à n'importe quel âge, même chez les nouveau-nés ou nourrissons [212].

Huit gènes codant principalement pour des canaux ioniques ont été identifiés mais les analyses restent négatives avec les techniques actuelles dans 75 % des cas. Ces anomalies génétiques touchent les gènes codant pour les canaux potassiques (impliqués aussi dans le syndrome du QT long mais avec des effets inverses). Des formes associées au syndrome de Brugada sont aussi décrites avec mutations sur le canal calcique. La transmission de ce syndrome semble de type autosomique dominante [216].

Aspect ECG et diagnostic

Le diagnostic de syndrome du QT court repose essentiellement sur la mesure de l'intervalle QTc qui est raccourci (QTc ≤ 340 ms ou QTc ≤ 360 ms) avec une mutation considérée comme pathogène et/ou une histoire familiale de syndrome du QT court et/ou une histoire familiale de mort subite avant 40 ans et/ou une histoire personnelle de tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire en l'absence de cardiopathie (fig. 11.59).

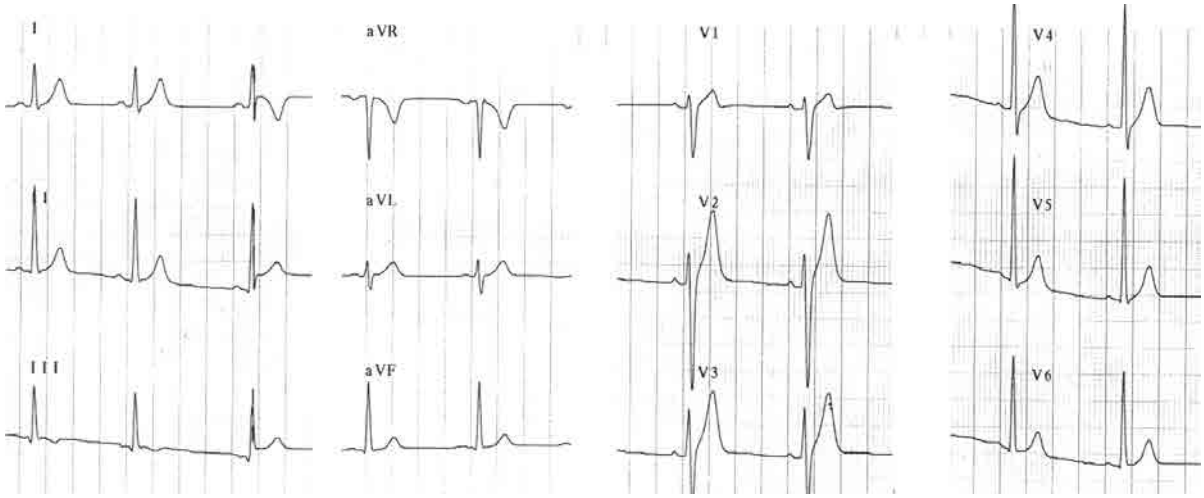


FIG. 11.59 **Exemple d'ECG de patient avec QT court (segment ST quasiment virtuel).**

Selon les cas, les ondes T peuvent être amples et pointues ; le segment entre la fin du QRS et le début de l'onde T est souvent très raccourci. Les mesures doivent être réalisées lorsque les fréquences cardiaques ne sont pas trop rapides. À noter que les patients avec syndrome du QT court ont une prévalence importante de fibrillation atriale.

L'exploration électrophysiologique a peu d'intérêt sauf pour mesurer les périodes réfractaires (courtes en cas de QT court, souvent ≤ 200 ms) en cas de doute diagnostique.

Le bilan génétique reste le plus souvent négatif mais doit être proposé pour faciliter le diagnostic familial.

Pronostic et prise en charge

Chez les sujets asymptomatiques, il n'y a actuellement pas de critère de risque ni de pronostic (antécédents familiaux, syncope, déclenchement d'arythmies à l'exploration). Seule la valeur du QT semble grossièrement proportionnelle au risque mais ne fait pas partie des critères pouvant faire proposer un traitement prophylactique.

L'analyse de grandes cohortes de sujets sains tend à démontrer que les patients avec QT court sont exceptionnels et que le risque lié à un QT court dans ces populations est très faible [219].

Il n'y a pas de données sur le risque rythmique des patients porteurs sains de mutations potentiellement impliquées dans le syndrome du QT court.

Le défibrillateur automatique implantable est recommandé chez les sujets ayant présenté des arythmies ventriculaires malignes (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) en réglant les paramètres de détection de manière à éviter les doubles comptages du QRS et de l'onde T (ample en général). En cas d'histoire familiale de mort subite liée au syndrome du QT court chez un patient par ailleurs asymptomatique, la quinidine peut être proposée et, si celle-ci n'allonge pas le QT, l'implantation peut être discutée en centre spécialisé.

Un dépistage clinique (ECG ± Holter, test d'effort) et éventuellement génétique doit être proposé aux apparentés du 1er degré avec un dépistage en cascade.

Le site internet de la filière Cardiogen comporte diverses informations ou documents dont les coordonnées des centres experts en France.

Pré-excitations ventriculaires

Pascal Defaye

Les voies accessoires correspondent à un ou plusieurs faisceaux de fibres myocardiques qui sont en fait des reliquats embryonnaires de connexions atrioventriculaires causées par un développement embryologique incomplet de l'anneau atrioventriculaire avec défaut dans la séparation fibreuse entre oreillettes et ventricules. Ces voies accessoires sont capables de conduire l'influx électrique à travers le sillon atrioventriculaire quand elles connectent l'oreillette au ventricule homolatéral à travers l'anneau mitral ou tricuspide.

Historique

La description initiale de connexions aberrantes entre les oreillettes et les ventricules a été faite par Stanley Kent en 1893, notamment pour ce qui concerne les connexions latérales [220].

Puis en 1930, Wolff, Parkinson et White ont décrit dans l'*American Heart Journal*, le syndrome qui porte depuis leur nom [221]. Ils ont rapporté le cas de 11 patients présentant un PR court avec un bloc de branche, et des tachycardies supraventriculaires ou de la fibrillation atriale. Les mécanismes réentrants des tachycardies liées aux voies accessoires ont ensuite été précisés, ce qui a abouti aux premières descriptions de destruction chirurgicale en 1968 par Sealy. La première ablation endocavitaire par fulguration a été réalisée par Scheinmann en 1981. Puis le développement moderne de l'ablation par radiofréquence a été initié par différents groupes pionniers dont ceux de Jackmann et Haissaguerre.

Anatomie et physiopathologie

Ces voies accessoires sont généralement de très fines bandelettes musculaires de largeur rarement supérieure à 1 à 2 mm mais parfois plus larges ou multiples. Leur orientation entre oreillette et ventricule peut aussi bien être transversale qu'oblique à travers les anneaux atrioventriculaires (fig. 11.60). Il en résulte que le point d'insertion atrial peut être décalé sur le plan transversal de quelques centimètres par rapport au point d'insertion ventriculaire. Pour les voies accessoires postéroseptales, l'insertion atriale peut se situer totalement dans la musculature du sinus coronaire plutôt que dans l'oreillette. Ces voies accessoires peuvent s'intégrer au sein d'anomalies du sinus coronaire comme de gros diverticules veineux, dépendant d'une branche veineuse du sinus coronaire. Des voies accessoires multiples peuvent survenir pour 5 à 10 % des patients porteurs d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Les voies accessoires multiples sont un facteur de risque de tachycardie type antidromique (conduisant en antérograde par la voie accessoire) et donc de fibrillation atriale, conduisant rapidement au ventricule et pouvant se transformer en fibrillation ventriculaire. Ces voies accessoires multiples et larges, notamment droites, sont classiques dans la maladie d'Ebstein.

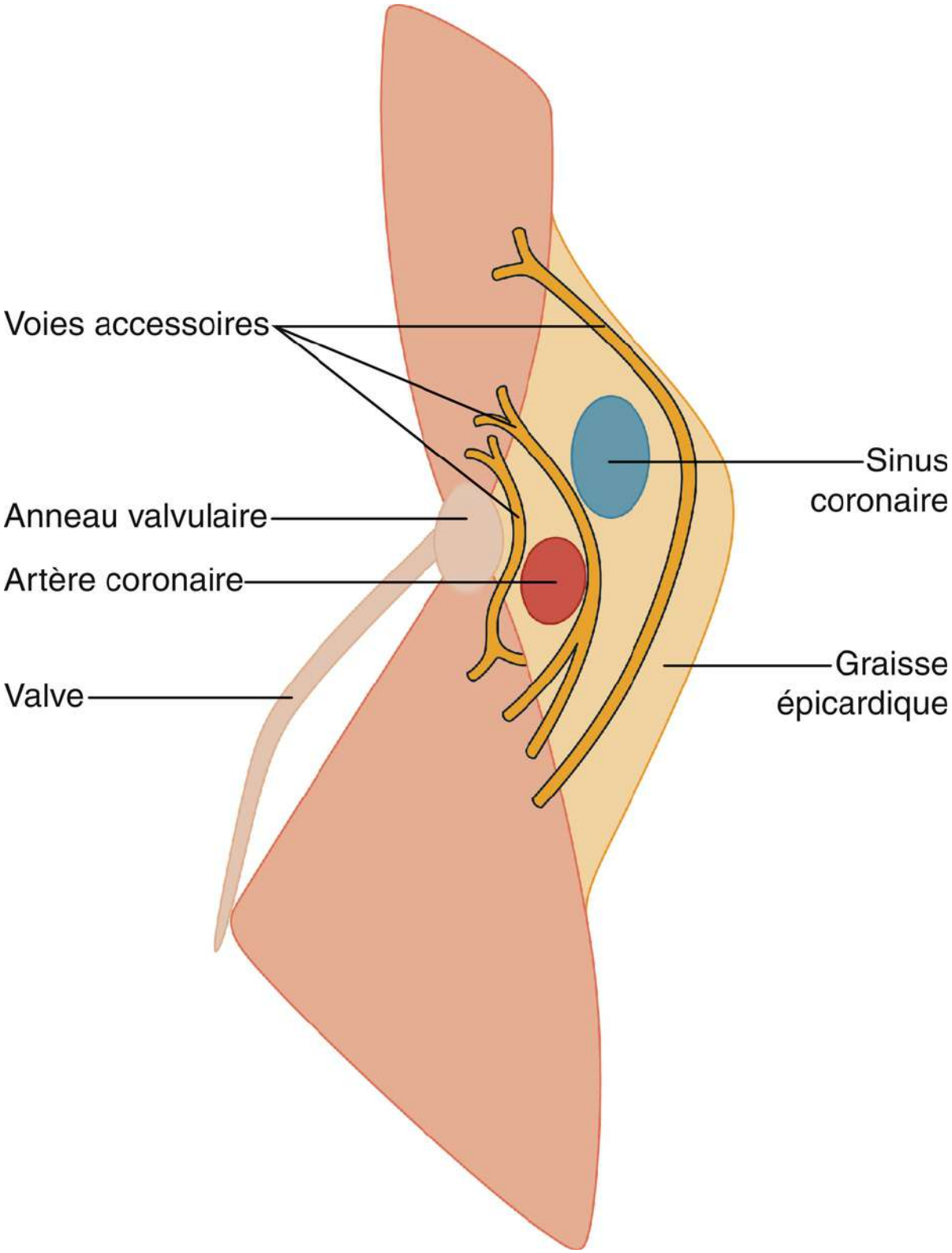


FIG. 11.60 **Anatomie d'une (ou de) voie(s) accessoire(s) sur l'anneau atrioventriculaire.** Dessin : Eléonore Lamoglia.

Mécanismes physiopathologiques

Ces voies accessoires peuvent conduire l'influx électrique de façon bidirectionnelle [222]. Dans certains cas, elles conduisent l'influx de façon rétrograde uniquement et, dans de rares cas, de façon antérograde seulement (fig. 11.61). Les voies accessoires qui conduisent uniquement en rétrograde sont dénommées *voies accessoires cachées* parce que la présence d'une conduction par la voie accessoire ne peut être détectée par un simple ECG. Effectivement, quand la voie ne conduit qu'en rétrograde seulement (du ventricule à l'oreillette), l'ECG est normal et il n'y a pas d'onde δ visible.

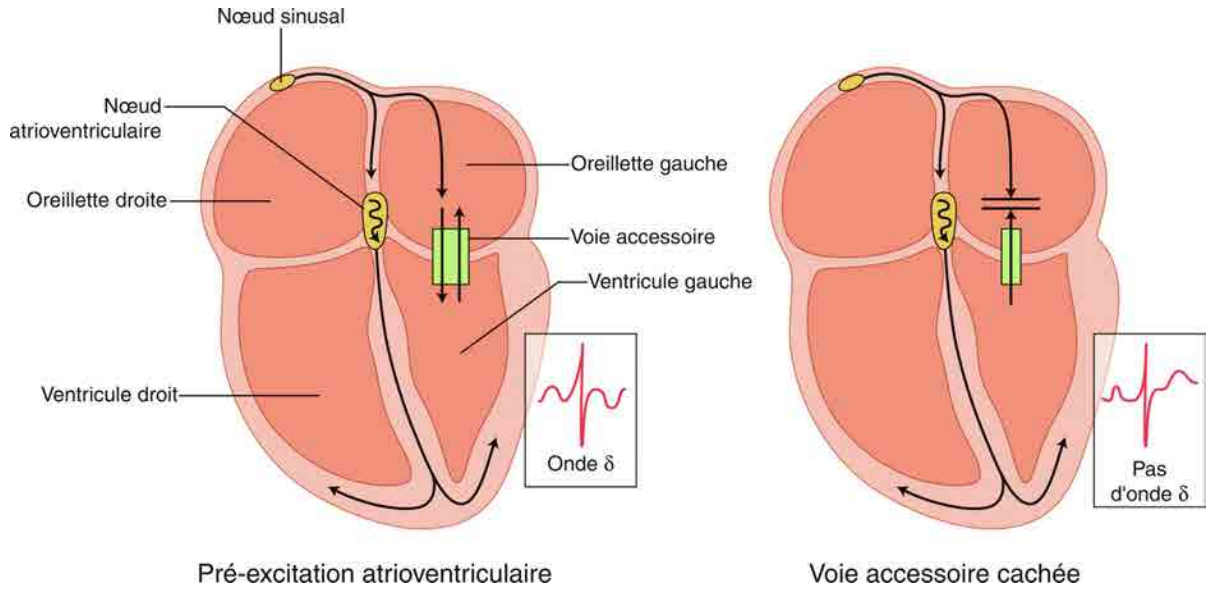


FIG. 11.61 Voie accessoire à conduction bidirectionnelle (60 %) et à conduction uniquement rétrograde.
seulement 5 % conduisent uniquement en antérograde. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Les voies accessoires capables de conduire soit en antérograde seul, soit de façon bidirectionnelle sont appelées *syndrome de Wolff-Parkinson-White* ou *pré-excitation atrioventriculaire* parce que cette voie peut être détectée sur un ECG standard.

- Le terme syndrome de Wolff-Parkinson-White est habituellement réservé aux patients associant l'anomalie électrique à des tachycardies.
- Le terme pré-excitation atrioventriculaire est appliqué aux patients asymptomatiques avec un aspect de Wolff-Parkinson-White sur l'ECG. La conduction atrioventriculaire normale est transmise par le nœud atrioventriculaire et le système His-Purkinje, ce qui entraîne un PR normal et un QRS fin. Quand il existe un Wolff-Parkinson-White, à cause du délai physiologique de conduction dans le nœud atrioventriculaire, la conduction électrique de l'oreillette atteint le ventricule adjacent de façon prématurée par l'intermédiaire de la voie accessoire qui n'a habituellement pas de délai de conduction. Une partie du ventricule est donc pré-excitée, ce qui entraîne ce crochetage initial et très précoce du QRS correspondant à l'onde δ.

L'onde δ est plus ou moins marquée selon sa distance par rapport au nœud sinusal et la rapidité des conductions respectives du nœud atrioventriculaire et de la voie accessoire (fig. 11.62).

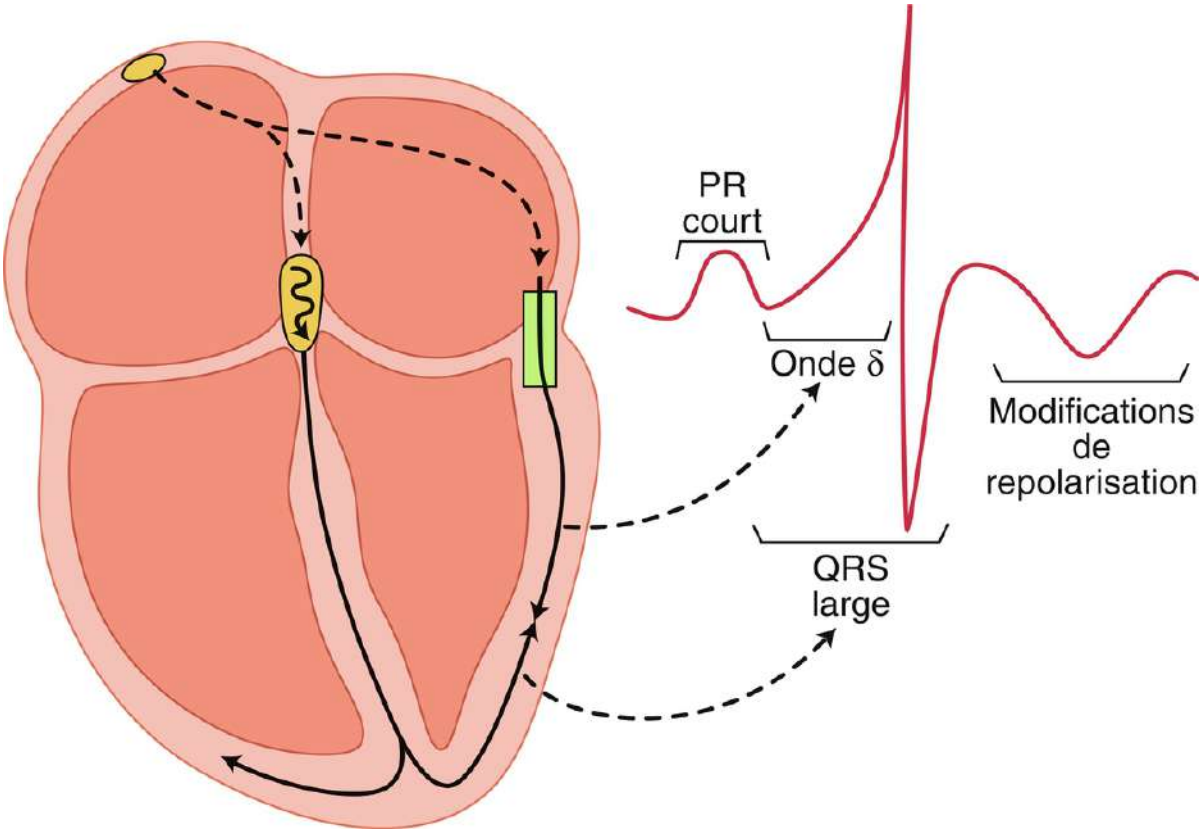


FIG. 11.62 **Complexe de fusion entre la conduction par la voie normale et la voie accessoire.** Dessin : Eléonore Lamoglia.

Le complexe QRS dans le Wolff-Parkinson-White est une fusion entre la dépolarisation ventriculaire, par l'intermédiaire du nœud atrioventriculaire et le faisceau de His, et la dépolarisation d'une partie du ventricule par la voie accessoire. Le degré de la pré-excitation dépend de la contribution relative de l'impulsion électrique à la dépolarisation ventriculaire soit à travers le nœud atrioventriculaire, soit à travers la voie accessoire.

La conduction à travers une voie accessoire entraîne un raccourcissement de l'espace PR (< 120 ms) ainsi qu'un élargissement du QRS associé à des troubles de repolarisation (fig. 11.63).

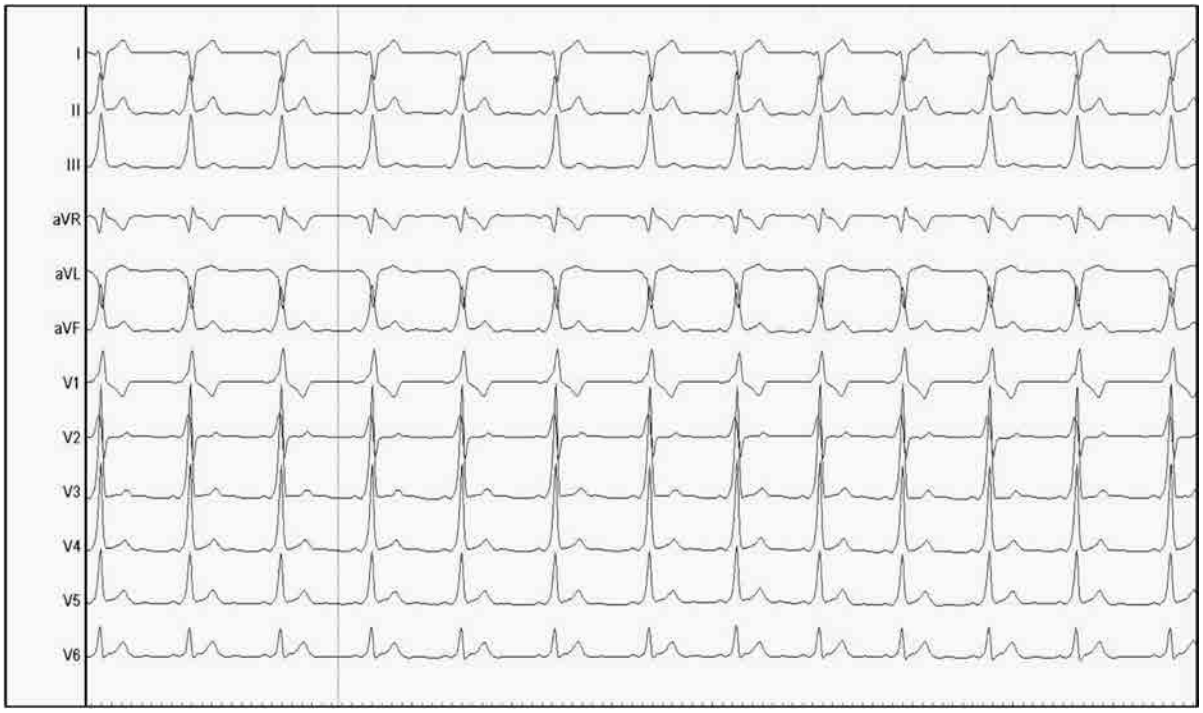


FIG. 11.63 Exemple d'une voie accessoire de type faisceau de Kent latéral gauche responsable d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White : onde δ positive en V1 et négative en D1VL.

Les voies accessoires sont un substrat pour les réentrées et peuvent donc être la cause de tachycardies supraventriculaires utilisant la voie nodale comme connexion entre A et V, et la voie accessoire comme autre connexion. Il s'agit de la plus fréquente des tachycardies réentrantes (70 à 80 % des cas) : *tachycardie réciproque orthodromique*, utilisant donc comme voie antérograde la conduction *via* le nœud atrioventriculaire et comme voie rétrograde la voie accessoire. Cela entraîne une dépolarisation atriale rapide après la dépolarisation ventriculaire (fig. 11.64).

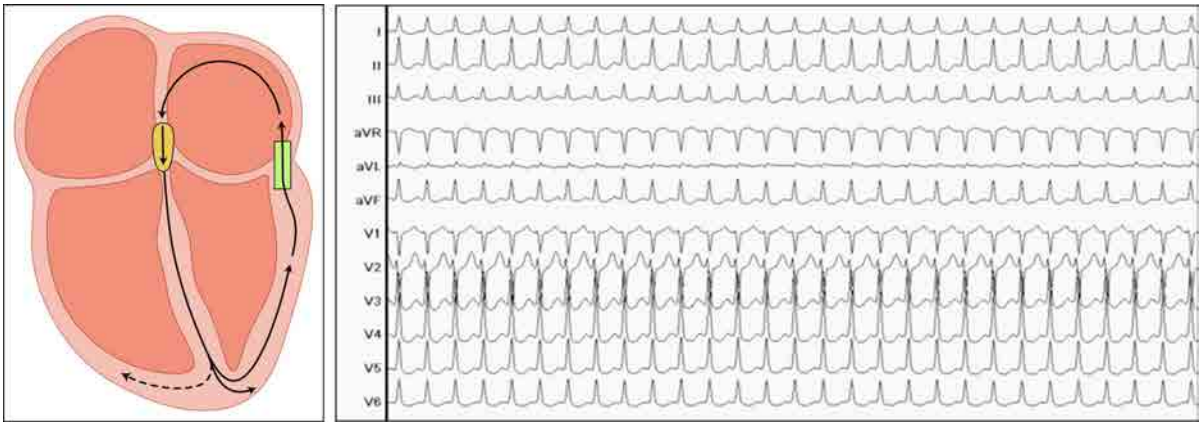


FIG. 11.64 Mécanisme responsable d'une tachycardie réciproque orthodromique et exemple de tachycardie en rapport avec un faisceau de Kent latéral gauche. Dessin : Eléonore Lamoglia.

Plus rarement (5 à 10 % des cas), l'impulsion électrique peut conduire dans un sens opposé, c'est-à-dire en antérograde à travers la voie accessoire et en rétrograde par le nœud atrioventriculaire. Il s'agit alors d'une *tachycardie réciproque antidromique* (fig. 11.65).

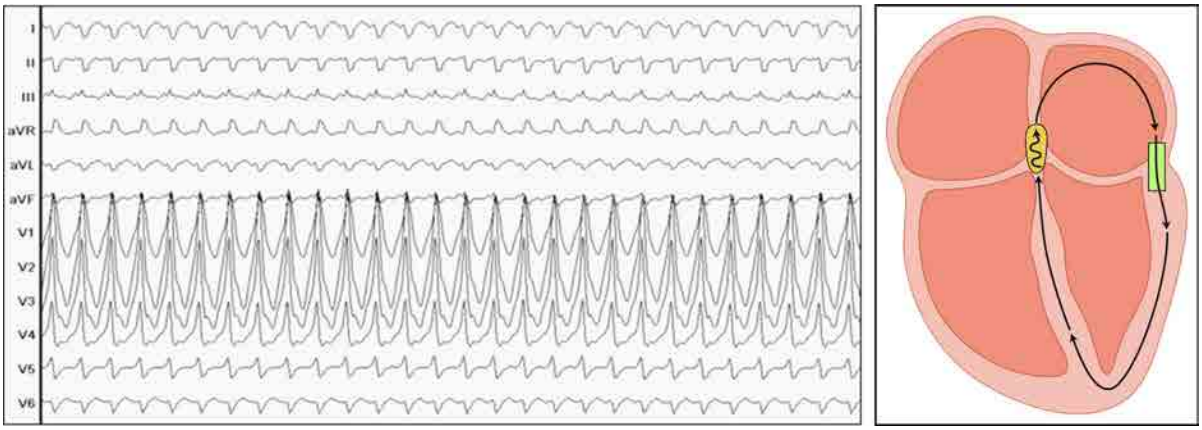


FIG. 11.65 Exemple d'une tachycardie réciproque antidromique ainsi que son mécanisme. Cette tachycardie emprunte une voie accessoire latérale gauche en antérograde et le nœud atrioventriculaire en rétrograde. Dessin : Eléonore Lamoglia.

Un tiers des patients porteurs d'une pré-excitation ventriculaire peuvent présenter une fibrillation atriale. Cette fibrillation atriale sur le plan physiopathologique est liée soit à l'insertion en réseau de la voie accessoire au niveau de son insertion atriale jouant un effet proarythmique, soit à la conduction rétrograde avec dépolarisation rétrograde atriale arythmogène. Dans de rares cas, cette fibrillation atriale est conduite très rapidement aux ventricules par la voie accessoire pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire et une mort subite (fig. 11.66) [223].

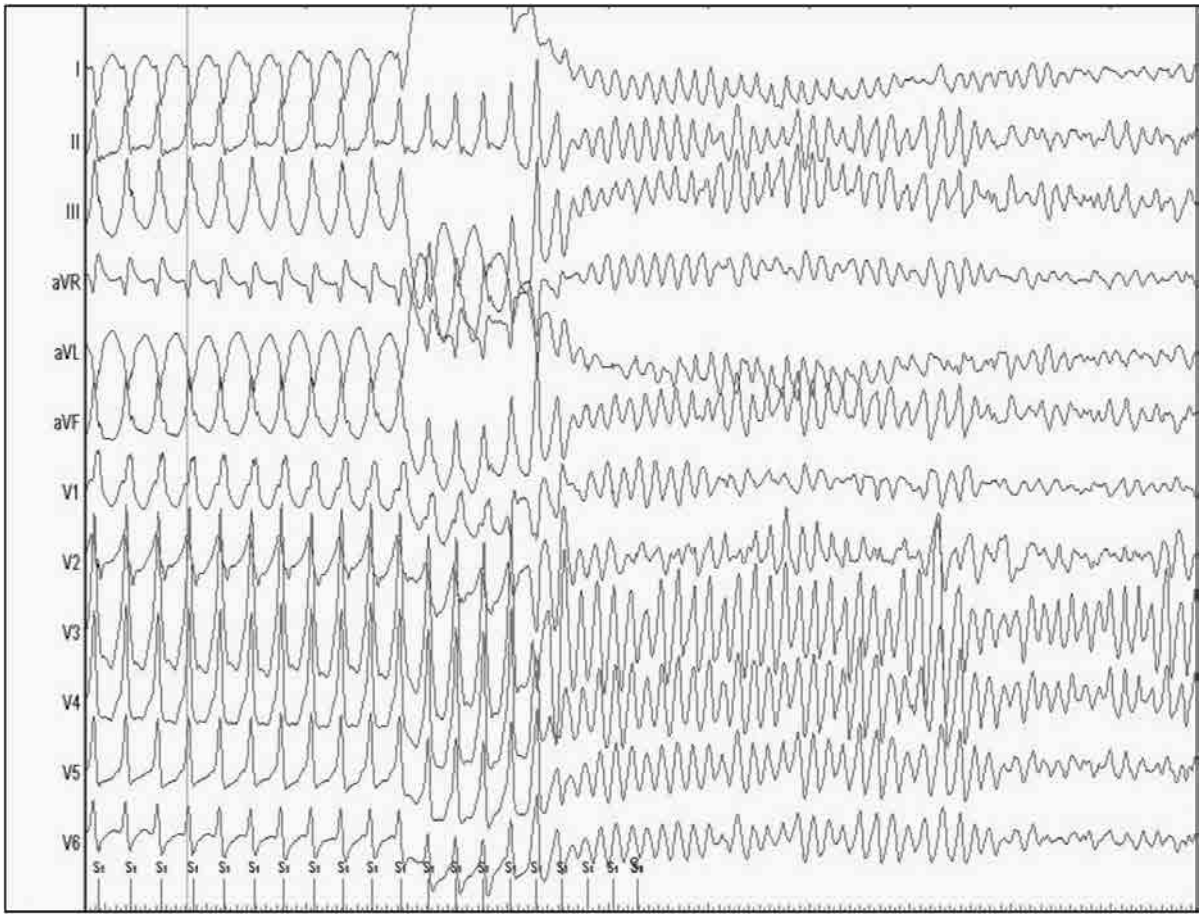


FIG. 11.66 **Fibrillation atriale conduisant par une voie accessoire latérale gauche très perméable et entraînant une fibrillation ventriculaire.**

Localisation des voies accessoires à partir de l'ECG

Les voies accessoires peuvent se situer à tout niveau des anneaux atrioventriculaires tricuspide ou mitral : 45 % sont localisées au niveau latéral gauche de l'anneau mitral, 30 % au niveau postéroseptal droit ou gauche, 20 % sur la paroi libre de la valve tricuspide, 5 % au niveau antérospeptal (fig. 11.67).

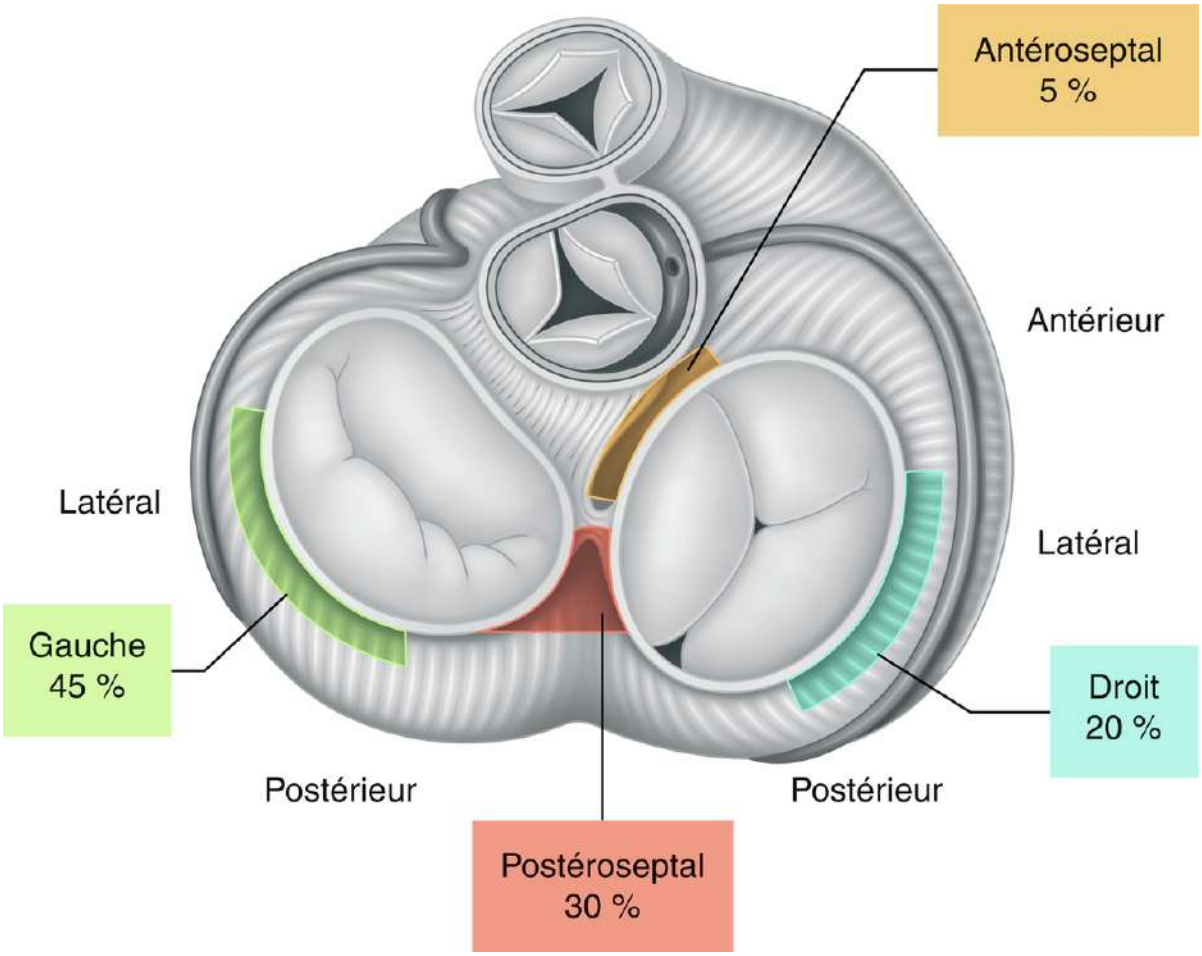


FIG. 11.67 **Localisations habituelles des voies accessoires sur les anneaux mitral et tricuspide.**
Dessin : Eléonore Lamoglia.

La localisation de la voie accessoire est importante à déterminer car elle aide dans l'évaluation du taux de succès de l'ablation et surtout du risque de lésion de la voie de conduction principale pendant l'ablation. Cette localisation n'est possible de façon assez précise que si la pré-excitation est maximale. L'algorithme le plus simple pour localiser les voies accessoires (fig. 11.68) tient compte de V1 :

- si l'onde δ positive en V1, il s'agit d'une voie gauche ;
- si V1 est négatif, la voie est à droite ;
- si l'onde δ est très positive en D2-D3-VF, il s'agit d'une voie antéroseptale (fig. 11.69) ;
- si l'axe est gauche et si V1 est négatif, il s'agit d'une voie accessoire latérale droite ;
- si l'onde δ est négative dans les dérivations inférieures, il s'agit d'une voie accessoire postéroseptale :
  - si V1 est négatif, c'est une voie accessoire postéroseptale droite,
  - si V1 est positive, c'est une voie accessoire gauche ;

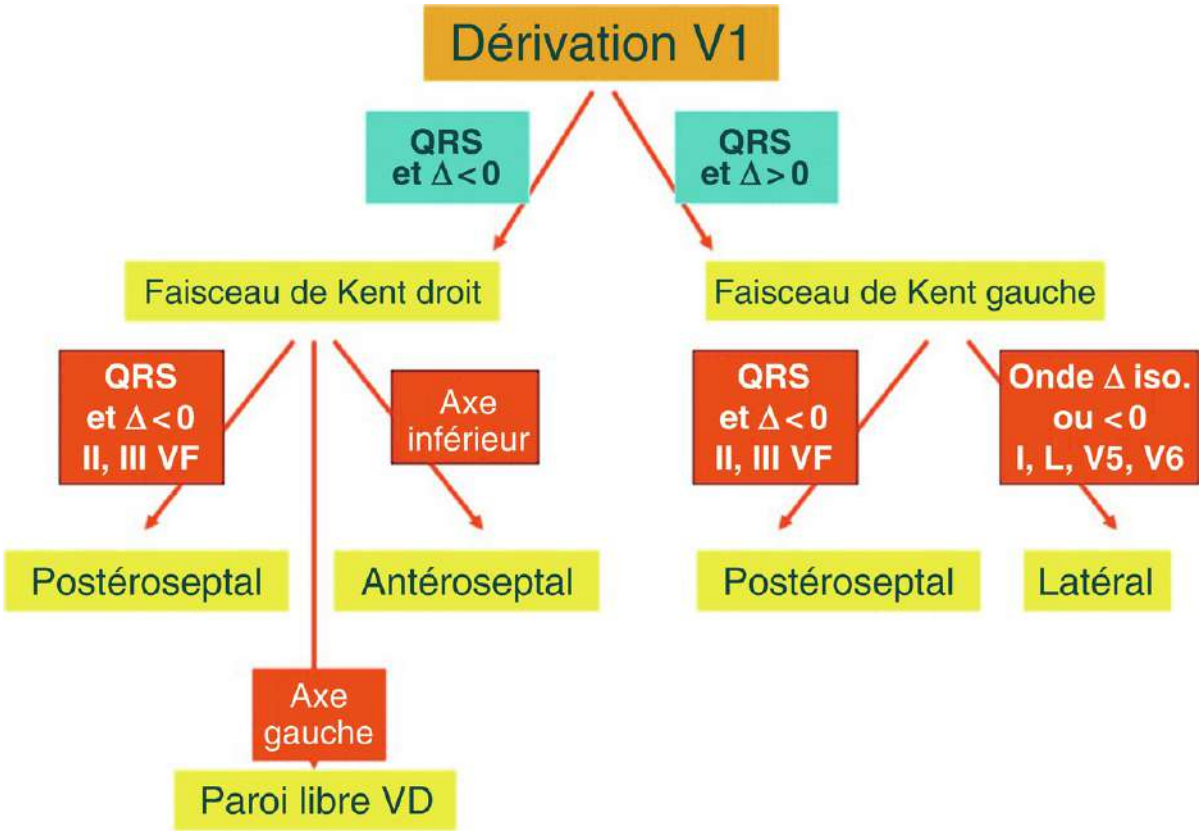


FIG. 11.68 Algorithme permettant de localiser une voie accessoire sur les anneaux atrioventriculaires.
VD : ventricule droit.

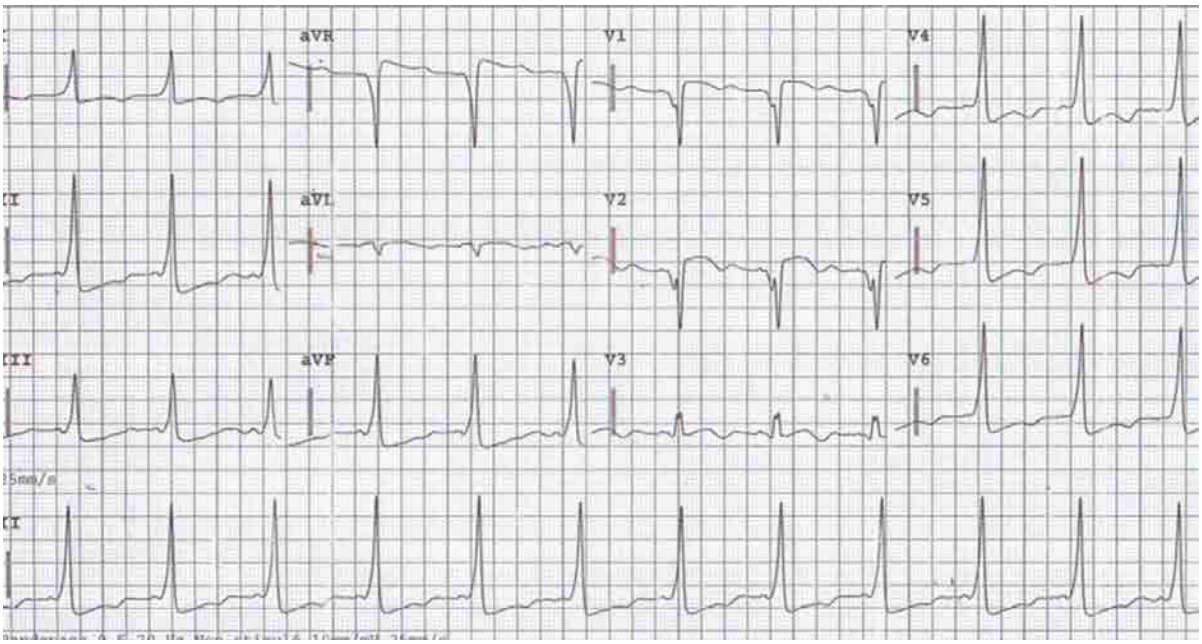


FIG. 11.69 Exemple d'une voie accessoire antéroseptale droite, à proximité de la voie principale de conduction atrioventriculaire.

Une onde δ négative en D1-VL et positive en V1 signifie une voie accessoire latérale gauche.

Effet d'un bloc de branche sur le cycle de la tachycardie réciproque orthodromique

Lorsqu'un patient présente un bloc de branche pendant une tachycardie réciproque et que ce bloc de branche ralentit le cycle de la tachycardie, il s'agit d'une tachycardie orthodromique associée à une voie accessoire du même côté que le bloc de branche. En fait, la survenue du bloc de branche (fig. 11.70) prolonge le circuit de la tachycardie qui se propage alors par la branche controlatérale, le ventricule controlatéral, puis le septum, le ventricule homolatéral et l'oreillette par la voie accessoire. Cela prolonge alors le cycle de 30 à 50 ms. En revanche, si le même patient développe un bloc de branche du côté controlatéral à la voie accessoire, cela ne ralentit pas le circuit car la branche de conduction ne fait pas partie du circuit antérograde de la tachycardie. Un bloc de branche ralentisseur est pathognomonique d'une voie accessoire homolatérale au bloc de branche.

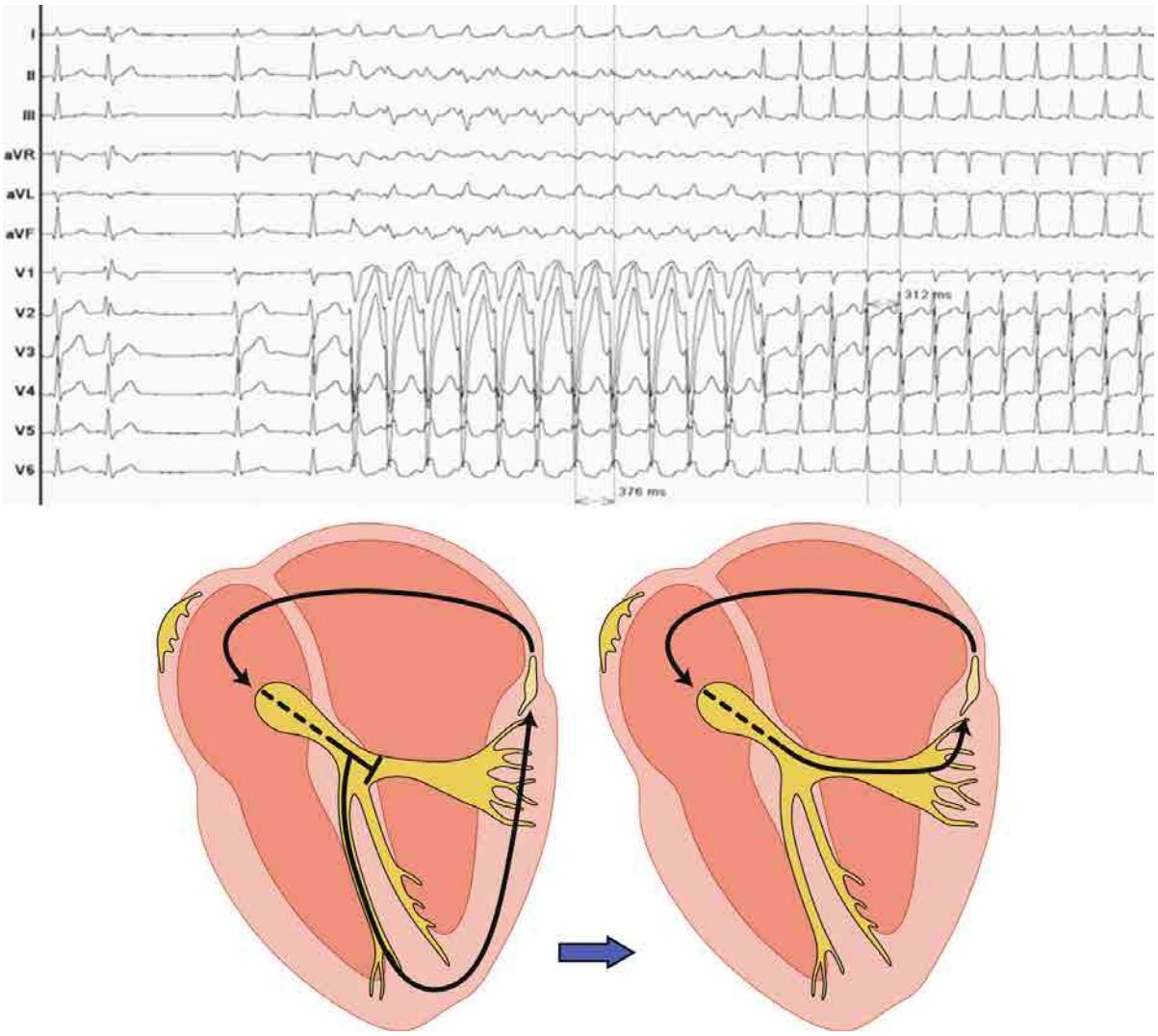


FIG. 11.70 Effet d'un bloc de branche gauche ralentisseur pathognomonique d'une voie accessoire homolatérale au bloc de branche (ici voie accessoire latérale gauche). Dessin : Eléonore Lamoglia.

Pré-excitation intermittente

Une pré-excitation intermittente (fig. 11.71) est habituellement associée avec une voie accessoire avec période réfractaire longue. Cela indique que la voie accessoire est incapable de conduire rapidement de l'oreillette au ventricule. Il n'y a donc aucun risque de mort subite, il s'agit d'une voie bénigne. Une voie

accessoire qui disparaît à l'effort de façon brutale fait partie des voies accessoires intermittentes et est considérée comme bénigne.

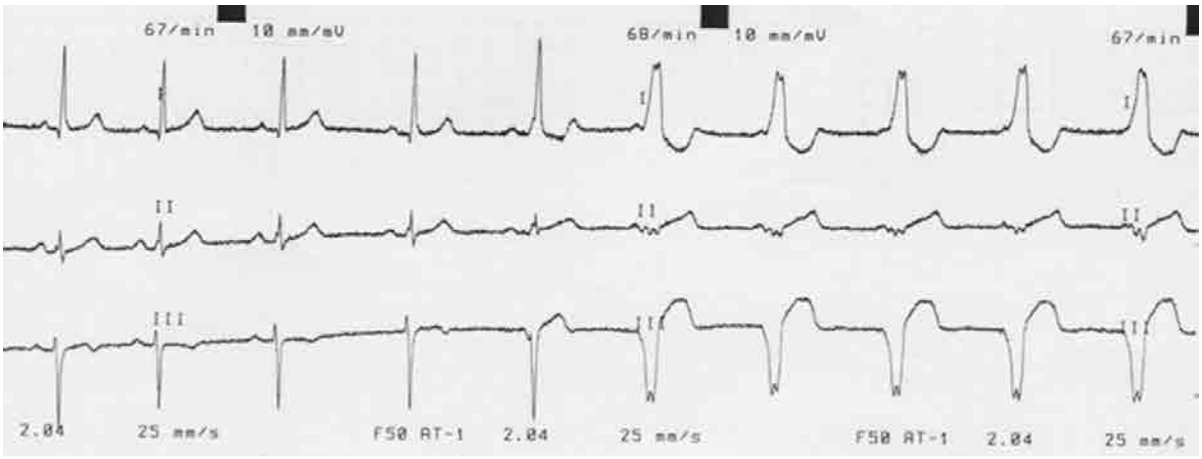


FIG. 11.71 **Exemple d'une voie accessoire intermittente, bénigne.**

Risque de mort subite dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White

La mort subite est une manifestation rare associée au syndrome de Wolff-Parkinson-White, son incidence varie entre 0,025 et 0,38 %. Les patients les plus à risque sont ceux qui ont une conduction rapide à travers la voie accessoire, c'est-à-dire ceux qui ont une période réfractaire de la voie accessoire inférieure ou égale à 250 ms [224]. Les patients ayant des voies accessoires multiples sont plus à risque, ainsi que ceux chez qui l'on peut induire une tachycardie réciproque.

Traitement

Traitement pharmacologique

Le traitement médical dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White fit essentiellement appel aux antiarythmiques de la classe Ic (flécaïnide, propafénone) et, à un degré moindre, à ceux de la classe III (sotalol, amiodarone) de la classification de Vaughan-Williams. Ces médicaments augmentent la période réfractaire, plus particulièrement au niveau de la voie accessoire, diminuant ainsi le risque rythmique en cas de fibrillation atriale. Ils sont généralement utilisés en cas de tachycardie réentrante récidivante en attente de traitement interventionnel ou en cas de refus de traitement interventionnel. Ils peuvent être utilisés chez l'enfant (flécaïnide ou amiodarone) en attente d'un âge plus compatible avec l'ablation. Il n'existe pas d'étude randomisée d'envergure concernant le traitement antiarythmique, on considère cependant que le taux de succès de ces molécules ne dépasse pas 50-60 % avec la nécessité d'une prise quotidienne et le risque d'effets secondaires.

Traitement par ablation

Dans un tel contexte, le traitement radical par les techniques d'ablation par courant de radiofréquence occupe une place privilégiée dans la stratégie thérapeutique des patients présentant un syndrome de Wolff-Parkinson-White, ou une voie accessoire cachée [225]. Les dernières recommandations confèrent à l'ablation une indication de classe I pour les patients présentant des arythmies en relation avec la présence d'une voie accessoire et une indication de classe IIa pour les patients asymptomatiques [226]. L'existence d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White en relation avec une voie accessoire antérograde à période réfractaire courte (< 250 ms) ou responsable d'arythmies (fibrillation atriale, tachycardie réciproque) constitue une indication formelle de recours au traitement par ablation [227].

Toutes les voies accessoires, quelle que soit leur localisation, sont accessibles à une ablation par radiofréquence. Les voies gauches sont atteintes de préférence par voie transseptale (fig. 11.72), mais aussi rétrograde aortique selon les équipes. L'ablation des voies postéroseptales peut être difficile en raison de la complexité anatomique de la région. Les sites d'ablation peuvent être soit dans la région septale de l'anneau

tricuspide, soit à proximité de l'ostium du sinus coronaire, soit même à l'intérieur de celui-ci, ou encore au niveau de l'anneau mitral. Les voies antéroseptales ou para-hissiennes sont les plus difficiles en raison du risque de bloc atrioventriculaire non négligeable avec la radiofréquence. C'est pour cette raison que les sondes de cryothérapie sont très souvent utilisées dans cette localisation et permettent de presque éliminer le risque de bloc atrioventriculaire. On peut également délivrer progressivement l'énergie de radiofréquence de 5 à 10-15 W, jusqu'à disparition de la pré-excitation.

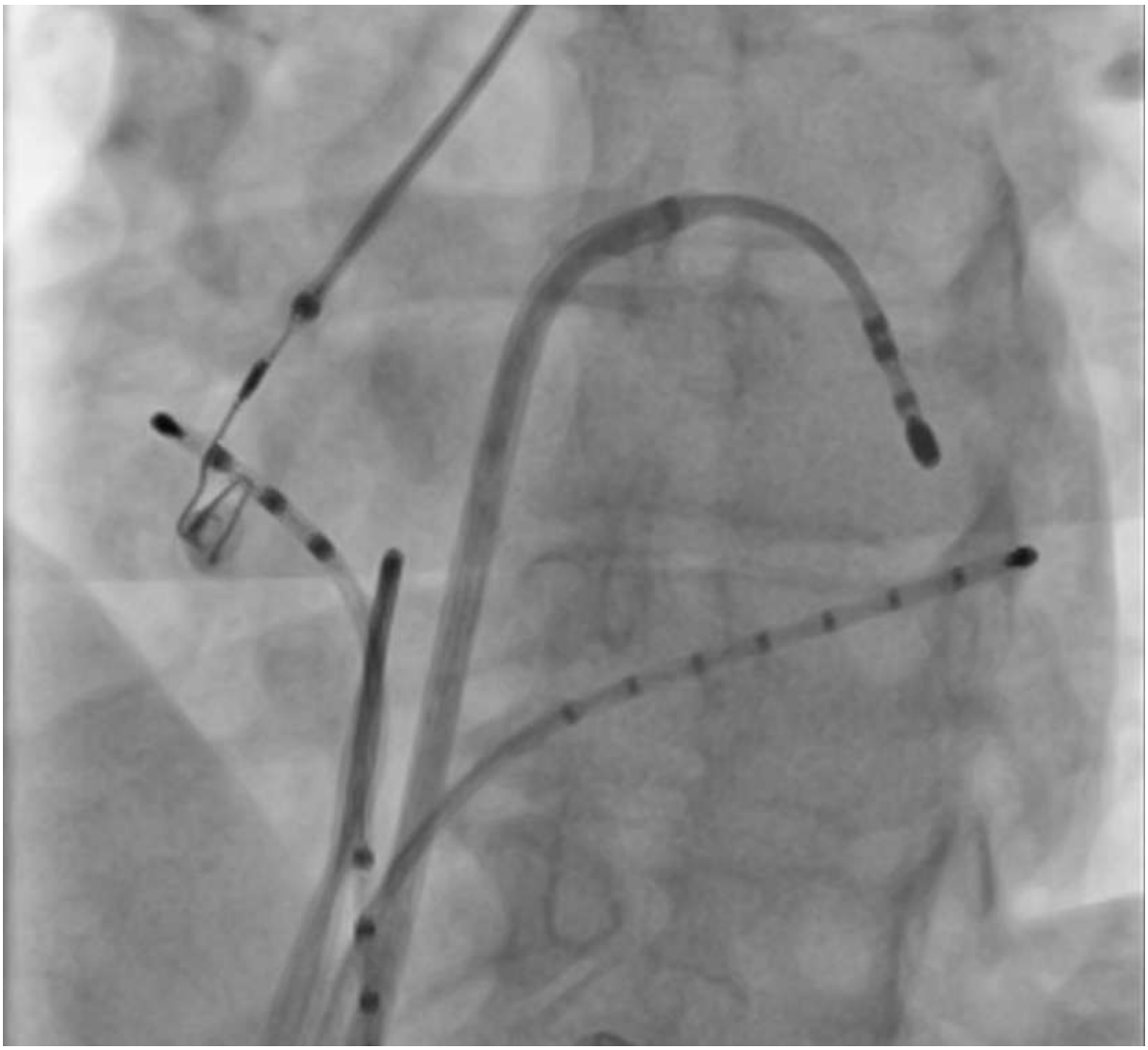


FIG. 11.72 Ablation d'une voie accessoire latérale gauche par voie transseptale.
Vue en oblique antérieure gauche. Une sonde quadripolaire sur l'oreillette droite latérale, une sonde quadripolaire sur le faisceau de His, une sonde octopolaire dans le sinus coronaire et la sonde de radiofréquence positionnée sur l'anneau mitral latéral.

Les résultats et le taux de complications dans l'ablation des voies accessoires sont étroitement liés à l'expérience de l'opérateur et du centre dans lequel elle est réalisée. Toutefois, la localisation du faisceau influence très fortement ces deux paramètres.

L'ablation a complètement révolutionné la prise en charge des pré-excitations avec un risque minime de complications.

Arythmies cardiaques de l'enfant

Jean Luc Pasquié, Grégoire De la Villéon, Pascal Amedro

Les arythmies de l'enfant vont suivre la croissance et évoluer selon les âges dans leur présentation et leur prévalence. On peut ainsi étudier dès la vie fœtale les troubles du rythme anténataux dont l'analyse atypique pour un cardiologue se passe de l'ECG et utilise l'échographie. Connaître les modifications de l'électrocardiogramme normal de l'enfant et l'épidémiologie des troubles du rythme selon l'âge est nécessaire à tous les intervenants en rythmologie pédiatrique. Malgré leur prévalence assez importante dans la population pédiatrique et leur bonne tolérance, les symptômes d'appel sont très anxiogènes pour la famille et l'encadrement sportif, voire scolaire. De l'arythmie sinusale banale aux tachycardies ventriculaires ou supraventriculaires et aux causes de bradycardies pathologiques, la notion de prévalence en fonction de l'âge peut aider au diagnostic.

ECG pédiatrique normal

- Rythme sinusal : onde P > DII de morphologie normale, devant chaque QRS, durée 80 ms, amplitude < 2 mm
- Fréquence cardiaque :
  - 120 (± 40)/min à la naissance
  - 85 (± 25)/min à 15 ans
- PR de 80 ms chez le nouveau-né à 180 ms chez l'adolescent (bloc atrioventriculaire s'il est > 200 ms)
- Axe QRS à 120° → 60°
- Durée de QRS de 80 ms (nourrisson) à 100 ms (adolescent)
- Bloc incomplet de branche droite physiologique RsR' en V1.
- Onde T négative en V1 après J8 de vie, sinon hypertrophie ventriculaire droite
- Onde T négative en précordiales droites (V1 → V4) dans le premier âge, jusqu'à parfois 9-10 ans, ECG type « adulte » au-dessus de 12 ans
- Onde T positive en V6
- QTc = (QT (ms)/racine de RR' précédent) < 420 ms
- Jamais d'onde Q en D1 et aVL, sinon ALCAPA (*Abnormal Left Coronary Artery into Pulmonary Artery*)

Arythmie respiratoire sinusale

Le rythme cardiaque de l'enfant s'adapte très rapidement en fréquence aux différentes stimulations avec un tonus vagal augmenté. On observe souvent à l'auscultation une irrégularité des bruits du cœur rythmée par la respiration avec un ralentissement inspiratoire, suivi d'une accélération expiratoire et se traduisant sur l'ECG par un rythme sinusal dont les intervalles PP varient de façon significative avec la respiration. L'arythmie respiratoire sinusale est définie comme une variation de longueur supérieure à 10 % d'un cycle à l'autre. Le blocage volontaire des mouvements respiratoires au repos ou l'accélération de la fréquence cardiaque entraînent une disparition de cet aspect. Cette sensibilité vagale importante conduit au sommeil et à très basse fréquence à des ECG considérés habituellement comme pathologiques : allongement de l'espace PR associé à des pauses par bloc atrioventriculaire de grade 2 et de type 1, échappement atrial sous forme de *wandering pacemaker* ou rythme atrial ectopique ou échappement jonctionnel.

Wandering pacemaker

Le plus souvent, à basse fréquence cardiaque, on peut observer un rythme irrégulier avec modifications morphologiques de l'onde P et changement de l'intervalle RR pendant une période supérieure à 2 cycles. On retrouve cet aspect aussi à l'âge adulte ; sa prévalence en pédiatrie est, selon les études, de 25 % pour le nouveau-né, 34 % pour les garçons entre 10 et 13 ans puis 26 % entre 14 et 16 ans. Ce rythme diffère du rythme atrial ectopique fréquent aussi à basse fréquence chez l'enfant par un aspect et un axe de P constants bien que distincts du rythme sinusal (exemple : rythme du sinus coronaire).

Échappement jonctionnel

Le rythme jonctionnel est un rythme d'échappement assez fréquent en pédiatrie. À basse fréquence cardiaque et donc le plus souvent au sommeil ou bien lors d'arythmie sinusale, on peut observer des QRS fins ou comparables aux QRS habituels non précédés d'ondes P qui sont le plus souvent dissociées ou rétrogrades. La fréquence variant selon l'âge est régulière et lente, ce qui la distingue de la tachycardie jonctionnelle pathologique. Au cours de l'enfance et avant 12 ans, sa prévalence est décrite entre 20 et 45 % et est souvent majorée par la pratique sportive et un tonus vagal plus élevé.

Tachycardies

Les troubles du rythme de l'enfant ont les mêmes mécanismes que ceux de l'adulte mais toutes les tachycardies ne surviendront pas au même âge. Les symptômes varient aussi grandement en fonction de l'âge et peuvent poser des problèmes diagnostiques chez les plus jeunes : accès de pâleur ou refus de téter chez un nourrisson, insuffisance cardiaque par cardiopathie rythmique, douleurs abdominales et/ou vomissements chez des plus grands. La notion de palpitations n'apparaît que beaucoup plus tard, rarement avant 8 ans et ce sont parfois les parents qui rapportent des mouvements de la paroi thoracique correspondant aux battements cardiaques rapides. Les manœuvres vagales (encadré 11.2) ont une place importante dans le diagnostic ECG des tachycardies et ont fréquemment une action thérapeutique. On distingue donc les arythmies fœtales et jusqu'à un an environ, des arythmies de l'enfant en âge scolaire 6 ans et plus (tableau 11.8).

Encadré 11.2

Manœuvres vagales chez l'enfant

- ECG branché pendant la réduction +++
- Médecin présent, chariot d'urgence, atropine, défibrillateur

Mécaniques

- Oublier la compression oculaire en pédiatrie, massage sinocarotidien difficile
- Nourrisson : sac de glace sur le visage, pose d'une sonde nasogastrique
- Enfant : poirier, réflexe de nausée, verre d'eau froide, Valsalva

Médicamenteuses

Krenosin® (adénosine, 6 mg/2 mL) : 0,1 mg/kg en bolus IV suivi d'un flush de 5 à 10 mL de NaCl 0,9 %. En cas de non-réponse, augmenter la dose à 0,2 mg/kg (maximum : 0,3 mg/kg).

Tableau 11.8

Répartition des troubles du rythme en fonction de l'âge.

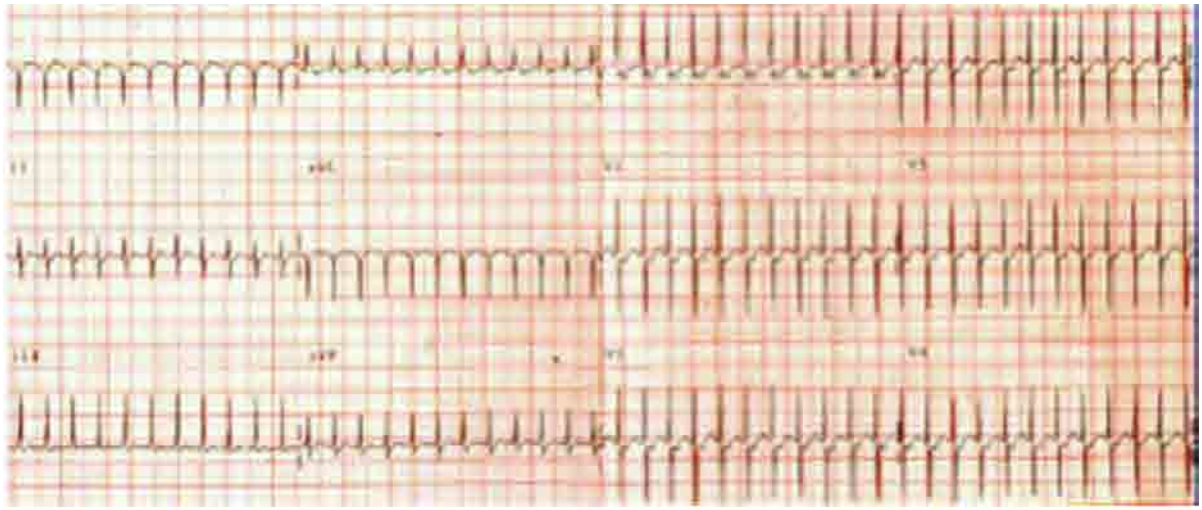
Âge < 1 an	Fréquence (%)	6-18 ans	Fréquence (%)
Rythme réciproque	80	Rythme réciproque	60
Flutter	10	Réentrées nodales	30
Tachycardies atriales ectopiques	10	Tachycardies atriales ectopiques	10
Tachycardie chaotique		Tachycardies ventriculaires	
Tachycardie hissienne			
Tachycardies ventriculaires			

Tachycardies supraventriculaires

Leur prévalence est estimée à 2,25/1 000 avec une incidence annuelle de 13/100 000. Le tableau 11.8 rapporte leur distribution en fonction de l'âge [228].

Voies accessoires

Avant 10 ans, il s'agit très majoritairement de voies accessoires (fig. 11.73). Sur 10 583 enfants présentant des tachycardies supraventriculaires et ayant eu une exploration électrophysiologique entre 1991 et 2003, on retrouve 67 % de voies accessoires. Les voies accessoires de révélation néonatale ont de bonnes chances de disparaître. En effet, moins de 10 % des nouveau-nés de moins de 4 mois avec un syndrome de Wolf-Parkinson-White symptomatique ont toujours des tachycardies supraventriculaires pendant l'enfance et l'adolescence et le syndrome disparaît sur l'ECG dans 36 % des cas. Seuls 33 % restent symptomatiques à un an de vie. En revanche, si la tachycardie supraventriculaire est présente à 5 ans, elle persiste 78 % du temps sur le suivi [229, 230].





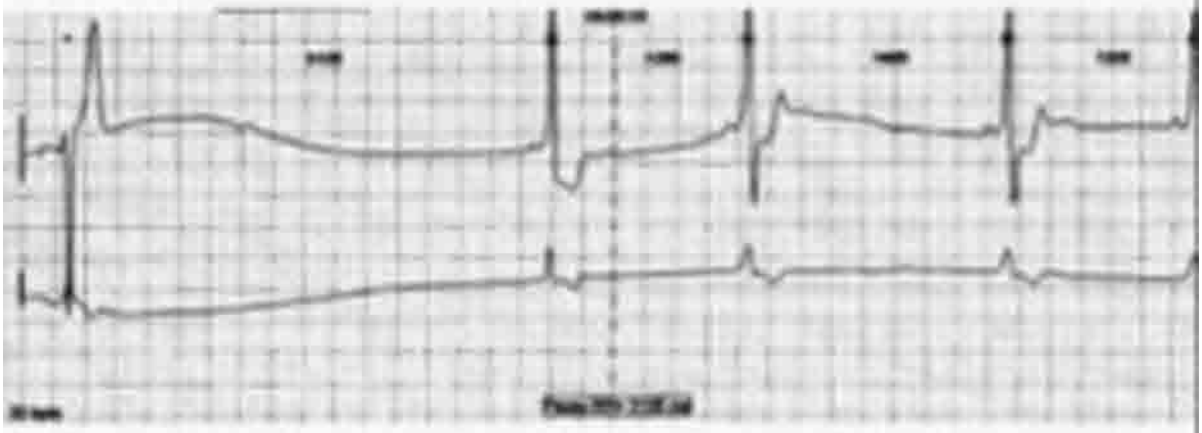




FIG. 11.73 Nourrisson 1 mois, consultation aux urgences pour malaise avec accès de pâleur : insuffisance cardiaque avec hémodynamique conservée.
Réduction : loi du tout ou rien, P = QRS. Tachycardie supraventriculaire par rentrée : faisceau accessoire probable. Traitement médical : furosémide + antiarythmique, en général monothérapie antiarythmique pour 1 an (digoxine, propranolol, amiodarone, etc.).

Réentrées nodales

Elles sont rares, le plus souvent des formes *slow-fast*. Un bloc 2/1 sur la descente aux ventricules (17 %) est plus fréquent que chez les adultes (9 %).

Tachycardies réciproques permanentes

Ces tachycardies ont été décrites par Gallavardin puis précisées par Coumel (1967). Il s'agit le plus souvent de voies accessoires rétrogrades décrémentielles majoritairement postéroseptales et plutôt droites responsables de tachycardie par réentrée atrioventriculaire orthodromique dont la voie rétrograde est constituée par une voie accessoire cachée à conduction lente [231]. Sur l'ECG, on a une tachycardie à complexes fins avec RP long et P' négative en II, III et aVf. Elles se présentent sous la forme de tachycardies quasiment permanentes entrecoupées de quelques battements sinusaux avec démarrage par accélération sinusale ou capture atriale par extrasystole ventriculaire tardive. Elles sont régulièrement responsables de cardiopathies rythmiques. Leur régression spontanée est rapportée dans 20 % des cas.

Tachycardies atriales

Les tachycardies atriales ectopiques automatiques sont une cause rare de tachycardie supraventriculaire chez l'enfant (4-6 %) et sont plus fréquentes chez le nourrisson, avec en particulier des formes incessantes responsables de cardiopathie rythmique. Leur résolution est fréquente avant 3 ans (78 %) mais plus rare après (16 %).

Le flutter atrial est de découverte fœtale ou néonatale parfois plus tardive chez le nourrisson mais jamais chez l'enfant en l'absence de cardiopathie. Sur l'ECG (fig. 11.74), on retrouve l'activité habituelle mais moins bien visible que chez l'adulte du fait de la rapidité de la tachycardie, fréquemment à 300/min.

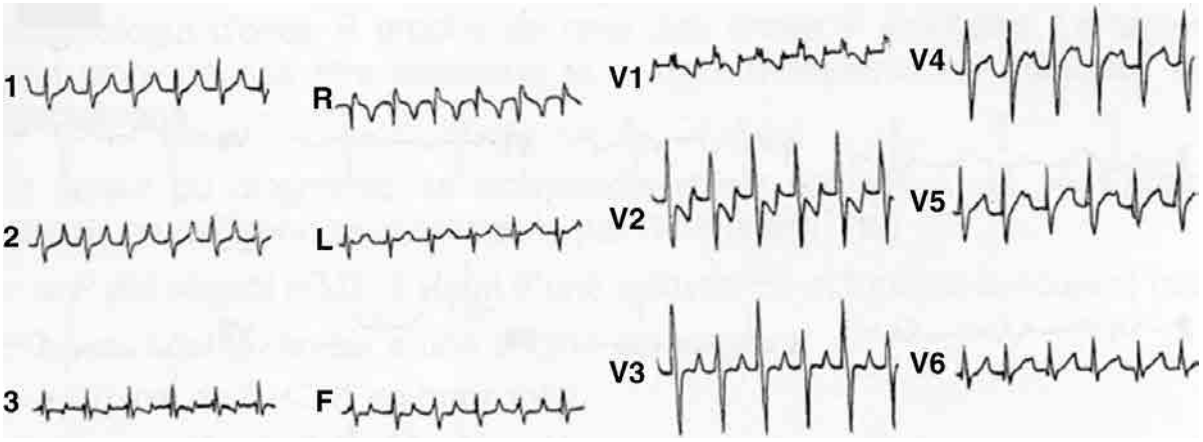


FIG. 11.74 Tachycardie atriale ectopique chez un enfant de 2 ans..
Échec de réduction par ATP, P = QRS. Non sinusal, P dans l'onde T, positive en DII mais de morphologie anormale, PR long. Traitement : amiodarone, radiofréquence plus tard.

La fibrillation atriale est très rare, du moins isolée avant l'âge de 10 ans [232]. Sa survenue possible à l'effort chez les grands enfants porteurs de syndrome de Wolf-Parkinson-White peut justifier d'évaluer leur période réfractaire relativement jeune. En revanche, on la retrouve plus souvent dans le cadre de la tachycardie atriale chaotique dont le diagnostic ECG repose sur l'association d'au minimum de 3 ondes P de morphologie différente, sans rythme atrial dominant, avec intervalle isoélectrique entre elles, fréquence ventriculaire supérieure à 100/min, espaces PP, RR et PR variables avec alternance de flutter, fibrillation atriale et extrasystoles atriales isolées bloquées ou non, parfois en salves. Elle se voit surtout chez le nouveau-né, la plupart du temps asymptomatique et toujours résolutive.

Tachycardies hissiennes ou JET (*Junctional Ectopic Tachycardia*) (fig. 11.75)

Il s'agit d'une automaticité anormale avec phase d'accélération et de ralentissement avec sur l'ECG une tachycardie à QRS fins, avec RR variables, dissociation ventriculoatriale ou ventriculoatriale en 1/1. La présentation clinique repose sur des formes rapides et incessantes chez des nourrissons de moins de 6 mois, souvent associées à une insuffisance cardiaque avec une issue parfois fatale. Des formes familiales sont possibles sans mutation identifiée [233].

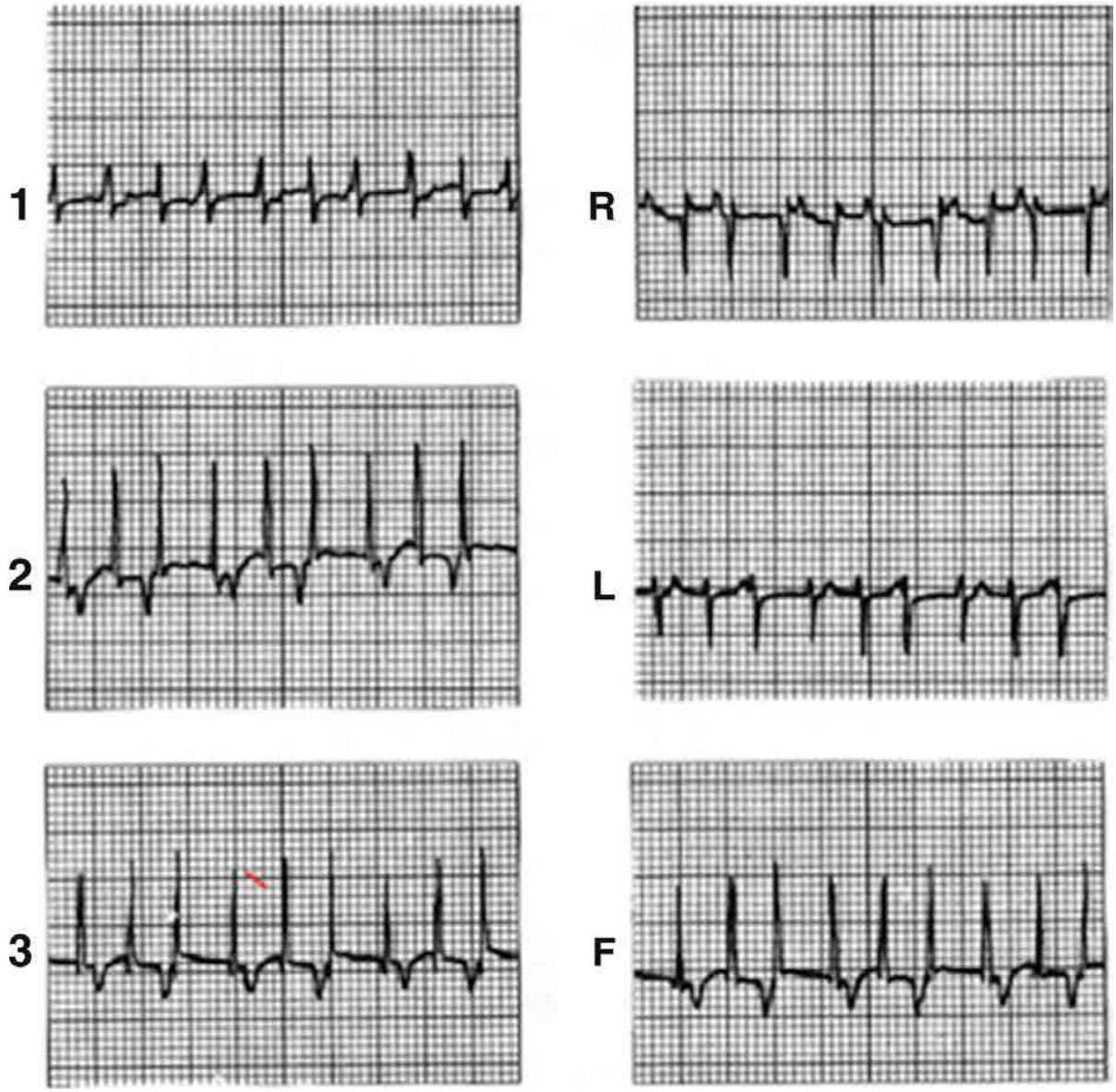


FIG. 11.75 **Nourrisson hospitalisé pour détresse respiratoire.**
Tachycardie à QRS fins avec ondes P rétrogrades et période de Wenckebach. Tachycardie hissienne.

Tachycardies ventriculaires

Elles représentent 1,8 % des tachycardies de l'enfant et surviennent la plupart du temps sur cœur sain. On retrouve bien sûr les extrasystoles ventriculaires ou tachycardies ventriculaires en salves idiopathiques, dites bénignes infundibulaires, et les tachycardies ventriculaires fasciculaires paroxystiques (retard droit, axe gauche, plus rarement droit) sensibles aux anticalciques. Mais il faut identifier les tachycardies ventriculaires du nourrisson dont les symptômes sont plus rares que chez des enfants plus grands. Elles peuvent être responsables d'insuffisance cardiaque. Elles sont parfois incessantes. Sur l'ECG, elles sont plutôt de retard

gauche dans 86 % des cas, parfois très rapides avec des fréquences entre 160 et 280/min. Leur résolution est spontanée dans 89 % des cas rapportés. On peut parfois retrouver des tumeurs bénignes (hamartomes).

Traitement [234]

Chez le nouveau-né et le nourrisson, le but est le contrôle du rythme et la prévention ou le traitement d'une cardiopathie rythmique en attente d'une régression spontanée de la tachycardie. Le traitement est non spécifique et repose sur les bêtabloquants, l'amiodarone (tableau 11.9) et encore la digoxine, en association si besoin pendant généralement un an, auxquels on ajoute le traitement symptomatique d'une éventuelle insuffisance cardiaque. Chez l'enfant plus grand comme chez l'adulte, on utilise préférentiellement aujourd'hui les bêtabloquants et les antiarythmiques de classe Ic (flécaïnide). L'amiodarone est parfois encore utilisée. En cas de persistance des tachycardies à l'arrêt des traitements, l'objectif est d'attendre environ l'âge du collège pour proposer une ablation qui reste bien sûr le traitement de référence. La réalisation d'ablations avant l'âge de 5 à 6 ans est exceptionnelle et ne peut être raisonnablement proposée qu'à des enfants dont les tachycardies ne sont pas contrôlées par l'association de plusieurs antiarythmiques et sont très symptomatiques. En effet, il est largement rapporté un taux de complications nettement plus important des procédures d'ablation chez les enfants de moins de 5 ans ou 15 kg. À cela, il faut ajouter l'irradiation et la limitation du nombre de cathéters utilisables ainsi que leur diamètre.

Tableau 11.9

Médicaments d'urgence en cardiopédiatrie.

Médicament	Indication	Voie	Posologie enfant	Posologie adulte
Adrénaline	ACR	– IVD – Intra-osseux	10 µg/kg = 0,01 mg/kg	1-5 mg
		Intratrachéal	100 µg/kg = 0,1 mg/kg	
Atropine	Bradycardie Bloc atrioventriculaire	IVDL	0,02 mg/kg	0,5 mg renouvelable (maximum : 3 g)
Adénosine (Krenosin®)	Tachycardie supraventriculaire soutenue	IVDL	0,1 mg/kg en bolus IV (dose maximale : 0,3 mg/kg)	6-12 mg en IV
Amiodarone (Cordarone®)	Tachycardie ventriculaire/ Fibrillation ventriculaire après 3 chocs électriques externes	IVDL	5 mg/kg	5 mg/kg
Sulfate de magnésium	Torsade de pointe Hypomagnésémie	IVDL	1,5-3,5 mg/kg	1 à 2 g
Bicarbonate de sodium 4,2 %	> ¼ h d'ACR	IVDL	1 mEq/kg = 2 mL/kg	1 mEq/kg = 2 mL/kg
Gluconate de calcium 10 %	Hypocalcémie Hyperkaliémie	IVDL	< 12 ans : 0,5 mL/kg	2 mL/kg (> 12 ans)

ACR : arrêt cardiorespiratoire ; IV(DL) : intraveineuse (directe lente).

Tableau 11.10

Éléments de bas et haut risques identifiés lors de la prise en charge initiale aux urgences.

Contexte	Bas risque	Haut risque	
		Majeurs	Mineurs
Épisode syncopal	– Prodromes typiques de syncope réflexe (chaleur, nausées, vomissements, transpiration) – Après douleur, odeur, son ou vision désagréable – Pendant le repas ou postprandial – Lors de l'orthostatisme – Lors de la rotation de la tête ou pression sur le sinus carotidien (col serré, rasage)	– Inaugurale avec douleur thoracique ou abdominale, céphalée ou dyspnée – À l'effort ou en position couchée – Palpitations précédant l'épisode	– Pas de prodromes, ou très brefs (< 10 secondes) – Histoire familiale de mort subite à un âge jeune – En position assise
Antécédents médicaux	– Longue histoire de syncopes récidivantes avec éléments de bas risque – Absence de cardiopathie	Cardiopathie sous-jacente ou coronaropathie (insuffisance cardiaque, FEVG basse, antécédent d'infarctus)	
Examen physique	Normal	– PA systolique < 90 mmHg de façon inexpliquée – Bradycardie persistante en période d'éveil et en l'absence d'entraînement sportif important (< 40/min) – Souffle systolique méconnu – Saignement gastro-intestinal	
ECG	Normal	– Modifications ECG évoquant une ischémie – FA lente < 40/min – BAV Mobitz 2 ou BAV 3 – Bradycardie sinusale persistante en période d'éveil et en l'absence d'entraînement sportif important (< 40/min) – Bloc de branche, surcharge ventriculaire gauche ou onde Q d'ischémie – Tachycardie ventriculaire – Dysfonction de prothèse cardiaque (stimulateur ou défibrillateur)	– PR très prolongé ou BAV Mobitz 1 – FA lente (40-50/min) – Bradycardie sinusale asymptomatique (40-50/min) – FA ou tachycardie supraventriculaire paroxystique – QRS pré-excités – Aspect de syndrome de Brugada atypique

Contexte	Bas risque	Haut risque	
		Majeurs	Mineurs
		– Aspect de syndrome de Brugada de type 1 – QTc > 460 ms sur ECG répétés	– QTc < 320 ms court – Ondes T négatives dans les précordiales droites évoquant une dysplasie du VD

BAV : bloc atrioventriculaire ; ECG : électrocardiogramme ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; PA : pression artérielle.

Syncopes

Sok-Sithikun Bun, Jean-Claude Deharo

Définition, classification, importance de la syncope

Définition et classification

Une syncope est une perte de connaissance transitoire spontanément résolutive, de début le plus souvent brusque et de durée brève, avec récupération complète et spontanée de l'état de conscience. Elle est toujours liée à une hypoperfusion cérébrale transitoire globale [235]. Les syncopes s'intègrent donc dans le cadre plus général des pertes de connaissance transitoires qui partagent quatre caractéristiques communes : durée brève, contrôle anormal de la motricité, perte de réponse et amnésie de l'épisode de perte de connaissance. Les autres groupes de perte de connaissance transitoire sont représentés par les troubles épileptiques, les causes psychogènes et le groupe incluant des causes plus rares.

La syncope peut être précédée de signes annonciateurs de durée brève, appelés prodromes. On parle de lipothymie lorsqu'il n'y a pas de perte de connaissance associée. Chaque étiologie a un mécanisme physiopathologique propre, mais elles partagent toutes la même conséquence, c'est-à-dire une diminution importante et globale du flux sanguin cérébral d'une durée de 6 à 8 secondes.

Les syncopes peuvent être classées de la façon comme indiqué dans l'encadré 11.3.

Encadré 11.3

Classification des syncopes

Réflexes

- Vasovagales : favorisées par le stress orthostatique associé à un stress émotionnel
- Situationnelles : lors de miction, toux, post-effort, stimulation gastro-intestinale
- Syndrome du sinus carotidien
- Formes atypiques : sans prodrome

Hypotension orthostatique

- Iatrogène : vasodilatateurs, diurétiques
- Hypovolémie : hémorragie, diarrhée, vomissements, etc.
- Dysautonomie primitive : maladie de Parkinson, atrophie systémique multiple
- Dysautonomie secondaire : diabète, amylose

Cardiaques

- Bradycardies : dysfonction sinusale ; trouble conductif atrioventriculaire
- Tachycardies (supra)-ventriculaires
- Anomalie structurelle : rétrécissement aortique, infarctus du myocarde, cardiomyopathie hypertrophique, embolie pulmonaire, dissection aortique

Diagnostic différentiel

À côté des syncopes, les autres causes de perte de connaissance transitoire sont :

- les troubles épileptiques généralisés : toniques, cloniques, tonicocloniques, atoniques ;
- les causes psychogènes : pseudo-syncope psychogène ;
- les causes rares : syndrome de vol vasculaire subclavier, accident ischémique transitoire vertébrobasilaire, hémorragie sous-arachnoïdienne.

Épidémiologie, importance de la syncope

Il s'agit d'une problématique clinique fréquente qui touche des spécialités médicales diverses : médecins urgentistes, cardiologues, neurologues, gériatres, internistes. Ce symptôme est fréquent, affectant 40 % de la population au moins une fois dans sa vie. Dans la population générale, l'incidence des syncopes a été estimée entre 20 et 40 pour 1 000 années-patients, la plupart ne nécessitant pas de recours aux soins. En pratique de médecine générale, elle est de 9,3 pour 1 000 années-patients et en service d'urgences, de 0,7 pour 1 000 années-patients. La syncope peut survenir à tout âge mais on observe deux pics de fréquence, l'un chez l'adulte jeune et l'autre chez le sujet âgé. Il s'agit d'un enjeu important de santé publique.

Dans la seule étude prospective française publiée, les syncopes représentaient 1,21 % des admissions aux urgences, avec un taux de personnes hospitalisées s'élevant à 58 %, et une prédominance de personnes âgées. La cause était mise en évidence pour 75,6 % de l'ensemble des syncopes. Parmi les patients quittant directement les urgences pour leur domicile, 57 % avaient un diagnostic de syncope vasovagale [236].

Évaluation diagnostique initiale et stratification du risque

Évaluation diagnostique initiale

Les causes cardiaques, lorsqu'elles sont présentes, augmentent la mortalité associée aux syncopes [237]. L'objectif de la stratification initiale du risque est d'exclure une cause cardiaque à l'origine de la syncope, et éventuellement sa récidive (tableau 11.1).

La prise en charge initiale (préférentiellement assistée par des témoins de la scène) doit répondre à ces questions essentielles :

- s'agit-il d'une perte de connaissance transitoire ?
- si oui, s'agit-il d'une syncope ?
- en cas de suspicion de syncope, existe-t-il une cause clairement identifiée ?
- existe-t-il des éléments évoquant un risque de survenue possible d'un évènement cardiovasculaire ou d'un décès ?

Examen initial d'une syncope

- Interrogatoire exhaustif concernant les précédents épisodes (s'ils existent) et l'épisode actuel, et celui des témoins (éventuellement par téléphone)
- Examen physique comprenant la prise de pression artérielle couché/debout
- Électrocardiogramme

En fonction de cet examen initial, d'autres examens « simples » sont pratiqués si nécessaire :

- surveillance télémétrique en cas de suspicion de cause rythmique ;
- échocardiographie en cas de cardiopathie connue ou d'élément suggérant une cause cardiaque ;
- massage sinocarotidien si le patient est âgé de plus de 40 ans ;
- test d'inclinaison en cas de suspicion de syncope réflexe ou par hypotension orthostatique ;
- examens biologiques :
  - dosage de l'hémoglobine en cas de suspicion d'hémorragie,
  - troponine en cas de suspicion d'ischémie myocardique,
  - D-dimères en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

Éléments d'orientation suggérant un diagnostic particulier lors de l'évaluation initiale

Syncope réflexe

- Syncopes volontiers récidivantes avec histoire ancienne, surtout avant l'âge de 40 ans
- Vue d'une scène déplaisante, son, odeur, douleur
- Station debout prolongée
- Perprandiale
- Ambiance surchauffée et/ou surpeuplée
- Stimulation du système nerveux autonome : pâleur, sueurs, et/ou nausées/vomissements
- Lors de mouvements de la tête ou pression du sinus carotidien : col serré, rasage
- Absence de cardiopathie

Hypotension orthostatique

- Pendant ou après station debout prolongée
- Debout après un effort
- Hypotension postprandiale
- Relation temporelle avec l'instauration ou le changement de dose d'un médicament vasodépresseur ou diurétique
- Présence d'une dysautonomie ou maladie de Parkinson

Origine cardiaque

- Durant l'effort ou en position couchée
- Précédée de palpitations de démarrage brutal
- Histoire familiale de mort subite à un âge jeune
- Présence de cardiopathie ou coronaropathie
- Anomalie ECG :
  - bloc bifasciculaire
  - autre trouble conductif intraventriculaire (durée de QRS > 0,12 seconde)
  - intervalle PR très allongé ou bloc de type Mobitz 1
  - bradycardie sinusale inappropriée (40-50/min) ou fibrillation atriale lente (40-50/min) en l'absence de traitement ralentisseur
  - tachycardie ventriculaire non soutenue
  - pré-excitation ventriculaire
  - intervalle QT long ou court
  - repolarisation précoce

– aspect évocateur de syndrome de Brugada de type I (V1 à V3)
– ondes T négatives dans les dérivations précordiales droites ou onde epsilon évoquant une dysplasie arythmogène du ventricule droit
– surcharge ventriculaire gauche évoquant une cardiomyopathie hypertrophique

Quand le diagnostic est quasi certain ou hautement probable, aucun autre examen n'est préconisé et le traitement (s'il y en a un) doit être planifié.

Prise en charge aux urgences selon la stratification du risque (fig. 11.76)

L'évaluation initiale permet de mettre en évidence des éléments permettant de stratifier le risque lié à l'épisode syncopal. À noter que la surveillance télémétrique chez les patients de haut risque est nécessaire durant au moins 6 à 24 heures.

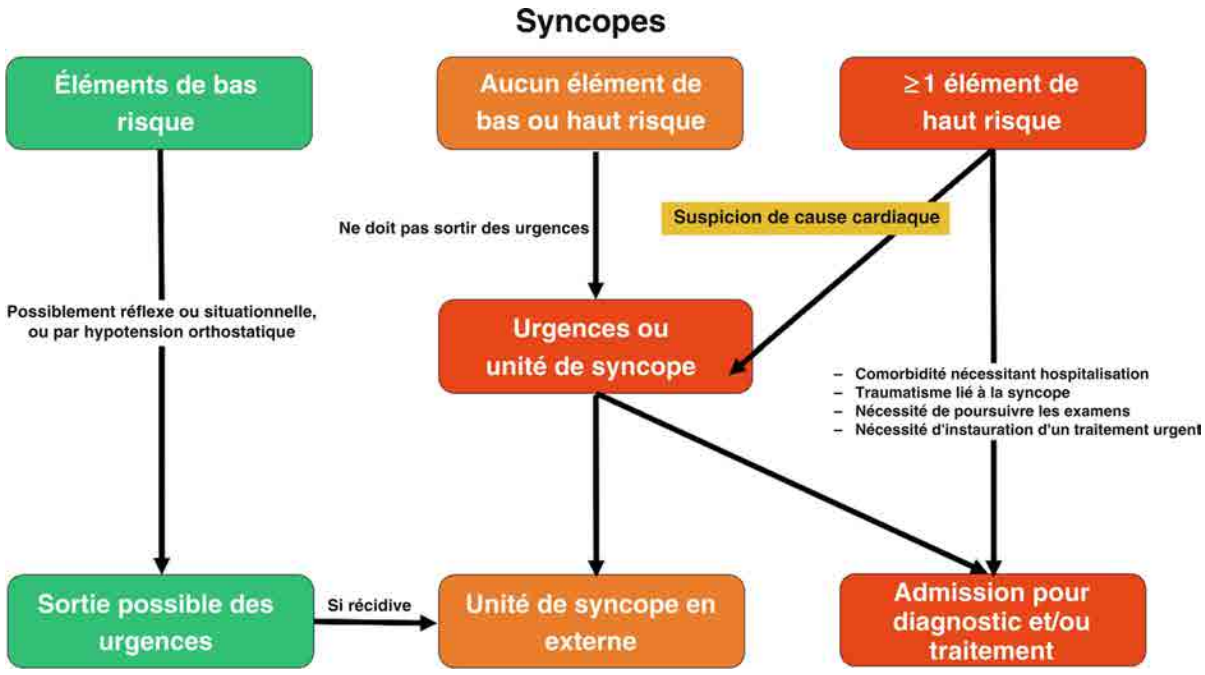


FIG. 11.76 Stratification des syncopes aux urgences. Adapté de [235].

Quelles syncopes hospitaliser ?

- **Selon le terrain du patient :** cardiopathie sous-jacente et/ou d'une anomalie ECG.
- **Selon la gravité du traumatisme :** fracture chirurgicale du col du fémur, hématome extradural, traumatisme crânien sous traitement anticoagulant nécessitant surveillance, etc., et **selon les circonstances liées à la chute elle-même** (station prolongée au sol avec risque de rhabdomyolyse).
- **Instauration d'un traitement curatif :** anticoagulation d'une embolie pulmonaire, suspension de traitements hypotenseurs en cas d'hypotension orthostatique invalidante, arrêt de certains médicaments causant une bradycardie sévère ou une torsade de pointe.

À l'opposé, une syncope vasovagale typique chez un(e) patient(e) jeune indemne de toute cardiopathie ne nécessite pas d'hospitalisation. On estime que le taux d'hospitalisation des patients vus pour syncopes ne doit pas dépasser 29 % [238].

Explorations paracliniques (tableau 11.11)

Compression sinocarotidienne

Le diagnostic de syndrome du sinus carotidien repose sur la notion des syncopes inexpliquées, mais compatibles avec une syncope réflexe, associées à la réalisation d'une compression sinocarotidienne positive reproduisant les symptômes (pause ventriculaire > 3 secondes et/ou chute de la PA systolique > 50 mmHg). Elle doit être réalisée à la fois en position couchée et en position debout. La manœuvre peut exceptionnellement se compliquer d'accident cérébral dans 0,24 % des cas. Une manœuvre positive sans syncope associée correspond à une hypersensibilité sinocarotidienne, plus fréquemment observée chez les patients âgés.

Tableau 11.11

Rentabilité diagnostique des examens (para)cliniques dans le cadre des syncopes [235-237].

Type d'examen	Rentabilité (%)
Anamnèse et examen clinique	25-35
ECG de repos	2-11
Holter ECG des 24 heures	2
Enregistreur externe d'évènements	20
Holter implantable	43-88
Test d'inclinaison	11-87
Exploration électrophysiologique sans cardiopathie	11
Exploration électrophysiologique avec cardiopathie	49

Test d'inclinaison

Il est surtout utile en cas de syncope atypique avec diagnostic supposé de syncope réflexe ou par hypotension orthostatique. Divers protocoles existent. Il a un intérêt diagnostique, mais également pour le suivi des patients (négativation de l'examen sous traitement). On peut alors observer une réponse vasodépressive (chute de la PA systolique ou < 70-80 mmHg avec reproduction des symptômes), cardio-inhibitrice ou mixte.

À noter une entité clinique pouvant être mise en évidence lors du test d'inclinaison : le POTS (*Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*) évoqué lorsque la fréquence cardiaque augmente de plus de 10 bpm ou à plus de 120/min dans les 10 minutes suivant la verticalisation, en l'absence d'hypotension orthostatique et avec reproduction de la symptomatologie.

Enregistrements Holter

C'est la répétition/fréquence des épisodes syncopaux qui déterminent la modalité d'enregistrement la plus appropriée.

La télémétrie intra-hospitalière est recommandée en cas de syncope de haut risque.

Enregistrement Holter en cas de syncope

- Indiqué si épisode > 1/semaine
- Enregistreur externe d'évènements si intervalle libre entre symptômes < 1 mois
- Holter implantable si syncope récidivante, inexpliquée en l'absence de critère de haut risque avec probabilité de récidive dans les 3 ans

- Holter implantable si syncope inexpliquée avec critère de haut risque, mais sans indication de stimulation/défibrillation cardiaque
- Holter implantable en cas de syncopes supposées réflexes récidivantes ou sévères

Exploration électrophysiologique

L'examen n'est pas indiqué en l'absence de cardiopathie, d'anomalie ECG ou de palpitations.

Indications et résultats de l'exploration électrophysiologique

- Indiquée en cas de syncope inexpliquée avec antécédent d'infarctus du myocarde après les tests non invasifs
- Indiquée en cas de syncope inexpliquée avec bloc bifasciculaire
- Stimulateur cardiaque indiqué si intervalle HV > 70 ms ou bloc du second degré infra-hissien ou complet lors de la stimulation atriale rapide ou après challenge pharmacologique
- Stimulateur cardiaque éventuellement indiqué en cas de temps de récupération sinusale pathologique avec syncope en présence d'une bradycardie sinusale asymptomatique
- Valeur diagnostique significative en cas de tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue inductible sur terrain d'infarctus du myocarde
- Idem en cas de tachycardie (supra)-ventriculaire rapide inductible reproduisant les symptômes et/ou une hypotension en cas de syncope initialement précédée de palpitations, sans cardiopathie sous-jacente

Traitement

Dans tous les cas, la prise en charge doit s'attacher à traiter la cause une fois qu'elle est clairement identifiée.

Syncopes réflexes

Leur prise en charge (fig. 11.77) repose le plus souvent sur l'éducation thérapeutique des patients : réassurance, conseils afin d'éviter les circonstances déclenchantes, et apprentissage des manœuvres permettant d'interrompre l'épisode, mesures hygiénodiététiques (régime sodé). Le traitement n'est que rarement médicamenteux. Plus rarement encore, un stimulateur cardiaque est éventuellement proposé en cas de cardio-inhibition documentée chez des patients plus âgés.

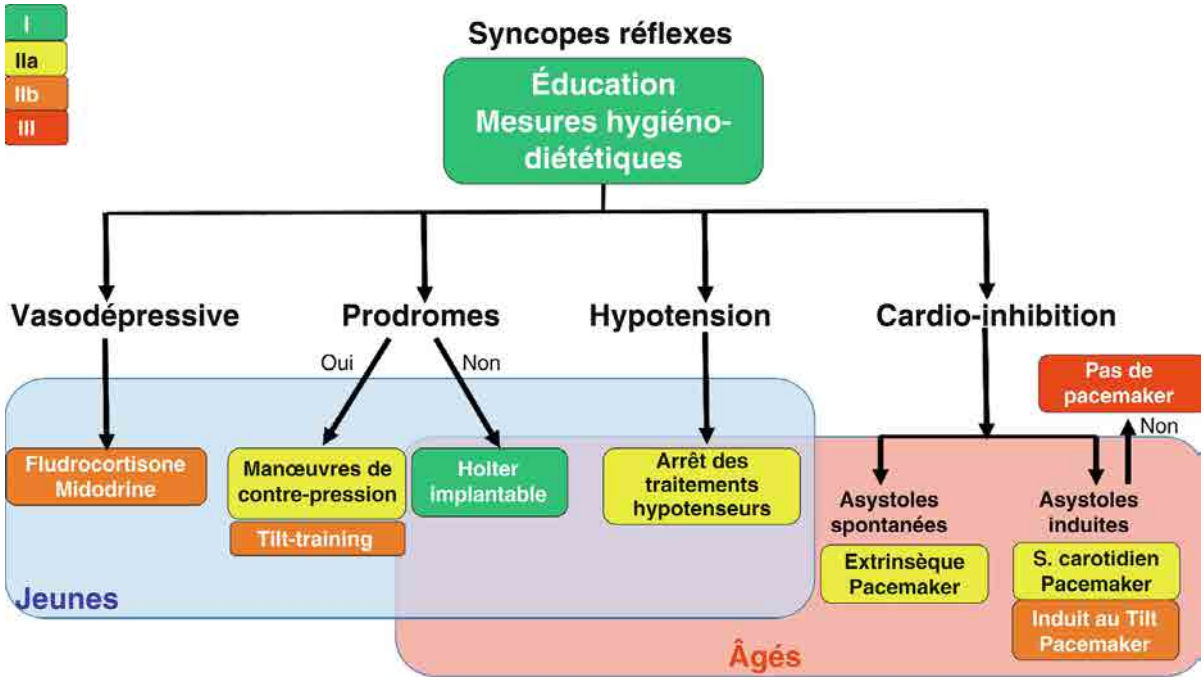


FIG. 11.77 **Traitement des syncopes réflexes.**
Les niveaux de recommandation sont affichés en haut à gauche de la figure. Adapté de [235].

Syncopes par hypotension orthostatique

Le plus souvent, le traitement se limite à modifier le traitement médicamenteux. Les moyens suivants peuvent être proposés :

- surélévation de la tête du lit ;
- régime hypersodé avec hydratation à plus de 2 L/j ;
- bas de contention ;
- exercices physiques de contre-pression (croiser les jambes, s'accroupir) ;
- fludrocortisone ou midodrine, voire association des deux.

Syncopes d'origine cardiaque

Le traitement de la cardiopathie causale s'impose : anticoagulation d'une embolie pulmonaire, remplacement valvulaire d'une sténose aortique serrée.

En cas de syncope inexpliquée en présence de troubles conductifs, avec dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 35 %, l'implantation d'un défibrillateur est justifiée. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est supérieure à 35 % en présence d'une cardiopathie structurelle, l'exploration électrophysiologique peut être proposée, puis l'implantation d'un Holter sous-cutané si cette dernière s'avère négative.

Unités de syncopes

La nécessité de structuration en unités de syncopes repose sur plusieurs éléments : le premier étant la fréquence de ce symptôme. Le second constat est que la prise en charge est souvent imparfaite en l'état actuel des choses, avec un diagnostic imparfait de syncope pouvant atteindre 40 % des cas. Enfin, les syncopes constituent une source importante des dépenses de santé [239].

La nécessité de s'adapter aux divers systèmes de soins explique la diversité des modèles proposés. Quelle qu'en soit la forme, les unités de syncopes apportent aux patients et aux professionnels de santé une filière de soins « clairement lisible » en vue d'une prise en charge rapide et efficace, tant sur le plan diagnostique que médicoéconomique. Plusieurs modèles sont proposés dans la littérature à partir desquels toutes sortes d'aménagement sont envisageables afin de s'adapter aux contraintes locales. Les points communs sont les suivants :

- l'unité dispose d'un personnel médical et paramédical dédié, offrant une prise en charge **experte** ;
- la stratégie d'exploration adhère aux **recommandations** et standards internationaux reconnus ;
- elle assure aux patients, au terme de l'évaluation initiale, un **accès rapide aux investigations** complémentaires invasives et non invasives nécessaires, ainsi que le recours éventuel à d'autres spécialistes selon les besoins ;
- la **prise en charge thérapeutique et le suivi des patients entrent dans le champ de compétence** de ces unités (conseils, suivi, etc.).

Conclusion

Symptômes très fréquents, les syncopes représentent un véritable enjeu de santé publique. L'accent doit être mis sur la nécessité, pour les cas difficiles, d'une prise en charge experte, ambulatoire dans la très grande majorité des cas. Le poste de dépenses le plus important que représente la prise en charge hospitalière pourrait ainsi être allégé de façon conséquente.

Épidémiologie et prévention de la mort subite cardiaque

Ardalan Sharifzadehgan, Xavier Jouven, Eloi Marijon

Définitions et mécanismes

La mort subite est définie comme une mort soudaine, naturelle (ne mettant en cause aucun élément extérieur, excluant donc toutes les morts traumatiques ou toxiques) survenue de façon inattendue dans l'heure (mort subite *établie*) ou les 24 heures (mort subite *probable*) suivant l'apparition de nouveaux symptômes [240]. Parce que la cause est principalement cardiaque, elle est le plus souvent considérée comme mort subite cardiaque (MSC) (*Sudden Cardiac Death* des Anglo-Saxons) et représente donc l'arrêt cardiaque des cardiologues, que le patient survive ou non.

Le mécanisme sous-jacent est une arythmie ventriculaire dans la majorité des cas (80 %) : fibrillation ventriculaire d'emblée ou tachycardie ventriculaire monomorphe ou polymorphe (dont la torsade de pointes) se dégradant ensuite en fibrillation ventriculaire. Moins fréquemment, il s'agit de troubles de la conduction. À noter que l'asystolie objectivée lors de la prise en charge médicale initiale aura été le plus souvent précédée par une fibrillation ventriculaire. Enfin, une dissociation électromécanique primitive peut être à l'origine d'une mort subite cardiaque, en particulier en cas de défaillance myocardique sévère.

Épidémiologie

Incidence

L'incidence de la mort subite cardiaque peut être estimée entre 50 et 100 cas pour 100 000 par an, soit 300 000 à 400 000 cas par an aux États-Unis. Elle représente 10 % de la mortalité globale et 50 % de la mortalité cardiovasculaire. Son incidence est en baisse, probablement en rapport avec un meilleur contrôle des facteurs de risque de maladie coronaire et une amélioration de la prise en charge cardiologique des patients atteints d'une cardiopathie.

À l'échelle de la France, les données disponibles sont rares. En réponse à ce manque de données épidémiologiques, le Centre d'expertise mort subite (CEMS, Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, Inserm U970) a mis en place depuis le 15 mai 2011 le registre francilien, issu de la collaboration étroite entre la brigade des sapeurs-pompiers de Paris, le Service d'aide médicale urgente, les services hospitaliers de réanimation et de cardiologie, l'Institut médicolégal et l'Inserm. Ce registre collige l'ensemble des cas d'arrêts cardiaques survenus dans quatre départements français (Paris, Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne), couvrant ainsi environ 10 % de la population française [241]. Sur une période de 7 ans (jusqu'au 15 mai 2018 inclus), 14 815 cas d'arrêts cardiaques ont été pris en charge. Parmi eux, 2 223 étaient de cause extracardiaque évidente et 12 592 étaient des morts subites cardiaques (cause présumée cardiaque). Sur une population de 5 millions de personnes de plus de 18 ans, l'incidence de la mort subite cardiaque peut donc

être estimée entre 50 et 80 cas pour 100 000 par an (soit après extrapolation, environ 40 000 cas en France par an).

Caractéristiques des sujets et circonstances de survenue

La mort subite cardiaque survient en moyenne à 65 ans, les hommes présentant classiquement un risque trois fois supérieur à celui de la femme. La mort subite cardiaque survient dans deux tiers des cas à domicile. Un témoin est présent dans plus de la moitié des cas. Une cardiopathie sous-jacente a été identifiée au préalable dans 50 % des cas. Des prodromes, intermittents, sont rapportés dans 50 % des cas. Les plus fréquents sont la douleur thoracique et la dyspnée, mais des épisodes de syncope dans les jours qui précèdent sont parfois retrouvés. Ces signes d'alerte sont souvent négligés et pourtant, la survie des sujets ayant appelé les premiers secours avant que la mort subite cardiaque survienne est 7 fois supérieure à celle des sujets ayant négligé ces derniers [242].

Anomalies cardiovasculaires associées à la mort subite cardiaque

Il est important de comprendre que les sous-groupes de patients les plus à risque ne représentent qu'une petite partie du nombre total de mort subite cardiaque survenant chaque année, comme bien illustré par Myerburg (fig. 11.78) [243]. Dans plus de la moitié des cas, la mort subite cardiaque survient, en population générale, chez des sujets sans pathologie cardiaque connue (avec le plus souvent donc une cardiopathie ischémique méconnue jusqu'alors).

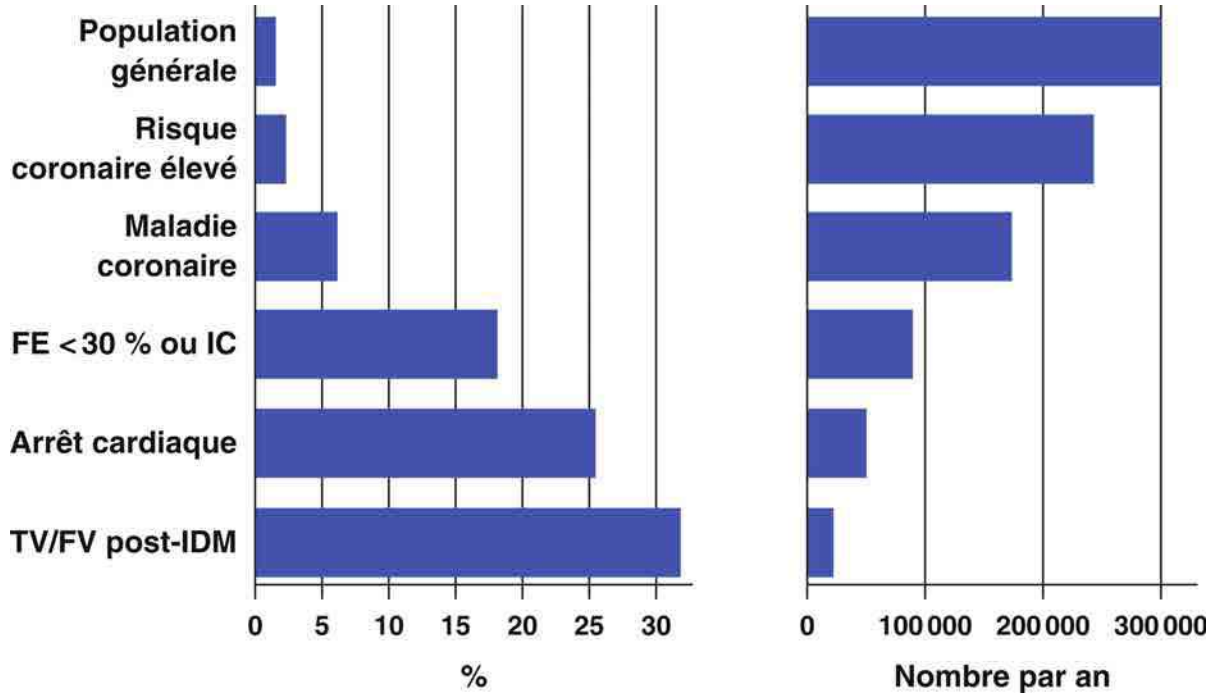


FIG. 11.78 Morts subites cardiaques : incidence et nombres absolus d'événements.
FE : fraction d'éjection ; FV : fibrillation ventriculaire ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; TV : tachycardie ventriculaire. D'après [245].

Les étiologies de la mort subite cardiaque dépendent de l'âge et du sexe. L'étiologie prédominante de la mort subite cardiaque est la maladie coronaire puisqu'elle représente plus de 80 % des causes de mort subite cardiaque (fig. 11.79) [244]. Il peut alors s'agir d'un syndrome coronarien aigu ou de troubles du rythme sur une séquelle d'infarctus ancien sans souffrance ischémique aiguë. Les cardiomyopathies représentent la deuxième cause des morts subites cardiaques, soit environ 10 à 15 %. Ce groupe comprend les cardiomyopathies hypertrophiques, les cardiomyopathies dilatées, la dysplasie ventriculaire droite arythmogène, la myocardite aiguë ou ses séquelles, la cardiomyopathie aiguë de stress (tako-tsubo), la non-compaction du ventricule gauche. Par ailleurs, les cardiopathies valvulaires et congénitales font partie des cardiopathies structurelles pouvant se compliquer de mort subite cardiaque. Enfin, les cardiopathies

non structurelles, dites électriques ou canalopathies, représentent une cause significative de mort subite cardiaque (5-10 %), plus particulièrement chez les jeunes : syndrome de Brugada, syndromes du QT long et court, extrasystoles à couplage court, repolarisation précoce maligne, tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique. En l'absence de phénotype identifié, on parle alors de fibrillation ventriculaire idiopathique.

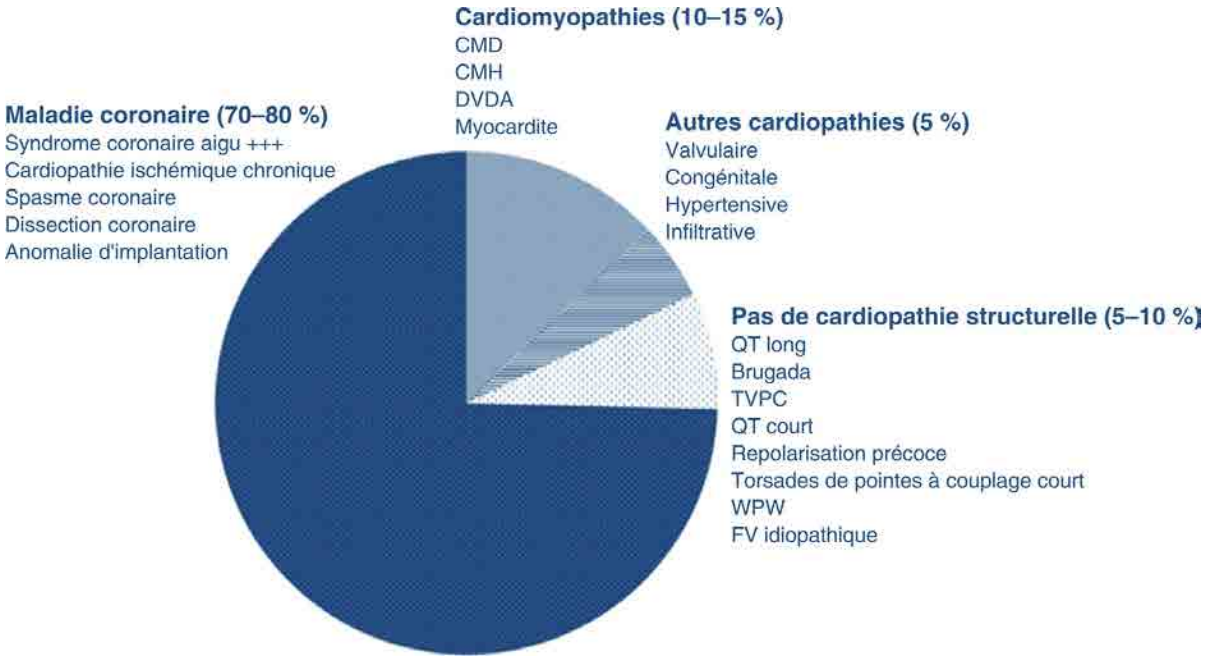


FIG. 11.79 Les étiologies de la mort subite cardiaque.
CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; DVDA : dysplasie arythmogène du ventricule droit ; FV : fibrillation ventriculaire ; WPW : Wolff-Parkinson-White.

Pronostic et facteurs associés

Le pronostic de la mort subite cardiaque est mauvais. La survie à la sortie de l'hôpital varie de façon importante en fonction des populations incluses, mais reste globalement inférieure à 10 % (8 % dans le registre francilien 2011-2018). La survenue à domicile, l'absence de témoin et surtout l'absence de massage cardiaque entrepris précocement sont des facteurs de mauvais pronostic classiquement retrouvés. À l'inverse, la survenue d'un arrêt cardiaque dans un lieu public, en présence de témoins, la précocité de la mise en place de la réanimation et de l'arrivée des secours, ainsi qu'un rythme initial choquable sont des facteurs de bon pronostic.

En ce qui concerne les patients admis vivant à l'hôpital, la réalisation immédiate d'une coronarographie, avec éventuellement une angioplastie coronaire complémentaire, est associée à une amélioration de la survie.

Le pronostic neurologique est quant à lui principalement lié aux lésions cérébrales anoxiques, peu accessibles aux traitements et les efforts se concentrent actuellement sur la prévention de leur aggravation au cours des premières heures. Depuis le début des années 2000, plusieurs études cliniques ont montré l'intérêt d'abaisser systématiquement la température corporelle entre 32 et 34 °C pendant les premières 24 heures de la prise en charge des patients réanimés avec succès d'un arrêt cardiaque en rythme choquable.

Le risque de récidive varie en fonction de la cause sous-jacente. Il semble assez important, évalué entre 10 et 15 % à 1 an, période la plus à risque d'événement, avant de décroître à environ 5 % par an.

Particularités de la mort subite cardiaque du sportif

La mort subite cardiaque survenant pendant une activité sportive bénéficie d'une attention médiatique et publique particulière. Bien que les bénéfices à moyen et long termes d'une activité sportive régulière ne soient plus à démontrer, une activité physique intensive chez un patient peu entraîné ou ayant un substrat sous-jacent peut favoriser la survenue d'une mort subite cardiaque. Encore récemment, toute l'information

dont nous disposions sur la mort subite cardiaque du sportif provenait des études effectuées chez le jeune sportif de haut niveau. C'est la raison pour laquelle le CEMS a initié un registre national en avril 2005, mené en population générale chez les 10-75 ans (60 départements, 35 millions d'habitants) et poursuivi pendant 5 années consécutives. Au total, 820 cas de morts subites cardiaques pendant une activité sportive ont été collectés [245]. La mort subite cardiaque du jeune athlète de compétition ne concernait finalement pas plus de 5 % du total des morts subites du sportif, la majorité survenant chez le sportif « du dimanche », âgé en moyenne de 45-50 ans, avec le plus souvent un historique cardiovasculaire (fig. 11.80). L'incidence chez la femme était jusqu'à 35 fois plus faible que celle de l'homme. Lorsqu'une cause était identifiée, il s'agissait majoritairement de maladie coronaire (75 %), en accord avec les récentes données nord-américaines [246]. Le taux de survie après une mort subite cardiaque au cours d'une activité sportive est meilleur (environ 15 % à la sortie de l'hôpital) que celui observé après une mort subite cardiaque non liée à une activité sportive. Il a été observé des variations régionales majeures, avec des taux de survie de plus de 40 % affichés dans les départements où les témoins débutent un massage cardiaque dans plus de 80 % des cas [245].

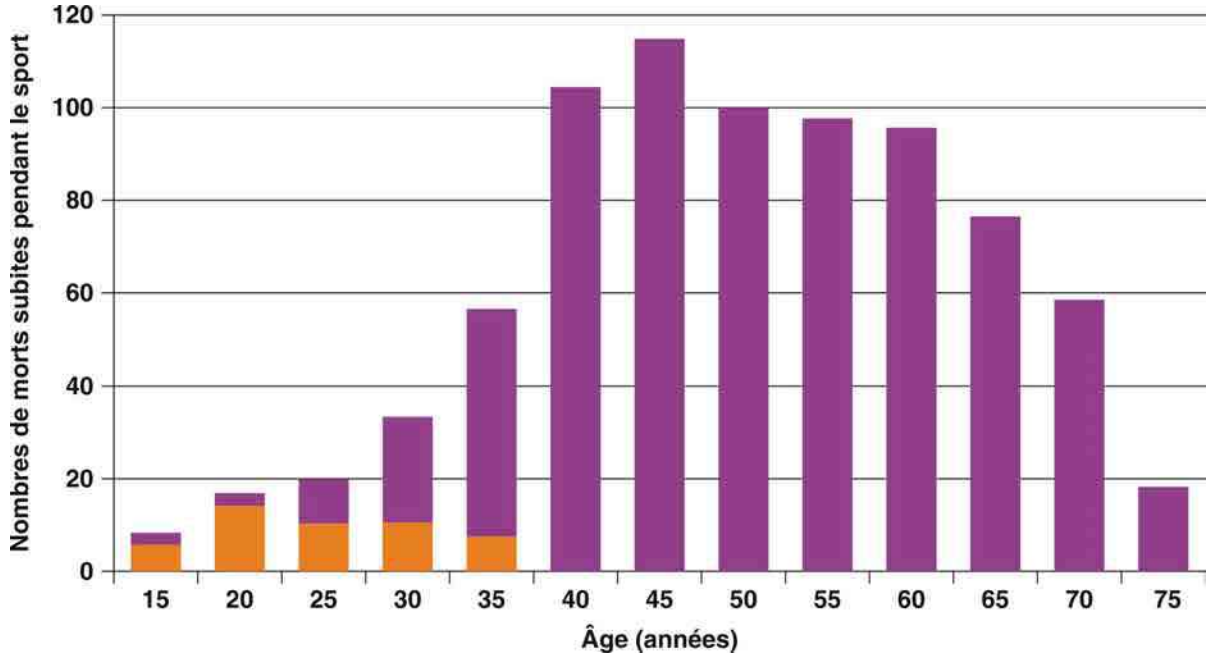


FIG. 11.80 Répartition des morts subites cardiaques du sportif en fonction de l'âge et de leur statut ou non de jeunes athlètes de compétition (orange). D'après [243].

Prévention de la mort subite cardiaque

Considérant le taux faible de réanimation, plusieurs alternatives ont été développées pour mieux prévenir l'évènement, avec trois stratégies principales :

- la prévention de la maladie coronaire, stratégie probablement la plus efficace étant donné la part de la maladie coronaire dans les causes de mort subite cardiaque ;
- la détection précoce des patients porteurs de cardiopathie sous-jacente jusque-là non identifiée (prévention de la mort subite cardiaque du sportif) ;
- la stratification du risque chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente connue, le rationnel de cette dernière approche étant le fait que nous pouvons aujourd'hui proposer une prévention efficace aux patients que nous considérons comme étant les plus à risque.

Alors que le bénéfice des traitements antiarythmiques est atténué par une augmentation de la mortalité non rythmique, le développement du défibrillateur automatique implantable (DAI) permet une prévention efficace chez les patients les plus à risque [246, 247].

Cette stratification du risque se dichotomise entre, d'une part, les cardiopathies ischémiques et cardiomyopathies dilatées, où la fraction d'éjection abaissée est le seul critère utilisé pour identifier les sujets les plus à risque (bien que nous connaissions ses limites en termes de variabilité inter et intra-opérateur, de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives) et d'autre part, les cardiopathies autres qui présentent le plus souvent une stratification du risque spécifique à chacune (typiquement le cas de la cardiomyopathie hypertrophique, du QT long, du syndrome de Brugada, etc.).

Stratégies de prévention primaire

Prévention primordiale en population générale

Devant une nette prédominance des causes coronaires, le respect des règles hygiénodiététiques permettant un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est un moyen efficace de prévention primaire pour lutter contre la mort subite cardiaque, notamment car il peut se généraliser à l'ensemble de la population. Parallèlement, une stratégie de dépistage de la maladie coronaire en population générale est un enjeu important.

Traitement de la cardiopathie sous-jacente

La mort subite cardiaque survient dans 50 % des cas sur une cardiopathie connue. Un traitement optimal de cette cardiopathie, quand il existe, permet une réduction importante du risque rythmique. La baisse de l'incidence de la mort subite cardiaque observée ces dernières années est d'ailleurs probablement en rapport avec une meilleure prise en charge des patients atteints de cardiopathies, notamment avec une meilleure revascularisation coronaire. En ce qui concerne les traitements antiarythmiques, seuls les bêtabloquants ont prouvé leur efficacité sur la réduction de la mort subite cardiaque. Les résultats sont inhomogènes et discutés pour les autres antiarythmiques, avec cependant une probable baisse de la mortalité rythmique par l'amiodarone.

Défibrillateur automatique implantable

L'intérêt du DAI en prévention primaire a été démontré dans plusieurs essais randomisés contrôlés, pour différents types de cardiopathies sous-jacentes [246, 247]. Du fait de son coût et de ses potentielles complications, le DAI ne se conçoit que chez un patient à haut risque, et ayant une espérance de vie supérieure à 1 an (tableau 11.12) [248].

Tableau 11.12

Indications du défibrillateur automatique implantable en fonction des phénotypes sous-jacents.

Cardiopathie	Indication	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Cardiopathies ischémiques	Arrêt cardiaque récupéré	I	A
	TV avec retentissement hémodynamique sans cause réversible > 48 heures après un infarctus	I	A
	NYHA 2 ou 3 avec FEVG ≤ 35 % à plus de 40 jours d'un infarctus, malgré un traitement optimal	I	A
Cardiomyopathies dilatées	Arrêt cardiaque récupéré	I	A
	TV avec retentissement hémodynamique	I	A
	NYHA 2 ou 3 avec FEVG ≤ 35 % malgré un traitement médical optimal	I	B
	Mutation *LMNA* avec d'autres facteurs de risque	IIa	B
Cardiomyopathies hypertrophiques	Arrêt cardiaque récupéré	I	B
	TV syncopale ou avec retentissement hémodynamique	I	B
	Risque de MSC à 5 ans ≥ 6 %[1]	IIa	B
	Risque de MSC à 5 ans entre 4 et 6 %	IIb	B
	Risque de MSC à 5 ans < 4 %	IIb	B
DVDA	Arrêt cardiaque récupéré	I	C
	TV avec retentissement hémodynamique	I	C
	TV soutenue sans retentissement hémodynamique	IIa	B
	Au moins un facteur de risque d'arythmie ventriculaire[2]	IIb	C
Amylose cardiaque	Amylose à chaînes légères ou TTR avec FV ou TV avec retentissement hémodynamique	IIa	C
Cardiopathies restrictives	FV ou TV avec retentissement hémodynamique	I	C
Cardiomyopathie de Chagas	FEVG < 40 %	IIa	C
QT long	Arrêt cardiaque récupéré	I	B
	Syncope ou TV malgré β-bloquants	IIa	B
	Mutation *KCNH2* ou *SCN5A* avec QTc > 500 ms	IIb	C
QT court	Arrêt cardiaque récupéré	I	C
	TV soutenue	I	C
Syndrome de Brugada	Arrêt cardiaque récupéré/TV soutenue	I	C
	Syncope	IIa	C

Cardiopathie	Indication	Classe de recommandation	Niveau de preuve
	Fibrillation ventriculaire induite à la SVP	IIb	C
TV catécholergique	Arrêt cardiaque récupéré, syncope ou TV polymorphe/bidirectionnelle malgré β-bloquants	I	C
Torsade de pointes à couplage court	Systématique une fois le diagnostic posé	I	B
FV idiopathique	Systématique chez les survivants	I	B
Autre	Patient sur liste de transplantation cardiaque	IIa	C
Cardiopathies congénitales	Arrêt cardiaque récupéré	I	B
	TV soutenue	I	B
	NYHA II ou III avec FEVG < 35 % malgré un traitement médical optimal	I	C
	Syncope et dysfonction ventriculaire ou SVP positive	IIa	B
	Tétralogie de Fallot et plusieurs facteurs de risque[3]	IIa	B
	Dysfonction de ventricule unique ou de ventricule droit systémique associée à d'autres facteurs de risque[4]	IIb	B

DVDA : dysplasie arythmogène du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; FV : fibrillation ventriculaire ; MSC : mort subite cardiaque ; NYHA : *New York Heart Association* ; SVP : stimulation ventriculaire programmée ; TTR : transthyrétine ; TV(NS) : tachycardie ventriculaire (non soutenue).

1. Ce score ne doit pas être utilisé pour les patients de moins de 16 ans, chez les sportifs de compétition, et en cas de maladie métabolique ou infiltrative (maladie de Fabry, syndrome de Noonan).

2. Syncope, histoire familiale de MSC, atteinte sévère du ventricule droit et/ou du ventricule gauche.

3. Dysfonction ventriculaire gauche, TVNS, QRS > 180 ms, TV soutenue induite à la SVP.

4. TVNS, NYHA classe II ou III, fuite sévère au niveau de la valve atrioventriculaire systémique.

D'après [248].

Importance du dépistage familial

Si le patient ne survit pas, l'information communiquée par une éventuelle autopsie est majeure. En cas de cardiopathie arythmogène héréditaire suspectée, les échantillons ADN du patient (autopsie moléculaire) sont la meilleure source d'information pour réaliser les tests génétiques. En leur absence, une évaluation diagnostique systématique et standardisée des apparentés du 1er degré (du cas index âgé ≤ 45 ans) permet d'identifier un phénotype sous-jacent et de compléter alors par une enquête génétique [249]. Malheureusement, moins de 40 % des apparentés sont dépistés, en raison entre autres du manque de structures adaptées pour réaliser ce dépistage, du manque d'information des familles, mais également de l'anxiété dans ce contexte de deuil.

Prévention secondaire

La prise en charge de la cardiopathie sous-jacente doit être également optimisée. Du fait d'un risque de récidive important, les survivants d'une mort subite cardiaque ont une espérance de vie d'au moins un an avec un état neurologique satisfaisant et présentent une indication à l'implantation d'un DAI, à l'exception des patients ayant présenté une mort subite cardiaque compliquant une cause réversible et/ou curable (ischémie myocardique, dyskaliémie, cause toxique, etc.) (*cf.* tableau 11.12) [248].

Conclusion

En conclusion, la mort subite cardiaque reste un enjeu majeur de santé publique, représentant près de 40 000 cas par an en France. Ses étiologies sont dominées par la maladie coronaire (80 %), mais les cardiomyopathies et les maladies électriques du cœur ne sont pas rares chez les sujets plus jeunes. La prévention repose essentiellement sur le traitement optimal de la cardiopathie sous-jacente et l'implantation d'un DAI chez les sujets identifiés à haut risque. La prédiction de la mort subite cardiaque reste décevante et de nouveaux outils de stratification, spécifiques à chaque phénotype, doivent être développés. En cas d'arrêt cardiaque apparemment inexpliqué, un bilan étiologique exhaustif (du cas index et des apparentés) dans un centre spécialisé est capital et permet, dans plus de la moitié des cas, de démasquer un phénotype sous-jacent.

Traitements

Traitements médicamenteux

Anticoagulants en rythmologie

Laurent Fauchier, Arnaud Bisson

Ces dernières années, la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) a évolué pour les patients avec fibrillation atriale avec l'introduction des anticoagulants oraux directs. La prise en charge de ces patients pour une procédure interventionnelle peut aussi poser problème. Les recommandations indiquées ci-après sont issues des documents récents sur ces questions [250-252].

Prévention du risque thromboembolique en cas de fibrillation atriale

La fibrillation atriale confère un risque significatif de mortalité et de morbidité par AVC et évènement thromboembolique. La prévention des AVC est donc essentielle à la prise en charge des patients avec fibrillation atriale. Les recommandations actuelles préconisent une anticoagulation orale par antagonistes de la vitamine K à dose ajustée (AVK, la warfarine étant la molécule la mieux évaluée) ou par anticoagulants oraux directs pour les patients avec fibrillation atriale et un ou plusieurs facteur(s) de risque d'AVC. Le score CHA_2DS_2-VASc permet d'évaluer le risque d'AVC et on définit les patients « à faible risque » comme ceux ayant un score CHA_2DS_2-VASc inférieur à 1 pour les hommes ou 2 pour les femmes [250]. Pour ceux-là, le risque annuel d'AVC est inférieur à 1 % par an et semble relativement incompressible par le traitement anticoagulant, pouvant aussi être d'un mécanisme non thromboembolique (principalement athéromateux). Compte tenu d'un risque plus faible de saignement intracrânien et de leur simplicité d'utilisation qui permet vraisemblablement de traiter une population plus large, les recommandations des sociétés de cardiologie indiquent pour les autres patients que les anticoagulants oraux directs sont préférables aux AVK (fig. 11.81). Il s'agit en France du dabigatran 150 ou 110 mg (2 fois/j), du rivaroxaban 20 ou 15 mg (1 fois/j) ou de l'apixaban 5 ou 2,5 mg (2 fois/j) en respectant les libellés d'AMM pour le dosage de chacun d'eux. Cependant, les anticoagulants oraux directs ne doivent pas être prescrits en cas d'insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min par la formule de Cockroft, de rétrécissement mitral ou de prothèse valvulaire mécanique. Dans ces cas, l'anticoagulation orale doit donc être un AVK avec un INR cible entre 2 et 3.

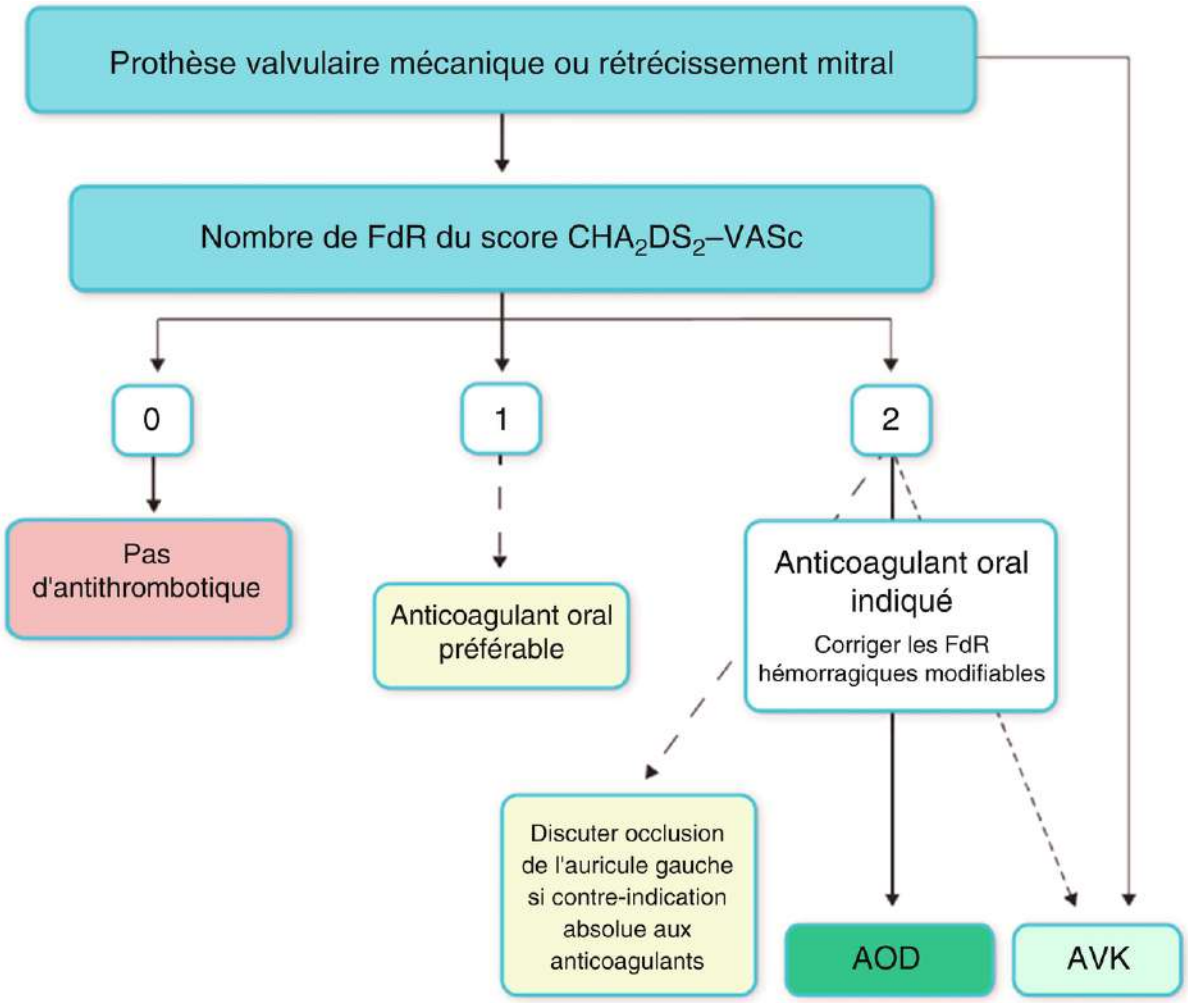


FIG. 11.81 **Stratégie de traitement antithrombotique d'un patient avec fibrillation atriale.**
AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : antivitamine K ; FdR : facteur de risque.

Les interventions de fermeture percutanée de l'auricule gauche ont un niveau de preuve qui reste limité. Elles doivent être réservées aux patients avec risque thromboembolique élevé et contre-indication absolue au traitement prolongé par anticoagulant [250] (par exemple en cas d'antécédent d'AVC ischémique et de saignement grave avec risque persistant non modifiable) et qui néanmoins peuvent avoir une période brève d'anticoagulant et un traitement antiplaquettaire au long cours.

Anticoagulation chez les patients avec fibrillation atriale et maladie coronaire

Au quotidien, plus de 80 % des patients avec fibrillation atriale ont une indication d'anticoagulation orale et une maladie vasculaire coexiste pour 30 % d'entre eux [251]. Certains d'entre eux sont traités par angioplastie transluminale coronaire (ATC), avec mise en place d'un stent. Cependant, il y a des variations pour la prise en charge de ces patients.

La double thérapie antiplaquettaire associant une faible dose d'aspirine et des inhibiteurs de $P2Y_{12}$ est le principal moyen de réduire le risque d'événements ischémiques la 1re année après un syndrome coronarien aigu. En outre, une stratégie invasive précoce dans le cas du syndrome coronarien aigu et avec revascularisation des lésions responsables est l'attitude recommandée pour la prise en charge des patients avec syndrome coronarien aigu. En cas de fibrillation atriale associée, les cliniciens doivent encore plus qu'à l'habitude trouver l'équilibrer optimal dans le traitement antithrombotique pour limiter les risques d'AVC ischémique, de récidive d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde ou de thrombose de stent, et de saignements graves.

Anticoagulation chez les patients avec fibrillation atriale lors des procédures d'angioplastie/stenting coronaire

Pour les patients avec fibrillation atriale traités par ATC, l'interruption de l'anticoagulation orale peut exposer le patient à un risque d'épisodes thromboemboliques. L'intervention coronarienne percutanée est cependant plus délicate sous anticoagulation orale. Lorsqu'une procédure interventionnelle nécessite une interruption de l'anticoagulation orale de plus de 48 heures chez un patient à très haut risque de saignement, l'énoxaparine sous-cutanée peut être préférée, bien que l'efficacité de cette stratégie soit incertaine. L'énoxaparine semble être une meilleure option que l'héparine non fractionnée, en raison d'un niveau d'anticoagulation plus prévisible et plus stable. De tels relais sont aussi associés à un risque de saignement, possiblement en raison de deux modes d'anticoagulation dans la période de chevauchement. Lorsque les anticoagulants oraux directs sont utilisés, le temps du relais par héparine doit être adapté à la fonction rénale du patient. On recommande aujourd'hui l'utilisation de stent actif de nouvelle génération plutôt que d'un stent nu chez les patients nécessitant une anticoagulation orale quel que soit le risque de saignement.

Traitement antithrombotique au long cours après intervention coronarienne percutanée chez les patients nécessitant une anticoagulation orale

La stratégie initiale reste le plus souvent la trithérapie associant anticoagulation orale, aspirine et clopidogrel. L'exposition à la triple thérapie est associée à un risque élevé de saignement. L'anticoagulation par voie orale doit donc être prudente et bien surveillée avec un INR cible entre 2,0 et 2,5 pour les AVK et l'utilisation de la dose validée pour la prévention des AVC dans le cas des anticoagulants oraux directs, avec des variantes pour chaque molécule en fonction du risque hémorragique et avec les mêmes restrictions que celles indiquées précédemment.

Il faut trouver le compromis entre les risques ischémique et hémorragique pour déterminer la durée de la triple thérapie par anticoagulation orale, aspirine et clopidogrel qui est de 1 à 6 mois. Elle dépend de plusieurs considérations : procédure aiguë ou élective, risque d'évènement coronarien (score GRACE), topographie des lésions coronaires et risque thrombotique (score SYNTAX), risque de saignement (score HAS-BLED). Elle doit être suivie d'une anticoagulation orale avec un antiplaquettaire unique (de préférence clopidogrel 75 mg/j, ou sinon aspirine 75-100 mg/j) puis d'une anticoagulation orale seule après 12 mois.

Le dogme du bénéfice de l'aspirine pour ces patients a été remis en question dans les essais WOEST, PIONEER AF-PCI et RE-DUAL ces dernières années. Ces données indiquent que la combinaison d'un anticoagulant oral direct et de clopidogrel est plus sûre que la triple thérapie par AVK et double antiagrégation plaquettaire qui augmente le risque de saignement, sans avantages clairs en termes d'efficacité. Bien que les tailles de ces essais soient trop limitées pour évaluer les évènements ischémiques, une thérapie double avec clopidogrel et anticoagulation orale peut donc être envisagée comme alternative à la triple thérapie chez les patients avec un risque élevé de saignement [251].

Pour ceux qui seraient découragés par la complexité des propositions internationales spécialisées, une stratégie simplifiée a été proposée par P.G. Steg [253]. Elle permet probablement d'éviter la plupart des accidents cliniques directement imputables au traitement antithrombotique pour une majorité de patients (fig. 11.82).

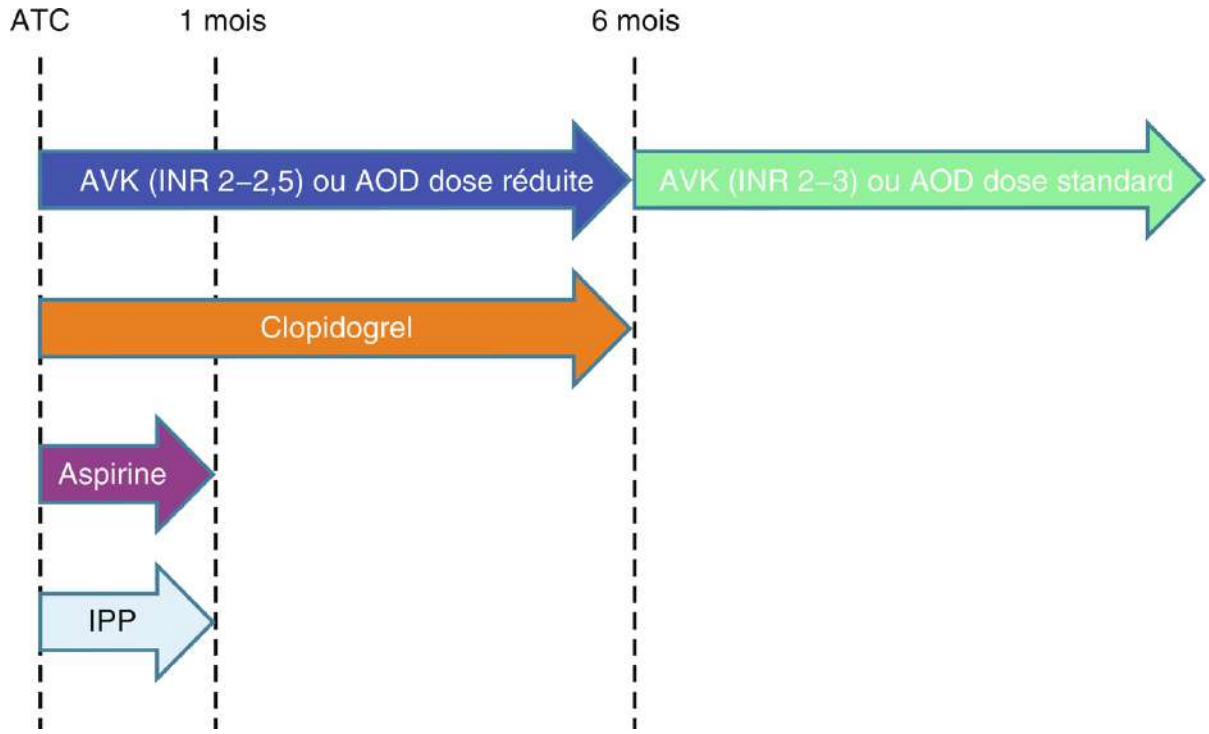


FIG. 11.82 Schéma simplifié de traitement antithrombotique d'un patient avec fibrillation atriale après angioplastie coronaire.
AOD : anticoagulant oral direct ; ATC : angioplastie transluminale coronaire ; AVK : antivitamine K ; INR : *International Normalized Ratio* ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons. D'après [253].

Patients avec implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI)

Pour les patients avec fibrillation atriale qui ont un TAVI, une anticoagulation orale est recommandée conformément aux recommandations pour la fibrillation atriale. L'intérêt d'ajouter d'un antiplaquettaire à l'anticoagulation orale dans ce contexte reste à démontrer. L'expérience acquise avec les patients traités chirurgicalement par valve aortique biologique suggère qu'une anticoagulation orale seule peut être suffisante pour prévenir les événements thrombotiques. En l'absence de données très solides, ces patients doivent être traités avec un AVK jusqu'au 3e mois et un AVK ou un anticoagulant oral direct au décours. Les nouveaux inhibiteurs de $P2Y_{12}$ en association avec l'aspirine ainsi que les anticoagulants oraux directs n'ont pas été étudiés après TAVI et ne peuvent être recommandés en phase initiale pour le moment. Rappelons que les anticoagulants oraux directs ne doivent pas être utilisés chez les patients avec prothèse valvulaire mécanique. Dans l'essai de phase 2 RE-ALIGN, le traitement par dabigatran était en effet associé à un risque plus élevé d'évènement thromboembolique et de saignement grave par rapport à la warfarine, entraînant un arrêt précoce de l'essai.

Anticoagulation et cardioversion

La stratégie de contrôle du rythme dans la fibrillation atriale impose occasionnellement de réaliser une tentative de cardioversion qui peut être médicamenteuse ou électrique. Il est indispensable d'assurer un traitement antithrombotique efficace en cas de cardioversion car ce n'est pas un geste anodin sur le plan thromboembolique. Deux stratégies sont validées (fig. 11.83) et le choix reposera sur la tolérance de la fibrillation atriale et le contexte de la prise en charge.

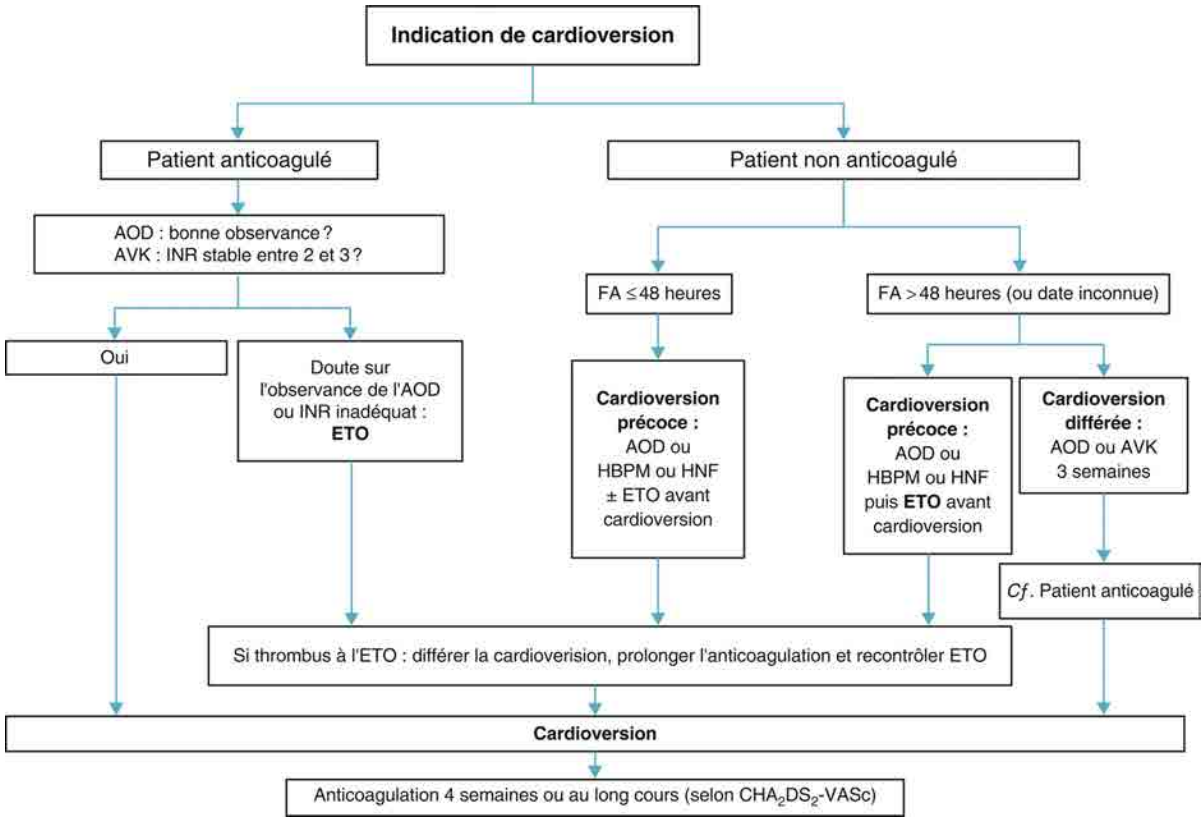


FIG. 11.83 Stratégie antithrombotique d'un patient avec fibrillation atriale nécessitant cardioversion.
AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : antivitamine K ; ETO : échographie transœsophagienne ; FA : fibrillation atriale ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; INR : *International Normalized Ratio* ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

Anticoagulation classique et cardioversion différée

Pour les patients dont la fibrillation atriale est supérieure à 48 heures et dont la durée est méconnue, le traitement anticoagulant (AVK ou anticoagulants oraux directs) est recommandé pendant au moins 3 semaines avant la cardioversion et 4 semaines après la cardioversion et ce, indépendamment de la méthode employée pour restaurer le rythme sinusal : cardioversion électrique ou pharmacologique. En alternative aux AVK, on peut proposer, chez les patients devant avoir une cardioversion, un traitement par anticoagulants oraux directs aux doses des AMM. Il faut dans ces cas s'assurer de la bonne observance thérapeutique et la consigner dans le dossier en amont de la cardioversion. Par rapport aux AVK, le traitement par anticoagulants oraux directs permet d'éviter les retards de cardioversion et les réhospitalisations dues aux INR en dehors de la cible thérapeutique. En cas de flutter, l'anticoagulation recommandée est la même que celle de la fibrillation atriale.

Cardioversion rapide guidée par ETO

Une alternative au traitement anticoagulant en amont de la cardioversion est la réalisation d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) afin de détecter un éventuel thrombus de l'oreillette ou de l'auricule gauche. Dans cette stratégie rapide guidée par ETO, le traitement anticoagulant peut être une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire à doses curatives). Des données récentes indiquent que les anticoagulants oraux directs peuvent aussi être utilisés pour ce type de cardioversion [252]. Le choix entre cardioversion classique et cardioversion rapide guidée par ETO est fonction de plusieurs paramètres :

- tolérance hémodynamique de l'arythmie ;
- anticoagulation préalable ou non ;
- accessibilité du plateau technique et habitudes des cardiologues ;
- coopération des patients et observance du traitement anticoagulant.

L'indication type de la cardioversion guidée par ETO est celle des patients dont l'état hémodynamique conduit à envisager une cardioversion urgente.

En cas de thrombus intra-atrial gauche à l'ETO, il est recommandé d'anticoaguler de façon efficace le patient par AVK (INR entre 2 et 3) ou anticoagulants oraux directs durant un minimum de 3 semaines et de réaliser une ETO de contrôle pour s'assurer de la disparition du thrombus. Lorsque le thrombus a disparu, la cardioversion est réalisée sous anticoagulant, traitement qui doit être poursuivi 4 semaines ou toute la vie en fonction des facteurs de risque. La persistance d'un thrombus après les 3 semaines de traitement par anticoagulant reste, *a priori*, une contre-indication à une cardioversion.

Un traitement anticoagulant doit être proposé au décours de la cardioversion pour au moins 1 mois et au long cours en fonction du score CHA_2DS_2-VASc (*cf.* fig. 11.83). Ceci se fait soit par AVK, soit par anticoagulants oraux directs en cas de fibrillation atriale sans rétrécissement mitral ni prothèse valvulaire mécanique (ces derniers cas nécessitant systématiquement un traitement AVK).

Anticoagulant pour les patients avec procédures d'ablation de fibrillation atriale

En cas d'ablation de fibrillation atriale par cathéter en intra-atrial gauche, il faut comme pour la cardioversion respecter un délai préalable d'anticoagulation, cette fois de 30 jours. Les essais et méta-analyses récentes n'ont pas montré de différence significative sur le risque d'AVC ou de saignement entre anticoagulants oraux directs et AVK poursuivis ou interrompus lors d'une procédure d'ablation. La tendance actuelle est donc de faire l'ablation sous AVK ou anticoagulants oraux directs, en évitant la prise du matin le jour de la procédure (fig. 11.84). En cours d'ablation, de l'héparine est injectée guidée par les contrôles d'ACT. L'anticoagulant doit être poursuivi au moins 3 mois après la procédure et au long cours si le score CHA_2DS_2-VASc est supérieur ou égal à 1 pour les hommes ou 2 pour les femmes (fig. 11.84). En effet, outre le risque de récidive de fibrillation atriale qui est de 30 à 50 % suivant le profil de patient et qui reste individuellement mal prévisible, il n'a jusqu'ici pas été formellement démontré que l'ablation de fibrillation atriale permettait de réduire spécifiquement le risque d'AVC lorsque le patient est ensuite en rythme sinusal, la « cardiomyopathie atriale » restant sous-jacente et persistante.

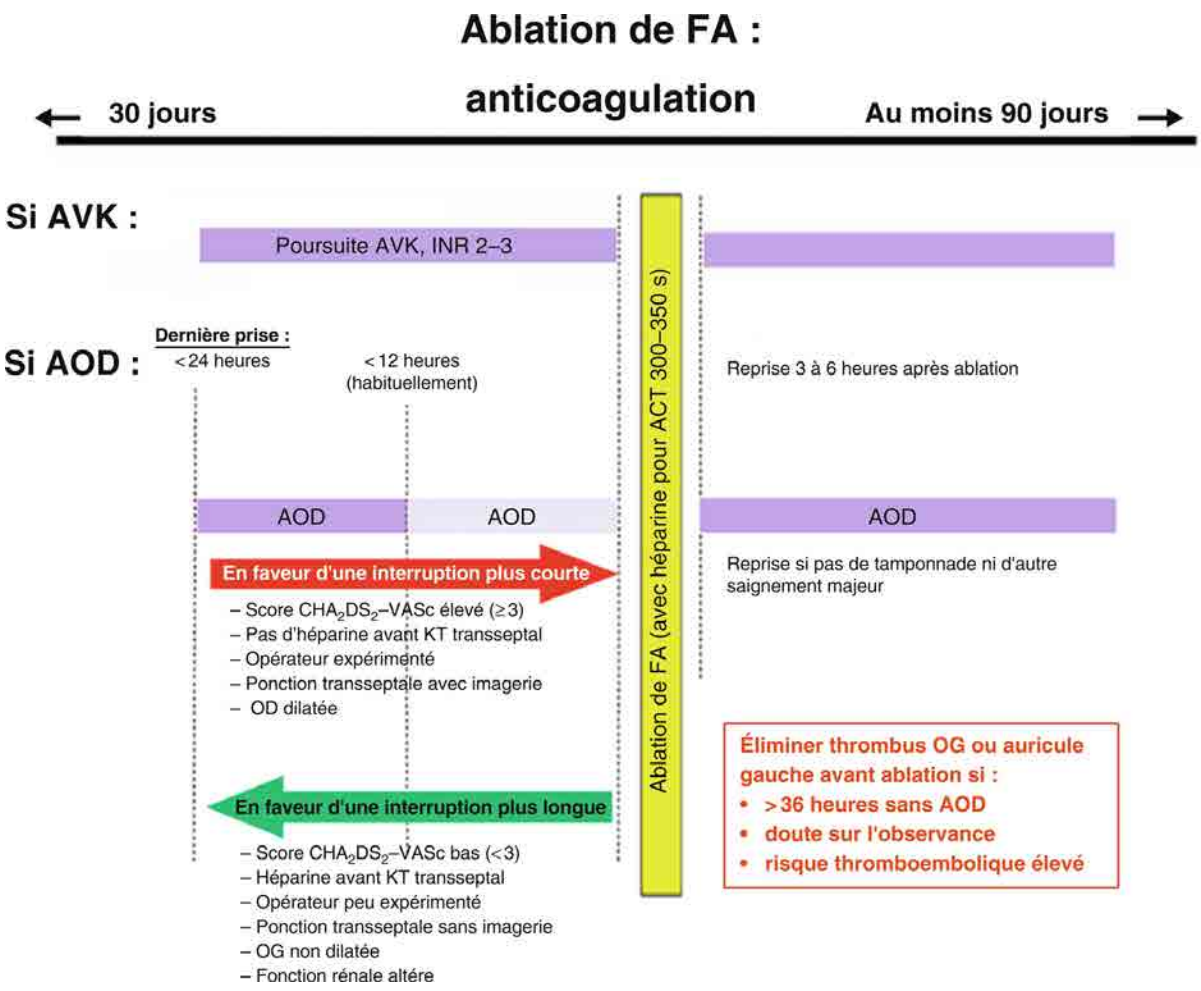


FIG. 11.84 Stratégie antithrombotique en cas de fibrillation atriale et de procédure d'ablation par cathéter.
ATC : angioplastie transluminale coronaire ; AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : antivitamine K ; FA : fibrillation atriale ; INR : *International Normalized Ratio* ; KT : cathéter ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche.

Anticoagulant pour les patients avec fibrillation atriale et autres procédures interventionnelles ou chirurgicales

Mise en place de prothèses électriques

Pour les patients qui ont une implantation (ou un remplacement) de dispositif cardiaque électrique et un risque thromboembolique jugé significatif, l'intervention sans interrompre l'anticoagulation orale diminue le risque de saignement périopératoire, en particulier les hématomes de loge, par rapport au relais par héparine.

Autres procédures ou interventions chirurgicales

Il existe un risque accru de complications hémorragiques per et postopératoires sous anticoagulation orale, mais la chirurgie est assez sûre dès que l'INR est inférieur ou égal à 2. Parallèlement, l'interruption prolongée des anticoagulations orales est associée à une augmentation du taux d'évènements cardiovasculaires, en particulier chez les patients qui ont un risque élevé (ou des antécédents) d'événements thromboemboliques. Il ne faut pas envisager un relais systématique par héparine chez les patients sous anticoagulation orale. Pour les interventions chirurgicales mineures et/ou à faible risque de saignement (ex : chirurgie de cataracte ou chirurgie dentaire mineure), le traitement par anticoagulation orale peut être maintenu. Si le risque de saignement périopératoire est modéré ou élevé, les AVK doivent être interrompues entre 3 et 5 jours avec relais par héparine avant la chirurgie qui sera réalisée si l'INR est inférieur à

2,0. La reprise de l'AVK dépend du risque individuel de saignement périopératoire avec poursuite de l'héparine jusqu'à ce que l'INR revienne à la cible thérapeutique. Pour les patients traités par anticoagulants oraux directs, le relais par héparine jusqu'à la chirurgie n'est généralement pas nécessaire, du fait des délais d'action et d'élimination rapides de ces produits. Les anticoagulants oraux directs peuvent être arrêtés 24 heures avant une intervention chirurgicale à faible risque de saignement, et 48 heures avant une intervention avec un risque élevé de saignement. Les patients avec insuffisance rénale peuvent nécessiter des temps d'arrêt plus longs.

Plusieurs questions évoquées ci-dessus relèvent de recommandations par avis d'experts en l'absence d'essais contrôlés. Nul doute que les prochaines années permettront d'affiner ces stratégies pour les patients avec troubles du rythme nécessitant un traitement anticoagulant.

Antiarythmiques

Philippe Mabo, Raphaël Martins, Vincent Galand, Jean-Jacques Monsuez

Les médicaments antiarythmiques sont restés longtemps le seul traitement des troubles du rythme cardiaque. L'évaluation de leur rapport bénéfice/risque dans le cadre de larges études prospectives randomisées et le développement de stratégies thérapeutiques non pharmacologiques, techniques d'ablation endocavitaire et défibrillateur automatique implantable, ont conduit à en restreindre les indications. Néanmoins, les médicaments antiarythmiques gardent de bonnes indications, sous réserve d'une prescription rigoureuse [254].

Les troubles du rythme cardiaque résultent de mécanismes complexes associant des anomalies électrophysiologiques cellulaires, très souvent un substrat anatomique et des facteurs de modulation. Leur réduction et leur prévention pharmacologiques reposent sur, en premier, l'identification des mécanismes de l'arythmie et en second, le choix du médicament aux propriétés pharmacologiques les mieux adaptées.

Classification et mécanismes d'action

Classification de Singh-Vaughan-Williams

La classification proposée par Singh-Vaughan-Williams en 1970 repose sur l'action des médicaments évaluée à l'échelon cellulaire. Elle comporte quatre grandes classes (tableau 11.13) [255].

Tableau 11.13

Classification des antiarythmiques (Singh-Vaughan-Williams modifiée).

Classe	Médicaments	Canaux bloqués			Récepteurs bloqués			Autres cibles	Durée PA	ECG			
		Na	Ca	K	α	β	M2			PR	QRS	QT	JT
Ia	Ajmaline		+++						+	0/+	+	+	+
	Cibenzoline	+++	+	++		+			+	+	+		+
	Disopyramide	+++		++		+			+	–/+	+	+	+
	Procaïnamide	+++		++					+	0/+	+	+	+
	Quinidine	+++		++	+		++		+	–/+	+	+	+
Ib	Lidocaïne		+						–		–	–	
	Mexilétine		+						–		–	–	
Ic	Flécaïnide		+++						0/+	+		+	+
	Propafénone	+++		++		++			0/+	+		+	+
II	Aténolol, carvédilol		+			+++			0/–	+			0/–
	Esmolol, métoprolol		+			+++			0/–	+			0/–
	Nadolol, propranolol					+++			0/–	+			0/–
III	Amiodarone	+	++	+++	++		++		+	+	+	+	+
	Dronédarone	+	++	+++	++		++		+	+	+	+	+
	Dofétilide*		+++						+		+	+	
	Ibutilide*	+		++					+	0/–		+	+
	Sotalol		+++			+++			+	+		+	+
IV	Diltiazem		++						–			+	
	Vérapamil		+++						–			+	
Autres	Adénosine							IKado	+		+		
	Atropine					+++							
	Digoxine							Na/K-ATPase		+			–
	Ivabradine							If					

Classe	Médicaments	Canaux bloqués			Récepteurs bloqués			Autres cibles	Durée PA	ECG			
		Na	Ca	K	α	β	M2			PR	QRS	QT	JT
	Vernakalant*	+		+++		++							

Blocage des canaux et récepteurs : + = faible ; ++ = modéré ; +++ = élevé.

Durée PA (durée du potentiel d'action) : + = allongement ; – = raccourcissement ; 0 = pas d'action.

Modifications ECG : + = allongement ; – = raccourcissement ; 0 = pas d'action.

* Non commercialisés en France.

Antiarythmiques de classe I

Ils bloquent le canal sodique en se fixant sur sa sous-unité α. Trois sous-classes, reposant sur leur mode d'action sur le canal sodique dont le blocage procède d'un effet dit *use-dependent*, ont été secondairement définies :

- Ia (ajmaline, quinidiniques, disopyramide, procaïnamide) ;
- Ib (lidocaïne, mexilétine) ;
- Ic (flécaïnide, propafénone).

Les antiarythmiques de classe Ib se fixent sur le canal sodique lorsqu'il est activé, en position ouverte, affectant peu l'étape d'ascension du potentiel d'action (phase 0), mais se poursuivant tant que la cellule est dépolarisée. Cette action explique leur intérêt lorsque le mécanisme de l'arythmie est sous-tendu par une dépolarisation prolongée ou partielle, principalement au cours de l'ischémie myocardique. La cinétique de fixation très rapide des antiarythmiques de classe Ic sur le canal sodique rend compte de l'inhibition de la phase 0, du ralentissement de la conduction et du peu d'effet sur la repolarisation, la fixation sur le canal ionique en position inactivée étant minime. Leur effet cellulaire est d'autant plus marqué que la fréquence cardiaque est élevée. La cinétique d'action des antiarythmiques de classe Ia, intermédiaire entre celles des classes Ib et Ic, s'accompagne d'une prolongation de la repolarisation. Certains médicaments peuvent avoir des effets associés, de type vagolytique pour le flécaïnide ou le disopyramide, de type bêtabloquant pour la propafénone.

Antiarythmiques de classe II

La classe II, constituée par les bêtabloquants, regroupe des médicaments dont les propriétés électrophysiologiques diffèrent : sélectivité pour les récepteurs $\beta 1$ ou $\beta 2$, activité sympathomimétique intrinsèque (pourcentage de récepteurs stimulés au lieu d'être bloqués) plus ou moins marquée, association à un effet de classe I (propranolol, carvédilol, acébutolol) ou de classe III (sotalol).

Antiarythmiques de classe III

Les antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol) prolongent la repolarisation cellulaire par inhibition des canaux potassiques, allongeant de ce fait la durée du potentiel d'action.

Antiarythmiques de classe IV

Ils agissent en bloquant les canaux calciques voltage-dépendants lents, ralentissant en particulier la conduction sinoatriale et atrioventriculaire. En raccourcissant la durée du plateau du potentiel d'action et en réduisant l'entrée de calcium, ils s'opposent aux post-dépolarisations.

Classification dite du *Sicilian gambit*

Une meilleure connaissance du fonctionnement des courants et des canaux ioniques et de leur rôle dans la genèse des arythmies cardiaques a conduit à remettre en question la classification de Singh-Vaughan Williams, classification qui présente plusieurs limites :

- son caractère « hybride », les classes I et IV étant définies par l'inhibition de canaux ioniques, la classe II par le blocage d'un récepteur et la classe III par une action sur un temps du potentiel d'action (la repolarisation) ;
- la plupart des antiarythmiques ont des sites d'actions multiples ;
- la classification ne prend en compte que les inhibitions, oubliant les possibilités d'activation de récepteurs de certains antiarythmiques ;
- des médicaments à effet antiarythmique, tels les digitaliques, les agonistes cholinergiques ou l'adénosine n'y figurent pas (*cf.* tableau 11.13).

En 1991, un groupe d'experts a proposé une nouvelle approche, afin de mieux prendre en compte le mécanisme des arythmies, leurs paramètres vulnérables fonctionnels ou structurels et la spécificité d'action des antiarythmiques sur les « cibles » ainsi identifiées [256]. Le mécanisme des arythmies a remplacé celui des médicaments antiarythmiques comme point d'entrée dans le tableau décisionnel (tableau 11.14).

Tableau 11.14

Mécanismes des arythmies, paramètre vulnérable et antiarythmique de choix.

Arythmie	Automaticité	Paramètre vulnérable	Antiarythmique
Anomalies de l'automaticité			
– Tachycardie sinusale inappropriée – Certaines tachycardies ventriculaires idiopathiques	Normale, augmentée	Dépolarisation en phase 4 (réduire)	Bêtabloquants Inhibition du canal sodique Inhibiteur du canal If
Tachycardie atriale	Anormale	Potentiel diastolique maximal (hyperpolarisation) Dépolarisation en phase 4 (réduire)	Agonistes M2 (muscariniques) Inhibiteurs calciques ou sodiques
Rythme idioventriculaire accéléré	Anormale	Dépolarisation en phase 4 (réduire)	Inhibiteurs calciques ou sodiques
Activité déclenchée			
Torsades de pointes	Post-dépolarisations précoces	Durée du PA (raccourcir) Ou supprimer post-dépolarisations	Bêta-agonistes ou parasympatholytiques Inhibiteurs calciques ou magnésium
Arythmies des digitaliques	Post-dépolarisations tardives	Surcharge calcique (réduire) Ou supprimer post-dépolarisations	Inhibiteurs calciques Inhibiteurs sodiques
Tachycardies ventriculaires à médiation autonomique	Post-dépolarisations tardives	Surcharge calcique (réduire) Ou supprimer post-dépolarisations	Inhibiteurs calciques ou bêtabloquants Inhibiteurs calciques, adénosine
Réentrée			
Dépendant du canal sodique et à boucle longue : – flutter atrial isthme-dépendant – tachycardie à circuit long des WPW – TV soutenue monomorphe	Circuit long	Conduction et excitabilité (diminuer)	Inhibition canal sodique (sauf lidocaïne, mexilétine, tocaïnide)
Dépendant du canal sodique et à boucle courte : – flutter atrial atypique – fibrillation atriale – tachycardie à circuit court des WPW – TV polymorphe	Circuit court	Période réfractaire (allonger)	Inhibition canaux potassiques (amiodarone, sotalol) Quinidine, procaïnamide, disopyramide

Arythmie	Automaticité	Paramètre vulnérable	Antiarythmique
– réentrée branche à branche Fibrillation ventriculaire			
Dépendant du canal calcique : – tachycardie par réentrée intranodale – tachycardie à circuit court des WPW – TV sensible au vérapamil		Conduction et excitabilité (diminuer)	Inhibiteurs calciques

PA : potentiel d'action ; TV : tachycardie ventriculaire ; WPW : Wolff-Parkinson-White.

D'après [256].

Règles de prescription

La prescription d'un médicament antiarythmique doit toujours reposer sur une analyse « personnalisée » du rapport bénéfice/risque, prenant en compte le type d'arythmie, la cardiopathie sous-jacente éventuelle, le patient (comorbidités, traitements associés), les propriétés du médicament choisi. Le bénéfice attendu peut aller de l'amélioration fonctionnelle à la prévention de la mort subite, enjeux loin d'être comparables. Les contre-indications et recommandations sur la sécurité d'emploi ne doivent en aucun cas être transgressées (tableau 11.15). Au niveau cardiaque, la tolérance dépend avant tout de l'effet inotrope négatif partagé par la majorité des drogues et du risque d'effet proarythmique. Les effets secondaires extracardiaques potentiels ne doivent pas être sous-estimés.

Tableau 11.15

Règles de prescription des principaux antiarythmiques.

Médicaments	Contre-indications majeures	Précautions d'emploi	Alertes ECG = arrêt immédiat
Disopyramide	IC à FEVG diminuée QT long	Troubles de conduction SA, AV, intraV Autre médicament allongeant le QT	Bradycardie symptomatique QTc > 500 ms
Flécaïnide	Coronaropathie IC à FEVG diminuée HVG sévère QRS > 130 ms Clairance créatinine < 50 mL/min	Troubles de conduction SA, AV, intraV	Bradycardie symptomatique Augmentation de la durée du QRS > 25 % QRS > 150 ms
Propafénone	Coronaropathie IC à FEVG diminuée HVG sévère QRS > 130 ms	Troubles de conduction SA, AV, intraV Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Asthme	Bradycardie symptomatique Augmentation de la durée du QRS > 25 % QRS > 150 ms
DL sotalol	IC à FEVG diminuée HVG QT long Autre drogue allongeant le QT Hypokaliémie Clairance créatinine < 30 mL/min	Troubles de conduction SA, AV, intraV Insuffisance rénale modérée Asthme	Bradycardie symptomatique QTc > 500 ms
Amiodarone	QT long	Troubles de conduction SA, AV, intraV Autre médicament allongeant le QT Pathologie hépatique préexistante	Bradycardie symptomatique QTc > 500 ms
Dronédarone	Classe NHYA III-IV Insuffisance cardiaque instable QT long Autre drogue allongeant le QT Clairance créatinine < 30 mL/min	Troubles de conduction SA, AV, intraV Pathologie hépatique préexistante Élévation précoce de la créatinémie > 10 %	Bradycardie symptomatique QTc > 500 ms

AV : atrioventriculaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IC : insuffisance cardiaque ; intraV : intraventriculaire ; SA : sinoatrial.

Les médicaments antiarythmiques peuvent conduire à un effet inverse à celui escompté, à savoir l'induction d'un trouble du rythme, appelé effet proarythmique. Le mécanisme dominant de cet effet proarythmique est l'allongement des périodes réfractaires secondaire au blocage de la repolarisation pouvant induire des torsades de pointes. Le développement de troubles conductifs ou, à l'inverse, la facilitation de la conduction peuvent aussi induire des effets proarythmiques (tableau 11.16). Les effets proarythmiques s'observent plus volontiers lors de l'initiation du traitement, mais aussi chez des patients traités au long cours en raison de l'interaction avec des cofacteurs aux premiers rangs desquels l'hypokaliémie, l'ischémie myocardique, les interactions médicamenteuses, le surdosage. La fréquence des

effets proarythmiques est de 1 à 8 % avec les médicaments de classe I, 0,7 à 1,3 % avec l'amiodarone et d'un peu plus de 5 % avec les autres médicaments de classe III [257].

Tableau 11.16

Arythmies induites par les antiarythmiques (effet proarythmique).

Niveau de l'effet proarythmique	Type d'arythmie	Médicaments impliqués
Ventriculaire	Torsade de pointes	Classe Ia et III
	Tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue	Classe Ic
	Tachycardie ventriculaire polymorphe/Fibrillation ventriculaire sans QT long	Classes Ia, Ic, III
Atrial	Conversion fibrillation atriale en flutter Flutter à conduction 1/1	Classes Ia, Ic, III Classe Ic
	Augmentation seuil de défibrillation	Classe Ic
Tissu de conduction	Accélération fréquence ventriculaire en fibrillation atriale	Classes Ia, Ic
	Accélération de conduction sur voie accessoire	Digoxine, vérapamil, diltiazem
	Dysfonction sinusale, bloc atrioventriculaire	Tous

La sécurité d'emploi des médicaments antiarythmiques repose sur les sept points essentiels suivants.

Spécificité d'action

En fonction de ses propriétés électrophysiologiques, chaque médicament a des indications privilégiées. Le choix doit donc s'appuyer sur le type de l'arythmie et son mécanisme présumé, comme proposé dans la nouvelle classification.

Durée d'action et variabilité individuelle

C'est un élément important pour trois raisons. Elle conditionne le délai minimal pour juger de l'efficacité après la 1re prise (en règle 5 demi-vies) et, en sens inverse, le temps d'élimination du produit. Cette durée d'action peut être modifiée si les voies métaboliques d'élimination, rénale et/ou hépatique, sont perturbées, entraînant un risque de surdosage. L'évaluation de la fonction rénale et/ou hépatique s'impose lors du bilan initial et doit être régulièrement répétée. La durée d'action conditionne l'espacement des prises quotidiennes, paramètre extrêmement variable d'un médicament à l'autre, y compris au sein d'une même classe, avec une durée particulièrement longue pour l'amiodarone. Les variants dans les gènes codant pour les transporteurs ou les enzymes métabolisant notamment le cytochrome P450 peuvent expliquer d'importantes variations interindividuelles du rapport posologie/concentration sérique. De même, les variants génétiques codant pour les cibles (canal ionique, récepteur) sont susceptibles de modifier l'interaction médicament/cible thérapeutique. Ces notions importantes de pharmacogénomique restent pour l'instant peu accessibles pour la pratique clinique.

Effets secondaires cardiaques

De loin les plus graves, ils sont dominés par le caractère inotrope négatif de presque tous les antiarythmiques, ce qui fait de la dysfonction ventriculaire gauche une de leurs contre-indications principales. L'hypertrophie ventriculaire gauche et l'ischémie myocardique peuvent aussi en limiter la prescription. La recherche et l'évaluation d'une cardiopathie sous-jacente sont indispensables avant tout traitement. La plupart des antiarythmiques sont également dépresseurs de la fonction sinusale, de la conduction atrioventriculaire et intraventriculaire.

Toxicité extracardiaque

Spécifique pour chacune des molécules, elle peut être sévère, notamment avec l'amiodarone (complications thyroïdiennes, pulmonaires, etc.).

Éducation thérapeutique et suivi

Information du patient et suivi rigoureux sont incontournables afin d'apprécier l'effet antiarythmique espéré et de dépister d'éventuels effets secondaires afin d'adapter si besoin la prescription. Le suivi repose avant tout sur les données cliniques, l'électrocardiogramme, l'échocardiographie en cas de cardiopathie sous-jacente, les paramètres biologiques (fonction rénale et hépatique, kaliémie, thyréostimuline sous amiodarone), éventuellement l'enregistrement ECG longue durée ou à l'effort.

Formes injectables

Elles sont d'un maniement délicat en raison d'effets inotropes, chronotropes et dromotropes négatifs marqués. La voie intraveineuse doit être réservée aux environnements permettant d'assurer une stricte surveillance hémodynamique et rythmique.

Associations d'antiarythmiques

Elles doivent si possible être évitées. Dans certains cas, l'association de drogues de classes différentes peut se justifier. Les bêtabloquants peuvent être associés aux médicaments de classe I ou III soit pour la prise en charge du trouble du rythme, soit pour le traitement de fond d'une cardiopathie associée.

Évolution des indications

La place du traitement pharmacologique pour la prise en charge des troubles du rythme cardiaque a été largement reconsidérée au fil du temps pour deux raisons :

- une meilleure évaluation de leur tolérance notamment dans le contexte du post-infarctus et de l'insuffisance cardiaque chronique ;
- le développement des techniques ablatives et du défibrillateur automatique implantable.

Néanmoins les antiarythmiques restent incontournables dans de nombreuses situations [258]. Seules certaines d'entre elles sont abordées ici.

Fibrillation atriale

Incidence et prévalence de la fibrillation atriale font de ce trouble du rythme le champ d'application le plus large des médicaments antiarythmiques, que ce soit dans une stratégie de « contrôle de la fréquence » ou de « contrôle du rythme » [259].

Contrôle de la fréquence ventriculaire

Le contrôle de la fréquence ventriculaire dont l'objectif est de limiter les symptômes et le risque de développer une insuffisance cardiaque peut s'envisager dans trois situations :

- de façon transitoire dans l'attente d'une cardioversion ;
- comme traitement associé dans une stratégie de contrôle du rythme ;
- comme traitement au long cours d'une FA permanente.

Les recommandations actuelles proposent une fréquence cible de 110 bpm [259]. Le contrôle de la fréquence repose sur les médicaments allongeant la période réfractaire du nœud atrioventriculaire, en 1re intention bêtabloquants ou inhibiteurs calciques non dihydropyridines (contre-indiqués en cas de dysfonction ventriculaire gauche). Les digitaliques peuvent être envisagés en monothérapie chez les patients sédentaires ou en association aux précédents en cas d'effet insuffisant. L'amiodarone peut être utilisée en cas de situation hémodynamique instable, de façon exceptionnelle au long cours. En cas de préexcitation ventriculaire, inhibiteurs calciques et digitaliques peuvent paradoxalement accélérer la fréquence ventriculaire et sont donc contre-indiqués.

Contrôle du rythme

Cardioversion pharmacologique

En cas de situation hémodynamique instable, la cardioversion électrique doit être la règle. La cardioversion pharmacologique peut s'envisager dans les autres situations avec un taux de succès qui varie de 10 à 80 % en fonction de l'ancienneté de la fibrillation atriale. Le choix du médicament dépend avant tout de l'existence ou non d'une cardiopathie sous-jacente et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Flécaïnide, propafénone, ibutilide (risque de torsade de pointes) sont réservés aux patients sans cardiopathie ; le vernakalant peut être utilisé chez les patients avec une insuffisance cardiaque légère ou modérée, l'amiodarone intraveineuse en cas d'insuffisance cardiaque même sévère avec en plus un effet de contrôle de la fréquence. La cardioversion pharmacologique par voie intraveineuse doit être réalisée exclusivement en milieu hospitalier sous surveillance continue de l'ECG poursuivie jusqu'à la moitié de la demi-vie du médicament. L'auto-administration de flécaïnide (200 à 300 mg) ou propafénone (450 à 600 mg) par voie orale en ambulatoire (stratégie *pill in the pocket*) peut être envisagée en cas d'accès de fibrillation atriale paroxystique peu fréquents, sous réserve d'avoir été testée au préalable en milieu hospitalier [260]. Le prétraitement par un antiarythmique par voie orale peut être envisagé avant une cardioversion électrique pour en augmenter le taux de succès et prévenir les récidives précoces.

Maintien du rythme sinusal

En l'absence de cardiopathie dronédarone, flécaïnide, propafénone, sotalol sont à considérer en 1re intention. En présence d'une cardiopathie, les possibilités sont plus limitées et le risque proarythmique plus élevé : amiodarone en cas d'insuffisance cardiaque, dronédarone, sotalol ou amiodarone en cas de cardiopathie ischémique ou d'hypertrophie ventriculaire gauche significative.

Tachycardies jonctionnelles

Le traitement pharmacologique pour réduire une tachycardie vise à bloquer transitoirement la conduction nodale. Après échec des manœuvres vagales, les médicaments à effet vagomimétique, adénosine triphosphate (Striadyne®) ou adénosine (Krénosin®), administrés par voie intraveineuse en bolus, doivent être utilisés en 1re intention sauf contre-indication (asthme ou spasme coronaire). Un inhibiteur calcique, en dehors de la présence d'une préexcitation ventriculaire, ou un bêtabloquant est utilisé en 2e intention.

Pour la prévention des récidives, les indications de traitement médicamenteux au long cours sont devenues limitées du fait du développement des techniques ablatives. Le traitement fait appel en priorité aux inhibiteurs calciques (sauf en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White) et aux bêtabloquants. Les médicaments de classe I ou III peuvent se discuter en 2e intention.

Troubles du rythme ventriculaire

Extrasystoles ventriculaires et tachycardies ventriculaires non soutenues

En l'absence de cardiopathie, cas le plus fréquent pour les extrasystoles monomorphes naissant de la chambre de chasse du ventricule droit ou du ventricule gauche, les bêtabloquants doivent être privilégiés. Le vérapamil peut aussi être considéré. Les mêmes options peuvent être envisagées pour les tachycardies ventriculaires non soutenues. En présence d'une cardiopathie, c'est la prévention du risque de mort subite qui doit guider la stratégie [261].

Tachycardies ventriculaires soutenues

Si l'hémodynamique est compromise, la seule option est la cardioversion électrique. L'amiodarone intraveineuse et les bêtabloquants, éventuellement en association, peuvent être utilisés pour traiter les tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues, stables hémodynamiquement. La lidocaïne intraveineuse n'est utilisée que dans le contexte d'un syndrome coronarien aigu.

Prévention de la mort subite

En présence d'une cardiomyopathie

Les résultats des essais cliniques menés avant l'ère du défibrillateur automatique implantable pour évaluer l'effet des médicaments antiarythmiques sur la réduction de la mortalité subite et/ou totale se sont avérés inconstants, voire défavorables. En revanche, le bénéfice des bêtabloquants, conforté par les résultats des études dans le champ de l'insuffisance cardiaque, est indiscutable [261].

En présence d'une canalopathie

Dans la majorité des syndromes du QT long, l'efficacité des bêtabloquants est bien établie. Le nadolol doit être prescrit en priorité. Mexilétine et flécaïnide peuvent être envisagés en cas de syndrome du QT long de type III.

Dans le syndrome de Brugada, la quinidine doit être considérée en complément du défibrillateur en cas d'arythmies récidivantes ou de refus du défibrillateur par le patient.

Pour les tachycardies ventriculaires polymorphes catécholergiques, le traitement bêtabloquant, si possible le nadolol, est le traitement de 1re intention. Si besoin, le flécaïnide peut être associé.

En complément du défibrillateur

La prescription d'un antiarythmique chez un patient porteur d'un défibrillateur automatique peut être envisagée pour limiter le nombre de thérapies délivrées, qu'il s'agisse de thérapies appropriées (effet antiarythmique à l'étage ventriculaire) ou inappropriées sur des arythmies supraventriculaires à fréquence ventriculaire élevée (effet à l'étage atrial ou nodal).

Conclusion

Même s'ils ne font plus l'actualité, les médicaments antiarythmiques restent incontournables dans la pratique clinique. Leurs indications se positionnent isolément ou en complément des traitements non pharmacologiques. Par la classe II, ils constituent une des classes thérapeutiques majeures de la cardiologie. Médicaments efficaces, médicaments potentiellement dangereux, les antiarythmiques doivent toujours être prescrits dans une stratégie thérapeutique personnalisée, fondée sur une stricte évaluation du rapport bénéfice/risque, et associée à un suivi rigoureux. On ne peut que regretter les freins actuels au développement de nouvelles molécules.

Traitements par ablation

Ablation de la fibrillation atriale

François Brigadeau

L'ablation de la fibrillation atriale est actuellement la procédure d'ablation la plus fréquemment réalisée en raison de son efficacité sur les symptômes et aussi sur des critères plus durs de mortalité [262]. Elle consiste chez les patients symptomatiques à effectuer des lésions atriales pour éviter la récidive de la fibrillation atriale.

Définitions, mécanismes et rationnel

Rappelons d'abord que la fibrillation atriale relève d'un diagnostic ECG. On distingue plusieurs types de fibrillation atriale. La fibrillation atriale paroxystique cesse spontanément en moins de 7 jours. La fibrillation atriale persistante est subdivisée en deux types : la fibrillation atriale persistante précoce dont la durée dépasse 7 jours mais reste inférieure à 3 mois, et la fibrillation atriale persistante de longue durée si le patient est en fibrillation atriale depuis plus de 12 mois. La fibrillation atriale permanente correspond plus à un choix clinique de maintenir la fibrillation atriale en vue d'un contrôle de fréquence et non d'un contrôle du rythme.

Plusieurs mécanismes ont été élucidés dans la genèse de la fibrillation atriale. Ils ne sont pas mutuellement exclusifs. On peut retenir la participation de foci de haute fréquence et des réentrées de conduction fibrillatoire. La perpétuation de la fibrillation atriale repose sur la théorie des vaguelettes multiples qui s'auto-régénèrent et s'éteignent spontanément. Dans ce contexte de vaguelettes, l'entretien de la fibrillation atriale est favorisé par l'isolation des couches musculaires endo et épicardiques qui favorisent les zones de réentrée. Certains auteurs ont montré l'implication de conductions en spirale nommées rotors comme source potentielle de la fibrillation atriale et également de son maintien.

Dans leur grande majorité, ces zones se situent dans ou au pourtour des veines pulmonaires où leur activité électrophysiologique est catalysée par la présence de ganglions du système nerveux autonome. De façon plus confidentielle, des structures extraveineuses ont montré leur implication dans la genèse de la fibrillation atriale : le ligament de Marshall, la musculature du sinus coronaire, la veine cave supérieure, la face postérieure de l'oreillette gauche (OG).

Ceci a amené les électrophysiologistes à pratiquer différents types de lésions intra-atriales que l'on peut schématiser de la façon suivante :

- on effectue un encerclement circonférentiel des massifs veineux droit et gauche afin de déconnecter complètement la musculature des massifs veineux du reste de la musculature atriale. Ces lésions sont considérées majoritairement comme un minimum requis dans l'ablation de la fibrillation atriale (fig. 11.85 et 11.86) ;
- on peut y adjoindre une compartimentalisation de l'OG par des lignes d'ablation étanches : la ligne du toit, l'isolation de la face postérieure de l'oreillette gauche (*box*), une ligne mitropulmonaire antérieure ou latérale, une isolation de la veine cave supérieure et éventuellement une ligne cavotricuspide quand le flutter commun est pertinent cliniquement ;
- enfin, certains opérateurs ciblent les signaux apparentés aux zones sources ou de réensemencement de la fibrillation atriale appelés rotors et manifestés par des signaux de basse amplitude, très rapides et prolongés nommés CFAE. Cette défragmentation des oreillettes est réservée aux fibrillations atriales persistantes.

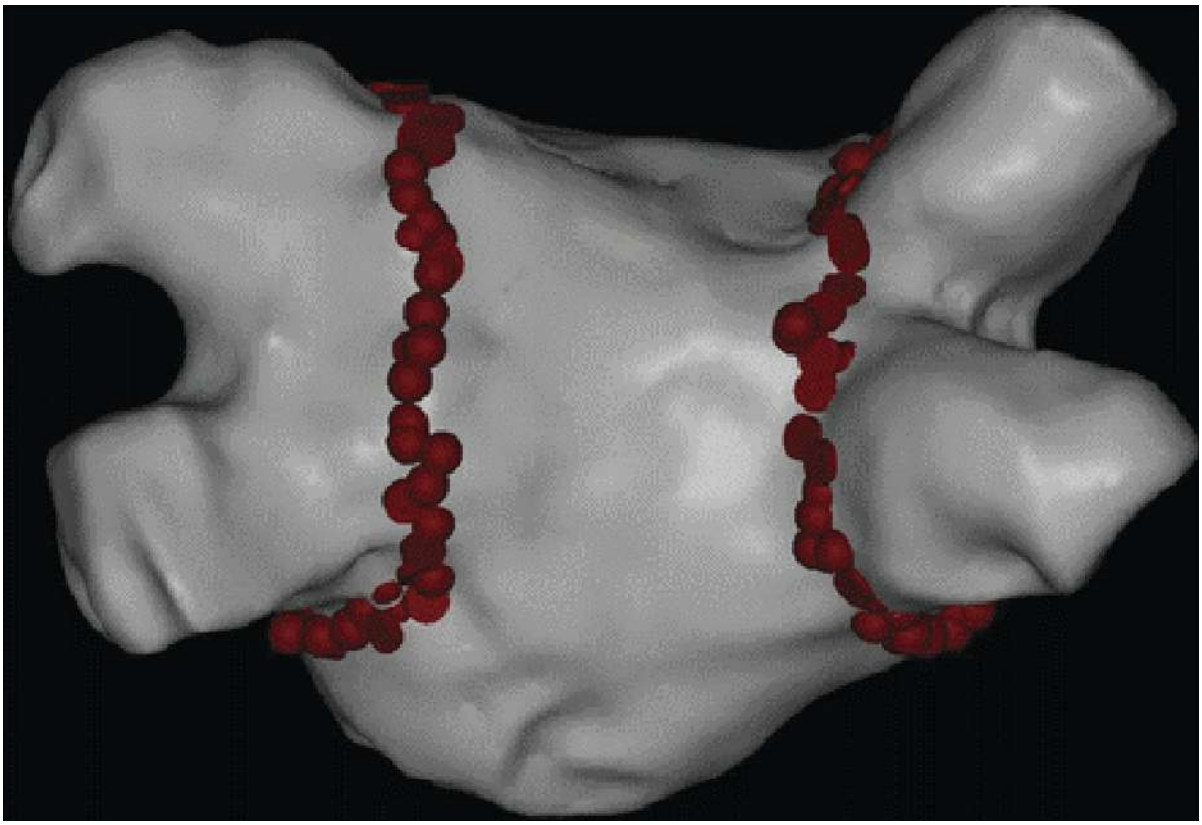


FIG. 11.85 Encerclement des massifs veineux atriaux droit et gauche.
Vue postérieure de l'oreillette gauche.



FIG. 11.86 Patient en rythme électroentraîné par le sinus coronaire (ECG de surface en vert et pistes sinus coronaire en jaune).
Activité de fibrillation atriale enregistrée dans la veine pulmonaire, dissociée de l'oreillette après déconnexion veineuse.

Indications

Avant toute procédure d'ablation par radiofréquence de fibrillation atriale, il faut s'assurer que les facteurs étiologiques de progression de la cardiopathie et donc d'aggravation de la fibrillation atriale sont corrigés. Il est indispensable de maîtriser l'hypertension artérielle et le diabète, de traiter une éventuelle maladie coronaire, d'optimiser le traitement d'une insuffisance cardiaque qu'elle soit systolique ou à fraction d'éjection préservée, d'appareiller un syndrome d'apnée du sommeil. L'obésité est également à la fois un grand pourvoyeur de fibrillation atriale et aussi un facteur d'échec de procédure si elle n'est pas contrôlée. On sait que le résultat de l'ablation dépend de la correction de ces facteurs de progression de cardiopathie. En outre, si un patient est redevable d'une procédure d'ablation et d'une chirurgie cardiaque, il faut proposer une ablation concomitante de la chirurgie cardiaque de cette fibrillation atriale.

L'objectif le plus souvent poursuivi par l'ablation de la fibrillation atriale est le contrôle des symptômes associés à la fibrillation atriale : palpitations, asthénie, dyspnée, etc.

Dans la fibrillation atriale paroxystique

En cas d'échec du traitement antiarythmique, l'indication est formelle et repose sur de nombreuses études randomisées (classe Ia). Wilber et al. ont montré, dans une étude randomisée multicentrique, que la comparaison de l'ablation à un changement d'antiarythmique chez les patients victimes de fibrillation atriale paroxystique symptomatique était très en faveur de l'ablation (succès de l'ablation dans 66 % des cas contre 16 % seulement dans le groupe traitement antiarythmique) et que la sécurité de l'ablation était également meilleure que l'utilisation des antiarythmiques [263].

En 1re intention, avant toute tentative de traitement médical, les résultats sont également en faveur de l'ablation. Trois études randomisées ont été regroupées dans une méta-analyse [264]. Sur 491 patients avec une fibrillation atriale paroxystique, l'ablation surpasse les antiarythmiques en termes de contrôle des symptômes et de risque de récidive. Certaines situations sont particulièrement propices à une indication de 1re ligne de l'ablation. La maladie de l'oreillette qui limite la prescription d'antiarythmiques qui sont tous bradycardisants est l'une de ces situations. De même, les athlètes de haut niveau, spécialement impliqués

dans les sports d'endurance, tolèrent également très mal et la fibrillation atriale (responsable d'une baisse de performances) et les antiarythmiques en raison d'une bradycardie excessive.

Dans la fibrillation atriale persistante

La littérature est moins abondante dans cette indication mais les résultats sont également en faveur de l'ablation en cas d'échec des antiarythmiques (indication de classe IIa). Dans l'étude européenne SARA, sur les 98 patients inclus dans le bras ablation, 70 % n'avaient aucune récidive de fibrillation atriale de plus de 30 secondes contre 43 % seulement dans le bras antiarythmiques au cours des 12 mois de suivi [265]. Les cardioversions et l'amélioration de la qualité de vie étaient également favorables au groupe ablation.

Les résultats sont beaucoup moins probants dans le cas de la fibrillation atriale persistante de longue durée.

Situations particulières

Insuffisance cardiaque

Le caractère pronostic de la fibrillation atriale dans l'insuffisance cardiaque est discutable si l'on mélange les fibrillations atriales prévalentes et incidentes. En revanche, en cas de fibrillation atriale incidente symptomatique, le caractère pronostique apparaît évident. De très nombreuses études non randomisées ont montré un impact favorable de l'ablation en termes de capacités d'effort, réduction du BNP, amélioration de la fraction d'éjection et diminution des hospitalisations. L'étude CASTLE AF, qui a comparé l'amiodarone à l'ablation chez les patients avec dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère sous traitement médical maximal, a montré un bénéfice très clair dans cette population en faveur de l'ablation [266]. Le critère composite principal de mortalité et d'hospitalisation pour poussée d'insuffisance cardiaque était présent à 38 mois dans 28,5 % des patients ablatés contre 44,6 % des patients traités médicalement. Notons néanmoins que la population étudiée ne reflétait pas tout à fait l'épidémiologie de la fibrillation atriale car les patients inclus étaient plus masculins, jeunes et sans maladie coronaire que dans la population générale victime de fibrillation atriale.

Sujet âgé

Cette technique est possible chez le sujet âgé (plus de 75 à 80 ans selon les études). Néanmoins, il faut garder à l'esprit un taux de succès plus faible et un taux de complications plus élevé. Par ailleurs, l'amiodarone, qui ne peut pas être une option valable chez un sujet jeune, est une option parfaitement recevable dans une population plus âgée.

Fibrillation atriale asymptomatique

On opte souvent dans cette situation pour un contrôle de fréquence. Néanmoins, le caractère asymptomatique doit être validé par un éventuel retour en rythme sinusal après cardioversion pour pouvoir comparer les deux situations cliniques. On sait également que la fibrillation atriale est associée à un surrisque d'accident vasculaire cérébral quand la fibrillation atriale est permanente (supérieur à celui d'une fibrillation atriale paroxystique) avec un profil évolutif vers l'insuffisance cardiaque et la démence possible. Les études de comparaison du contrôle de fréquence et du contrôle de rythme ont été effectuées avec un suivi médian de 5 ans. Rappelons enfin qu'après 2 ans passés en fibrillation atriale permanente, le taux de succès de l'ablation est extrêmement faible.

On peut donc raisonnablement proposer l'ablation de la fibrillation atriale aux patients asymptomatiques s'ils ont une cadence ventriculaire difficilement contrôlable et si la procédure ne présente pas de sur risque de complications (patients jeunes).

Modalités techniques

Au préalable à l'ablation, il est indispensable de s'affranchir de la présence d'un thrombus intracavitaire, en particulier chez les patients à haut risque thromboembolique et ceux dont la fibrillation atriale est prolongée. Le traitement anticoagulant efficace 3 semaines avant la procédure reste indispensable. La détection du thrombus se fait au mieux par une échocardiographie transœsophagienne, voire par un scanner de l'OG. L'anticoagulation ne doit pas être interrompue avant la procédure, qu'il s'agisse d'antivitamines K ou des anticoagulants oraux directs. L'étude RECIRCUIT a montré une meilleure sécurité d'emploi du dabigatran dans la période péri-ablation comparativement à l'utilisation des antivitamines K [267].

Plusieurs énergies sont utilisées pour léser le myocarde atrial périveineux et ainsi exclure le muscle veineux de l'oreillette gauche. Les deux énergies les plus communément utilisées sont la radiofréquence et

la cryoablation. Il n'y a pas de différence significative entre les deux énergies en termes d'efficacité et de complications [268].

Dans la période post-ablative, il faut insister sur l'absolue nécessité d'une anticoagulation efficace. La phase de cicatrisation, qui peut durer jusqu'à 3 mois, est particulièrement prothrombotique. Cette période de cicatrisation est également propice à des récidives qui ne préjugent pas forcément du résultat définitif mais témoignent du processus de cicatrisation.

Le suivi doit permettre la détection des épisodes de fibrillation atriale récidivants par des consultations qui évaluent les symptômes et par un monitoring ECG (Holter, Holter prolongé, applications de détection de fibrillation atriale, etc.). Il n'existe pas de données scientifiques indiscutables actuellement pour autoriser l'interruption des anticoagulants après une ablation de fibrillation atriale si le score CHA_2DS_2-VASc impose une anticoagulation au long cours.

Résultats

Fibrillation atriale paroxystique

En cas d'échec des antiarythmiques, l'ablation de la fibrillation atriale paroxystique surpasse dans toutes les études l'essai d'un second antiarythmique. En 1re intention, en comparaison aux antiarythmiques, les résultats sont plus disparates mais concordent tout de même vers une efficacité supérieure de l'ablation sur les antiarythmiques.

On peut ainsi estimer selon les publications le taux de succès de l'ablation (plus de symptômes en l'absence de traitement antiarythmique avec un Holter normal) entre 70 et 80 % au prix de 10 à 25 % des patients nécessitant une procédure redux. Dans la fibrillation atriale paroxystique, le taux de succès se maintient très correctement dans les études à suivi prolongé.

Fibrillation atriale persistante

Là encore, l'efficacité en comparaison des antiarythmiques est indiscutable en 2e et en 1re intention. Néanmoins, le taux de succès est plus faible (65 à 75 %), le taux de procédure redux plus élevé et les résultats à long terme moins bons, en particulier pour les fibrillations atriales persistantes de longue durée où à 5 ans, on peut retrouver des taux de maintien en rythme sinusal aussi bas que 17 % [269].

Autres impacts

Sur la qualité de vie, l'impact est très important quel que soit le mode d'évaluation dans l'ablation de la fibrillation atriale paroxystique et dans celle de la fibrillation atriale persistante.

Sur la taille et la fonction atriale gauche, on note dans de nombreuses études, notamment dans la fibrillation atriale paroxystique, une réduction de la taille de l'OG probablement en rapport avec un remodelage inverse. En revanche, il y a peu de données pour penser qu'il y a un gain de fonction. En particulier, dans l'ablation de la fibrillation atriale persistante, si les lésions ont été extensives, on retrouve souvent une perte de fonction qui peut aller jusqu'à produire un syndrome de l'OG non compliante.

Facteurs d'échec

Ils sont nombreux et souvent prédits par l'absence de contrôle des éléments de progression de la maladie atriale. On retrouve donc parmi eux le syndrome d'apnée du sommeil, en particulier s'il n'est pas appareillé, l'obésité, l'âge, l'hypertension artérielle non maîtrisée. Évidemment, si la procédure est effectuée alors que les lésions atriales sont irréversibles, le taux de succès chute. Ainsi, l'existence d'une dilatation atriale majeure, la fibrillation atriale persistante de longue durée et l'existence d'une fibrose intramusculaire visible en IRM trop extensives prédisent un échec de procédure.

Complications

Les taux de complications affichés ici sont issus de données collectées dans des centres de grande expérience et de haut volume. Ces paramètres influent de façon importante sur le taux de complication de la procédure d'ablation.

La procédure d'ablation n'est pas exempte de décès. On estime le risque à moins de 1 ‰. Il s'agit souvent de décès survenant à distance de la procédure par accident vasculaire cérébral, fistule atrio-œsophagienne ou tamponnade tardive.

- La complication la plus fréquente est la tamponnade qui survient dans environ 1,5 % des procédures (0 à 6 %). Elle nécessite une ponction péricardique et une antagonisation de l'héparine immédiate. Dans 16 % des cas, elle oblige à une sternotomie.
- Autre complication redoutable : la fistule atrio-œsophagienne. Elle survient entre 2 et 6 semaines après la procédure et se manifeste par la présence de fièvre, douleur thoracique et accident vasculaire cérébral fébrile. Plus rarement, le patient présente une hématémèse (en général, la pression atriale gauche est inférieure à la pression intra-œsophagienne). Elle nécessite une prise en charge chirurgicale urgente et contre-indique l'utilisation d'une fibroscopie gastrique en raison du risque de décès par injection d'air dans l'œsophage. Le risque de survenue est estimé à 0,1 % environ. Elle est prévenue par un repérage de l'œsophage, des tirs à puissance faible et de courte durée en regard de l'œsophage. On peut également surveiller la température œsophagienne par une sonde thermique, et la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons au décours de la procédure est nécessaire.
- La sténose des veines pulmonaires a désormais quasiment disparu du registre des complications dans la mesure où les lésions sont effectuées à distance des ostia veineux. Leur reconnaissance doit néanmoins être précoce pour permettre leur traitement par angioplastie si nécessaire (tableau clinique symptomatique).
- Les accidents vasculaires cérébraux per-procédures où à distance compliquent 0 à 2 % des procédures. Ils sont prévenus par une imagerie préalable à l'intervention, une gestion rigoureuse du traitement anticoagulant avant, pendant et après l'ablation. On en rapproche les lésions cérébrales asymptomatiques détectées sur les IRM réalisées de façon systématique en post-ablation. Ces lésions régressent quasi constamment et représentent moins de 0,3 % des procédures.
- Les complications vasculaires représentent 0,5 à 1,5 % des procédures.
- Les autres complications plus anecdotiques et rares sont la péricardite, les syndromes coronaires (par vasospasme au moment du trans septal ou par lésion circonflexe lors de la réalisation de tirs dans l'isthme mitropulmonaire ou dans le sinus coronaire), l'entrappement du cathéter dans la valve mitrale, le syndrome de l'oreillette gauche non compliante.

Ablations de tachycardies ventriculaires

Jean-Marc Sellal, Isabelle Magnin-Pouli, Alberto Battaglia, Christian de Chillou

La prise en charge des tachycardies ventriculaires repose de plus en plus largement sur les traitements ablatifs, tant dans les recommandations internationales que dans la pratique courante. L'essor de ces ablations est justifié par l'amélioration de leurs résultats et par l'impact positif sur le pronostic des patients.

Principes généraux

Environnement des procédures

Les ablations de tachycardies ventriculaires nécessitent un matériel et une équipe dédiés. Elles peuvent se dérouler sous anesthésie locale ou générale en fonction de l'état général du patient et de sa capacité à rester immobile en décubitus dorsal plusieurs heures. Un abord vasculaire veineux fémoral est systématiquement utilisé.

- Lorsque la tachycardie ventriculaire est localisée dans le ventricule droit, aucun abord du ventricule gauche n'est indispensable.
- Lorsque la tachycardie ventriculaire intéresse le ventricule gauche, deux voies d'abord sont possibles : la voie rétrograde artérielle, utilisant une ponction artérielle fémorale, ou la voie transseptale.
  - La voie artérielle présente l'avantage de pouvoir monitorer la pression artérielle invasive durant la procédure, mais expose aux risques liés à la mobilisation de plaques athéromateuses aortiques (AVC et embolie systémique) et majore le risque d'hématome du point de ponction.
  - La voie transseptale, largement maîtrisée depuis l'essor de l'ablation de fibrillation atriale, majore quant à elle le risque de tamponnade.

Afin de limiter le risque de complications emboliques systémiques, une anticoagulation par héparine non fractionnée est nécessaire pour les procédures intéressant les cavités gauches.

Cartographie tridimensionnelle

Le principe de ces procédures est d'appliquer un courant de radiofréquence sur certaines zones impliquées dans les tachycardies ventriculaires afin de les détruire. Le temps de cartographie, permettant de repérer les zones cibles de l'ablation, est le temps crucial de ces procédures. L'utilisation d'un système de cartographie tridimensionnelle permet de réaliser une carte du ventricule concerné. Elles comprennent à la fois la géométrie (anatomie) et des informations fonctionnelles.

Cartes de voltage

À chaque point en contact avec la paroi ventriculaire, le cathéter enregistre le voltage, permettant de distinguer les zones saines (voltage > 1,5 mV en endocardique) des zones cicatricielles (< 0,5 mV). Ces cartes sont essentielles à l'analyse du ventricule et à la compréhension du mécanisme de la tachycardie.

Cartes d'activation

À chaque battement cardiaque, le cathéter enregistre l'instant auquel le point du myocarde où il se trouve est dépolarisé. En se fondant sur une référence temporelle fixe (par exemple un pic de QRS de surface), le système peut attribuer un temps d'activation à ce point. Lorsque ces points sont acquis sur une surface suffisante, il est possible de visualiser la séquence d'activation du ventricule. On peut ainsi réaliser une carte d'activation de la tachycardie ventriculaire. En fonction de son mécanisme, la carte obtenue est différente : un mécanisme focal met en évidence une activation centrifuge (fig. 11.87), indiquant que toute la dépolarisation du ventricule est originaire d'un seul point, tandis qu'un mécanisme macro-réentrant (comme dans le cas d'une tachycardie ventriculaire sur cardiomyopathie ischémique) montre un circuit tournant en permanence dans la zone concernée (fig. 11.88).

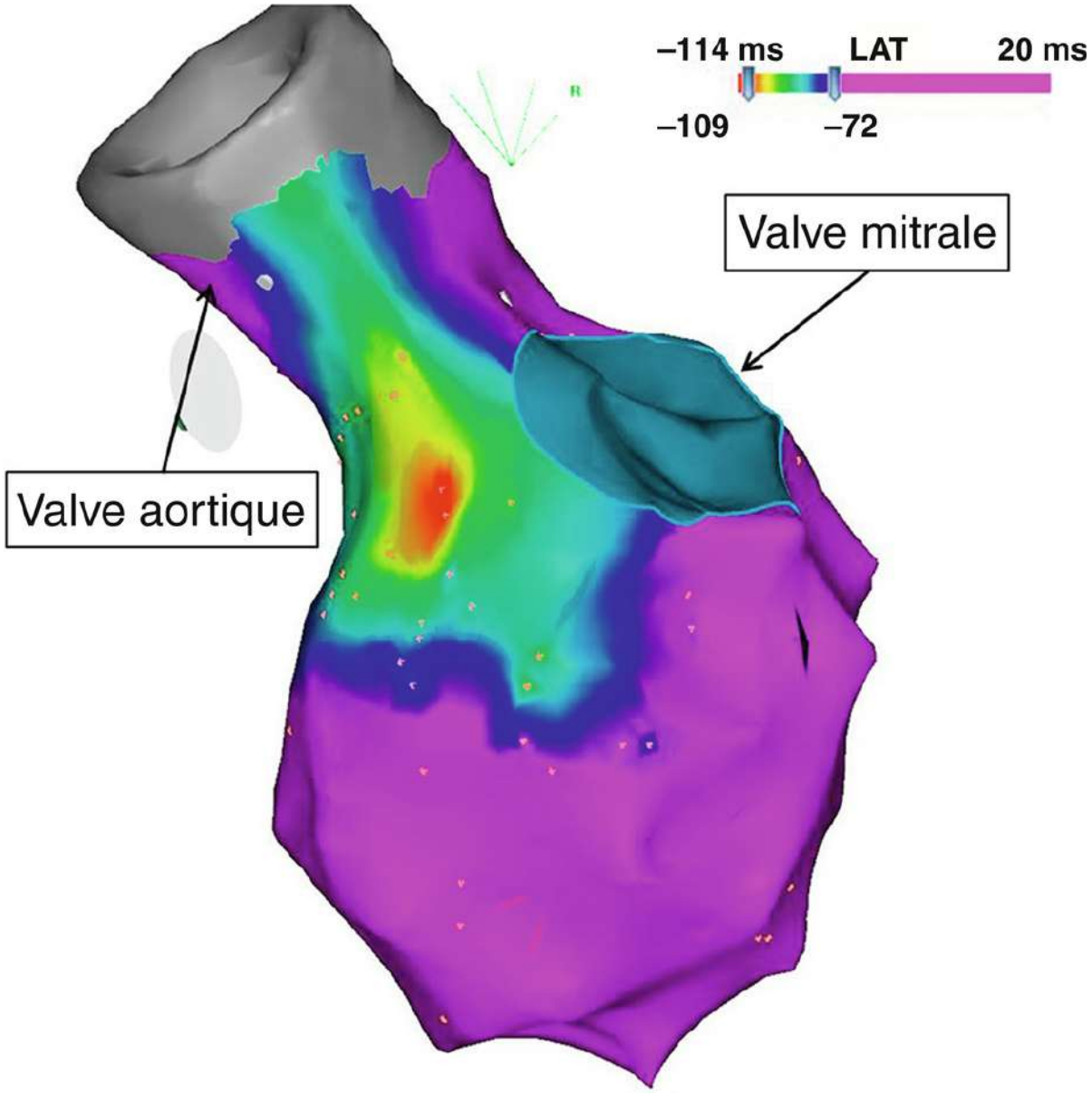


FIG. 11.87 Carte d'activation tridimensionnelle d'une tachycardie ventriculaire originaire du ventricule gauche.
On constate une activation centrifuge à partir d'un point proche de la jonction mitroaortique, compatible avec un mécanisme focal.

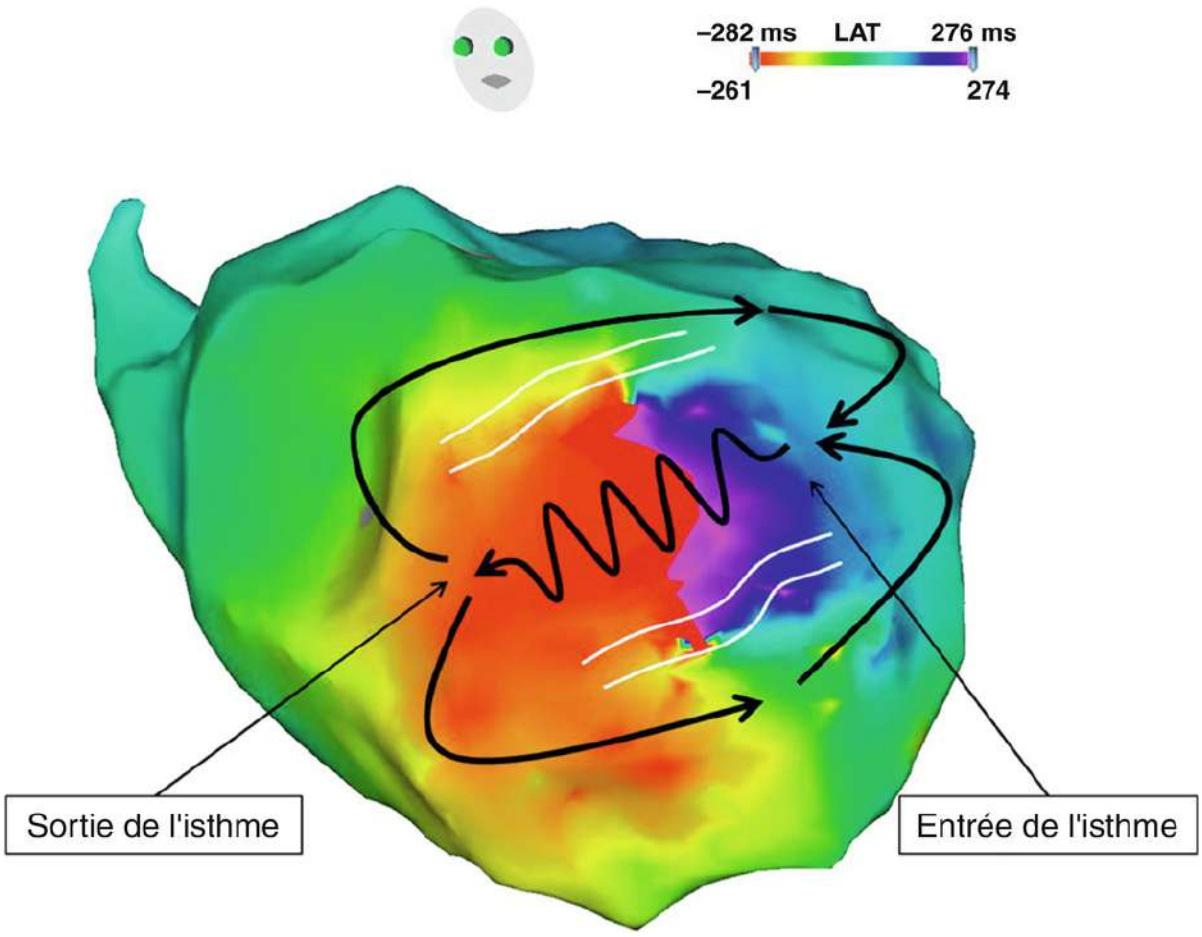


FIG. 11.88 Carte d'activation tridimensionnelle d'une tachycardie ventriculaire sur séquelle d'infarctus antérieur.
La zone très tardive (violette) rejoint la zone très précoce (rouge) signant une macro-réentrée. On constate un circuit en huit avec une conduction lente dans la zone cicatricielle (comprise entre les barrières blanches) et une conduction rapide dans le myocarde sain.

Cartes de topostimulation (ou *pace mapping*)

Lorsque la tachycardie ventriculaire a été induite en début de procédure et sa morphologie sur l'ECG de surface enregistrée dans le système, il est possible de déplacer le cathéter dans le ventricule à une multitude de points et de stimuler le point où il se trouve. Une comparaison de la morphologie de l'ECG de surface obtenu par stimulation avec la morphologie de l'ECG de la tachycardie ventriculaire permet de localiser la zone d'émergence de la tachycardie ventriculaire : par exemple, dans le cas d'une tachycardie ventriculaire focale, une corrélation de 100 % entre les deux morphologies indiquera que le cathéter se trouve sur la zone d'émergence de la tachycardie ventriculaire.

Cartes de potentiels remarquables

En fonction de la technique de cartographie choisie par l'opérateur, il est possible de marquer manuellement sur la carte des potentiels remarquables, comme des potentiels fragmentés ou des potentiels tardifs. Le marquage de ces points durant la cartographie permettra d'y retourner lors de la phase d'ablation pour cibler ces points.

Abord épicardique

Lorsque le substrat est épicardique, la voie endocardique peut être insuffisante pour cartographier et pour ablater les foyers ou les circuits. En fonction de la cardiopathie sous-jacente, le recours à une voie épicardique est plus ou moins fréquent : quasi systématique dans les cas de tachycardie ventriculaire secondaire à une maladie de Chagas (plus fréquente en Amérique latine qu'en Europe), les cardiopathies

dilatées ou les séquelles de myocardites, il est parfois nécessaire dans les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droite et plus rarement dans les cardiopathies ischémiques.

La voie épicardique nécessite une anesthésie générale en raison du caractère douloureux de la présence d'un cathéter dans l'espace péricardique. Cette voie d'abord est complémentaire de la voie endocardique, certains cathéters étant endocavitaires tandis que d'autres sont épicardiques. Un abord percutané est possible, par ponction sous xiphoïdienne sous contrôle radioscopique. Il est également possible de pratiquer un abord chirurgical par voie de Marfan pour la mise en place des cathéters.

Cette voie d'abord induit une majoration du risque des procédures, exposant à des lésions intrapéritonéales, une lésion ventriculaire droite lors de la ponction, des lésions des artères coronaires ou du nerf phrénique gauche durant les tirs et en post-intervention une tamponnade ou des réactions péricardique tardives.

Apport de l'imagerie

En plus du rôle central dans la recherche d'une cardiopathie sous-jacente, l'imagerie pré-interventionnelle tient une place essentielle dans la cartographie des ventricules. La plupart des systèmes de cartographie tridimensionnelle autorisant l'intégration d'images issues d'autres modalités (IRM, scanner ou cartes fonctionnelles générées dans un format compatible), il est possible de superposer ces données d'imagerie à la carte réalisée pendant la procédure. La visualisation combinée d'informations complémentaires permet de repérer les zones de myocarde pathologique, les piliers valvulaires ainsi que les structures sensibles telles que les artères coronaires ou le nerf phrénique. L'objectif de cette intégration multimodale est d'améliorer la compréhension des circuits en se fondant sur des informations complémentaires et d'améliorer la sécurité de ces procédures.

Principes en fonction de la cardiopathie sous-jacente

Le pronostic d'une tachycardie ventriculaire dépend en grande partie de la présence d'une cardiopathie sous-jacente. Fort logiquement, la prise en charge des tachycardies ventriculaires est différente entre un cœur sain et un cœur pathologique.

Ablation des tachycardies ventriculaires sur cœur apparemment sain (ou tachycardie ventriculaire idiopathique)

On distingue principalement deux formes de tachycardie ventriculaire sur cœur sain, dont la prise en charge invasive est différente : les tachycardies ventriculaires des chambres de chasse et les tachycardies ventriculaires fasciculaires.

Tachycardies ventriculaires des chambres de chasse

Elles représentent 90 % des tachycardies ventriculaires sur cœur sain. Deux tiers proviennent de l'infundibulum pulmonaire, et un tiers de la chambre de chasse ventriculaire gauche. Leur mécanisme est une activité automatique ou une activité déclenchée, et leur cartographie cherche à mettre en évidence un foyer, donnant l'aspect d'une activation endocardique centrifuge. Une carte d'activation de la tachycardie ventriculaire est réalisée si elle est soutenue et bien tolérée, mais fréquemment une carte de topostimulation est nécessaire pour repérer le foyer.

L'ablation est le traitement de choix lorsque les tachycardies ventriculaires sont originaires du ventricule droit (grade 1, niveau de preuve B) [270]. Du fait de leur ablation plus délicate et d'un risque de complication plus élevé, les tachycardies ventriculaires originaires de la chambre de chasse du ventricule gauche ne doivent bénéficier d'une ablation qu'en cas d'échec d'un antiarythmique de classe IC (IIa, B).

Tachycardies ventriculaires fasciculaires

Les tachycardies ventriculaires fasciculaires (ou sensibles au vérapamil), originaires du ventricule gauche, sont dues à une macro-réentrée utilisant les voies de conduction normales, et leur point d'émergence le plus fréquent (90 % des cas) se situe sur l'hémibranche postérieure gauche. L'ablation cherche à cartographier cette tachycardie ventriculaire si elle est soutenue, et dans le cas contraire à localiser cette hémibranche afin d'y appliquer le courant de radiofréquence. L'ablation par radiofréquence en est le traitement de 1re intention.

Ablation des tachycardies ventriculaires sur terrain de cardiomyopathie ischémique

La majorité des tachycardies ventriculaires survient sur des patients présentant une séquelle d'infarctus. Ces tachycardies ventriculaires sont rares à la phase initiale, qui est davantage marquée par des fibrillations

ventriculaires induites par l'ischémie myocardique. Les tachycardies ventriculaires surviennent en règle générale quelques mois ou années plus tard lorsqu'une séquelle fibreuse a remplacé une partie du myocarde. Du fait de l'infarctus, il existe une plage de tissu cicatriciel, imperméable au courant électrique (*scar*). Mais ce territoire est hétérogène, et comprend en son sein des cellules myocardiques altérées permettant potentiellement la conduction électrique à des vitesses réduites. Si ces zones de conduction lente sont reliées au myocarde sain, un circuit de tachycardie ventriculaire peut exister. Ce circuit débute par une entrée dans la zone de conduction lente, où le courant de dépolarisation est tellement ralenti que lorsqu'il atteint la sortie de cette zone, le myocarde ventriculaire sain est sorti de sa période réfractaire, ce qui induit une nouvelle dépolarisation du ventricule. Cette dépolarisation atteint à nouveau l'entrée de la zone de conduction lente, refermant ainsi la boucle de ce circuit. Dans la zone de conduction lente, le tissu est isolé du reste du ventricule sain par des zones de fibrose dense, permettant la propagation lente de l'influx sans qu'elle soit interrompue par la dépolarisation du myocarde sain. On parle donc d'isthme protégé. Certaines zones sont le siège d'une conduction lente, mais ne forment pas un circuit faute d'être reliées au myocarde sain. Ces voies sans issue constituent des zones passives (ou *bystander*). Une illustration en est proposée en figure 11.89.

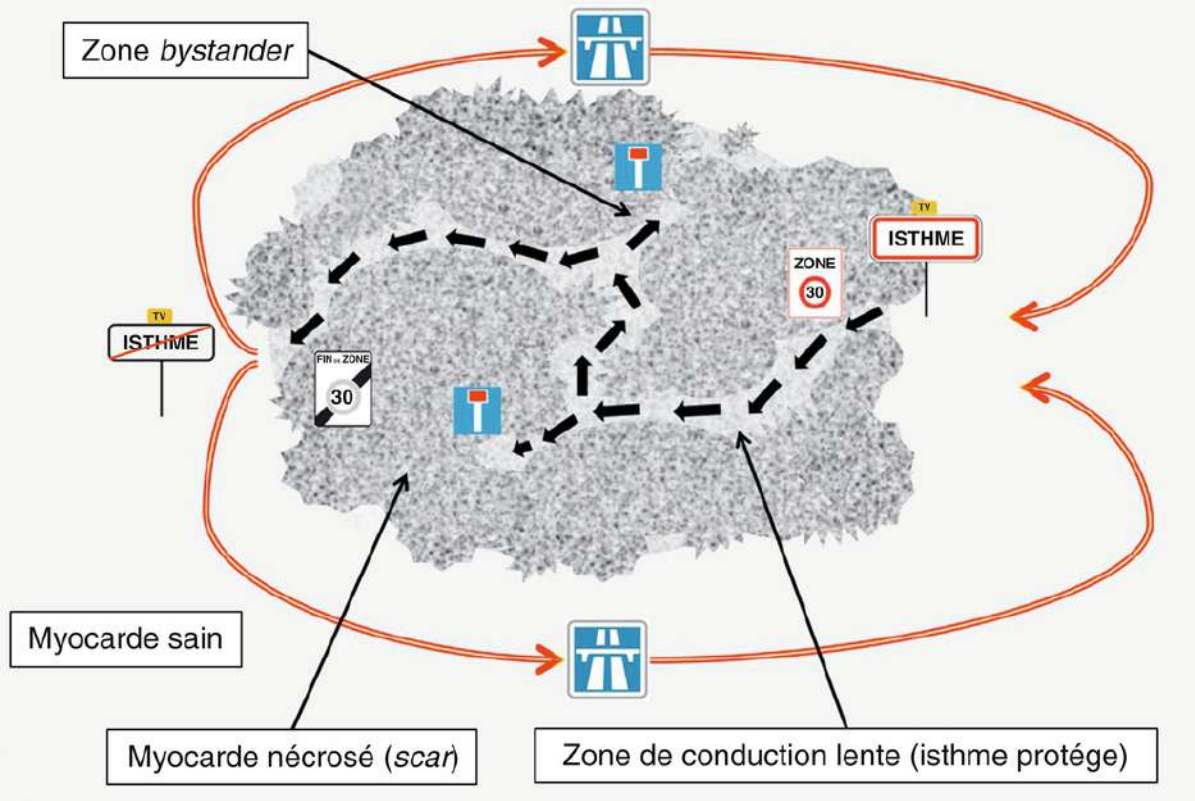


FIG. 11.89 Représentation schématique d'un circuit de tachycardie ventriculaire sur un terrain de cardiomyopathie ischémique.
Le circuit comprend une zone de conduction rapide lorsqu'il emprunte le myocarde sain et une zone de conduction lente lorsqu'il est confiné dans la zone cicatricielle.

Différentes approches ont été proposées pour ablater ces circuits de tachycardie ventriculaire.

Approches fonctionnelles

Elles cherchent à reconstituer le circuit afin de cibler exclusivement les zones critiques.

Carte d'activation

Technique historique, décrite par Stevenson en 1993 [271], elle consiste à induire la tachycardie ventriculaire par stimulation ventriculaire et la soutenir afin d'en réaliser la carte d'activation, en mesurant les temps d'activation de chaque point de la carte. Cette cartographie, en visualisant le circuit complet et en identifiant les zones de *scar*, l'entrée, la sortie et la partie protégée de l'isthme, permet de couper le circuit en appliquant

des tirs de radiofréquence dans cet isthme, arrêtant ainsi la tachycardie ventriculaire par les tirs et prévenant les récidives (fig. 11.90). Si elle reste la référence, cette technique est toutefois rarement réalisable, car la mauvaise tolérance hémodynamique de la tachycardie ventriculaire impose parfois de l'interrompre avant d'en avoir réalisé toute la cartographie. Par ailleurs, la mobilisation du cathéter à de multiples points génère des extrasystoles qui peuvent modifier ou interrompre la tachycardie ventriculaire.

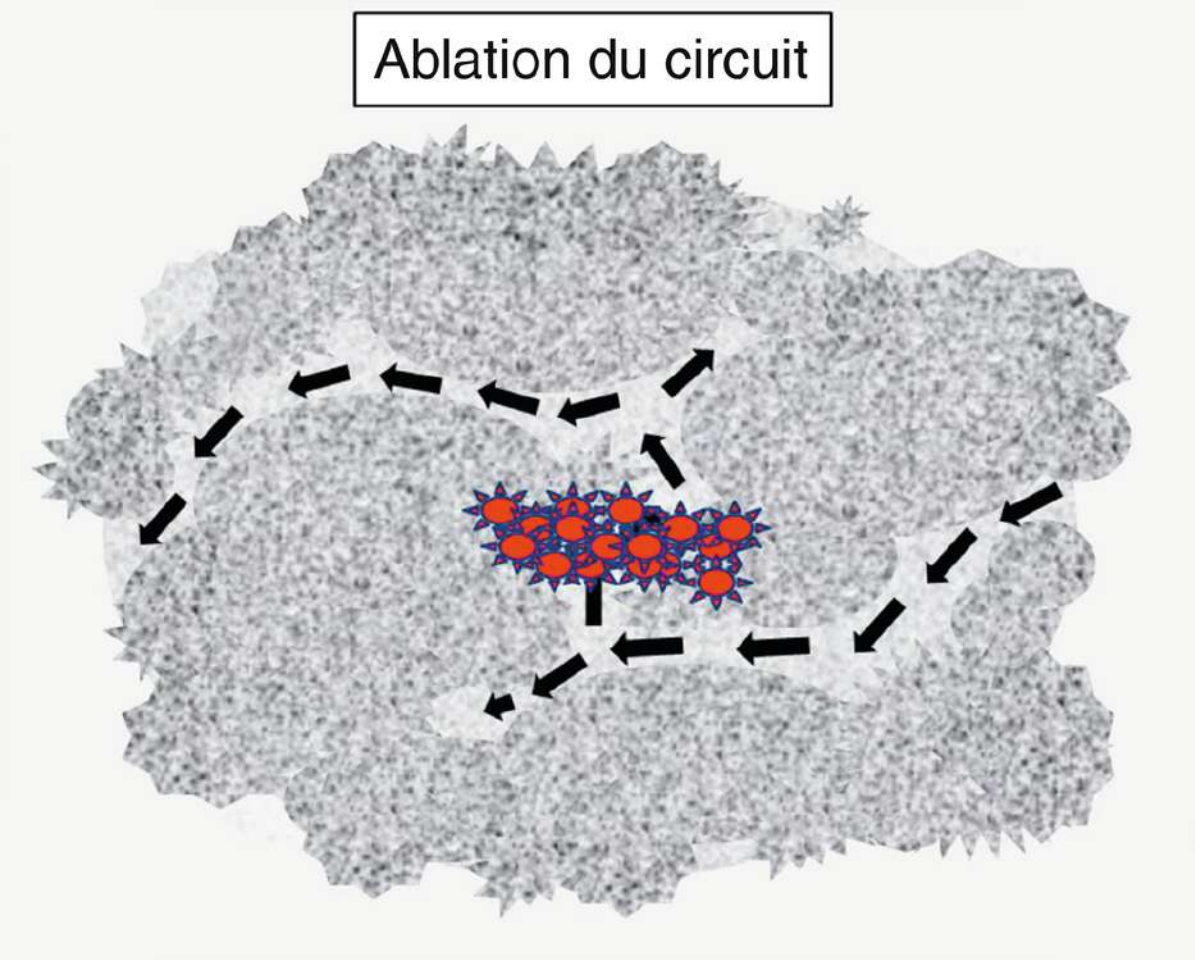


FIG. 11.90 Illustration des tirs de radiofréquence appliqués pour bloquer l'isthme de la tachycardie ventriculaire lorsqu'une approche fonctionnelle est choisie (carte d'activation de la tachycardie ou carte de topostimulation).

Carte de topostimulation

Technique de description beaucoup plus récente [272], elle vise à reconstituer le circuit sans nécessiter de soutenir la tachycardie ventriculaire durant toute la cartographie. Cette carte repose sur la comparaison de la morphologie de l'ECG de surface entre la tachycardie ventriculaire (induite brièvement en début de procédure) et la morphologie obtenue en stimulant à une multitude de points du ventricule. Une correspondance à 100 % entre les morphologies indique que ce point se situe à la sortie de l'isthme ou dans la partie de l'isthme protégé plus proche de la sortie que de l'entrée. Si elle nécessite un temps de cartographie précise important en début de procédure, cette technique permet de viser précisément l'isthme responsable de la tachycardie ventriculaire.

Approches fondées sur le substrat

Le rationnel de ces approches est de se fonder sur une cartographie en rythme sinusal pour identifier la zone de nécrose dense et les zones de suspectes de pouvoir contenir l'isthme de la tachycardie. Elles sont illustrées en figure 11.91.

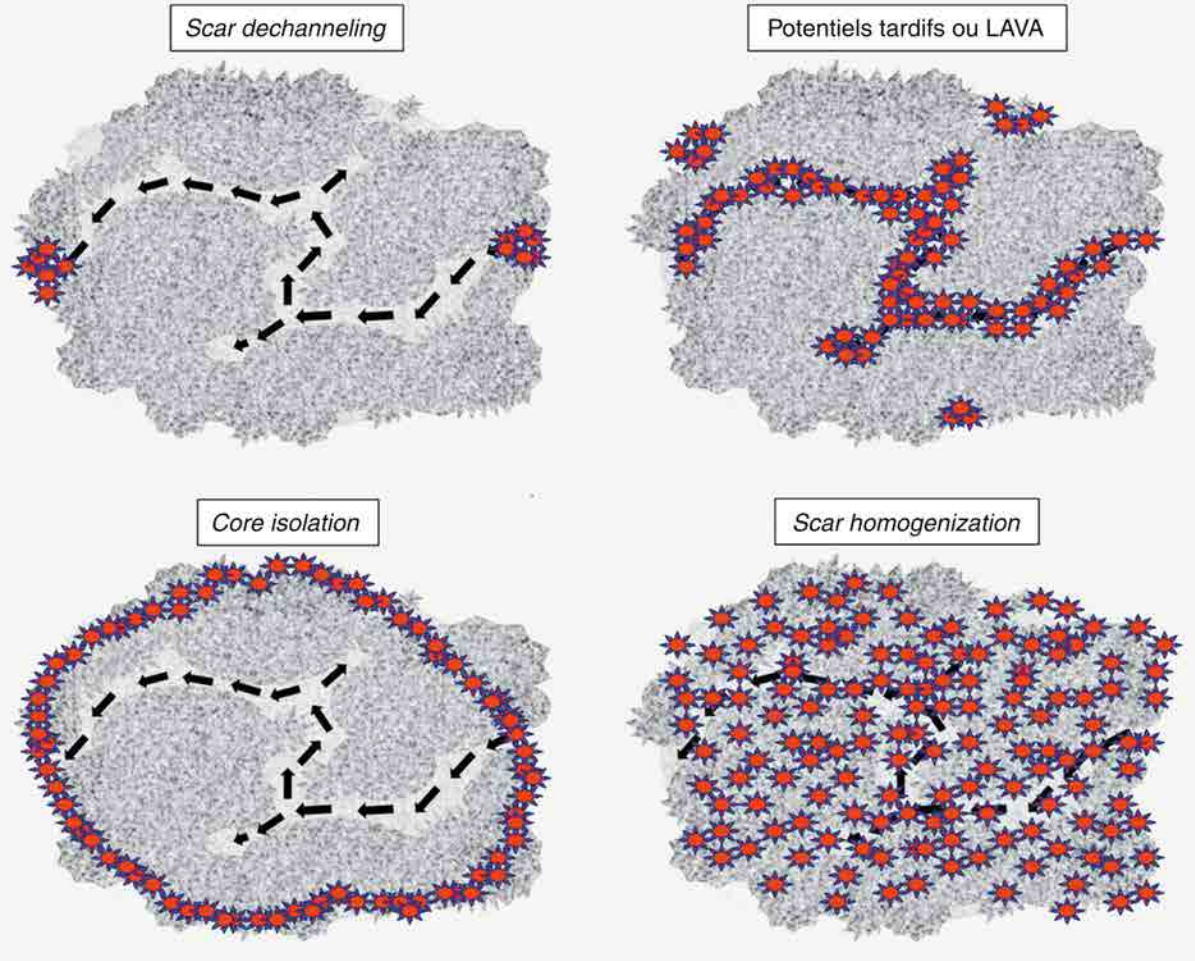


FIG. 11.91 Illustration des tirs de radiofréquence lorsque différentes approches d'ablation du substrat sont choisies.

Le temps de cartographie est souvent plus court que dans les approches fonctionnelles, mais le temps d'ablation est prolongé, ces techniques visant les zones critiques comme les zones passives (*bystander*) sans distinction. L'utilisation de cathéters munis de micro-électrodes permet une meilleure détection des zones anormales.

Ablation des potentiels tardifs ou des potentiels anormaux (LAVA : *Local Abnormal Ventricular Activities*) [273]

Les zones pouvant contenir l'isthme sont identifiées en rythme sinusal par la présence de potentiels tardifs, indiquant que ces cellules sont dépolarisées après la majorité du myocarde sain, signant leur appartenance à une zone de conduction lente. Les potentiels sont d'autant plus tardifs que la zone est en profondeur de l'isthme ou à distance de l'entrée en rythme sinusal. Les LAVA comprennent également des potentiels anormaux qui ne sont pas forcément tardifs (potentiels fragmentés par exemple). L'ablation concerne l'ensemble de ces zones identifiées comme étant potentiellement impliquées dans des circuits de tachycardie ventriculaire. Les ablations sont donc également réalisées dans des zones passives (*bystander*).

Scar dechanneling

Le principe est de cartographier la zone de nécrose et sa périphérie à la recherche des zones de potentiels tardifs, afin d'obtenir une vision des isthmes potentiels. Les tirs d'ablation sont réalisés exclusivement sur les points de sortie de ces canaux de conduction, à la jonction avec le myocarde non nécrosé [274].

Isolation du cœur de l'isthme (*core isolation*)

Le principe est d'identifier la zone de bas voltage, et les zones d'entrée et de sortie potentielles, puis de circonscrire la zone par des tirs de radiofréquence. Pour vérifier que la zone est bien isolée du reste du

ventricule, il convient de stimuler à haute énergie la zone centrale afin de s'assurer qu'aucune capture du myocarde ventriculaire n'est possible.

Homogénéisation de la cicatrice (*scar homogenization*)

Le principe est de réaliser une ablation empirique de la zone siège de la séquelle ischémique. Elle vise les potentiels suspects mais aussi les zones adjacentes, dans le but d'éliminer tous les circuits possibles. Il est là encore proposé de stimuler la zone à haute énergie afin de vérifier l'absence de capture du myocarde ventriculaire après les tirs.

Ablation des tachycardies ventriculaires dans les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit

Cette pathologie induite par la transformation adipeuse des cardiomyocytes se manifeste fréquemment par des tachycardies ventriculaires liées à des mécanismes de micro-réentrées le plus souvent. Lorsqu'elles sont réfractaires au traitement médicamenteux, elles peuvent faire l'objet d'une ablation par radiofréquence. La maladie atteignant initialement la couche épicardique du ventricule droit, une approche par voie épicardique est parfois nécessaire.

Ablations des tachycardies ventriculaires sur terrain de cardiomyopathies dilatées

Dans cette situation, des tachycardies ventriculaires sont fréquemment liées à des micro-réentrées ou des automatismes. Les foyers, souvent multiples et difficiles à mettre en évidence, rendent le succès de l'ablation très inconstant, raison pour laquelle ce traitement n'est indiqué qu'en cas d'échec des traitements antiarythmiques. Un abord épicardique est souvent nécessaire.

Myocardites et maladie de Chagas

Ces pathologies sont responsables de séquelles sur le versant épicardique, pouvant faire le lit de microcircuits de réentrée. Leur ablation nécessite presque systématiquement de recourir à un abord épicardique. L'imagerie pré-intervention est essentielle pour localiser les cicatrices.

Place de l'ablation dans la prise en charge des tachycardies ventriculaires

La pierre angulaire du traitement des tachycardies ventriculaires lorsqu'il existe une cardiopathie est l'implantation d'un défibrillateur automatique (DAI), permettant de lutter contre la mort subite. Cependant, il a été démontré que les chocs internes, qu'ils soient appropriés ou non, augmentent le risque de mortalité [275]. À la différence des défibrillateurs, qui sont un traitement palliatif, l'ablation est un traitement curatif, permettant de prévenir la survenue des tachycardies ventriculaires. Les ablations sont requises dans les cas d'orages rythmiques (I, B) [270]. Les résultats des ablations étant meilleurs dans les cardiopathies ischémiques (de 60 à 80 % selon les auteurs) que dans les autres cardiomyopathies, les indications sont plus larges sur ce terrain. On recommande en effet de recourir à l'ablation en cas de chocs répétés, (I, B) mais il est à présent également possible d'y recourir dès le premier épisode traité par le DAI (IIa, B). Les éléments qui supportent ces indications sont issus d'études ayant démontré que si la mortalité augmente après les chocs reçus par les patients, les ablations de tachycardie ventriculaire ayant permis de supprimer l'inductibilité de la tachycardie ventriculaire clinique font baisser cette mortalité [276]. Par ailleurs, il a été démontré que le taux de succès de l'ablation est meilleur lorsque le délai est court (< 1 mois) entre l'épisode rythmique et l'ablation [277]. Enfin, le défibrillateur et l'ablation ne sont pas des techniques concurrentes mais complémentaires et les patients implantés d'un DAI en prévention secondaire (après un épisode de tachycardie ventriculaire) présentent une moindre mortalité si cette implantation est couplée à une ablation de la tachycardie ventriculaire [278].

La place de l'ablation ne cesse de progresser dans la prise en charge des tachycardies ventriculaires et il n'est pas exclu qu'à l'avenir, les résultats de ces procédures soient suffisamment robustes pour représenter une alternative à l'implantation d'un DAI [279]. Pour l'heure, il apparaît surtout important d'adresser rapidement à un centre d'ablation les patients présentant des épisodes traités par leur DAI, ces épisodes pouvant être les prémices d'un véritable orage rythmique.

Traitements électriques

Défibrillateur sous-cutané

Michel Chauvin

Le défibrillateur entièrement sous-cutané (SC-DAI) est conçu pour délivrer des chocs de cardioversion sur des arythmies ventriculaires dangereuses, sans le recours à une sonde intracardiaque. Apparu il y a une dizaine d'années, il devrait bénéficier rapidement d'améliorations décisives et se positionner à moyen terme au premier rang des systèmes de défibrillation implantable.

Pourquoi un défibrillateur entièrement sous-cutané ?

La fiabilité des défibrillateurs implantables avec sonde intracardiaque (TV-DAI) n'est plus à prouver devant le nombre considérable de vies qu'ils ont sauvées depuis près de 30 ans. Mais le point faible de ces dispositifs est précisément qu'ils imposent l'implantation d'une sonde dans le cœur, sonde soumise à de très nombreuses contraintes mécaniques et source potentielle d'endocardite. C'est ainsi qu'à plus ou moins long terme, un très grand nombre d'entre elles doivent être remplacées, soit en raison d'infections dont on connaît le pronostic péjoratif chez des patients au cœur le plus souvent fragilisé par la maladie, soit à cause de dysfonctionnements (rupture d'isolant ou de conducteur) qui génèrent des traitements inappropriés, inconfortables pour les patients, voire dangereux. Or, une extraction de sonde est toujours délicate et peut rapidement se compliquer d'accidents gravissimes.

Éviter tout matériel intracardiaque est donc un avantage certain pour pallier la survenue de ces complications. Avec le SC-DAI, la solution retenue est d'implanter la sonde en position extra-thoracique et sous-cutanée.

Description du système

Concevoir un système entièrement sous-cutané suppose deux impératifs :

- d'abord, il convient de s'assurer qu'une sonde qui n'est pas au contact du myocarde est capable de détecter avec une excellente fiabilité une arythmie ventriculaire ;
- ensuite, il faut que le défibrillateur délivre une énergie plus importante qu'un TV-DAI pour être efficace, sans pour autant que ses dimensions ne deviennent une source d'inconfort pour le patient.

Positionnement de la sonde et du boîtier

Les positions relatives optimales de la sonde et du boîtier par rapport au cœur ont fait l'objet de nombreuses recherches. Celle qui est apparue comme la plus adaptée est représentée sur la figure 11.92.

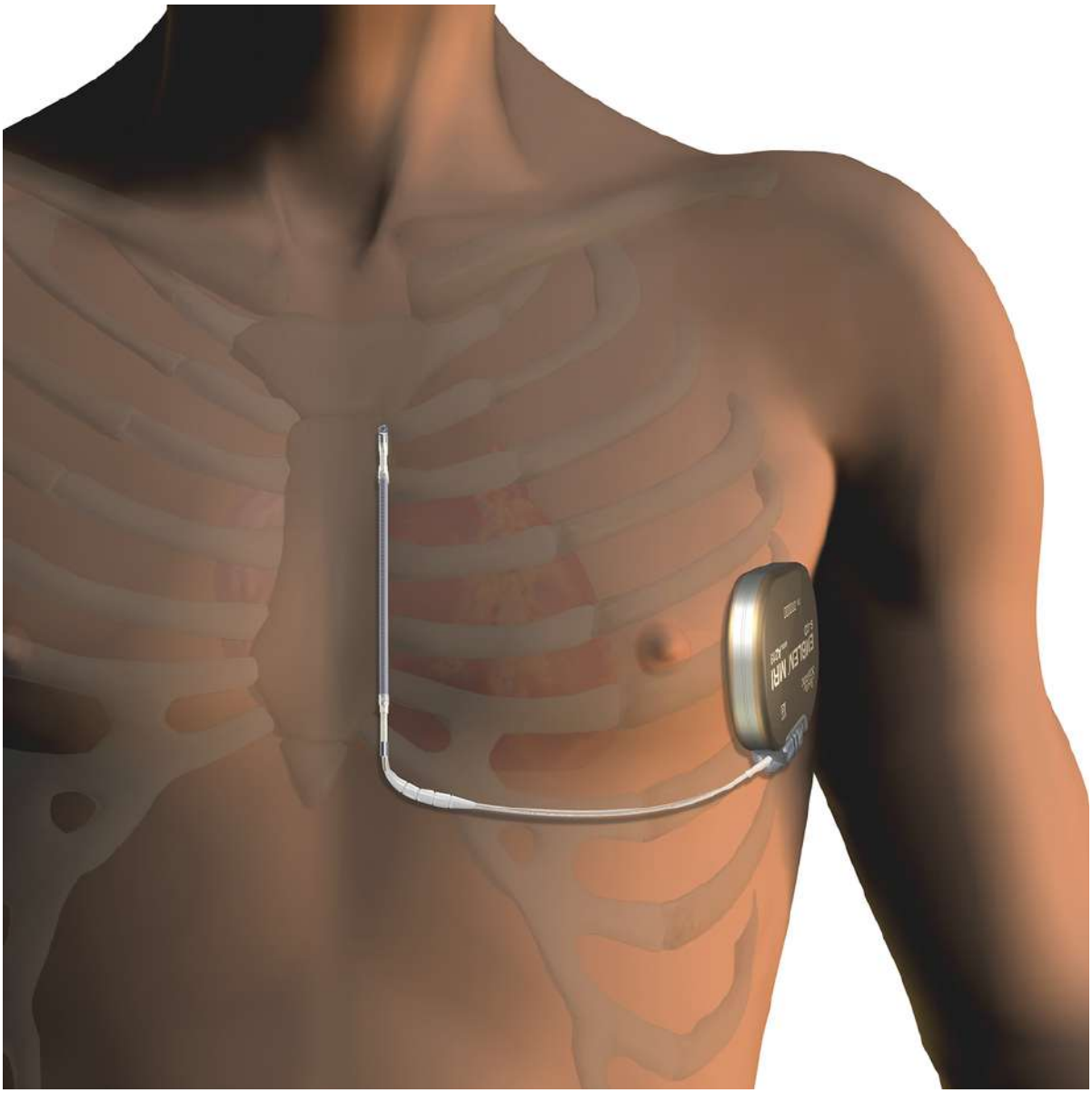


FIG. 11.92 Défibrillateur sous-cutané : le système est entièrement sous-cutané, extra-thoracique.
Emblem™ MRI S-ICD Anatomical Placement Images. Image fournie avec l'aimable courtoisie de Boston Scientific. © 2019 Boston Scientific Corporation ou ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.

Le boîtier est implanté dans une loge intermusculaire confectionnée dans la région latérothoracique gauche, légèrement postérieure. Une incision pratiquée horizontalement au niveau de la xiphoïde permet la tunnellisation sous-cutanée de la sonde à partir de la loge, le long de la base thoracique gauche. Cette incision permet ensuite une nouvelle tunnellisation pour positionner la sonde le long du bord gauche du sternum, son extrémité ne dépassant pas l'angle de Louis (il arrive parfois que, pour des raisons liées à la recherche d'une bonne détection de l'ECG par le défibrillateur, la sonde soit plutôt positionnée le long du bord droit du sternum). La sonde comporte trois électrodes :

- deux électrodes n'ont que quelques millimètres de longueur et sont situées, pour l'une à l'extrémité distale de la sonde, pour l'autre sur son segment paraxiphoïdien ;
- la troisième électrode est longue de plusieurs centimètres et se présente sous l'aspect d'une tresse localisée dans le segment latérosternal de la sonde.

Détection de l'ECG

L'ECG est recueilli sur un mode bipolaire à partir de trois électrodes utilisées deux à deux (fig. 11.93) : les deux petites électrodes de la sonde et le boîtier dont la coque sert également d'électrode. Trois axes, primaire, secondaire et supplémentaire (ou alternatif), sont ainsi définis. Le défibrillateur n'utilise qu'un seul de ces axes, choisi soit automatiquement, soit manuellement par l'opérateur selon de la qualité du recueil.

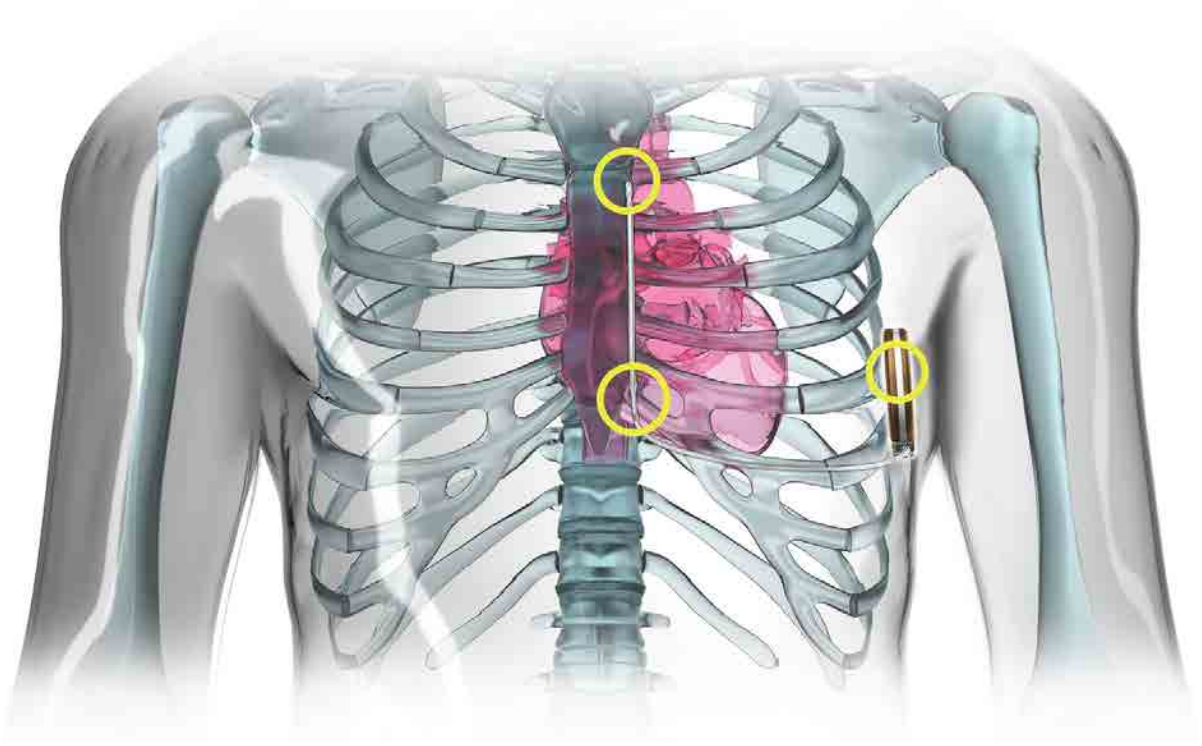


FIG. 11.93 Vue schématique du défibrillateur et de sa sonde sous-cutanée en place avec les trois électrodes de détection (cercles).
L'ensemble du système est extra-thoracique.

Reconnaissance de l'arythmie

Recueillir de la sorte un ECG de très haute qualité suppose de surmonter bien des problèmes techniques. La distance des électrodes au myocarde est beaucoup plus grande qu'avec un TV-DAI où le recueil se fait au contact de l'endocarde. Si l'on considère ensuite que la distance interélectrodes est bien supérieure à 10 cm, on comprend que la qualité du recueil peut être altérée et que le risque d'interférences (musculaires, électromagnétiques, etc.) est très important. Les excellents résultats obtenus témoignent de la maîtrise des ingénieurs en matière de filtres et de traitement du signal.

Si, comme pour les TV-DAI, la reconnaissance d'une arythmie ventriculaire se fait selon deux zones, les différences de conception entre les deux systèmes sont frappantes dans le détail des algorithmes, elles sont liées précisément aux différences de traitement du signal. Une zone dite « zone fibrillation ventriculaire » ne prend en compte que la fréquence très élevée de l'arythmie avec un traitement du signal qui détermine la rapidité de la délivrance du choc : la fréquence de détection dans cette zone est généralement réglée au-delà de 230/min. Une seconde zone de détection, pour des fréquences cardiaques plus basses (généralement entre 170 et 230/min), peut être source de confusion avec une tachycardie supraventriculaire : les algorithmes du défibrillateur utilisent alors des facteurs dits « de discrimination » (forme de l'onde par rapport à un modèle de base du patient, comparaison des ventriculogrammes, largeur de ceux-ci, etc.) : cette zone est dite « conditionnelle » et un traitement n'est délivré que si les discriminants sont en faveur d'une tachycardie ventriculaire. Enfin, de nouveaux algorithmes ont récemment été ajoutés aux algorithmes précédents pour éviter notamment de détecter l'onde T (algorithme SMART Pass®) et ainsi supprimer les doubles détections sources de traitements inappropriés.

Délivrance du traitement

Puisque la sonde du défibrillateur n'est pas au contact du myocarde, toute stimulation antibradycardique ou antitachycardique (ATP) est impossible et le choc électrique est la seule possibilité de traitement. Le choc (80 J, non réglable) est délivré entre la tresse latérosternale et le boîtier actif (fig. 11.94). Si l'énergie délivrée est beaucoup plus élevée que celles des TV-DAI, c'est pour compenser sa dissipation résultant de la grande distance des électrodes par rapport au cœur et de la densité des tissus à traverser avant d'atteindre le myocarde (paroi thoracique, poumon).

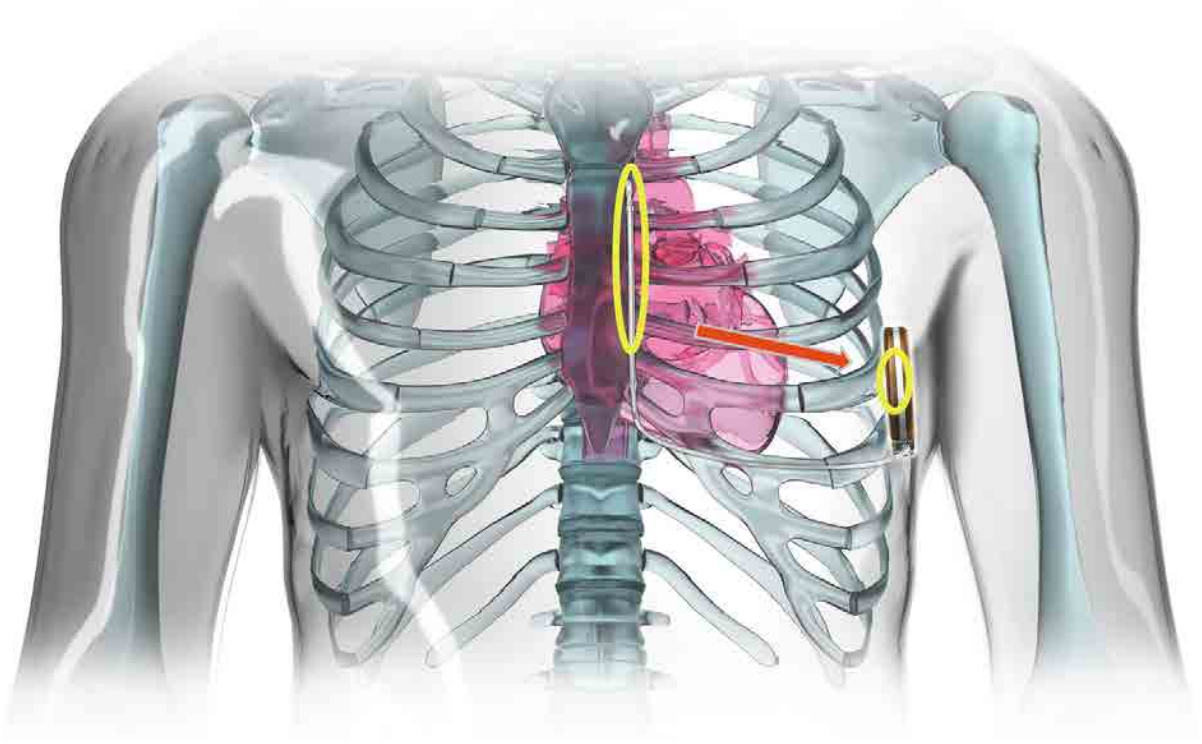


FIG. 11.94 **Chocs délivrés entre la tresse et le boîtier.**

Il est certes possible d'effectuer une stimulation transthoracique entre les deux électrodes de défibrillation, mais elle ne peut qu'être de secours en raison de son caractère douloureux et très inconfortable pour le patient. Elle est d'ailleurs rarement programmée.

Performances du système

Efficacité

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du SC-DAI (IDE, EFFORTLESS, POOLDATA ANALYSIS) pour sa capacité à détecter les tachycardies ventriculaires/fibrillations ventriculaires et à les traiter [280-282]. Lorsque la zone conditionnelle est réglée entre 170 et 230, voire 240/min (ce qui est souvent le cas), il a été montré que toutes les arythmies ventriculaires graves sont détectées. Il demeure néanmoins un certain nombre de surdétections (tachycardies supraventriculaires, onde T). Elles donnent lieu à des traitements inappropriés que l'on chiffre à environ 8 % des traitements, ce qui est très proche du nombre de traitements inappropriés avec les TV-DAI. Un nouvel algorithme devrait d'ailleurs réduire notablement le nombre de ces surdétections pour les ramener à environ 4 %, chiffre inférieur aux pourcentages observés avec les TV-DAI.

Mais si ces algorithmes permettent de diminuer le nombre des surdétections, il convient néanmoins, et au moment de poser l'indication d'implantation d'un SC-DAI, d'effectuer une analyse spécifique non invasive de l'ECG de surface recueilli aux emplacements où seront positionnées les électrodes du système implanté. Cette analyse est effectuée automatiquement par le programmateur du défibrillateur : c'est ce que l'on appelle le « screening » qui permet déjà de détecter et réfuter environ 8 % des candidats « inaptes » à recevoir un SC-DAI en raison d'un risque trop élevé de surdétections.

Toutes les études et la pratique de chaque centre ont montré que l'efficacité des chocs est de 100 %. Si le succès d'un premier choc n'est pas obtenu, l'appareil reconnaît cet échec et en délivre un second, et ainsi de suite jusqu'à pouvoir en délivrer 5 consécutifs. Dans ces conditions, 100 % des arythmies sont traitées.

Sécurité et complications

Les complications périopératoires sont rares et diminuent beaucoup avec l'expérience de l'implanteur. Les hématomes sont peu fréquents si l'on prend soin de faire une bonne hémostase et de bien gérer les antithrombotiques ; les déplacements de sondes se voient surtout chez des personnes obèses, pour lesquelles il est préférable de fixer l'extrémité distale de la sonde en pratiquant une troisième incision. Quant aux infections, le SC-DAI ne les prévient évidemment pas ; elles sont aussi nombreuses qu'avec les TV-DAI mais infiniment moins graves. Il n'est d'ailleurs pas toujours nécessaire d'explanter le matériel, loin de là, et une antibiothérapie générale associée parfois à une révision de la zone infectée suffit. Il convient bien sûr d'apprendre au patient à reconnaître tout aspect suspect d'infection au niveau de la poche, des cicatrices ou du trajet de la sonde.

En cas d'orage rythmique ou de dysfonctionnement du système, il est possible d'inhiber les thérapies en apposant un aimant en regard du boîtier : le retrait de l'aimant rétablit instantanément le fonctionnement de l'appareil.

Indications

Des recommandations internationales parues en 2015 et confirmées en 2017 précisent les indications : relève de l'implantation d'un SC-DAI toute personne justifiant d'un défibrillateur, sans nécessité d'une stimulation antibradycardique ou antitachycardique [283].

En pratique, on distingue trois types de circonstances.

Impossibilité d'introduire ou de laisser en place une sonde intracardiaque

Certaines indications sont évidentes, concernant les cas où l'introduction d'une sonde dans le cœur est impossible : abords veineux difficiles, certaines cardiopathies congénitales. D'autres sont le fait d'infections ou de risques infectieux importants : patients explantés récemment d'un matériel infecté (stimulateur ou défibrillateur cardiaques), patients immunodéprimés, infections à répétition ou prolongées.

Indications secondaires à des troubles du rythme ventriculaire non accessibles à un traitement par ATP

Des patients sont parfois victimes de troubles rythmiques ventriculaires dont la fréquence est d'emblée trop élevée pour qu'un ATP soit efficace : tachycardies ventriculaires ou fibrillations ventriculaires idiopathiques, tachycardies ventriculaires très rapides ou fibrillations ventriculaires de certaines canalopathies ou de cardiomyopathies hypertrophiques, torsades de pointes sur canalopathies.

Indications prophylactiques

Les indications prophylactiques concernent de très nombreux patients : jusqu'alors indemnes d'arythmies ventriculaires graves, on redoute cependant leur survenue à plus ou moins long terme. Les patients relevant de l'étude MADIT II en sont le type même : victimes d'un infarctus du myocarde, leur fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure ou égale 35 % et il n'a pas été documenté chez eux d'arythmies ventriculaires. Il a été démontré depuis longtemps que l'implantation d'un défibrillateur permet de sauver bon nombre d'entre eux d'une mort subite par fibrillation ventriculaire/tachycardie ventriculaire. Mais chez la grande majorité de ces patients (environ 92 %), le défibrillateur ne sert jamais. Par conséquent, seuls 8 % d'entre eux bénéficient d'une thérapie dont à peine la moitié a recours à un ATP. Ce qui signifie que, finalement, 96 % des patients implantés d'un TV-DAI soit ne s'en servent jamais, soit n'ont pas besoin d'un ATP mais seulement de chocs. En revanche, ils sont exposés aux complications parfois graves inhérentes à la position intracardiaque de la sonde. Le SC-DAI trouve logiquement sa justification dans ces populations.

Le défibrillateur sous-cutané au quotidien

Suivi

Le contrôle en centre spécialisé est prévu au même rythme que pour les TV-DAI, c'est-à-dire tous les 6 mois. Il est également possible de suivre les SC-DAI à distance grâce à un système de télésuivi.

Interférences, sports, permis de conduire

Les interférences potentielles sont celles des TV-DAI : elles sont rares et facilement évitables. Quant aux sports, l'autorisation de les pratiquer est conditionnée par le risque d'une perte de vigilance lors de la survenue d'une arythmie avec traitement (varappe, escalade, plongée, deltaplane, etc.) et du risque de traumatisme au niveau du boîtier. Les règles d'autorisation de la délivrance ou de la prolongation du permis de conduire sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux TV-DAI.

Avenir

La technique du SC-DAI évolue rapidement : le volume de l'appareil va se réduire considérablement dans un proche avenir et de nouveaux algorithmes de traitement du signal vont en améliorer les performances. Surtout, la diffusion du stimulateur intracardiaque sans sonde (*leadless pacemaker*) permettra, couplé au SC-DAI, d'effectuer des ATP et de proposer une stimulation antibradycardique simple et double chambre voire, à plus long terme, de resynchronisation.

Défibrillateur automatique implantable endocavitaire

Xavier Waintraub, Géraldine Vedrenne, Françoise Hidden-Lucet, Estelle Gandjbakhch

En l'espace de 38 ans le défibrillateur automatique implantable est devenu la thérapie de référence pour la prise en charge des arythmies ventriculaires malignes, aussi bien en prévention primaire que secondaire.

La première implantation chez l'homme date de février 1980, au Johns Hopkins Hospital de Baltimore, venant couronner 11 années de recherche initiées par Michel Mirowski et Morton Mower. Dans les suites de cette innovation, les cliniques multicentriques randomisées ont permis de valider les indications, parallèlement aux améliorations techniques apportées.

La plateforme du défibrillateur a pu évoluer vers des systèmes sous-cutanés permettant de minimiser les complications liées aux sondes, mais aussi vers une combinaison avec la thérapie de resynchronisation synergique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Présentation du dispositif

Boitier

Le défibrillateur est constitué de plusieurs composants [284] : le boîtier contient la batterie qui sert de source d'énergie, le condensateur qui permet une décharge rapide du courant de défibrillation et un circuit de faible énergie avec les amplificateurs, les microprocesseurs utiles aux fonctions de détection et stimulation mais aussi un circuit de haute énergie pour charger et délivrer un choc. Le courant bas volté produit par la batterie (3,2 V) doit être converti en haute énergie (750-800 V) par le condensateur pour produire le courant de défibrillation. Ce processus est effectué par un convertisseur et dure 3 à 10 secondes.

Sonde

Jusqu'en 1993, le boîtier était connecté à des patchs de défibrillation cousus à même l'épicarde [285], c'est à partir de cette date que les sondes endovasculaires ont fait leur apparition.

La sonde de défibrillation reste un des éléments les plus fragiles du système avec des taux de dysfonctionnement de 15 % à 5 ans et jusqu'à 40 % à 8 ans.

Les éléments constitutifs sont : le conducteur, l'isolant, le coil de défibrillation, l'électrode de stimulation/détection, le mécanisme de fixation et la connexion.

Le coil de défibrillation correspond au patch de défibrillation ; le courant est délivré entre le boîtier et ce coil situé à l'extrémité distale de la sonde endocavitaire fixée dans le ventricule droit. Il existe des sondes munies d'un seul coil, dites monocoils, ou de deux coils, dites double coil (fig. 11.95). L'avantage de la sonde double coil (un coil à l'extrémité distale dans le ventricule droit et un coil dans le corps de la sonde au niveau de la veine cave supérieure) est de pouvoir réduire l'impédance et de diminuer le seuil de défibrillation en cas de seuil de défibrillation élevé. Actuellement, l'utilisation de sonde double coil est débattue du fait du risque d'adhérence du coil dans la veine cave supérieure rendant son extraction plus risquée et des nouvelles générations de boîtier générant des énergies plus élevées.

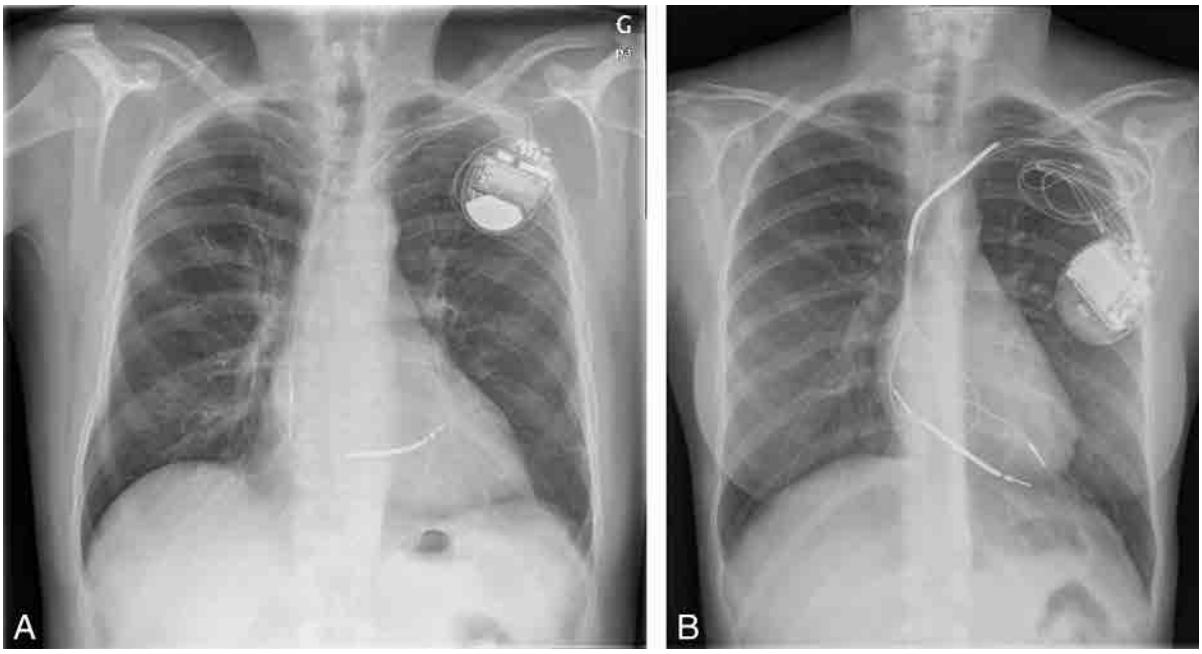


FIG. 11.95 Sonde de défibrillation.
A. Défibrillateur monocoil. B. Défibrillateur double coil.

Contexte d'utilisation

Le DAI a pour fonction de diagnostiquer et de traiter les arythmies ventriculaires.

Diagnostic [284]

Il repose sur des algorithmes de discriminations permettant de différencier un rythme ventriculaire d'une tachycardie supraventriculaire ou sinusale en quelques secondes, que l'on appelle la détection.

En fonction de la présence d'une sonde atriale ou non et des constructeurs, la combinaison des différents critères varient :

- critères utilisés sur les appareils monochambres :
  - début brutal, seuil de raccourcissement du cycle à l'initiation la tachycardie,
  - stabilité du rythme, régularité du cycle en tachycardie,
  - morphologie du ventriculogramme ;
- critères utilisés par les appareils double chambre :
  - association oreillette et ventricule,
  - analyse de l'intervalle PR,
  - dissociation atrioventriculaire.

Thérapies

Le réglage du DAI autorise, en fonction des zones de détection, l'association de stimulation antitachycardie et de choc de cardioversion.

La stimulation antitachycardie permet d'interrompre la tachycardie en pénétrant le circuit de la tachycardie, on parle de capture, puis en mettant le circuit en période réfractaire. Selon les études, la stimulation antitachycardie est efficace dans 89 à 94 % des cas pour des tachycardies de fréquence inférieure à 220 bpm.

Indications

Prévention secondaire [286]

Le bénéfice du DAI après un arrêt cardiaque réanimé ou une tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique a été le premier évalué dans les essais cliniques randomisés. Les trois principales études

conduites à la fin des années 1990 sont : AVID – *Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator* (1997), CASH – *Cardiac Arrest Study Hamburg* (1998) et CIDS – *Canadian Implantable Defibrillator Study* (1997) ; toutes trois confirment une diminution du risque relatif de récidive d'arrêt cardiaque ressuscité.

Le bénéfice apporté par la mise en place d'un DAI en prévention secondaire étant clairement établi, les recommandations des sociétés savantes ont validé son utilisation.

Prévention primaire

Parallèlement aux essais de prévention secondaire, l'action en amont sur des populations à haut risque de mort subite ou de tachycardie ventriculaire symptomatique a motivé plusieurs essais cliniques majeurs. Nous analysons ici les données de la littérature en fonction de la cardiopathie sous-jacente.

Cardiopathie ischémique (tableau 11.17)

La maladie coronaire reste la plus répandue des cardiopathies et une des principales pourvoyeuses de mort subite.

Tableau 11.17

Principaux essais randomisés ayant étudié le bénéfice du défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire dans la cardiopathie ischémique stable.

Caractéristiques	MADIT I	MADIT II	SCD-HeFT (groupe ischémique)
Année	1996	2002	2005
Nombre de patients inclus	196	1232	1310
Critères d'inclusion	FEVG ≤ 35 %, TVNS et SVP +	FEVG ≤ 30 %	FEVG ≤ 35 %
Design	DAI *vs* TMO	DAI *vs* TMO	DAI *vs* TMO *vs* amiodarone
Réduction de mortalité toute cause (%)	54	31	23
p	0,009	0,016	0,05

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; SVP : stimulation ventriculaire programmée ; TMO : traitement médical optimal ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue.

L'étude MADIT I – *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (1996) a validé l'implantation pour des patients présentant une séquelle d'infarctus du myocarde, une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure ou égale à 35 %, des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatiques et des tachycardies ventriculaires inductibles lors de la stimulation ventriculaire programmée non contrôlables en dépit du traitement médical [287]. La randomisation entre DAI et traitement médical, sur un essai de petit effectif (196 patients), a été interrompue prématurément devant la réduction du risque relatif de mortalité de 54 %.

Ce premier résultat positif a donné suite à l'essai MADIT II sur une population sélectionnée de patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec séquelle d'infarctus (≥ 1 mois après l'événement) avec, comme seul critère de risque rythmique, une FEVG inférieure ou égale à 30 % [288]. L'essai de plus grande envergure a randomisé 1 232 patients entre la mise en place d'un défibrillateur et le traitement médical. Au terme d'un suivi moyen de 20 mois, une baisse de 31 % de la mortalité toute cause et de 62 % de mort subite a été observée.

L'étude MUSTT – *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (1998) a postulé de l'intérêt de la stimulation électrophysiologique pour stratifier le risque rythmique chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec une FEVG inférieure ou égale à 40 % et des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue [289]. En randomisant 353 patients avec arythmie inductible entre implantation de défibrillateur ou traitement médical, le suivi sur 5 ans a démontré une réduction du risque relatif de mortalité de 51 % dans le groupe DAI.

La valeur seuil de la FEVG conférant un risque de mortalité globale/rythmique dans ces études est de 35 % associée à la présence de troubles du rythme ventriculaire documentés (MADIT I et MUSTT) ou 30 % sans arythmie (MADIT II).

Dans ce contexte, l'étude SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*) donne des éléments de réponse pour mieux sélectionner les patients bénéficiant du DAI selon la FEVG [290]. Les auteurs ont inclus 2 521 patients avec FEVG inférieure ou égale à 35 %, en stade NYHA II ou III et en présence d'une cardiopathie ischémique pour 52 % de la population. La randomisation s'est faite entre traitement médical seul, amiodarone et DAI. Le résultat principal est une baisse de 23 % du risque de la mortalité conférée par le DAI à 5 ans.

La forte mortalité qui suit l'infarctus aigu a été illustrée par l'étude VALIANT où 19 % des morts subites/arrêts cardiaques récupérés surviennent dans les 30 premiers jours qui suivent l'épisode aigu.

Le design de l'étude DINAMIT (*Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial*) consistait à montrer le bénéfice sur la mortalité en post-infarctus (6 à 40 jours) chez les patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 % et des critères de dysautonomie [291]. Au terme du suivi de 30 mois, il n'existe pas de différence de mortalité globale entre les groupes témoin et défibrillateur, en dépit de l'effet protecteur du DAI sur le risque de mortalité rythmique.

Le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire chez les patients atteints de cardiopathie ischémique peut être attendu lorsque la FEVG est inférieure ou égale à 35 %, que le malade est en classe II-III de la NYHA, mais au moins 1 mois après l'épisode aigu.

Cardiomyopathie dilatée à coronaires saines (tableau 11.18) [286]

La prise en charge des cardiomyopathies dilatées reste un domaine controversé. Les premiers essais cliniques randomisés de prévention primaire n'ont pas permis de mettre en évidence bénéfice du DAI. L'étude CAT (*Cardiomyopathy Trial*) s'est avérée insuffisamment puissante avec un très faible taux d'événement à un an dans le groupe témoin (sur un effectif de 54 patients) ; les critères d'inclusion étaient la présence d'une cardiomyopathie dilatée avec FEVG inférieure ou égale à 30 % en stade II-III de la NYHA. Strickberberg, dans l'étude AMIOVIRT (*Amiodarone Versus Implantable cardioverter-defibrillator Randomized Trial*), a évalué l'amiodarone versus le DAI chez des patients porteurs de cardiomyopathies dilatées avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, stade NYHA I-III, présentant des salves de tachycardie ventriculaire non soutenue. Là encore, le résultat n'a pas mis en évidence de supériorité du DAI. De ces deux essais, il faut retenir le faible taux d'événement et le petit effectif (une cinquantaine de patients traités par DAI) ne permettant pas de répondre à la question en raison d'un défaut de design de l'étude.

Tableau 11.18

Principaux essais randomisés ayant étudié le bénéfice du défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire dans la cardiopathie dilatée.

Caractéristiques	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	SCD-HeFT (groupe dilaté)	DANISH
Nombre de patients inclus	104	103	458	1 211	1 116
Critères d'inclusion	FEVG ≤ 30 % NYHA II-III	FEVG ≤ 35 % NYHA I-III TVNS	FEVG ≤ 36 % NYHA I-III TVNS ou ESV	FEVG ≤ 35 % NYHA II-III	FEVG ≤ 35 % NYHA II-III NT-proBNP > 200 ng/L
Design	DAI *vs* TMO	DAI *vs* amiodarone	DAI *vs* TMO	DAI *vs* TMO *vs* amiodarone	DAI *vs* TMO
Réduction de mortalité toute cause (%)	Arrêt prématuré	Arrêt prématuré	35	27	13
p			0,08	0,06	0,28

ESV : extrasystole ventriculaire ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NT-proBNP : *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* ; NYHA : *New York Heart Association* ; TMO : traitement médical optimal ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue.

DEFINITE (*Defibrillators In Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation*), avec les mêmes critères de sélection à l'exception des arythmies documentées pouvant être des extrasystoles ventriculaires ou des tachycardies ventriculaires non soutenues, paraissait passer outre ces biais avec 229 patients traités et autant de témoins. Le critère de jugement de mortalité globale montrait une tendance protectrice du DAI mais sans différence significative mais une réduction des morts subites significative.

L'étude positive SCD HeFT, sur une population mixte de cardiopathie ischémique et de cardiomyopathie dilatée, dans sa sous-analyse prévue dans le design de l'essai, ne trouve pas de différence significative en termes de gain de mortalité globale [290].

Les résultats de ces études une fois combinés dans la méta-analyse de Desai en 2004 concluent à une réduction du risque relatif de mortalité toutes causes confondues de 2 %, soit un nombre de patients à traiter de 25 sur 2 ans pour prévenir un décès.

Les données plus récentes issues de DANISH (*Danish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillator in patients with nonischemic Systolic Heart failure on mortality*), 10 ans après DEFINITE, restent contrastées. La population étant toujours constituée de patients porteurs de cardiomyopathie dilatée avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %, stade NYHA II-IV et un NT-proBNP supérieur ou égal à 200 pg/mL mais regroupant le plus grand nombre de patients, 556, parmi ces essais cliniques randomisés. Le résultat met en évidence un bénéfice en termes de mortalité toute cause pour les patients de moins de 58 ans et un bénéfice sur la mortalité rythmique. La relative nullité de ces résultats peut s'expliquer par une meilleure prise en charge médicale des patients, mais aussi par le choix de la FEVG comme marqueur de risque rythmique chez les patients porteurs de cardiomyopathie dilatée qui paraît insuffisamment discriminant. Dans les années qui viennent, il faudra réévaluer le bénéfice du DAI avec l'apparition de nouvelles molécules (sacubitril), l'analyse de l'IRM (répartition de la fibrose) et de la génétique pour stratifier le risque au sein de cette population très hétérogène sans que la FEVG seule rentre en considération.

À la suite de la publication de l'étude DANISH en septembre 2016, cinq nouvelles méta-analyses ont toutes conclu au bénéfice de l'implantation du DAI chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée avec une FEVG inférieure ou égale à 35 %.

Cardiomyopathie hypertrophique [292]

Le risque rythmique de la cardiomyopathie hypertrophique a donné lieu à plusieurs essais mais aucun randomisé, les pratiques reposent sur l'analyse d'études rétrospectives ayant isolé des marqueurs de risques.

Les recommandations de l'ESC de 2014 reposent sur l'évaluation du risque de mort subite au cours de la cardiomyopathie hypertrophique établi à partir des données cliniques, l'échocardiographie et l'holter ECG de 48 heures.

On recueille les items cliniques que sont : l'âge, l'épaisseur maximum du ventricule gauche, le diamètre de l'oreillette gauche mesuré en échographie mode TM en grand axe, le gradient maximum dans la chambre de chasse du ventricule gauche, les antécédents familiaux de mort subite, la présence de tachycardie ventriculaire non soutenue et enfin, la survenue de syncope inexpliquée. En cas de risque de mort subite évalué supérieur à 4 % à 5 ans, on retient l'indication de la mise en place d'un DAI en prévention primaire.

Dysplasie du ventricule droit arythmogène

Les indications du défibrillateur en prévention primaire chez les patients porteurs de dysplasie du ventricule droit arythmogène reposent actuellement sur un consensus d'expert publié en 2015 [293]. Il n'existe pas d'essai clinique randomisé et l'expertise repose sur des données rétrospectives. Les études rapportent des taux de 30 à 50 % d'interventions appropriées pour des arythmies potentiellement mortelles, avec des délais de 1 à 5,5 ans après implantation.

La stratification en trois niveaux de risque selon le pourcentage de survenue d'évènement rythmique grave est la suivante :

- bas risque : moins de 1 % par an ;
- intermédiaire entre 1 et 10 % par an : en présence d'au moins un des critères parmi syncope/tachycardie ventriculaire non soutenue/dysfonction ventriculaire gauche et/ou ventriculaire droite modérée ;
- haut risque > 10 % par an : en cas de mort subite récupérée sur fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire soutenue ou de dysfonction ventriculaire gauche (≤ 35 %) et/ou ventriculaire droite (≤ 35 %).

Recommandations des sociétés savantes

Les indications de l'ESC 2015 du DAI en prévention primaire dans les différentes cardiomyopathies sont indiquées dans le tableau 11.19 [286].

Tableau 11.19

Indications du défibrillateur automatique implantable en prévention primaire (ESC 2015) [286].

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Patients symptomatiques (classe II-III de la NYHA) gardant une FEVG < 35 % à plus de 6 semaines post-IDM	I	A
Patients symptomatiques (classe II-III de la NYHA) avec cardiopathie dilatée gardant une FEVG < 35 % après 3 mois de traitement et optimisation du traitement médical et dont la survie est estimée à plus de 1 an	I	A
Cardiopathie dilatée en rapport avec mutation *LMNA* en présence d'au moins deux facteurs de risque (TVNS, FEVG < 45 %, sexe masculin et mutations radicales)	IIa	B
Cardiopathie hypertrophique avec un risque estimé de mort subite ≥ 6 % à 5 ans et dont la survie est estimée à plus de 1 an	IIa	B
Cardiopathie hypertrophique avec un risque estimé de mort subite ≥ 4 % et < 6 % à 5 ans et dont la survie est estimée à plus de 1 an	IIb	B

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NYHA : *New York Heart Association* ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue.

Complications

Certes, le défibrillateur permet de traiter les patients de façon efficace et bénéfique mais le risque de complications au cours du suivi reste important.

Dans le registre français DAI PP sur le suivi de 2 538 patients, on dénombre 12,1 % de complications périopératoires [294]. Au cours du suivi moyen de 3 ans pour 24 % de thérapies appropriées, on déplorait 8 % de thérapies inappropriées.

La prévention des chocs inadaptés repose sur le réglage de zones de thérapie plus hautes que celles utilisées jusqu'à présent.

Conclusion

Le défibrillateur a montré, au travers des essais cliniques randomisés multicentriques, son bénéfice aussi bien en prévention secondaire que primaire. Ces études sont la base des recommandations actuelles de la Société européenne de cardiologie.

Le risque rythmique reste cependant difficile à évaluer, on estime que seuls 25 % des patients implantés vont avoir une thérapie appropriée ; pour certaines cardiopathies (cardiomyopathies dilatées), la fraction d'éjection du ventricule gauche paraît un critère moins pertinent que pour les cardiopathies ischémiques. Il reste donc encore beaucoup de recherche pour mieux sélectionner les patients, améliorer le réglage du défibrillateur et le suivi avec le développement des systèmes de télécardiologie.

Stimulation cardiaque : panorama

Claude Kouakam, Christelle Marquié, Charlotte Potelle, Didier Klug

La stimulation cardiaque à fins thérapeutiques est réalisée lorsque les voies de conduction électrique naturelles du myocarde sont déficientes et ne permettent plus d'obtenir une contraction cardiaque à une fréquence suffisante. En effet, en cas de défaillance des « pacemakers physiologiques », on peut faire appel à des « pacemakers artificiels » dont les stimuli électriques appliqués au contact de la (des) cellule(s) assureront (dans l'idéal) des fonctions équivalentes.

Cette « stimulation artificielle » consiste en une délivrance d'impulsions électriques de faible énergie au niveau du muscle cardiaque par un boîtier de stimulation et par le biais d'une ou plusieurs sondes. Elle est utilisée en pratique clinique depuis 1958. Les indications de stimulation cardiaque se sont élargies ces dernières années grâce à l'amélioration des connaissances et de la technologie. En plus des indications historiques de « bradycardie », une stimulation dite multisite (appliquée conjointement aux deux ventricules) est également proposée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, afin de resynchroniser la contraction des ventricules droit et gauche.

La stimulation cardiaque ne se résume pas à la mise en place d'une prothèse et au simple suivi de l'état de la batterie. Les appareils sont devenus de plus en plus paramétrables dans le but de rendre leur fonctionnement le plus physiologique possible. Ils embarquent également diverses fonctions diagnostiques de plus en plus performantes. Leur bonne interprétation et leur utilisation permettent d'améliorer la qualité du suivi et de la programmation. En effet, un réglage inadapté ou non optimal peut avoir des conséquences cliniques dont les symptômes peuvent être plus inconfortables que ceux ayant conduit à l'indication d'implantation. Les prothèses doivent donc répondre de manière aussi physiologique que possible à l'activité. Il existe de nombreux paramètres programmables. Certains sont essentiels au bon fonctionnement du système de stimulation. Leur programmation adéquate et leur optimisation souvent individuelle sont primordiales.

Bases électriques

Le stimulateur comprend un boîtier de stimulation contenant les programmes et les paramètres de surveillance du rythme cardiaque adaptés au patient. Il fournit, le cas échéant, l'énergie nécessaire à la délivrance des impulsions électriques. Le boîtier est connecté à une ou plusieurs sondes qui le relient au cœur. Ce sont des fils souples enveloppés d'un isolant et qui se terminent par une électrode en platine ou en carbone pouvant se fixer à l'endocarde, plus rarement à l'épicarde. Elles sont constituées d'une âme conductrice et d'une gaine isolante (fig. 11.96). Elles peuvent être unipolaires (une seule électrode distale) ou bipolaires (deux électrodes distales). Elles exercent deux fonctions principales : la transmission les signaux endocavitaires cardiaques au boîtier et la transmission des impulsions au cœur pour le stimuler. Elles

doivent résister aux fortes contraintes mécaniques comme l'usure et avoir une longévité supérieure à celle du boîtier.

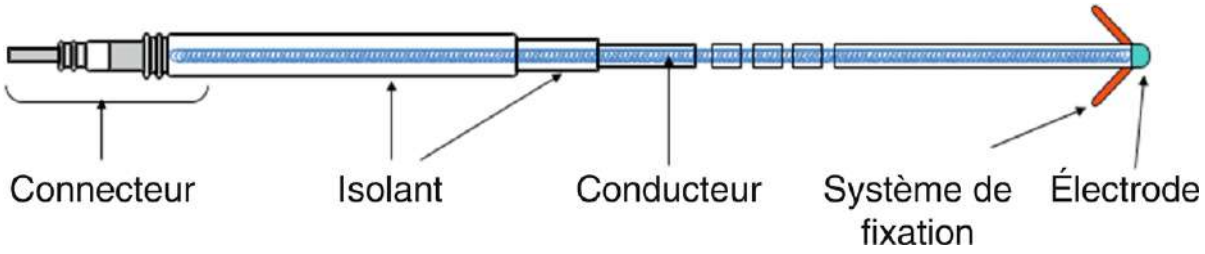


FIG. 11.96 Vue d'ensemble d'une sonde de stimulation cardiaque.

L'impulsion électrique délivrée par le boîtier a pour but d'amener la membrane de son potentiel de repos à son potentiel seuil. Pour cela, un contre-potentiel est appliqué pendant une durée donnée sur une portion de myocarde créant un champ électrique initiant la dépolarisation qui se propagera de proche en proche, de cellule en cellule, etc. Pour dépolariser, il faut appliquer un champ électrique minimum, c'est-à-dire un gradient de potentiel pendant une durée afin de porter le potentiel de la cellule de sa valeur de repos à sa valeur seuil.

Pour une longueur de tissu cardiaque donnée, « l'efficacité » du champ électrique minimum dépend de l'amplitude (voltage), de la dimension du point d'application et de la durée d'application (fig. 11.97).

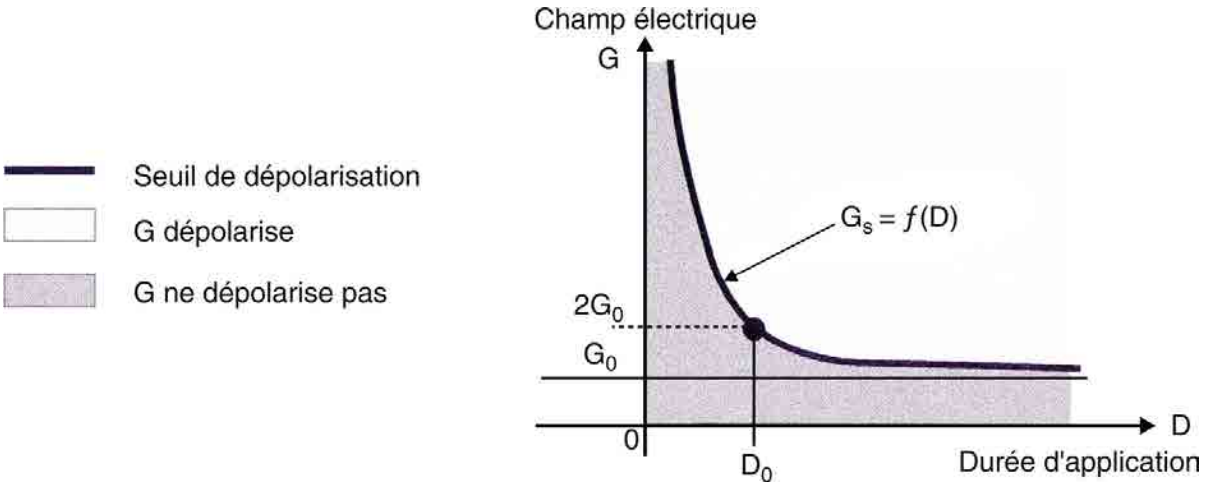


FIG. 11.97 Courbe de Lapicque illustrant le profil de la courbe de seuil G_S en fonction de la durée d'application du champ électrique.
G_O = rhéobase ; Do : chronaxie (G_S = 2 G_O). Cours du DU de stimulation cardiaque du Pr Jacques Clementy de Bordeaux sur les « bases électriques de la stimulation cardiaque », site de la SFC.

Le seuil de stimulation correspond à la différence de potentiel minimale nécessaire à l'obtention de la dépolarisation du myocarde. Il dépend des caractéristiques de la sonde, du myocarde et de la qualité du contact entre la sonde et le myocarde. Il varie au cours du temps, en particulier juste après l'implantation. Son augmentation peut expliquer une perte de capture par le stimulateur.

Le stimulateur recueille par l'intermédiaire des sondes les potentiels électriques endo(épi)cardiques : cela permet au dispositif de ne stimuler qu'en l'absence d'activité électrique spontanée. La sensibilité (en mV) définit la capacité de détection par le stimulateur des signaux intracardiaques transmis par l'intermédiaire de la sonde. Le seuil de détection correspond à l'amplitude minimale au-dessus de laquelle ces signaux sont reconnus. Tous les courants d'amplitude inférieure au seuil de détection ne sont pas perçus. Seuils de stimulation et de détection sont recueillis au moment de l'implantation et du contrôle du dispositif : d'eux découlent le réglage de l'intensité de stimulation et la sensibilité de détection. L'intensité est en général réglée à deux ou trois fois le seuil de stimulation.

Les sondes de stimulation cardiaque implantées de nos jours sont en grande majorité bipolaires. En mode unipolaire, la détection et la stimulation s'effectuent entre le boîtier et l'électrode distale de la sonde. En mode bipolaire, elles s'effectuent entre les électrodes proximale et distale séparées de 10 à 15 mm. Les stimulateurs sont livrés en mode unipolaire.

Principes généraux de fonctionnement

En fonction de l'origine du trouble électrique, différents modèles de stimulateurs cardiaques sont proposés au patient : stimulateurs connectés à une (monochambre), deux (double chambre) ou trois sondes (triple chambre). Le fonctionnement, les avantages et inconvénients propres à chaque mode de stimulation doivent être familiers au cardiologue qui assure le suivi post-implantation afin d'optimiser la programmation par rapport aux spécificités de chaque patient implanté, en particulier les « dépendants » c'est-à-dire sans rythme d'échappement.

Code international

Les différents modes de stimulation sont décrits grâce à un code international à 4 ou 5 lettres qui permet d'appréhender rapidement le fonctionnement de base de chaque stimulateur (tableau 11.20) [295] :

- la 1re lettre définit le(s) site(s) de stimulation : ventricule (V), oreillette (A), les deux (D), simple chambre (S) ou aucune (0) ;
- la 2e lettre définit le(s) site(s) de détection : mêmes lettres ;
- la 3e lettre indique le mode de fonctionnement : inhibé (I), déclenché (T, pour *triggered*), les deux (D), aucun des précédents (0) ;
- la 4e lettre indique l'asservissement de fréquence (R) ou son absence (0) ;
- la 5e lettre indique la présence d'une stimulation multisite : absence (0), atriale (A), ventriculaire (V) et double (D : A + V).

Tableau 11.20

Nomenclature en stimulation cardiaque.

I	II	III	IV
V	V	I	R
A	A	T	
D	D	D	
O	O	O	

I (1re lettre) correspond à la cavité stimulée ; II (2e lettre) correspond à la cavité détectée ; III (3e lettre) correspond au mode de réponse ; IV (4e lettre) correspond à la présence d'un capteur (asservissement à la fréquence cardiaque).

A : oreillette ; D : oreillette et ventricule ; O : sans objet ; I : inhibition ; R : *rate responsive* (asservissement de la fréquence cardiaque) ; T : *trigger* (déclenché) ; V : ventricule.

Différents modes de stimulation

Différents modes de stimulation peuvent être programmés en fonction du type de pacemaker, des plus courants (tableau 11.21) aux moins habituels. Toute la compréhension de l'électrocardiographie des stimulateurs cardiaques dépend de l'interprétation des intervalles de temps car les différents modes de stimulation imposent des bases de temps différentes.

Tableau 11.21

Résumé de la nomenclature utilisée en stimulation cardiaque permettant, par l'utilisation de codes reconnus, une compréhension rapide et internationale du mode de stimulation utilisé.

VVI	Stimulation et écoute dans le ventricule uniquement, lorsque l'oreillette n'est plus fonctionnelle, ou en cas de bradyarythmies occasionnelles chez les personnes très âgées. C'est le mode de stimulation le plus simple. L'asservissement de la fréquence cardiaque (VVIR) est utilisé en cas d'insuffisance chronotrope.
AAI	Stimulation et écoute dans l'oreillette uniquement, lors de maladie du sinus, avec tissu de conduction vers les ventricules intact. Un asservissement de la fréquence cardiaque peut également être programmé (AAIR) en cas d'insuffisance chronotrope.
VDD	Stimulation ventriculaire, double écoute atriale et ventriculaire pour préserver le synchronisme oreillette – ventricule lorsque l'activité électrique de l'oreillette reste organisée durablement et lorsque la compétence chronotrope est conservée.
DDD	Stimulation et écoute dans les oreillettes et ventricules qui permet de faire face à tous les cas de figure, mais qui nécessite deux électrodes. L'asservissement de la fréquence cardiaque peut également être programmé.

Modes asynchrones S00 (V00 et A00) : stimulation simple chambre, pas de détection

Les modes A00 et V00 fournissent une stimulation asynchrone à fréquence fixe à la fréquence minimale programmée sans inhibition par d'éventuels événements spontanés. Il s'agit du mode de stimulation le plus basique qui était le seul programmable sur les tout premiers stimulateurs. Les modes A00 et V00 sont les modes sous aimant des modes simple chambre atriaux et ventriculaires correspondants. Le mode V00 est également le mode sous aimant du mode VDD.

Les modes S00 en programmation permanente sont aujourd'hui obsolètes et correspondent à des modes de test. Ils pouvaient initialement être programmés pour éviter la détection d'interférences électromagnétiques et l'inhibition qui en résultait chez les patients stimulo-dépendants. Ce mode de stimulation est associé avec un risque arythmogène par stimulation sur l'onde T.

Modes SSI/SSIR

Le mode SSI est simple chambre, VVI si la sonde est implantée dans le ventricule et AAI si elle est dans l'oreillette. Une stimulation survient à la fin d'un intervalle d'échappement programmable pour ces 2 modes de stimulation. Si un évènement spontané est détecté, la stimulation est inhibée et l'intervalle d'échappement est recyclé. En l'absence d'événement spontané, le stimulateur stimule à la fin de l'intervalle de stimulation programmé.

Mode VVI/VVIR

Il s'agit d'une stimulation ventriculaire, avec détection ventriculaire, inhibition par la détection d'un signal ventriculaire hors périodes réfractaires (fig. 11.98).

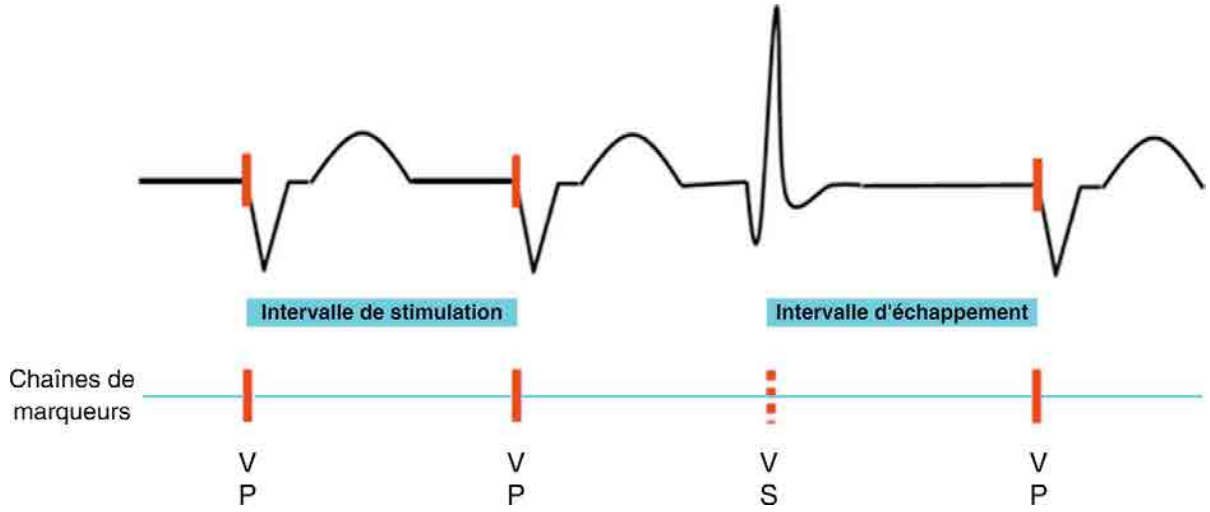


FIG. 11.98 Aspect ECG typique en mode VVI avec stimulation et capture ventriculaire (QRS large) et inhibition de la stimulation par la survenue d'un complexe QRS spontané.
Paramètres de stimulation : fréquence = 60/min (1 000 ms), période réfractaire ventriculaire = 300 ms.

Le mode VVI fournit une stimulation simple chambre à la fréquence de stimulation programmée, à moins d'une inhibition par un événement détecté. La détection ne s'applique qu'au ventricule. Un intervalle d'échappement débute après toute détection ventriculaire.

Après détection comme après stimulation, la première partie du cycle RR correspond à la période réfractaire programmée pendant laquelle aucun signal ne peut ni être détecté, ni recycler l'intervalle d'échappement. Cette période réfractaire est nécessaire pour éviter la double détection d'un même complexe QRS spontané ou stimulé, ou la surdétection d'une onde T. À l'inverse, tout signal détecté après cette période réfractaire inhibe la stimulation et recycle l'intervalle d'échappement.

Le mode VVIR fournit une stimulation simple chambre ventriculaire à la fréquence asservie qui est une fréquence de base variable avec l'effort mesuré par un capteur.

Le mode VVI/VVIR est particulièrement indiqué chez les patients en fibrillation atriale permanente chez qui la détection et la stimulation atriale sont inutiles. Ce mode peut être également programmé chez des patients présentant des épisodes de bradycardie paroxystique. La fréquence minimale est programmée inférieure à la fréquence spontanée du patient et le stimulateur ne se déclenche que lors de la survenue d'une pause.

Mode AAI/AAIR

Il s'agit d'une stimulation atriale, avec détection atriale, inhibition par la détection d'un signal atrial hors période réfractaire (fig. 11.99).

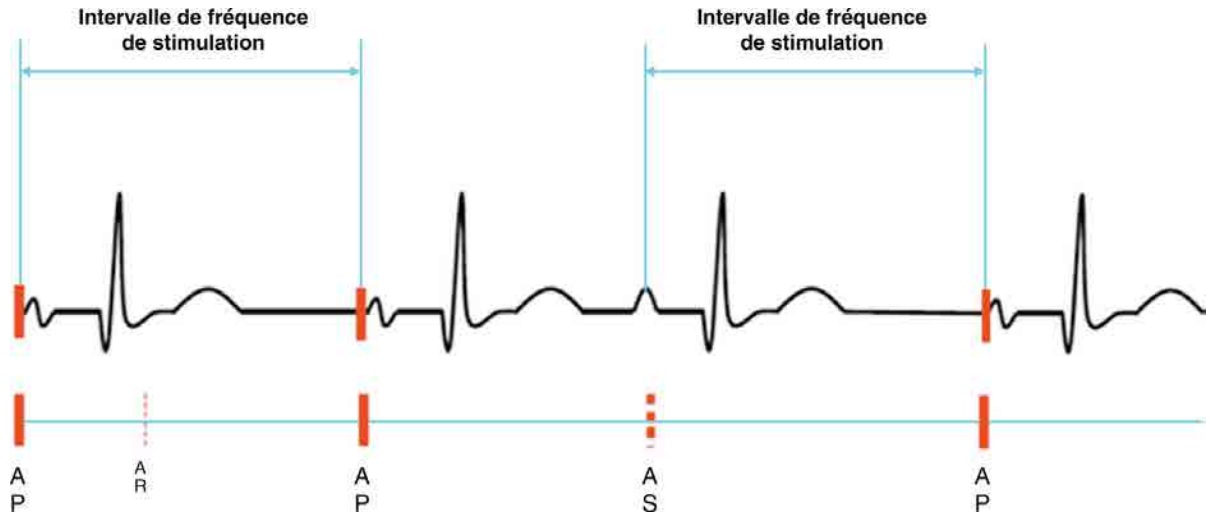


FIG. 11.99 Aspect ECG typique en mode AAI avec stimulation et capture atriale avec inhibition de la stimulation lors de la détection d'une activité atriale spontanée.

Ce mode fournit une stimulation atriale simple chambre à la fréquence de stimulation programmée à moins d'une inhibition par un événement atrial détecté. La détection ne s'applique qu'à l'oreillette. La programmation et le fonctionnement sont sensiblement les mêmes que pour le mode VVI.

Il faut toutefois programmer une sensibilité plus élevée (valeur programmée plus basse), l'amplitude des auriculogrammes étant souvent plus faible que celle des complexes ventriculaires. De même, la période réfractaire doit être plus longue pour éviter toute surdétection de l'onde R (risque de baisse de la fréquence de stimulation car chaque onde R détectée recycle l'intervalle d'échappement).

Le mode AAIR fournit une stimulation simple chambre atriale à fréquence asservie. L'indication préférentielle d'un stimulateur AAI/AAIR est la présence d'une dysfonction sinusale pure sans trouble de conduction atrioventriculaire. Au moment de l'implantation, il est donc important de vérifier la qualité de cette conduction. L'existence d'une conduction atrioventriculaire 1/1 au-delà d'une fréquence de stimulation atriale supérieure ou égale à 120-130 bpm, associée à un intervalle PR et des QRS normaux, est un bon reflet d'une conduction préservée, avec un risque de bloc atrioventriculaire limité.

Modes SST (VVT ou AAT)

Il s'agit d'une stimulation ventriculaire ou atriale, avec détection ventriculaire ou atriale, déclenchement de la stimulation sur onde R ou onde P détectée hors période réfractaire.

En modes AAT et VVT (fig. 11.100), la stimulation se produit à la fréquence de base programmée, mais tout événement détecté en dehors des périodes réfractaires déclenche une stimulation immédiate. Cette stimulation est non dangereuse car elle survient systématiquement dans la période réfractaire absolue naturelle du myocarde ventriculaire ou atrial.

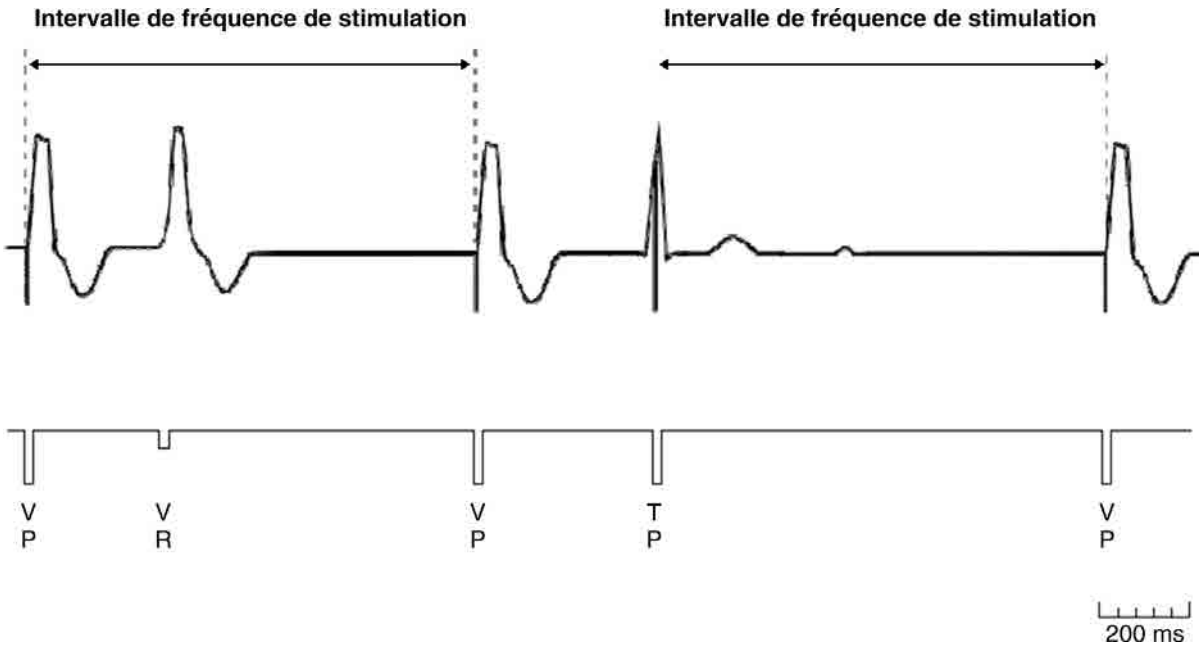


FIG. 11.100 Aspect ECG typique en mode VVT.
Stimulation et capture ventriculaire à intervalle fixe en l'absence d'activité spontanée. La survenue d'un complexe ventriculaire spontané en dehors des périodes réfractaires entraîne le déclenchement d'une stimulation à l'intérieur du QRS. L'aspect du QRS est soit identique au QRS spontané (pseudo-fusion), soit intermédiaire entre le QRS spontané et le QRS stimulé (fusion). Paramètres : fréquence = 60/min (1 000 ms), période réfractaire ventriculaire = 300 ms.

Les 3 paramètres importants à programmer sont la fréquence de base, la fréquence maximale et la période réfractaire. Les deux derniers permettent d'éviter l'emballement du stimulateur à la suite de la détection de signaux rapides.

Ce mode de stimulation est actuellement très peu utilisé car associé à une augmentation inutile de la consommation énergétique et une accélération de l'usure de la batterie. On peut temporairement l'utiliser pour éviter une inhibition chez un patient dépendant présentant une surdétection. Il peut également permettre de vérifier la qualité de la détection au cours de tests temporaires.

Modes DDO et DDD/DDDR

Mode D00

Il s'agit d'une double stimulation asynchrone, sans détection.

Le mode D00 fournit une stimulation séquentielle AV à la fréquence minimale programmée sans inhibition par des événements intrinsèques. Les délais AV et VA sont fixes et ne sont pas recyclés puisque la détection n'est pas possible. En plus d'être directement programmable, le mode D00 est le mode double chambre appliqué lorsqu'un aimant est placé en regard du stimulateur.

Mode DDD/DDDR

Il s'agit d'une double stimulation (atriale et ventriculaire), avec double détection (atriale et ventriculaire), double réponse à la détection (inhibée et déclenchée).

Le mode DDD correspond au mode de programmation standard des stimulateurs double chambre ou de resynchronisation. Il permet d'assurer une synchronisation atrioventriculaire au repos comme à l'effort sur activité atriale détectée ou stimulée. Une activité atriale spontanée survenant en dehors des périodes réfractaires inhibe la stimulation atriale. Une activité spontanée ventriculaire survenant en dehors des périodes réfractaires inhibe la stimulation ventriculaire (fig. 11.101).

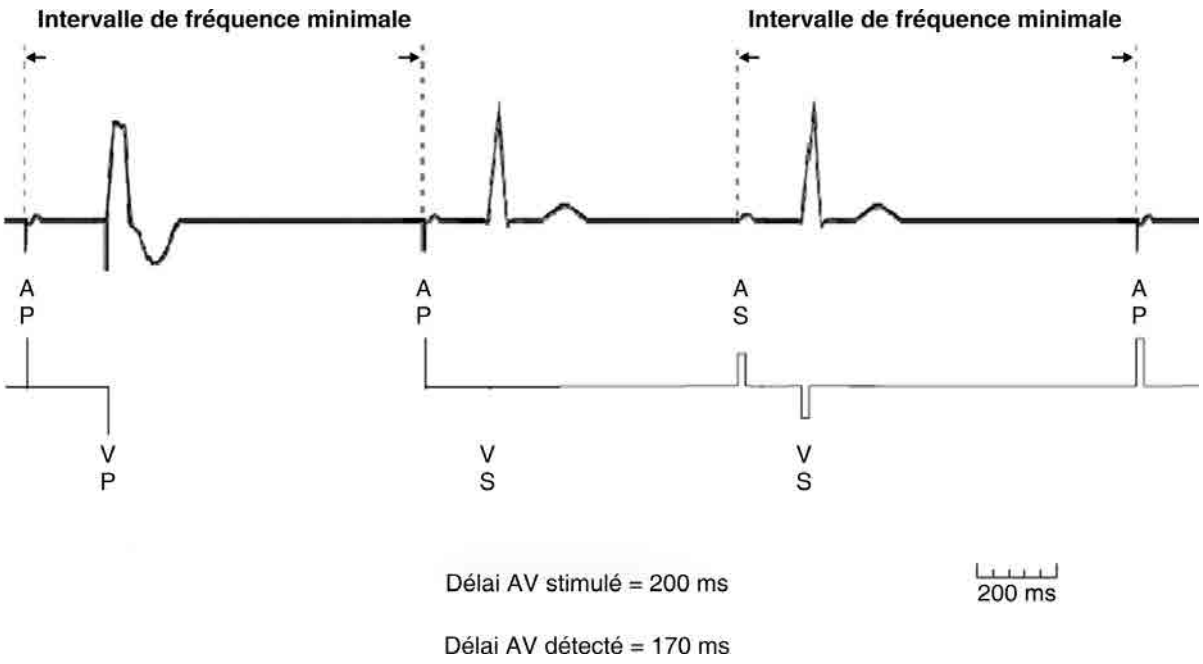


FIG. 11.101 Aspect ECG typique en mode DDD avec sur le tracé des activités atriales et ventriculaires spontanées et stimulées.
Une stimulation ventriculaire peut être synchronisée à la fois sur activité atriale spontanée et stimulée. De façon schématique, les deux cavités peuvent être stimulées en tenant toutefois compte de l'activité spontanée qui inhibe la stimulation dans la cavité concernée. Paramètres : fréquence = 60/min (1 000 ms).

Chaque événement atrial stimulé ou détecté en dehors des périodes réfractaires marque le début d'un délai AV et d'un intervalle de fréquence minimale. Les délais AV qui suivent les événements atriaux détectés et ceux stimulés sont programmables séparément ; il est possible de programmer le raccourcissement des délais AV lorsque les fréquences augmentent (délai AV adaptable) ou leur modification en fonction des temps de conduction spontanés (hystérésis du délai AV +).

Un événement ventriculaire stimulé peut suivre un événement atrial détecté jusqu'à la fréquence maximale synchrone programmée : c'est la limite de fréquence à partir de laquelle le stimulateur n'est plus autorisé à stimuler le ventricule en suivant la fréquence des oreillettes.

En mode DDDR, le stimulateur suit la plus rapide des fréquences, atriale intrinsèque ou indiquée par le capteur. La fréquence maximale synchrone et la fréquence maximale asservie sont programmables séparément. Le mode DDD est censé répondre aux caractéristiques présentées par l'ensemble des patients implantés.

Mode DDI/DDIR

Il s'agit d'une double stimulation et détection (atriale et ventriculaire), avec inhibition par les événements détectés atriaux et ventriculaires. La stimulation atriale s'effectue à la fréquence minimale programmée (fig. 11.102).

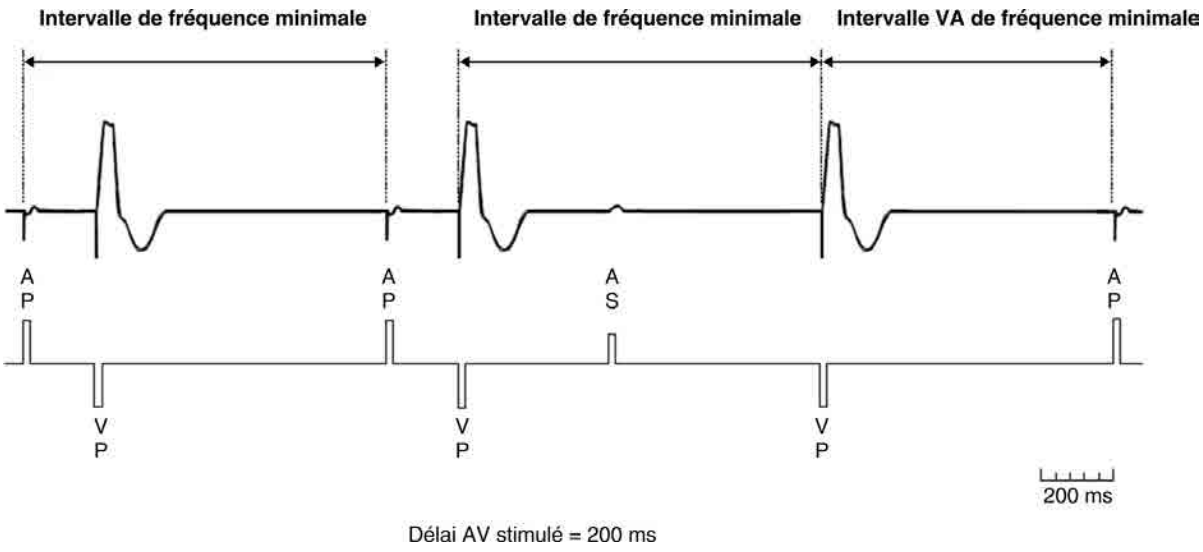


FIG. 11.102 Aspect ECG typique en mode DDI.
L'aspect caractéristique réside dans le fait qu'aucune stimulation ventriculaire n'est synchronisée à la suite d'une onde P spontanée. La synchronisation AV n'est assurée que quand l'oreillette est stimulée. Paramètres : fréquence = 60/min (1 000 ms).

Après stimulation atriale, la stimulation ventriculaire se produit à la fin du délai AV s'il n'y a pas d'événement ventriculaire détecté pendant ce délai. Un événement atrial détecté en dehors des périodes réfractaires inhibe la stimulation atriale et ne déclenche jamais de délai AV. Ainsi, après une détection atriale et en l'absence de conduction AV spontanée, la stimulation ventriculaire survient à la fréquence minimale, dissociée de la détection atriale, comme dans un stimulateur VVI.

En cas d'arythmie atriale, il ne peut jamais survenir d'emballement de la fréquence de stimulation ventriculaire puisqu'un événement atrial spontané ne déclenche jamais de DAV. Le mode DDI est proposé en cas d'arythmie atriale fréquente chez un patient avec syndrome brady/tachycardie. Ce mode de stimulation n'est pas adéquat pour les patients en bloc atrioventriculaire complet avec fréquence atriale spontanée élevée, les ondes P spontanées ne synchronisant pas de délai AV. Il peut être programmé chez les patients en bloc atrioventriculaire complet avec maladie de l'oreillette : la dysfonction sinusale en rythme sinusal entraîne une stimulation en mode DDD ; lors d'un épisode d'arythmie, l'activité atriale spontanée rapide n'est pas suivie d'une stimulation ventriculaire rapide. Ce mode est particulièrement utile quand l'algorithme de repli dysfonctionne.

Mode VDD

Il s'agit d'une stimulation ventriculaire exclusive, avec double détection (atriale et ventriculaire), stimulation ventriculaire déclenchée par la détection atriale, inhibition par les événements atriaux et ventriculaires (fig. 11.103).

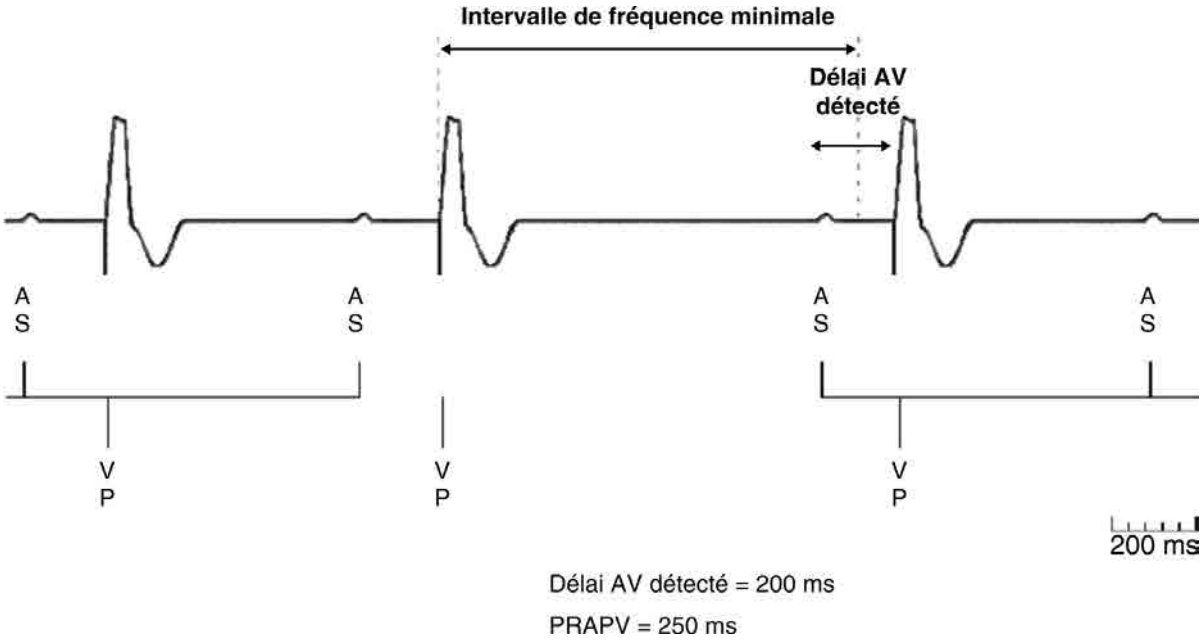


FIG. 11.103 Aspect ECG typique en mode VDD.
L'aspect caractéristique réside dans le fait qu'aucune stimulation atriale n'étant possible, si le rythme sinusal se ralentit, on observe une stimulation ventriculaire asynchrone de l'oreillette (pseudo-VVI). Paramètres : fréquence = 60/min (1 000 ms), fréquence maximale synchrone = 120/min (500 ms).

La détection s'effectue dans l'oreillette et dans le ventricule mais la stimulation ne s'effectue que dans le ventricule. Le mode VDD fournit une stimulation synchronisée sur l'oreillette détectée. S'il n'y a pas d'événement atrial, la stimulation est de type VVI à la fréquence de base. Le ventricule est stimulé de façon synchrone à l'oreillette jusqu'à la fréquence maximale synchrone.

Le mode VDD n'est donc pas approprié pour les patients présentant une dysfonction sinusale. Il est à l'inverse adapté aux patients avec bloc atrioventriculaire complet, fonction sinusale et fonction chronotrope normales. Chez les patients jeunes, il est possible d'implanter un système de stimulation spécifique VDD avec une seule sonde de stimulation/détection ventriculaire avec deux électrodes flottantes permettant la détection atriale, pour réserver le capital veineux.

Mode DDT

Il est identique au DDD avec, en plus, stimulation ventriculaire et atriale sur toute détection ventriculaire ou atriale hors périodes réfractaires. C'est un mode de test temporaire pour la détection.

Modes de stimulation favorisant une conduction ventriculaire spontanée

L'effet délétère d'une stimulation ventriculaire droite prolongée a été démontré par une abondante littérature, si bien que les pacemakers sont de plus en plus programmés pour éviter de stimuler « par excès » le ventricule. Cela permet en outre d'économiser les batteries et d'optimiser la durée de vie du stimulateur. Différents algorithmes sont actuellement proposés pour réduire le pourcentage de stimulation ventriculaire sans compromettre la sécurité du patient lors de la survenue d'un trouble de conduction atrioventriculaire. Le fonctionnement de tous ces algorithmes est très proche (il existe quand même quelques différences) : le stimulateur fonctionne en mode ADI(R) et commute en mode DDD(R) en cas d'altération de la conduction atrioventriculaire (délai AV supérieur à une valeur programmée et/ou ondes P bloquées, etc.). L'indication privilégiée de ce type de mode est donc l'existence d'une dysfonction sinusale avec conduction atrioventriculaire préservée ou altérée de façon paroxystique. Éviter la désynchronisation ventriculaire et économiser la pile sont, ainsi, deux intérêts majeurs de ces algorithmes.

Techniques d'implantation

La technique opératoire est simple. Sous anesthésie locale éventuellement associée à une légère anesthésie par somnolence, on pratique une incision de 3 à 5 cm dans le creux de l'épaule, soit du côté droit, soit du côté gauche. On confectionne une petite « poche » dans laquelle sera enfoui le boîtier, entre le téton et la clavicule. Puis dans la veine située juste derrière la clavicule, on introduit une à une les sondes, qui sont

positionnées jusqu'à l'intérieur du cœur et fixées sur la paroi interne grâce à une petite vis déployée à distance. Après avoir vérifié que chaque sonde fonctionne bien, on les connecte au boîtier qui s'enclenche immédiatement (réglage nominal d'usine). On réalise ensuite la suture. La durée de l'intervention pour une procédure classique est de l'ordre de 20 à 60 minutes.

En cas d'indication de resynchronisation, la sonde de stimulation ventriculaire gauche est positionnée par voie intracardiaque puis endoveineuse au travers du sinus coronaire, dans une veine épicardique (autant que possible située sur le bord latéral du VG). En cas d'échec d'implantation par le sinus coronaire, l'implantation peut se faire par voie chirurgicale épicardique.

Indications

L'apport des dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie, publiées en 2013, est surtout significatif dans les différents groupes de patients avec syncope, et dans le domaine de la resynchronisation [296].

Stimulation conventionnelle antibradycardique

Il n'y a pas de révolution pour ce qui concerne les indications conventionnelles mais une des nouveautés de ces recommandations tient à la différenciation entre les bradycardies permanentes, intermittentes ou suspectées (fig. 11.104). Cet élément clinique est ajouté à toutes les précédentes classifications et étiologies des bradycardies (par dysfonction sinusale ou bloc atrioventriculaire) pour simplifier et aider aux prises de décisions.

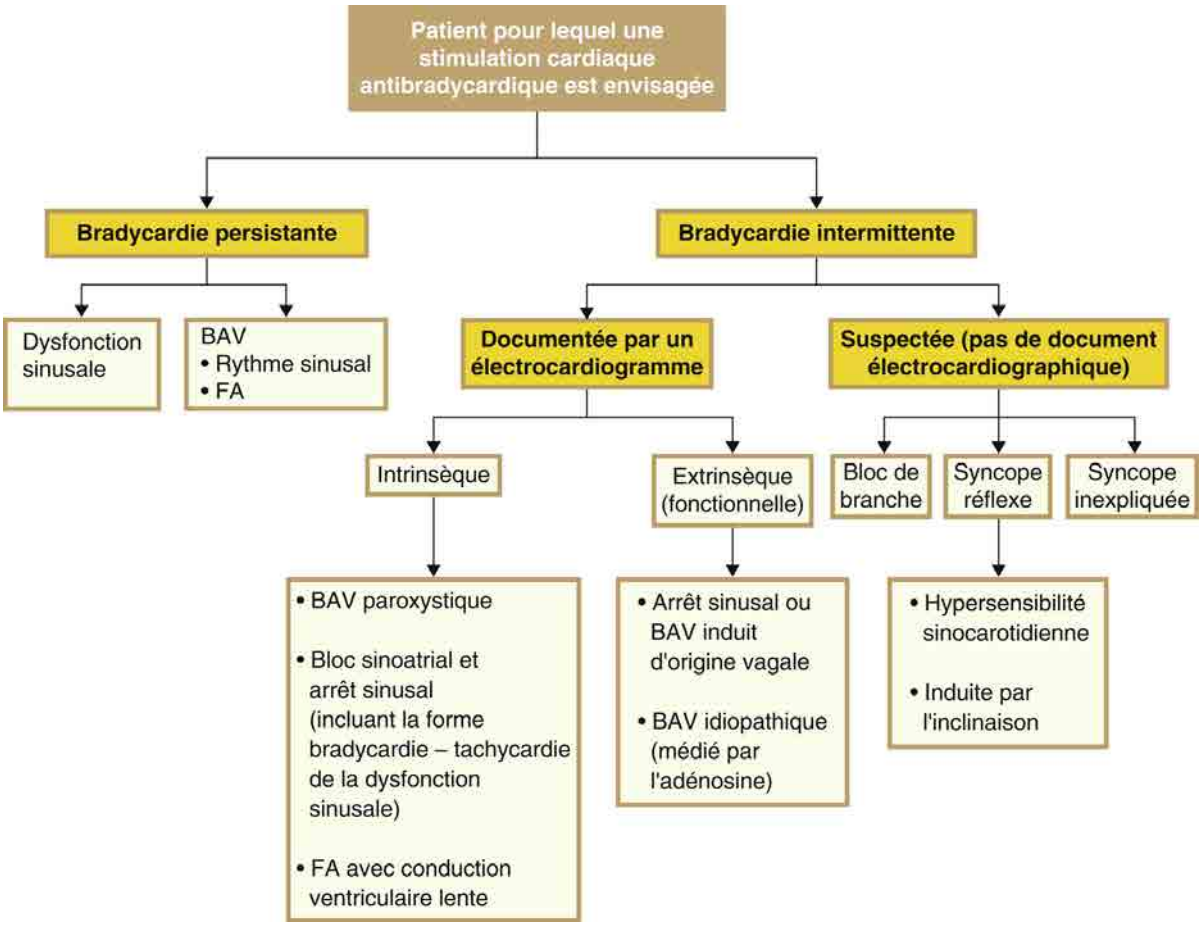


FIG. 11.104 Classification des bradyarythmies d'après les dernières recommandations ESC de 2013 [296[5]].

BAV : bloc atrioventriculaire ; FA : fibrillation atriale.

Pour les bradycardies persistantes ou intermittentes, on retiendra essentiellement les indications de classe I pour la dysfonction sinusale symptomatique et les blocs atrioventriculaires du 3e ou 2e degré à partir du Mobitz 2. Les pauses asymptomatiques de plus de 6 secondes par dysfonction sinusale ou par bloc AV sont aujourd'hui des indications retenues avec un niveau IIa.

Pour les bradycardies non documentées mais suspectées, l'indication de pacemaker est de classe I pour les blocs de branche alternants, qu'ils soient ou non symptomatiques. Par ailleurs, il est proposé de réaliser une exploration électrophysiologique en cas de syncope inexpliquée avec bloc de branche (qu'il soit gauche ou droit) et d'implanter un stimulateur cardiaque si cette exploration est anormale. Pour le détail de toutes les autres indications, le lecteur peut se référer aux recommandations de l'ESC [296].

Le choix des différents modes de stimulation a également fait l'objet d'une actualisation (fig. 11.105).

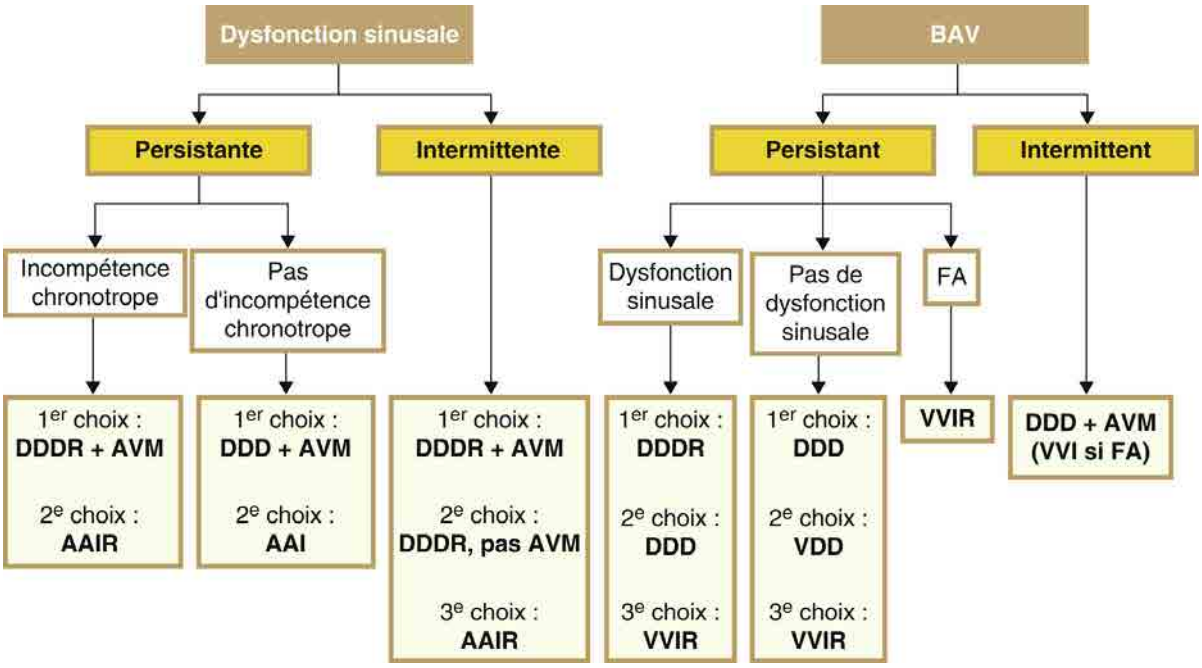


FIG. 11.105 Modes de stimulation cardiaque optimale dans la dysfonction sinusale et dans le BAV d'après les recommandations ESC 2013 [296[5]].
AVM : *AV delay Management* ; BAV : bloc atrioventriculaire ; FA : fibrillation atriale.

Stimulation biventriculaire pour resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque

Le niveau de recommandation le plus élevé pour ce traitement concerne les patients avec fraction d'éjection basse, bloc de branche gauche et durée de QRS supérieure à 150 ms, aujourd'hui étendu aux patients avec insuffisance cardiaque modérée NYHA II. Les niveaux de recommandations sont un peu plus bas pour les patients avec QRS à plus de 150 ms sans bloc de branche gauche (classe IIa) et pour les patients avec durée de QRS compris entre 120 et 150 ms (classe IIb). Le choix du type de prothèse (pacemaker ou défibrillateur) dépend du degré d'altération de la FEVG et des comorbidités.

Autres indications

Dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, l'indication est hémodynamique et a pour but l'inversion de la séquence d'activation ventriculaire induite par la stimulation ventriculaire droite apicale afin de lever l'obstacle à l'éjection du ventricule gauche. Cette indication est discutée (classe IIb) et quasiment supplantée par l'embolisation de la première septale de l'artère coronaire interventriculaire antérieure. L'indication de stimulation dans les syncopes vasovagales (classe IIb) reste exceptionnelle et réservée aux patients à partir de 40 ans, invalidés par de fréquentes récidives et/ou traumatismes, avec asystolie documentée.

Nouveauté en stimulation cardiaque : le pacemaker sans sonde

De 1958 à nos jours, les pacemakers ont été en constante évolution : plus performants, plus petits, avec une durée de vie de plus en plus prolongée mais toujours composés d'un boîtier relié au cœur au moyen de sondes de stimulation. Les orientations technologiques médicales actuelles vont dans le sens de la miniaturisation, et vers le « mini-invasif ». Les pacemakers n'échappant pas à cette règle, l'idée de créer de minipacemakers sans sonde ou *leadless* pacemaker, née il y a plus de 40 ans, s'est peu à peu imposée. Les premières implantations d'un système finalisé ont eu lieu en Europe et en particulier en France en 2013. Il s'agit des premières implantations humaines et donc d'un véritable tournant dans l'histoire de la stimulation cardiaque.

La procédure d'implantation est réalisée de façon mini-invasive *via* la ponction de la veine fémorale. Un introducteur contenant le pacemaker est introduit dans la veine fémorale et conduit sous scopie jusqu'à l'oreillette droite puis au ventricule droit pour y être vissé en position septale. Les avantages de cette approche qui peut être réalisée sous anesthésie locale sont multiples : procédure courte, absence de sondes de stimulation ou de nécessité de réaliser une poche chirurgicale. La batterie du pacemaker a une espérance de vie similaire à celle d'un VVI conventionnel.

Les appareils actuels sont de type VVIR. Le dispositif est suffisamment fin et compact pour se loger dans le ventricule sans interférer avec la contraction ventriculaire ou le fonctionnement des valves. L'une des extrémités est pourvue d'une vis ou de filaments qui permettent l'ancrage de l'appareil dans le muscle cardiaque. Par comparaison, un pacemaker conventionnel est 90 % plus gros.

Suivi des patients implantés

La stimulation cardiaque ne se résume pas à la mise en place d'une prothèse et au simple suivi de l'état de la batterie car elle est devenue une véritable « thérapie » électrique. L'optimisation du suivi après implantation passe par une parfaite connaissance de l'électronique embarquée qui permet une réponse de plus en plus physiologique grâce aux fonctions diagnostiques de plus en plus fiables et sophistiquées. La multiplication des paramètres a logiquement conduit à une gestion automatisée d'un certain nombre d'entre eux. Cependant, pour tous les patients, quelques paramètres nominaux doivent être reprogrammés. Et dans un certain nombre de cas, la programmation doit être optimisée de façon individuelle avec l'aide des fonctions diagnostiques, et au besoin de l'échocardiographie ou de l'épreuve d'effort et ce, parfois à chaque visite.

Conclusion

La stimulation cardiaque est une thérapeutique éprouvée et fiable. Depuis la première implantation en 1958, les pacemakers sont devenus de véritables mini-ordinateurs. Les boîtiers actuels intègrent des algorithmes destinés à préserver la synchronisation physiologique atrioventriculaire et à réduire au minimum le pourcentage de stimulation. Les indications et les procédures d'implantation sont parfaitement bien codifiées. Le processus du choix du modèle de stimulateur est en perpétuelle évolution du fait des innovations technologiques actuelles et à venir.

Prothèses électroniques cardiaques et chirurgie

Jean-Jacques Monsuez, Françoise Hidden-Lucet

Malgré le nombre croissant de porteurs de prothèses électroniques cardiaques (stimulateurs, stimulateurs pour resynchronisation, défibrillateurs implantables), la prise en charge périopératoire des malades qui en sont appareillés reste souvent suboptimale, en raison de la sophistication des matériels implantés mais aussi du fait du caractère souvent non programmé de la chirurgie, qui limite les possibilités de concertation préopératoire entre l'anesthésiste et le centre de rythmologie ou le cardiologue du malade. Le consensus d'experts de la *Heart Rhythm Society* a proposé un certain nombre de points de repère permettant de faire face à ces situations dans le plus grand nombre de cas [297].

Interférences électromagnétiques

Les interférences électromagnétiques induites par le bistouri électrique dépendent de la distance entre le champ induit (entre plaque et bistouri) et la zone de détection de la prothèse (large en cas de stimulateur unipolaire, étroite en cas de stimulateur bipolaire, situation la plus fréquente actuellement). Une chirurgie

pelvienne avec plaque sous-fessière ne pose pas de problèmes d'interférences électromagnétiques avec une sonde de stimulation à détection bipolaire. Inversement, une chirurgie œsophagienne ou de l'épaule à proximité d'un stimulateur unipolaire en pose. L'interférence électromagnétique peut entraîner (on admet que la distance de sécurité est d'environ 15 cm) une inhibition de stimulation par détection inappropriée pour les stimulateurs et une défibrillation par fausse reconnaissance d'arythmie pour les défibrillateurs automatiques implantables.

Aimant ou reprogrammation ?

La mise en place d'un aimant en regard du stimulateur commute la plupart des modèles en mode asynchrone (VOO/DOO/AOO selon le type), avec réversibilité dès le retrait de l'aimant. Le passage en asynchrone peut avoir un retentissement hémodynamique, voire entraîner une arythmie (rarement heureusement). Il doit donc être discuté en préopératoire et approprié. La surveillance scopique est recommandée durant le temps d'apposition de l'aimant.

Sur les défibrillateurs implantés, l'aimant supprime la fonction de détection/défibrillation et évite les chocs inappropriés liés aux interférences électromagnétiques. Cette action est elle aussi immédiatement réversible au retrait, permettant (à l'inverse d'une reprogrammation préopératoire) une défibrillation en cas de vraie arythmie ventriculaire au bloc. En revanche, l'aimant ne commute pas la fonction de stimulation du pacemaker/défibrillateur automatique implantable en mode asynchrone. Il est donc particulièrement important d'utiliser des séquences de bistouri électrique très brèves et de s'assurer d'un contrôle hémodynamique d'activité cardiaque (pléthysmographie, cathéter artériel, ou mieux, doppler œsophagien). Quelques spécificités de pacemaker/défibrillateur automatique implantable compliquent ce schéma, certaines prothèses pouvant être programmées de sorte à ignorer les champs magnétiques, d'autres émettant un signal sonore à chaque *spike* lorsqu'elles sont placées sous aimant (authentifiant à la fois l'inactivation de la fonction défibrillateur automatique implantable et le maintien de la stimulation à chaque *spike*).

Un algorithme des adaptations préopératoires a été proposé pour les situations dans lesquelles le contact indispensable entre l'anesthésiste et le centre de rythmologie ou le cardiologue n'a pas pu avoir lieu [297, 298].

Dans tous les cas

- Contact avec le centre de rythmologie et/ou le cardiologue
- Disponibilité d'un aimant au bloc opératoire
- Surveillance scopique du patient de bonne qualité

Stimulateur

Patient dépendant du pacemaker (ECG préopératoire stimulé), interférences électromagnétiques probables, distance < 15 cm : reprogrammation pré et postopératoire ou aimant.

Défibrillateur

- Pour fonction défibrillateur automatique implantable : reprogrammation pré et postopératoire ou aimant en cas d'interférences électromagnétiques probables/possibles.
- Pour fonction stimulation :
  - en cas de patient dépendant du pacemaker et de distance < 15 cm : reprogrammation pré et postopératoire requise ;
  - en cas de non-dépendance et de distance > 15 cm : voir avec le centre de stimulation si la reprogrammation pré et postopératoire est nécessaire ou non.

Références

[1] Lakatta E.G., Maltsev V.A., Vinogradova T.M. A coupled SYSTEM of intracellular Ca2 + clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. Circ Res. 2010;106:659–673.

[2] Gadsby D., Cranefield P. Electrogenic sodium extrusion in cardiac Purkinje fibers. J Gen Physiology. 1979;73:819–837.

[3] Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia. Cardiac Electrophysiol Clin. 2011;3:23–45.

[4] Burashnikov A., Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. Circulation. 2003;107:2355–2360.

[5] Mines G. On dynamic equilibrium in the heart. J Physiology. 1913;46:349–383.

[6] Allessie M., Bonke F., Schopman F. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept : a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res. 1977;41:9–18.

[7] Pandit S.V., Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. Circ Res. 2013;112:849–862.

[8] Lukas A., Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. Cardiovasc Res. 1996;32:593–603.

[9] Rozanski G., Jalifé J., Moe G. Reflected reentry in nonhomogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias. Circulation. 1984;69:163–173.

[10] Grolleau R., Pasquié J., Macia J., Leclercq F. Parasystole. Arch Mal Coeur Vaiss. 2002;95:41–46.

[11] Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L., et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation. 2009;120:1761–1767.

[12] Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies : this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2011;13:1077–1109.

[13] Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol. 1992;20:1391–1396.

[14] Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D., et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature. 1998;392:293–296.

[15] Probst V., Wilde A.A., Barc J., et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:552–557.

[16] Andorin A., Behr E.R., Denjoy I., et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2016;13:1274–1282.

[17] Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing : implications for genetic testing. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1410–1418.

[18] Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B., et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. Hum Mol Genet. 2015;24:2757–2763.

[19] Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y., et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. Nat Genet. 2013;45:1044–1049.

[20] Haissaguerre M., Derval N., Sacher F., et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008;358:2016–2023.
[21] Gourraud J.B., Le Scouarnec S., Sacher F., et al. Identification of large families in early repolarization syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;61:164–172.
[22] Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2010;7:1872–1882.
[23] Haissaguerre M., Chatel S., Sacher F., et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;20:93–98.
[24] Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., Grau F., Ngoc D.D., Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. Circulation. 1995;91:1512–1519.
[25] Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K., et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2001;103:485–490.
[26] Schott J.J., Alshinawi C., Kyndt F., et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. Nat Genet. 1999;23:20–21.
[27] Liu H., El Zein L., Kruse M., et al. Gain-of-function mutations in TRPM4 cause autosomal dominant isolated cardiac conduction disease. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3:374–385.
[28] Makita N., Seki A., Sumitomo N., et al. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:163–172.
[29] Hofman N., Tan H.L., Alders M., et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes : report of 15 years' experience. Circulation. 2013;128:1513–1521.
[30] Baruteau A.E., Tester D.J., Kapplinger J.D., Ackerman M.J., Behr E.R. Sudden infant death syndrome and inherited cardiac conditions. Nat Rev Cardiol. 2017;14:715–726.
[31] Babuty D., Pierre B., Clémenty N., Lallemand B., Marie O., Fauchier O. Implantable loop recorder in clinical practice. In: Min M., ed. Cardiac Pacemakers. Biological Aspects – Clinical application and possible complications. London: Intech; 2011:113–132.
[32] Galli A., Ambrosini F., Lombardi F. Holter Monitoring and Loop Recorders : From Research to Clinical Practice. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2016;5:136–143.
[33] Shen W.K., et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guidelines for the Evaluation and Management of Patients With Syncope : Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2017;70:620–663.
[34] Brignole M., Moya A., de de Lange F., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;10:1–69.
[35] Giraud G., Puech P., Latour H., Hertault J. Variations of potential connected with the activity of the atrioventricular conduction system in man (endocavitary electrocardiographic recording). Arch Mal Coeur Vaiss. 1960;53:757–776.
[36] Giraud G., Puech P., Latour H. The physiological electrical activity of Tawara's node and of His' bundle in man : Endocavitary electrocardiographic registration. Bull Acad Natl Med. 1960;144:363–366.
[37] Saoudi N., Atallah G., Kirkorian G., Touboul P. Catheter ablation of the atrial myocardium in human type I atrial flutter. Circulation. 1990;81:762–771.
[38] Earley M.J., Showkathali R., Alzetani M., et al. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by nonfluoroscopic catheter location : a prospective randomized trial. Eur Heart J. 2006;27:1223–1229.

[39] Saoudi N., Latcu D.G. Que reste-il des explorations électrophysiologiques en 2011. Arch Cardiovascular Dis Suppl. 2010;3:167–172.
[40] Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34:2281–2329.
[41] Brignole M., Moya A.J., de Lange F., Deharo J.C., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1883–1948.
[42] Schaeffer B., Hoffmann B.A., Meyer C., et al. Characterization, mapping, and ablation of complex atrial tachycardia : initial experience with a novel method of ultra high-density 3D mapping. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27:1139–1150.
[43] Nakagawa H., Ikeda A., Sharma T., Lazzara R., Jackman W.M. Rapid high resolution electroanatomical mapping : Evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:417–424.
[44] Da Costa A., Guichard J.B., Roméyer-Bouchard C., Gerbay A., Isaaz K. Robotic magnetic navigation for ablation of human arrhythmias. Med Devices (Auckl). 2016;9:331–339.
[45] Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up : the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. Circulation. 2010;122:325–332.
[46] Guedon-Moreau L., Lacroix D., Sadoul N., et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators : safety and efficacy report of the ECOST trial. Eur Heart J. 2013;34:605–614.
[47] Mabo P., Victor F., Bazin P., Ahres S., Babuty D., Da C.A., et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). Eur Heart J. 2012;33:1105–1111.
[48] Landolina M., Perego G.B., Lunati M., et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators : the Evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. Circulation. 2012;19(125):2985–2992.
[49] Guedon-Moreau L., Kouakam C., Klug D., et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD : a substudy of the ECOST trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25:763–770.
[50] Saxon L.A., Hayes D.L., Gilliam F.R., et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up : the ALTITUDE survival study. Circulation. 2010;122:2359–2367.
[51] Piccini J.P., Mittal S., Snell J., Prillinger J.B., Dalal N., Varma N. Impact of remote monitoring on clinical events and associated health care utilization : A nationwide assessment. Heart Rhythm. 2016;13:2279–2286.
[52] Varma N., Piccini J.P., Snell J., Fischer A., Dalal N., Mittal S. The relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2601–2610.
[53] Hindricks G., Taborsky M., Glikson M., et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME) : a randomised controlled trial. Lancet. 2014;384:583–590.
[54] Martin D.T., Bersohn M.M., Waldo A.L., et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. Eur Heart J. 2015;36:1660–1668.

[55] Slotwiner D., Varma N., Akar J.G., et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm. 2015;12:e69–100.
[56] Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1883–1948.
[57] Anderson R.H., Yanni J., Boyett M.R., Chandler N.J., Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. Clin Anat. 2009;22:99–113.
[58] James T.N. The coronary circulation and conduction system in acute myocardial infarction. Prog Cardiovasc Dis. 1968;10:410–449.
[59] Short D.S. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. Br Heart J. 1954;16:208–214.
[60] Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy : the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34:2281–2329.
[61] Bayés de Luna A., Cladellas M., Oter R., Torner P., Guindo J., Martí V., et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. Eur Heart J. 1988;9:1112–1118.
[62] Enriquez A., Conde D., Redfearn D.P., Baranchuk A. Progressive interatrial block and supraventricular arrhythmias. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015;20:394–396.
[63] Gaede L., Kim W.K., Liebetrau C., et al. Pacemaker implantation after TAVI : predictors of AV block persistence. Clin Res Cardiol. 2018;107:60–69.
[64] Lerecouvreux M., Perrier E., Leduc P.A., et al. Right bundle branch block : electrocardiographic and prognostic features. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;98:1232–1238.
[65] Strauss D.G., Selvester R.H., Wagner G.S. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2011;107:927–934.
[66] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18:1609–1678.
[67] January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130:e199–e267.
[68] Lip G.Y.H., Collet J.P., Caterina R., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease : a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). EP Europace. 2017;19:1757–1758.
[69] Charlemagne A., Blacher J., Cohen A., et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France : extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:115–124.
[70] Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. Stroke. 1991;22:983–988.
[71] Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality : the Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107:2920–2925.

[72] Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death : the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98:946–952.
[73] Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation : 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 2002;113:359–364.
[74] Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354: i4482.
[75] Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation : a systematic review. Am J Med. 2006;119:448 e1–19.
[76] Steinberg B.A., Kim S., Fonarow G.C., et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation : Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. 2014;167:735 42 e2.
[77] Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D., et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med. 1987;317:669–674.
[78] Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community : Characteristics and prognostic implications. Heart Rhythm. 2016;13:1418–1424.
[79] Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe : the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry. Europace. 2016;18:648–657.
[80] Brignole M., Gianfranchi L., Menozzi C., et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1123–1129.
[81] Mitchell A.R., Spurrell P.A., Ahmet H., Kempson S., Higson M., Sulke N. Echocardiographic changes and predictors of arrhythmia recurrence after long-term use of the atrial defibrillator. Int J Cardiol. 2003;89:25–31.
[82] Winkle R.A., Mead R.H., Engel G., Patrawala R.A. Relation of early termination of persistent atrial fibrillation by cardioversion or drugs to ablation outcomes. Am J Cardiol. 2011;108:374–379.
[83] Mulukutla S., Althouse A.D., Jain S.K., Saba S. Increased left atrial size is associated with higher atrial fibrillation recurrence in patients treated with antiarrhythmic medications. Clin Cardiol. 2018;41:825–829.
[84] Clarnette J.A., Brooks A.G., Mahajan R., et al. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation : a systematic review and meta-analysis. Europace. 2018;20:f366–f376.
[85] Steinberg B.A., Zhao Y., He X., et al. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery : insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. Clin Cardiol. 2014;37:7–13.
[86] Lowres N., Mulcahy G., Jin K., Gallagher R., Neubeck L., Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery : a systematic review and meta-analysis. Interac Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26:504–511.
[87] Dilaveris P.E., Kennedy H.L. Silent atrial fibrillation : epidemiology, diagnosis, and clinical impact. Clin Cardiol. 2017;40:413–418.
[88] Glotzer T.V., Ziegler P.D. Cryptogenic stroke : Is silent atrial fibrillation the culprit ?. Heart Rhythm. 2015;12:234–241.
[89] Gallagher C., Elliott A.D., Wong C.X., et al. Integrated care in atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis. Heart. 2017;103:1947–1953.

[90] Schmidt C., Oner A., Mann M., et al. A novel integrated care concept (NICC) versus standard care in the treatment of chronic cardiovascular diseases : protocol for the randomized controlled trial CardioCare MV. Trials. 2018;19:120.
[91] Carter L., Gardner M., Magee K., et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016;5: e002950.
[92] Hendriks J.M., Crijns H.J., Vrijhoef H.J. Integrated chronic care management for patients with atrial fibrillation – a rationale for redesigning atrial fibrillation care. J Atr Fibrillation. 2015;7:1177.
[93] Purmah Y., Proietti M., Laroche C., et al. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. Europace. 2018;20:243–252.
[94] Noheria A., Shrader P., Piccini J.P., et al. Rhythm control versus rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation : results from the ORBIT-AF Registry. JACC. 2016;2:221–229.
[95] Waldo A.L. Rate control versus rhythm control in atrial fibrillation : lessons learned from clinical trials of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis. 2015;58:168–176.
[96] Groenveld H.F., Crijns H.J., Tijssen J.G., et al. Rate control in atrial fibrillation, insight into the RACE II study. Neth Heart J. 2013;21:199–204.
[97] Saksena S., Slee A., Waldo A.L., et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1975–1985.
[98] Freudenberger R.S., Wilson A.C., Kostis J.B. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). Am J Cardiol. 2007;100:247–252.
[99] Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L., et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation ? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace. 2006;8:935–942.
[100] Bloom H.L. Concise review of atrial fibrillation : treatment update considerations in light of AFFIRM and RACE. Clin Cardiol. 2004;27:495–500.
[101] Lampert R. Long term management of atrial fibrillation : maintenance of sinus rhythm vs. rate control and anticoagulation. Am J Geriatric Cardiol. 1998;7:33–41.
[102] Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D., et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med. 2018;378:417–427.
[103] Kirchhof P., Monnig G., Wasmer K., et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). Eur Heart J. 2005;26:1292–1297.
[104] Maffe S., Paffoni P., Perucca A., et al. Effects of pretreatment with amiodarone infusion in patients with persistent atrial fibrillation submitted to external electrical cardioversion : a single center experience. G Ital Cardiol (Rome). 2008;9:504–508.
[105] Van Noord T., Tieleman R.G., Bosker H.A., et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. Europace. 2004;6:343–350.
[106] Bertaglia E., Zoppo F., Pellizzari N., et al. Variables correlated with early relapses after external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Ital Heart J. 2003;4:532–536.
[107] Villani G.Q., Piepoli M.F., Terracciano C., Capucci A. Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation : a single-blind, randomized, controlled study. Am Heart J. 2000;140:e12.
[108] Gorenek B., Cavusoglu Y., Goktekin O., et al. Amiodarone versus Sotalol and Propafenone for prevention of immediate recurrence of atrial fibrillation after internal cardioversion : importance of P wave analysis. Internat J Cardiol. 2006;106:268–269.

[109] Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., Castro A., Chieffi M., Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation : a placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 1996;28:700–706.
[110] Siaplaouras S., Jung J., Buob A., Heisel A. Incidence and management of early recurrent atrial fibrillation (ERAF) after transthoracic electrical cardioversion. Europace. 2004;6:15–20.
[111] Andrade J.G., MacGillivray J., Macle L., et al. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2018;15:9–16.
[112] Alboni P., Botto G.L., Baldi N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. N Eng J Med. 2004;351:2384–2391.
[113] Hansen M.L., Jepsen R.M., Olesen J.B., et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. Europace. 2015;17:18–23.
[114] Airaksinen K.J., Nammas W., Nuotio I. Cardioversion in Acute Atrial Fibrillation Without Anticoagulation. J Atr Fibrillation. 2013;6:970.
[115] Strandberg M., Raatikainen M.J., Niemela M., Luotolahti M., Hartiala J., Airaksinen K.E. Clinical practicality and predictive value of transoesophageal echocardiography in early cardioversion of atrial fibrillation. Europace. 2006;8:408–412.
[116] Lombardo R.M., Reina C., Abrignani M.G., Braschi A., De Castro S. Embolic stroke, sinus rhythm and left atrial mechanical function. Eur J Echocardiography. 2006;7:401–404.
[117] Femia G., Fetahovic T., Shetty P., Lee A. Novel Oral Anticoagulants in Direct Current Cardioversion for Atrial Fibrillation. Heart Lung Circ. 2018;27:798–803.
[118] Kheiri B., Haykal T., Abdalla A., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardioversion of atrial fibrillation : a network meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2018;46:134–138.
[119] Ezekowitz M.D., Pollack Jr. C.V., Halperin J.L., et al. Apixaban compared to heparin/ vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion : the EMANATE trial. Eur Heart J. 2018;39:2959–2971.
[120] Di Fusco S.A., Colivicchi F., Aspromonte N., Tubaro M., Aiello A., Santini M. Direct oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion : insight from randomized clinical trials. Monaldi Arch Chest Dis. 2017;87:805.
[121] Shibata N., Morishima I., Okumura K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin for cardioversion of atrial fibrillation in clinical practice : A single-center experience. J Arrhyth. 2017;33:7–11.
[122] Vroomen M., Pison L. Hybrid ablation for atrial fibrillation : a systematic review. J Interv Card Electrophysiol. 2016;47:265–274.
[123] Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2010;362:1363–1373.
[124] Mittal S., Musat D.L., Hoskins M.H., et al. Clinical Outcomes After Ablation of the AV Junction in Patients With Atrial Fibrillation : Impact of Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Heart Assoc. 2017;6: e007270.
[125] Vlachos K., Letsas K.P., Korantzopoulos P., Liu T., Efremidis M., Sideris A. A review on atrioventricular junction ablation and pacing for heart rate control of atrial fibrillation. J Geriatr Cardiol. 2015;12:547–554.
[126] Brignole M., Pokushalov E., Pentimalli F., et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J. 2018;39:3999–4008.
[127] Subzposh F.A., Vijayaraman P. Long-term results of His bundle pacing. Card Electrophysiol Clin. 2018;10:537–542.

[128] Coppens M., Eikelboom J.W., Hart R.G., et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. Eur Heart J. 2013;34:170–176.
[129] Pieri A., Lopes T.O., Gabbai A.A. Stratification with CHA2DS2-VASc score is better than CHADS2 score in reducing ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation. Intern J Stroke. 2011;6:466.
[130] Nakagawa K., Hirai T., Takashima S., et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2011;107:912–916.
[131] Fagan S.M., Chan K.L. Transesophageal echocardiography risk factors for stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Echocardiography. 2000;17:365–372.
[132] Bakalli A., Kamberi L., Pllana E., Zahiti B., Dragusha G., Brovina A. The influence of left ventricular diameter on left atrial appendage size and thrombus formation in patients with dilated cardiomyopathy. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38:90–94.
[133] Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883–891.
[134] Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981–992.
[135] Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151.
[136] Link M.S., Giugliano R.P., Ruff C.T., et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation : results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10: e004267.
[137] Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management : integrated care and stratified therapy. Lancet. 2017;390:1873–1887.
[138] Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort : a long-term follow-up study (LEGACY). J Am Coll Cardiolo. 2015;65:2159–2169.
[139] Lewis T., Feil H.S., Strupd W.D. Observations upon a curious and not uncommon form of extreme acceleration of the auricles. Heart. 1912;4:171.
[140] Ouali S., Anselme F., Savouré A., Cribier A. Focal left atrial tachycardia mimicking atypical flutter. PACE. 2003;26:1–3.
[141] Anderson R.H., Becker A.E. Cardiac anatomy : an integrated text and color atlas. London: Gower Medical Publishing; 1980.
[142] Waki K., Saito T., Becker A.E. Right atrial flutter isthmus revisited : normal anatomy favors nonuniform anisotropic conduction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000;11:90–94.
[143] Prinzmetal M., Corday E., Brill I.C., Oblath R.W., Kruger H.E. The auricular arrythmias. Ch. C. Thomas, Springfield, III; 1952.
[144] Rytand D.A. The circus movement (entrapped circuit wave) hypothesis and atrial flutter. Ann Int Med. 1966;65:125–159.
[145] Saoudi N., Cosio F., Waldo A., et al. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases : a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:852–866.
[146] Puech P., Latour H., Grolleau R. Le flutter et ses limites. Arch Mal Cœur. 1970;1:116–144.
[147] Cosio F.G., Lopez-Gil M., Goicolea A., Arribas F., Barrosso J.L. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common flutters. Am J Cardiol. 1993;71:705–709.

[148] Jais P., Shah D.C., Haissaguerre M., et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation. 2000;101:2928–2934.
[149] Casado Arroyo R., Laţcu D.G., Maeda S., et al. Coronary Sinus Activation and ECG Characteristics of Roof-Dependent Left Atrial Flutter After Pulmonary Vein Isolation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11: e005948.
[150] Marrouche N.F., Natale A., Wazni O.M., et al. Left septal atrial flutter : electrophysiology, anatomy, and results of ablation. Circulation. 2004;109:2440–2447.
[151] Yang Y., Cheng J., Bochoeyer A., et al. Atypical right atrial flutter patterns. Circulation. 2001;103:3092–3098.
[152] Bochoeyer A., Yang Y., Cheng J., et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter. Circulation. 2003;108:60–66.
[153] Wasmer K., Mönnig G., Bittner A., et al. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2012;9:1660–1666.
[154] Takigawa M., Derval N., Frontera A., et al. Revisiting anatomic macro reentrant tachycardia after atrial fibrillation ablation using ultrahigh-resolution mapping : Implications for ablation. Heart Rhythm. 2018;15:326–333.
[155] Babaev A., Suma V., Tita C., Steinberg J.S. Recurrence rate of atrial flutter after initial presentation in patients on drug treatment. Am J Cardiol. 2003;92:1122–1124.
[156] Seidl K., Hauer B., Schwick N.G., Zellner D., Zahn R., Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. Am J Cardiol. 1998;82:580–583.
[157] Suttorp M.J., Herre Kingma J., Jessurun E.R., Lie-A-Huen L., Van Hemel N.M. The value of class 1C antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol. 1990;16:1772–1777.
[158] Vos M.A., Golitsyn S.R., Stangl K., et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. Heart. 1998;79:568–575.
[159] Camm A.J., Toft E., Torp-Pedersen C., Vijayaraman P., Juul-Moller S., Ip J., et al. Scene 2 Investigators. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Europace. 2012;14:804–809.
[160] Waldo A.L., MacLean W.A.H., Karp R.B., Kouchoukos N.T., James T.N. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing, studies in man following open heart surgery. Circulation. 1977;56:737–745.
[161] Laţcu G.D., Bun S., Viera F., Delassi T., El Jamili M., Al Amoura A., et al. Selection of critical isthmus in scar-related atrial tachycardia using a new automated. ultrahigh resolution mapping system. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10: e004510.
[162] Shah D., Haissaguerre M., Takahashi A., Jais P., Hocini M., Clementy J. Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. Circulation. 2000;102:1517–1522.
[163] Saoudi N., Ricard P., Rinaldi J.P., Yaïci K., Darmon J.P., Anselme F. Methods to determine bi-directional block of the cavo-tricuspid isthmus in radiofrequency ablation of typical atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:801–803.
[164] Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia : executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1575–1623.
[165] Anselme F., Saoudi N., Poty H., Douillet R., Cribier A. Catheter ablation of common atrial flutter : Significance of palpitations and quality of life evaluation in patients with proven isthmus block. Circulation. 1999;99:534–540.
[166] Saoudi N., Cosío F., Waldo A., et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases ; a

Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 2001;22:1162–1182.
[167] Ellenbogen K.A., Wood M.A. Atrial Tachycardia. In: Zipes D.P., Jalife M.D., eds. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. 4th ed Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 500–511.
[168] Raczka F., Maury P., Cung T.T., Combes N., Cheggour S., Davy J.M. Tachycardies auriculaires non flutteriennes. Arch Mal Cœur. 2006;99:43–55.
[169] Tang C.W., Scheinman M.M., Van Hare G.F., Epstein L.M., Fitzpatrick A.P., Lee R.J., et al. Use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1315–1324.
[170] Olshansky B., Sullivan R.M. Inappropriate Sinus Tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2013;61:793–801.
[171] Kamel H., Elkind M.S.V., Bhave P.D., Navi B.B., Okin P.M., Iadecola C., et al. Paroxysmal Supraventricular Tachycardia and the Risk of Ischemic Stroke. Stroke. 2013;44:1550–1554.
[172] Chen S.A., Chiang C.E., Yang C.J., Cheng C.C., Wu T.J., Wang S.P., et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. Circulation. 1994;90:1262–1278.
[173] Jaïs P., Shah D.C., Haïssaguerre M., Hocini M., Peng J.T., Takahashi A., et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation. 2000;101:2928–2934.
[174] Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2016;67:e27–e115.
[175] Sághy L., Tutuianu C., Szilágyi J. Atrial tachycardias following atrial fibrillation ablation. Curr Cardiol Rev. 2015;11:149–156.
[176] Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2016;133:e506–e574.
[177] Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Circulation. 2010;122:831–840.
[178] Di Biase L., Gianni C., Bagliani G., Padeletti L. Arrhythmias involving the atrioventricular junction. Card Electrophysiol Clin. 2017;9:435–452.
[179] Meti N., Mongeon F.P., Guerra P.G., O'Meara E., Khairy P. Incessant atrioventricular nodal reentrant tachycardia with tachycardia-induced cardiomyopathy, biventricular thrombosis, and pulmonary emboli. Hear Case Rep. 2016;2:142–145.
[180] Grolleau R., Gallay P. Arythmies cardiaques illustrées et expliquées. Montpellier: Sauramps Médical; 2017.
[181] Choe W.C., Sundaram S., Boorman C., Mullins N., Shamszad P., Plat F. High-density mapping of the slow pathway in a patient with atrioventricular nodal reentry given intranasal Etripamil during the NODE-1 study. Hear Case Rep. 2017;3:479–482.
[182] Sung R.J., Young C., Lauer M.R. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia : what have we learned from radiofrequency catheter ablation ?. MBBS, FRCP, FACC, FHRS In: Chan Ngai-Yin, ed. The practice of catheter cryoablation for cardiac arrhythmias. Hoboken: Wiley & Sons; 2013.
[183] Heidbüchel H. How to ablate typical "slow/fast" AV nodal reentry tachycardia. EP Europace. 2000;2:15–19.

[184] Leila R., Raluca P., Yves D.G., Dirk S., Bruno S. Cryoablation versus radiofrequency ablation in AVNRT : same goal, different strategy. J Atr Fibrillation. 2015;8:1220.
[185] Chrispin J., Misra S., Marine J.E., et al. Current management and clinical outcomes for catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. EP Europace. 2018;20:e51–e59.
[186] Zipes D.P., Jalife M.D., eds. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. 6th ed Philadelphia: Elsevier; 2013 Part VII, XII.
[187] Grolleau R., Gallay P. Arythmies cardiaques illustrées et expliquées. Montpellier: Sauramps Médical; 2017.
[188] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 2015;17:1601–1687.
[189] Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in Collaboration With the Heart Failure Society of America. Heart Rhythm. 2018;15:e73–e189.
[190] Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
[191] Aliot E.M., Stevenson W.G., Almendral-Garrote J.M., et al. EHRA/HRS Expert Consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. Europace. 2009;11:771–817.
[192] Sapp J.L., Wells G.A., Parkash R., et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med. 2016;375:111–121.
[193] Hutchinson M.D., Garcia F.C. An organized approach to the localization, mapping, and ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;10:1189–1197.
[194] Venlet J., Piers S.R.D., Jongbloed J.D.H., et al. Isolated subepicardial right ventricular outflow tract scar in athletes with ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2017;69:497–507.
[195] Prystowsky E., Padanilam B.J., Joshi S., Fogel R.I. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1733–1744.
[196] Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract : how to distinguish "malignant" from "benign" ?. Heart Rhythm. 2009;6:1507–1511.
[197] Dukkipati S.R., Choudry S., Koruth J.S., Miller M.A., Whang W., Reddy V.Y. Catheter ablation of ventricular tachycardia in structurally normal hearts. Indications, strategies, and outcomes – Part I. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1909–1923.
[198] Nogami A., Naito S., Tada H., et al. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2000;36:811–823.
[199] Liu Q., Shehata M., Jiang R., et al. Macroreentrant loop in ventricular tachycardia from the left posterior fascicle. New implications for mapping and ablation. Circ Arrhythm Electrophysiology. 2016;9: e004272.
[200] Nagakawa H., Beckman K.J., McClelland J.H., et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation. 1993;88:2607–2617.
[201] Ouyang F., Cappato R., Ernst S., et al. Electroanatomic substrate of idiopathic left ventricular tachycardia. Unidirectional block and macroreentry within the Purkinje network. Circulation. 2002;105:462–469.

[202] Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome : State of the Art. J Am Coll Cardiol. 2008;51:2291–2300.
[203] Morita H., Wu J., Zipes D. The QT syndromes : long and short. Lancet. 2008;372:750–763.
[204] Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm Off. Heart Rhythm. 2011;8:1308–1339.
[205] Vincent M.G., Schwartz P.J., Denjoy I., et al. High efficacy of beta-blockers in the Long QT syndrome type 1. Circulation. 2009;119:215–221.
[206] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Andrea Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[207] Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., Grau F., Do Ngoc D., Coumel P. Catecholergic polymorphic ventricular tachycardia in children : a seven-year follow-up of 21 cases. Circulation. 1995;91:1512–1519.
[208] Roston T.M., Yuchi Z., Kannankeril P.J., et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : findings from an international multicentre registry. Europace. 2018;20:541–547.
[209] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Andrea Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[210] Kannankeril P.J., Moore J.P., Cerrone M., et al. Efficacy of Flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : A randomized clinical trial. JAMA Cardiol. (7):2017;759–766.
[211] De Ferrari G.M., Dusi V., Spazzolini C., et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : The role of left cardiac sympathetic denervation. Circulation. 2015;131:2185–2193.
[212] Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes : document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm Off. Heart Rhythm. 2013;10:1932–1963.
[213] Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y., et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. Nat Genet. 2013;45:1044–1049.
[214] Probst V., Veltmann C., Eckardt L., et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome : Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010;121:635–643.
[215] Nademanee K., Veerakul G., Chandanamattha P., et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation. 2011;123:1270–1279.
[216] Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS)

and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm Off. Heart Rhythm. 2011;8:1308–1339.
[217] Haissaguerre M., Derval N., Sacher F., et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008;358:2016–2023.
[218] Macfarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M., et al. The Early Repolarization Pattern : A Consensus Paper. J Am Coll Cardiol. 2015;66:470–477.
[219] Anttonen O., Juntilla M.J., Rissanen H., Reunanen A., Viitasalo M., Huikuri H.V. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. Circulation. 2007;116:714–720.
[220] Kent A.F.S. Researches on the structure and function of the mammalian heart. J Physiol. 1893;14:233.
[221] Wolff L., Parkinson J., White P.D. Bundle branchblock with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Am Heart J. 1930;5(6):685–704.
[222] Issa Z.F., Miller J.M., Zipes D.P. Clinical arrhythmology and Electrophysiology. 1st ed Philadelphia: WP Saunders; 2009.
[223] Klein G.J., Bashore T.M., Sellers T.D., Pritchett E.L., Smith W.M., Gallagher J.J. Ventricular fibrillation in the Wolf-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med. 1979;301:1080–1085.
[224] Leitch J.W., Klein G.J., Yee R., et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. Circulation. 1990;82:1718–1723.
[225] Pappone C., Santinelli V., Manguso F., et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1803–1811.
[226] Page R.L., Hamill S.C., Indik J.H., et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guidelines for the management of adult patients with supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2016;67:13 e27–115.
[227] Cohen MI and the writing committee members. PACES/HRS Expert Consensus statement on the Management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WOLFF-PARKINSON-WHITE, Ventricular Preexcitation) electrocardiographic pattern. Heart Rhythm. 2012;9(6):1006–1023.
[228] Ko J., Deal B.K., Strasburger J.F., Benson Jr. D.W., et al. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. Am J Cardiol. 1992;69:1028–1032.
[229] Tortoriello T., Snyder C.S., Smith E.O., et al. Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rates among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. Am J Cardiol. 2003;92:1045–1049.
[230] Perry J.C., Garson Jr. A. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children : early disappearance and late recurrence. J Am Coll Cardiol. 1990;16:1215–1220.
[231] Gaita F., Haissaguerre M., Giustetto C., et al. Catheter ablation of permanent junctional reciprocating tachycardia with radiofrequency current. J Am Coll Cardiol. 1995;25:648–654.
[232] Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb Y.J., Epstein A.E., Kay G.N. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. Circulation. 2004;110:117–123.
[233] Collins K.K., Van Hare G.F., Kertesz N.J., et al. Pediatric nonpost-operative junctional ectopic tachycardia medical management and interventional therapies. J Am Coll Cardiol. 2009;53:690–697.

[234] Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population : EHRA and AEPC-arrhythmia working group joint consensus statement. Europace. 2013;15:1337–1382.
[235] Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39:1883–1948.
[236] HAS. Pertes de connaissance brèves de l'adulte. In: Recommandations. 2008 mai.
[237] Kapoor W.N. Evaluation and outcome of patients with syncope. Medicine (Baltimore). 1990;69:160–175.
[238] Casagranda I., Brignole M., Cencetti S., et al. Management of transient loss of consciousness of suspected syncopal cause, after the initial evaluation in the Emergency Department. Emergency Care J. 2016;12:25–27.
[239] Krahn A.D., Klein G.J., Yee R. Recurrent syncope. Experience with an implantable loop recorder. Cardiol Clin. 1997;15:313–326.
[240] Fishman G.I., Chugh S.S., Dimarco J.P., et al. Sudden cardiac death prediction and prevention : report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. Circulation. 2010;122:2335–2348.
[241] Bougouin W., Lamhaut L., Marijon E., et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris : Population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). Intensive Care Med. 2014;40:846–854.
[242] Marijon E., Uy-Evanado A., Dumas F., et al. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. Ann Intern Med. 2016;164:23–29.
[243] Myerburg R.J., Mitrani R., Interian A., Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials : design features and population impact. Circulation. 1998;97:1514–1521.
[244] Waldmann V., Bougouin W., Karam N., et al. Sudden cardiac death : A better understanding for a better prevention. Ann Cardiol Angeiol. 2017;66:230–238.
[245] Marijon E., Tafflet M., Celermajer D.S., et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation. 2011;124:672–681.
[246] Marijon E., Uy-Evanado A., Reinier K., et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. Circulation. 2015;131:1384–1391.
[247] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225–237.
[248] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[249] Steinberg C., Padfield G.J., Champagne J., et al. Cardiac abnormalities in first-degree relatives of unexplained cardiac arrest victims a report from the cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9: e004274.
[250] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962.
[251] Lip G.Y.H., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions : a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular

Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J. 2014;35:3155–3179.
[252] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation : Executive summary. Eur Heart J. 2017;38:2137–2149.
[253] Steg P.G., Bhatt D.L. Viewpoint : a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6:93–97.
[254] Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making : a consensus document. Europace. 2018;20:721–732.
[255] Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol. 1984;24:129–147.
[256] The Sicilian Gambit. Task force of the Working Group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. Circulation. 1991;84:1831–1851.
[257] Roden D.M. Risk and benefits of antiarrhythmic therapy. N Engl J Med. 1994;331:785–791.
[258] Wellens H.J.J. Cardiac arrhythmias : the quest for a cure. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1155–1163.
[259] 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962.
[260] Alboni P., Botto G.L., Baldi N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the « pill in the pocket » approach. N Engl J Med. 2004;351:2384–2391.
[261] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Andrea Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[262] Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2018;20:e1–e160.
[263] Wilber D., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation : a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303:333–340.
[264] Hakalahti A., Biancari F., Nielsen J.C., Raatikainen M.J. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation : systematic review and meta-analysis. Europace. 2015;17:370–378.
[265] Mont L., Bisbal F., Hernandez-Madrid A., et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation : a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). Eur Heart J. 2014;35:501–507.
[266] Marrouche N., Brachmann J., Andresen D., et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med. 2018;378:417–427.
[267] Calkins H., Willems S., Gerstenfeld E.P., et al. Uninterrupted Dabigatranversus warfarin for ablation in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;376:1627–1636.
[268] Kuck K.H., Brugada J., Fürnkranz A., et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal fibrillation. N Engl J Med. 2016;374:2235–2245.
[269] Scherr D., Khairy P., Miyazaki S., et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:18–24.

[270] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. for the ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace. 2015;17:1601–1687.
[271] Stevenson W.G., Khan H., Sager P., et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation. 1993;88:1647–1670.
[272] de Chillou C., Groben L., Magnin-Poull I., et al. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia : The value of pace-mapping during sinus rhythm. Heart Rhythm. 2014;11:175–181.
[273] Jaïs P., Maury P., Khairy P., et al. Elimination of local abnormal ventricular activitiesclinical perspective : a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. Circulation. 2012;125:2184–2196.
[274] Berruezo A., Fernández-Armenta J., Andreu D., et al. Scar dechanneling : new method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:326–336.
[275] Moss A.J., Greenberg H., Case R.B., et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. Circulation. 2004;110:3760–3765.
[276] Santangeli P., Frankel D.S., Marchlinski F.E. End points for ablation of scar-related ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:949–960.
[277] Dinov B., Arya A., Bertagnolli L., et al. Early referral for ablation of scar-related ventricular tachycardia is associated with improved acute and long-term outcomes : results from the heart center of Leipzig Ventricular Tachycardia Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:1144–1151.
[278] Reddy V.Y., Reynolds M.R., Neuzil P., et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. N Engl J Med. 2007;357:2657–2665.
[279] Maury P., Baratto F., Zeppenfeld K., et al. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30 %. Eur Heart J. 2014;35:1479–1485.
[280] Lambiase P.D., Barr C., Theuns D.A.M.J., et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator : early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. Eur Heart J. 2014;35:1657–1665.
[281] Burke M.C., Gold M.R., Knight B.P., et al. Safety and efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator : 2-year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1605–1615.
[282] Botto G.L., Forleo G.B., Capucci A., et al. The Italian subcutaneous implantable cardiovertor-defibrillator survey : S-ICD, why not ?. Europace. 2017;19:1826–1832.
[283] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[284] Stroobandt R.X., Barold S.S., Sinnaeve A.F. Implantable cardioverter-defibrillators step by step : an illustrated guide. London: Wiley-Blackwell; 2009.
[285] Nisam S., Reddy S. The story of… a lead. EP Europace. 2015;17:677–688.
[286] Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Andrea Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of

Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793–2867.
[287] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225–237.
[288] Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877–883.
[289] Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999;341:1882–1890.
[290] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225–237.
[291] Beggs S.A.S., Gardner R.S., McMurray J.J.V. Who Benefits From a Defibrillator – Balancing the Risk of Sudden Versus Non-sudden Death. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:376–389.
[292] Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
[293] Corrado D., Wichter T., Link M.S., et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia : an international task force consensus statement. Eur Heart J. 2015;36:3227–3237.
[294] Defaye P., Boveda S., Klug D., et al. DAI-PP Investigators. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death : long-term follow-up of the Défibrillateur Automatique Implantable-Prévention Primaire registry. Europace. 2017;19:1478–1484.
[295] Bernstein A.D., Daubert J.C., Fletcher R.D., et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25:260–264.
[296] Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Heart Journal (2013) 34 (29): 2281-2329.
[297] Crossley G.H., Poole Je, Rozner M.A., et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Anesthesiologists (ASA) expert consensus statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors : facilities and patient management. Heart Rhythm. 2011;8:1114–1154.
[298] Stone M.E., Salter B., Fischer A. perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. Br J Anesth. 2011;107:i16–i26.

[1] Non commercialisé en France.

[2] Non commercialisé en France.

[3] Non commercialisé en France.

[4] Non commercialisé en France.

[5] Traduit et reproduit avec l'autorisation d'Oxford University Press/on behalf of the European Society of Cardiology. © The European Society of Cardiology 2013. All rights reserved.

CHAPITRE 12

Thrombose et maladie thromboembolique

Coordination : Damien Metz

PLAN DU CHAPITRE

Maladie thromboembolique veineuse
- Diagnostic de la thrombose veineuse
- Diagnostic de l'embolie pulmonaire
- Prévention
- Traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë
- Gestion de l'anticoagulant en périopératoire
- Thrombophilies constitutionnelles

Syndrome des antiphospholipides : au-delà du risque de thrombose veineuse
- Qu'est-ce que le SAPL et comment identifier les patients ?
- Présentation clinique
- Comment interpréter les tests biologiques ?
- Comment identifier les patients SAPL les plus à risque de thrombose ?
- Comment traiter les patients ?
- Conclusion et perspectives

Thrombopénies induites par l'héparine
- Définition
- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Présentation clinique
- Diagnostic biologique
- Prise en charge
- Imputabilité en pharmacovigilance
- Recommandations pour le long terme
- Conclusion

La maladie thromboembolique veineuse représente une des causes les plus importantes de mortalité par affection cardiovasculaire et est source de fréquentes hospitalisations en unités de soins intensifs. Ce chapitre dédié à cette pathologie rappelle les approches diagnostiques et thérapeutiques couramment bien acceptées et permet de rapporter quelques spécificités plus rares ainsi que certaines avancées récentes dans ce domaine.

La phase initiale de la prise en charge repose avant tout sur la combinaison d'un faisceau d'arguments cliniques permettant de disposer de scores de probabilité diagnostique qui feront appel en seconde ligne

à des algorithmes décisionnels pour apporter la preuve de la pathologie, reposant essentiellement sur les techniques de visualisation du thrombus. Ainsi, l'échocardiographie doppler est l'outil diagnostique incontournable pour la thrombose au niveau du réseau veineux et l'angioscanner pulmonaire l'examen pivot de sa complication embolique. Le lien entre cette confirmation diagnostique apportée par l'imagerie et la décision thérapeutique représente une deuxième étape décisionnelle en s'appuyant sur des éléments cliniques, biologiques et d'imagerie aboutissant la notion de score de risque, défini essentiellement en phase hospitalière, niveau qui permet ensuite de hiérarchiser l'approche thérapeutique, en séparant les indications de reperfusion du lit vasculaire pulmonaire (par thrombolyse ou embolectomie) de l'indication du traitement anticoagulant seul. Une des grandes avancées récentes de ces traitements anticoagulants est représentée par la classe des anticoagulants oraux directs anti-II ou anti-X, qui ouvrent la possibilité d'une prise en charge ambulatoire par leur introduction dès la phase initiale sans remettre en cause la possibilité de traitement de durée prolongée. Ils aident ainsi à réduire l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine qui restent une complication redoutable des traitements initiés par héparine et qui font l'objet d'une mise au point spécifique. L'utilisation de traitements oraux anticoagulants au long cours justifie alors la nécessité de disposer de protocoles rigoureux d'interruptions temporaires de ces derniers lorsque survient un évènement hémorragique ou la nécessité d'un geste interventionnel, ces éléments faisant l'objet d'un texte dédié dans ce chapitre. Il n'est pas oublié d'évoquer certains contextes pathologiques spécifiques susceptibles de conduire à des adaptations thérapeutiques propres, représentées par le contexte des thrombophilies soit constitutionnelles, soit acquises comme le syndrome des antiphospholipides.

Enfin, une attitude préventive adaptée reste l'élément clé dans l'espoir de réduire l'incidence de cette pathologie thromboembolique. Il est ainsi rappelé les moyens non seulement pharmacologiques mais aussi mécaniques dans le cadre avant tout des gestes chirurgicaux orthopédiques et gynécologiques, mais aussi spécifiquement en milieu médical et oncologique.

Les informations qui sont fournies dans le cadre de ce chapitre englobent largement plusieurs aspects de la maladie thromboembolique, fidèles à la plupart des recommandations actuelles des sociétés savantes et sont cependant susceptibles d'évoluer compte tenu des avancées attendues dans ce domaine au cours des prochaines années.

Maladie thromboembolique veineuse

Diagnostic de la thrombose veineuse

Guillaume Treulet

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente auquel un grand nombre de praticiens sont confrontés quotidiennement (cardiologue, médecin vasculaire, urgentiste, généraliste, etc.). Son incidence augmente avec l'âge, oscille entre 0,8 et 1,8 ‰ [1] et reste sous-estimée. La grande majorité des thromboses veineuses profondes concerne les membres inférieurs mais l'incidence des thromboses veineuses des membres supérieurs et du cou n'est pas rare dans certaines circonstances (cancer). Le pronostic est dominé par le risque d'embolie pulmonaire mais également par des complications propres au système veineux fréquemment négligées (maladie post-phlébitique notamment). Ce texte s'intéresse au diagnostic clinique et paraclinique de la thrombose veineuse dans les situations les plus fréquemment rencontrées.

Diagnostic clinique

La place de l'examen clinique dans la maladie thromboembolique veineuse est fondamentale dans l'optique d'évaluer la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde. En aucun cas, il ne peut poser le diagnostic qui repose sur les données de l'échodoppler, ce d'autant que la plupart des signes fonctionnels et cliniques ont une sensibilité et une spécificité médiocres (tableau 12.1). Il repose sur un diptyque associant la symptomatologie et les circonstances de survenue. Une installation brutale des symptômes et le caractère unilatéral doivent faire évoquer le diagnostic bien que la thrombose veineuse profonde reste le plus fréquemment asymptomatique (fig. 12.1). La recherche de signes associés évoquant une embolie pulmonaire est indispensable (dyspnée, douleur thoracique, crachats hémoptoïques, toux, etc.).

Tableau 12.1

Signes cliniques de thrombose veineuse profonde.

Signes cliniques	Remarques
Douleur	Systématisée au trajet veineux Spontanée ou provoquée
Œdème	Prenant le godet Systématisé au territoire de drainage thrombosé Perte du ballottement du mollet D'importance variable
Augmentation de la chaleur locale	
Circulation veineuse collatérale superficielle	En l'absence de varices
Cyanose cutanée	
Douleur à la dorsiflexion du pied (Homans)	Sensibilité et spécificité très médiocres
Signes généraux : fébricule, tachycardie	Évoquer une embolie pulmonaire associée



FIG. 12.1 **Œdème du membre inférieur droit.**

Les diagnostics différentiels sont nombreux : érysipèle, lymphangite, lymphœdème, algodystrophie, cellulite, eczéma, hématome musculaire, kyste poplité, anévrisme artériel, arthralgies ou sciatalgies (liste non exhaustive).

Facteurs favorisants et contexte clinique

Comme dans l'embolie pulmonaire, la recherche de facteurs favorisants et l'évaluation du terrain sont fondamentales pour évaluer la probabilité clinique mais également la durée du traitement anticoagulant (tableau 12.2). On distingue les facteurs permanents et les facteurs transitoires. L'ensemble de ses facteurs

agissent sur le risque thrombotique représenté par la classique triade de Virchow (état d'hypercoagulabilité, stase veineuse, lésion endothéliale).

Tableau 12.2

Facteurs favorisants de maladie thromboembolique veineuse.

Facteurs temporaires	Majeurs	Chirurgie lourde < 3 mois (orthopédique, abdominale lourde, carcinologique) Alitement > 72 heures Traumatologie (fracture des membres inférieurs < 3 mois)
	Mineurs	Voyage récent > 6 heures Accouchement < 6 semaines Hospitalisation pour affection aiguë (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infection sévère, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) État inflammatoire aigu TIH THS, œstroprogestatifs, tamoxifène Compression veineuse (tumeur, syndrome de Cockett) Syndrome néphrotique
Facteurs permanents	Majeurs	Cancer actif SAPL Thrombophilie grave
	Mineurs	Âge Sexe masculin Antécédents de thrombose veineuse profonde Surpoids Paralysie

SAPL : syndrome des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; THS : traitement hormonal substitutif.

Place des scores de probabilité clinique

Une fois ces étapes effectuées, le clinicien doit évaluer la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde. Des outils (scores de probabilité) ont été développés et doivent être utilisés autant que possible. Le score de Wells est le plus ancien mais le plus utilisé, ayant été validé à de nombreuses reprises. Un score supérieur ou égal à 2 est en faveur d'une probable thrombose veineuse profonde, un score inférieur à 2 est en faveur d'une faible probabilité (tableau 12.3) [2]. On rappelle que le score de Wells n'est établi que pour les thromboses veineuses profondes proximales. D'autres scores sont disponibles (scores de *l'hôpital Saint-André, Kahn, Hamilton*, etc.). Citons notamment le score *Primary Care* qui a la particularité d'inclure le dosage des D-dimères (tableau 12.4) [3].

Tableau 12.3

Score de Wells [2[2]].

Facteur prédisposant	Points
Cancer actif ou palliatif	+ 1
Paralysie ou immobilisation par plâtre d'un membre inférieur	+ 1
Alitement > 72 heures ou chirurgie majeure < 3 mois	+ 1
Induration le long d'un trajet veineux	+ 1
Œdème de la jambe (entière)	+ 1
Œdème du mollet > 3 cm	+ 1
Œdème unilatéral prenant le godet	+ 1
Circulation veineuse collatérale en l'absence de varices	+ 1
Antécédent de thromboses veineuses profondes	+ 1
Autre diagnostic probable	-2

Score < 2 : thrombose veineuse profonde peu probable ; score ≥ 2 : thrombose veineuse profonde probable.

Tableau 12.4

Score *Primary Care* [3[2]].

Facteur prédisposant	Points
Sexe masculin	+ 1
Cancer actif	+ 1
Contraception orale	+ 1
Chirurgie récente (< 3 mois)	+ 1
Absence de traumatisme local	+ 1
Douleur localisée le long d'un trajet veineux	+ 1
Circulation collatérale	+ 1
Augmentation > 3 cm du périmètre du mollet	+ 2
D-dimères > 500 ng/mL	+ 6

Score ≤ 3 : thrombose veineuse profonde peu probable ; score ≥ 4 : thrombose veineuse profonde probable

Diagnostic échodoppler de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

Rappels anatomiques

Les veines sont distensibles, faiblement élastiques, contractiles et concentrent les deux tiers du volume sanguin total. On distingue le réseau veineux profond, qui assure 90 % du retour veineux, et le réseau veineux superficiel, qui en assure 10 %.

Le réseau proximal profond inclut la veine cave inférieure, puis les veines iliaques commune, interne et externe, fémorales commune, profonde et superficielle et, enfin, la veine poplitée. Le tronc tibiofibulaire est considéré également comme appartenant au réseau proximal.

Le réseau distal comprend les veines jambières (tibiales antérieure et postérieure, fibulaire) ainsi que les veines musculaires (jumelle et soléaire).

Le réseau superficiel comprend principalement la veine grande saphène (qui court le long de la face interne de la jambe et se jette *via* sa crosse au niveau de la veine fémorale commune) et la veine petite saphène qui court le long de la face postérieure du mollet et se jette *via* sa crosse dans la veine poplitée. On notera qu'une thrombose veineuse située à la crosse d'une saphène dont le pôle supérieur est proche du réseau profond est considérée et traitée par certains comme une thrombose veineuse profonde. Il existe de multiples veines dites perforantes qui mettent en relation les réseaux profond et superficiel.

Examen normal

L'échodoppler veineux à l'étage proximal est un examen simple qui peut être maîtrisé rapidement par un opérateur habitué aux techniques d'échographie. L'examen doit être bilatéral et comparatif quelle que soit la localisation des symptômes. En effet, il n'est pas rare que la thrombose soit bilatérale en présence de symptômes unilatéraux, voire elle peut se situer sur le membre asymptomatique uniquement. À chaque étage anatomique, on se doit de rechercher les signes en faveur de l'absence de matériel/thrombus intraluminal.

Les manœuvres de compressions étagées sont indispensables. Il s'agit d'un signe indirect, rapide et simple à réaliser. On doit rechercher un collapsus de la veine qui doit être complet avec une disparition complète de la lumière. Ces manœuvres sont à réaliser tout au long du trajet veineux tous les 2 à 3 cm (fig. 12.2 et 12.3).

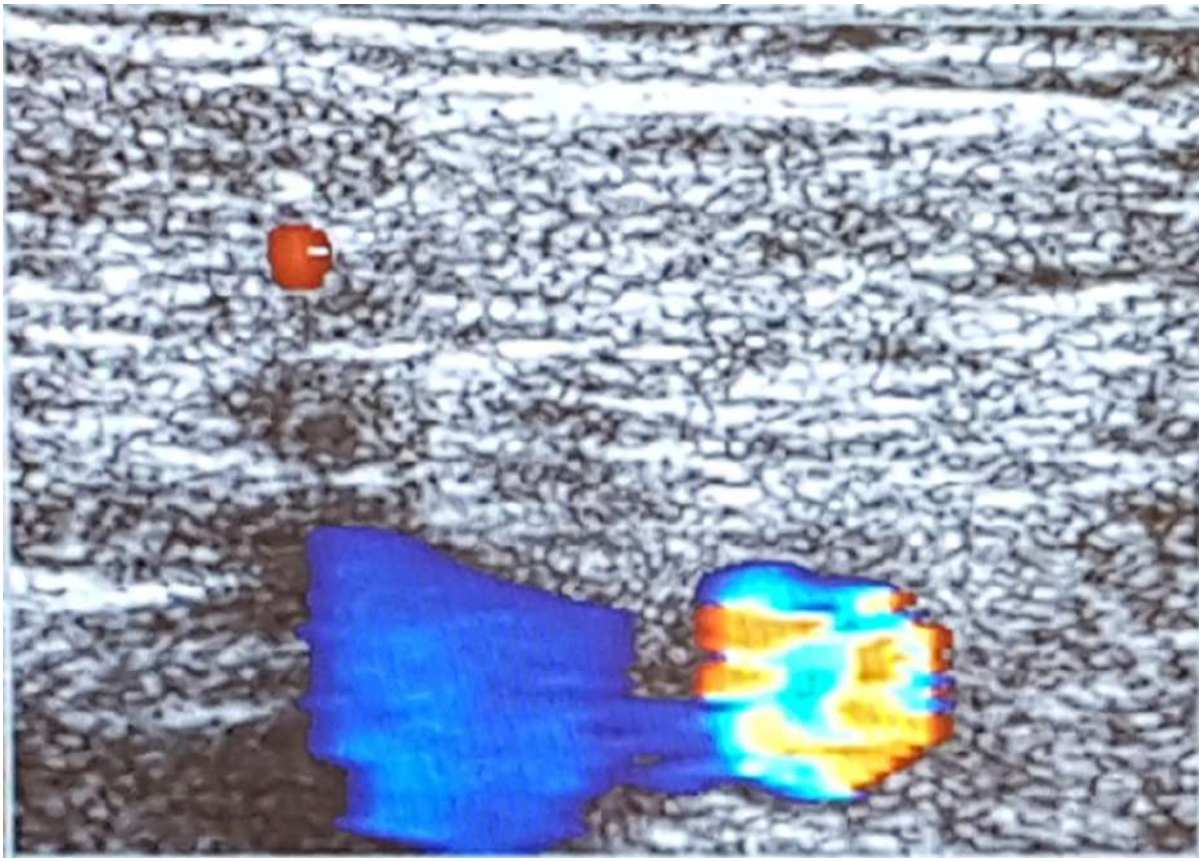


FIG. 12.2 **Veine fémorale commune (centre) avant compression.**

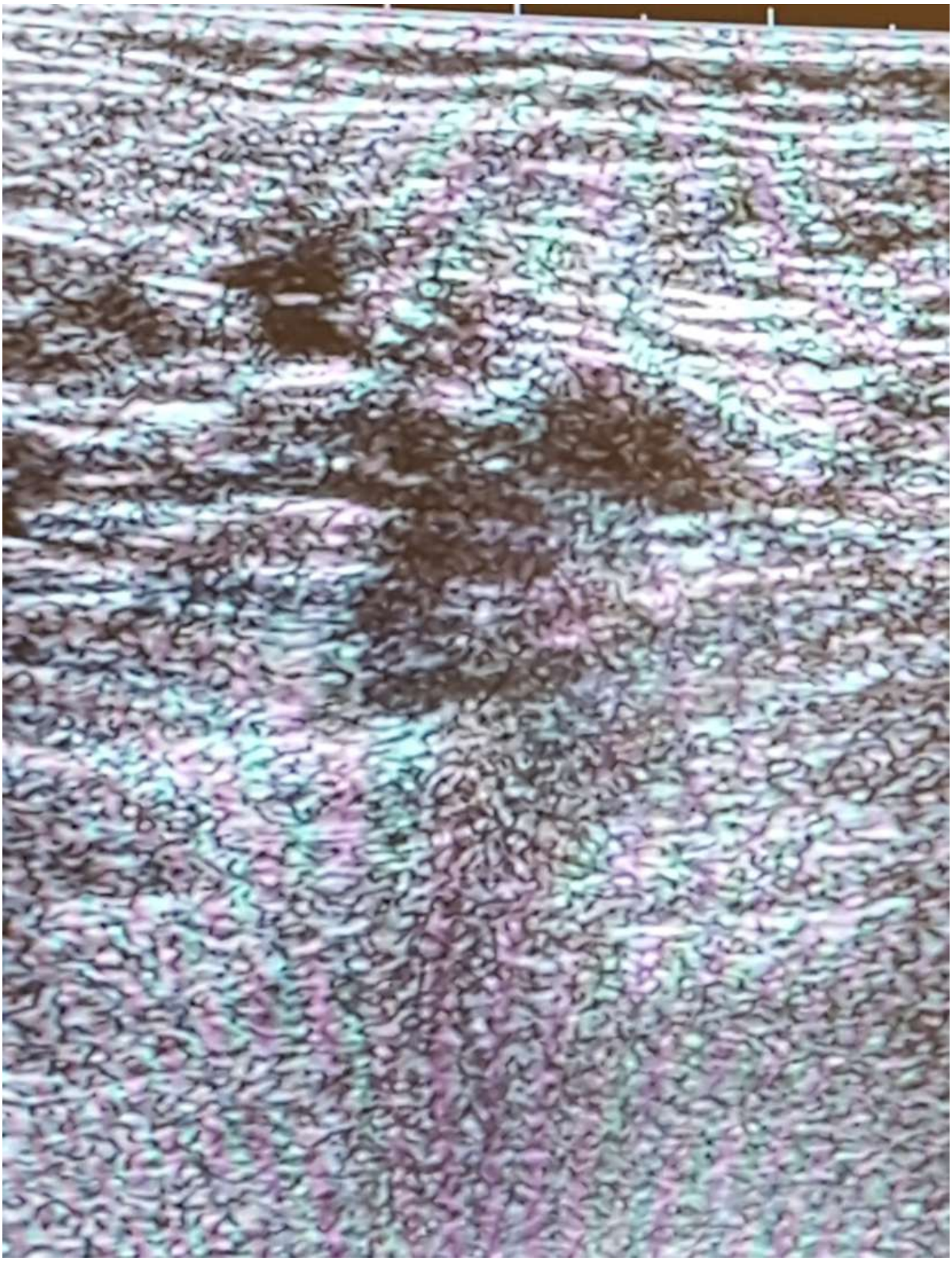


FIG. 12.3 **Veine fémorale commune (centre) après compression.**

L'analyse de l'hémodynamique veineuse doit être systématique : on utilise le doppler couleur, éventuellement le doppler énergie pour s'assurer d'un remplissage complet, qui peut être sensibilisé avec l'aide de manœuvres de chasse. Le doppler pulsé sert à mesurer la variation corrélée au cycle respiratoire du spectre du flux veineux.

Le doppler pulsé veineux renseigne sur l'hémodynamique veineuse. Le flux doppler varie de façon inverse à la ventilation. En inspiration, on observe une dépression intrathoracique et une augmentation de pression intra-abdominale par abaissement du muscle diaphragmatique. Il s'ensuit une augmentation de pression dans le réseau veineux proximal responsable d'une baisse du retour veineux. Inversement, en expiration, le diaphragme remonte et la pression intra-abdominale diminue, ce qui augmente le retour veineux. Ce mécanisme est inversé pour le réseau veineux des membres supérieurs : augmentation du retour veineux en inspiration (secondaire à la dépression intrathoracique) et diminution en expiration. Pour le réseau veineux poplité et distal, on doit utiliser les manœuvres de chasse en comprimant les masses musculaires en aval (mollet) pour recueillir le flux doppler. On se doit d'obtenir un signal immédiat et symétrique. Les états septiques ou l'insuffisance cardiaque droite majorent la variabilité du flux qui peut devenir quasi pulsatile (fig. 12.4 et 12.5).

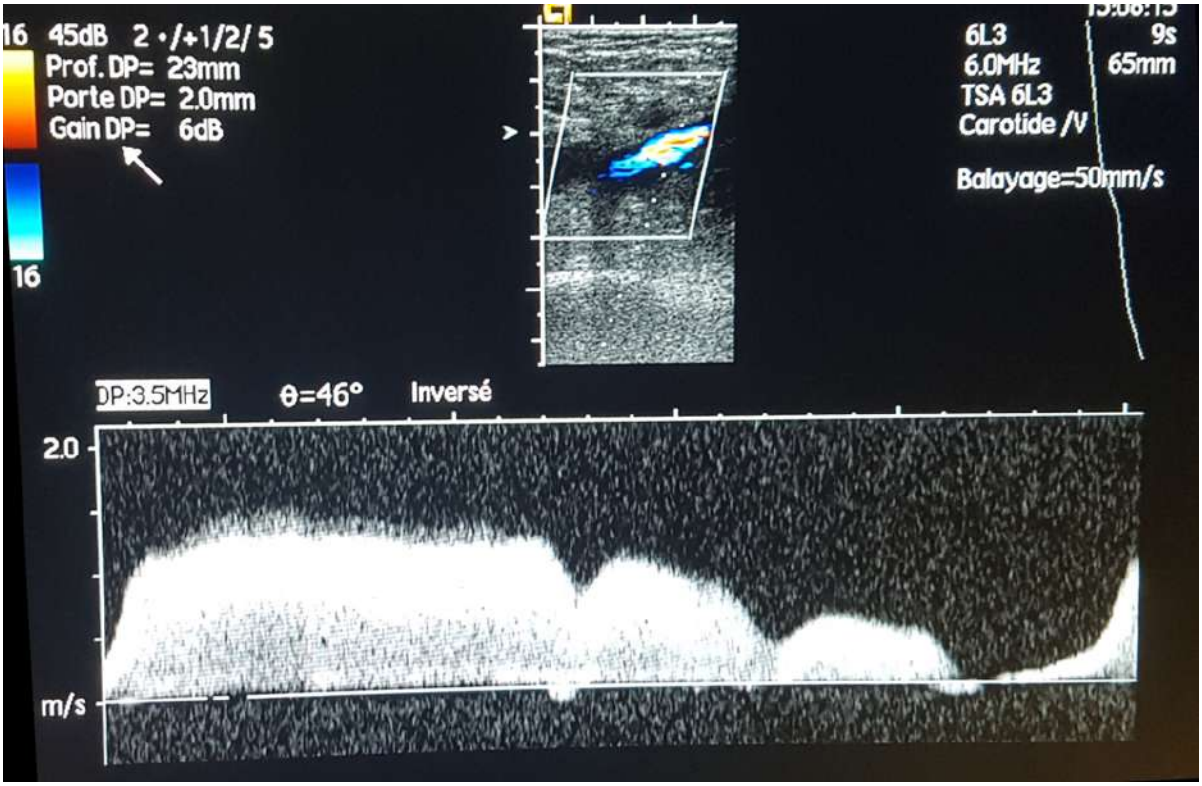


FIG. 12.4 **Variation respiratoire des flux.**

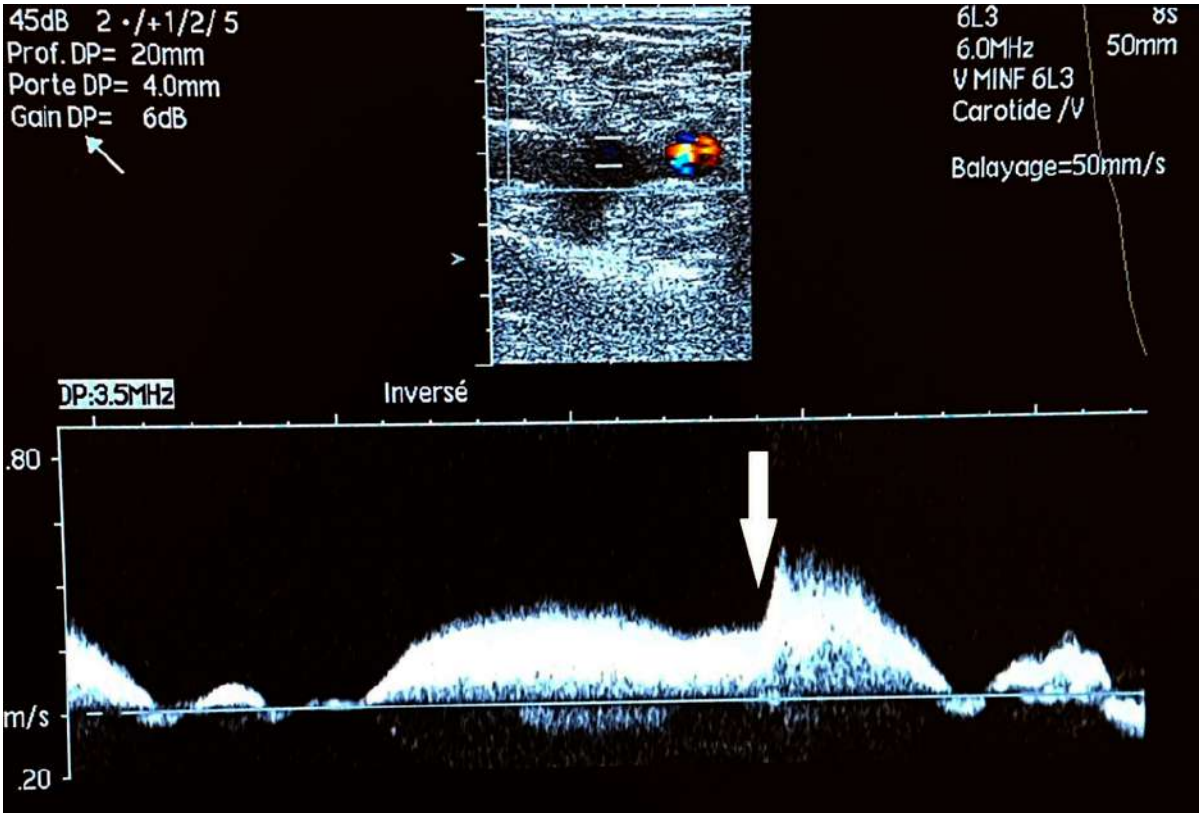


FIG. 12.5 **Manœuvres de chasse avec reflux veineux immédiat (flèche).**

Matériel (fig. 12.6 à 12.8)

Un appareil d'échographie doppler vasculaire ou cardiaque (avec module vasculaire) est nécessaire avec au moins deux sondes : l'une basse fréquence convexe dite *abdominale* (2-5 MHz) pour explorer les axes cave et iliaque, l'autre linéaire haute fréquence (7-10 MHz) pour le reste du réseau veineux. La plupart des appareils proposent des préréglages (*presets*) de bonne qualité pour l'étude centrée sur le système veineux et les réglages manuels sont rarement nécessaires. Un module doppler pulsé, couleur et énergie est également indispensable.



FIG. 12.6 **Sonde abdominale convexe basse fréquence.**



FIG. 12.7 **Sonde linéaire vasculaire haute fréquence.**

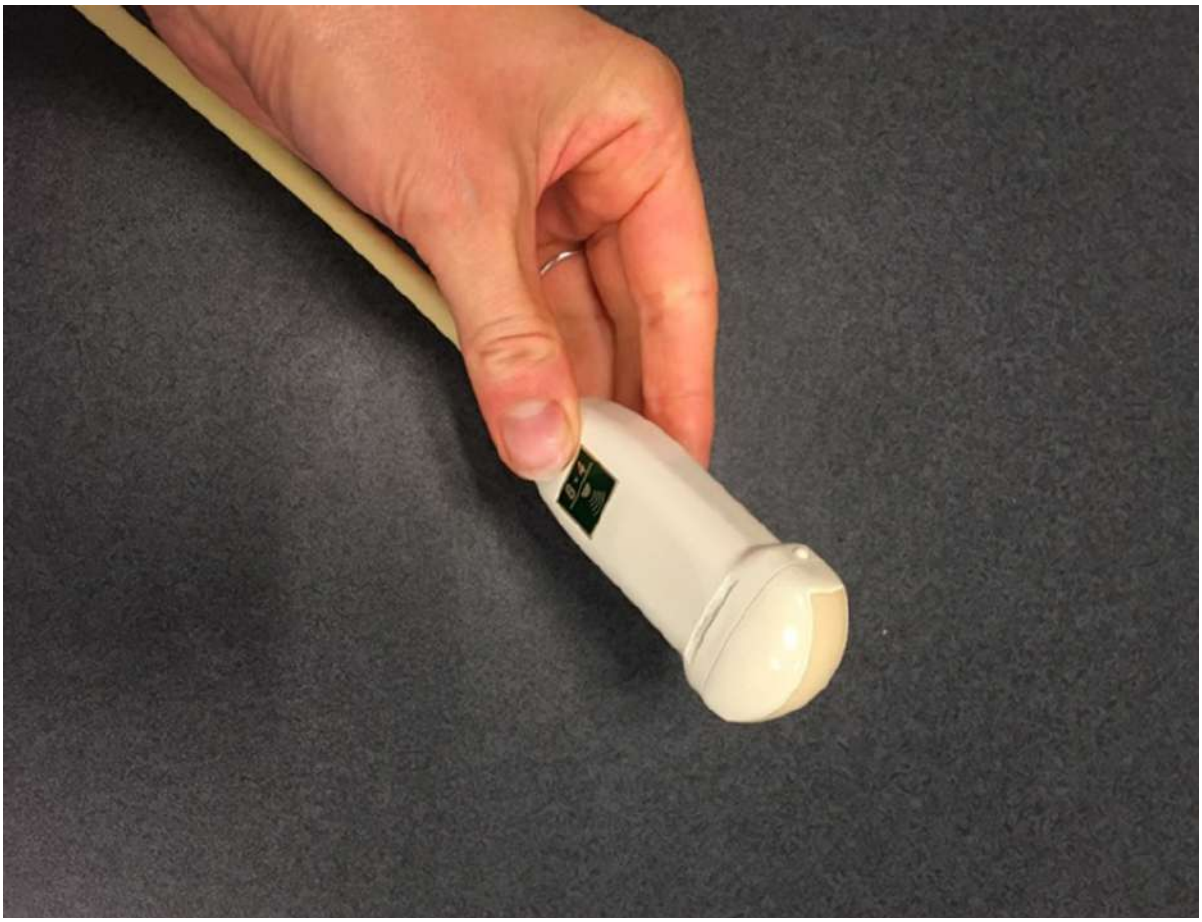


FIG. 12.8 **Sonde microconvexe pour l'exploration des structures veineuses profondes (typiquement veine cave supérieure et tronc innominé).**

Choix du type d'examen : échodoppler complet ou échographie de compression simplifiée ?

Une technique dite de compression simplifiée a été développée, principalement dans les pays anglo-saxons. Elle consiste à réaliser une manœuvre de compression au niveau du trépied fémoral, de la veine poplitée (et éventuellement de la veine fémorale superficielle ou du tronc tibiofibulaire). Il n'y a pas d'analyse de l'hémodynamique veineuse. Cette technique a l'avantage d'être extrêmement simple et ne nécessite qu'un très court apprentissage pour un personnel non formé, par exemple dans un service d'urgence. De plus, elle semble aussi efficace que la méthode exhaustive et ne majore pas le risque embolique [4]. Son principal inconvénient est qu'elle nécessite un contrôle dans les 7 jours en cas de négativité pour ne pas méconnaître une thrombose veineuse profonde distale qui se serait développée. L'examen recommandé en France reste néanmoins l'échodoppler complet et exhaustif du réseau veineux des membres inférieurs dont le déroulement est décrit ci-dessous.

Déroulement de l'examen

Le patient est placé initialement en décubitus dorsal, de préférence à jeun pour optimiser la visualisation de la veine cave et des veines iliaques. Le premier temps commence par l'exploration de l'étage abdominal. Il est recommandé d'utiliser une sonde abdominale convexe basse fréquence. Le repère est placé vers l'opérateur puis on balaye transversalement de haut en bas jusqu'au confluent iliaque. La veine cave inférieure est à gauche de l'image aortique (fig. 12.9). On peut aussi utiliser la voie latérale droite. La veine cave inférieure est parfois difficile à comprimer, notamment chez le sujet pléthorique. On peut s'aider du doppler couleur et du doppler pulsé pour s'assurer de la vacuité de la veine.

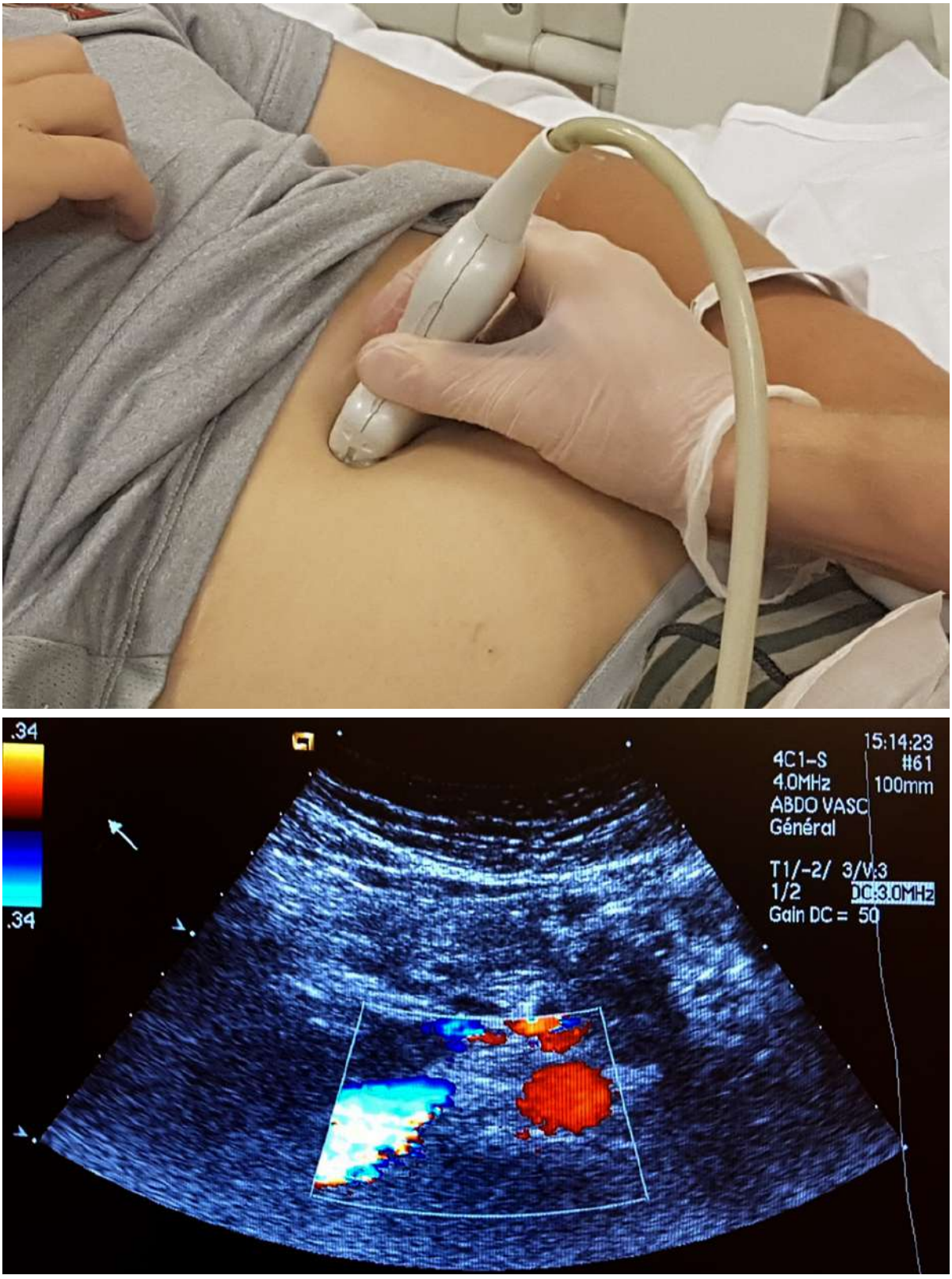


FIG. 12.9 **Analyse de la veine cave inférieure.**

On analyse ensuite les veines iliaques commune et externe (fig. 12.10). La veine iliaque interne est rarement analysée en pratique. Une rotation horaire de 90° de la sonde permet de longitudinaliser la veine iliaque et facilite sa visualisation sur tout son trajet. La veine iliaque externe est difficilement compressible

du fait de sa localisation anatomique. C'est principalement le doppler couleur et surtout une variation respiratoire normale en doppler pulsé qui aide à confirmer l'absence de thrombose.

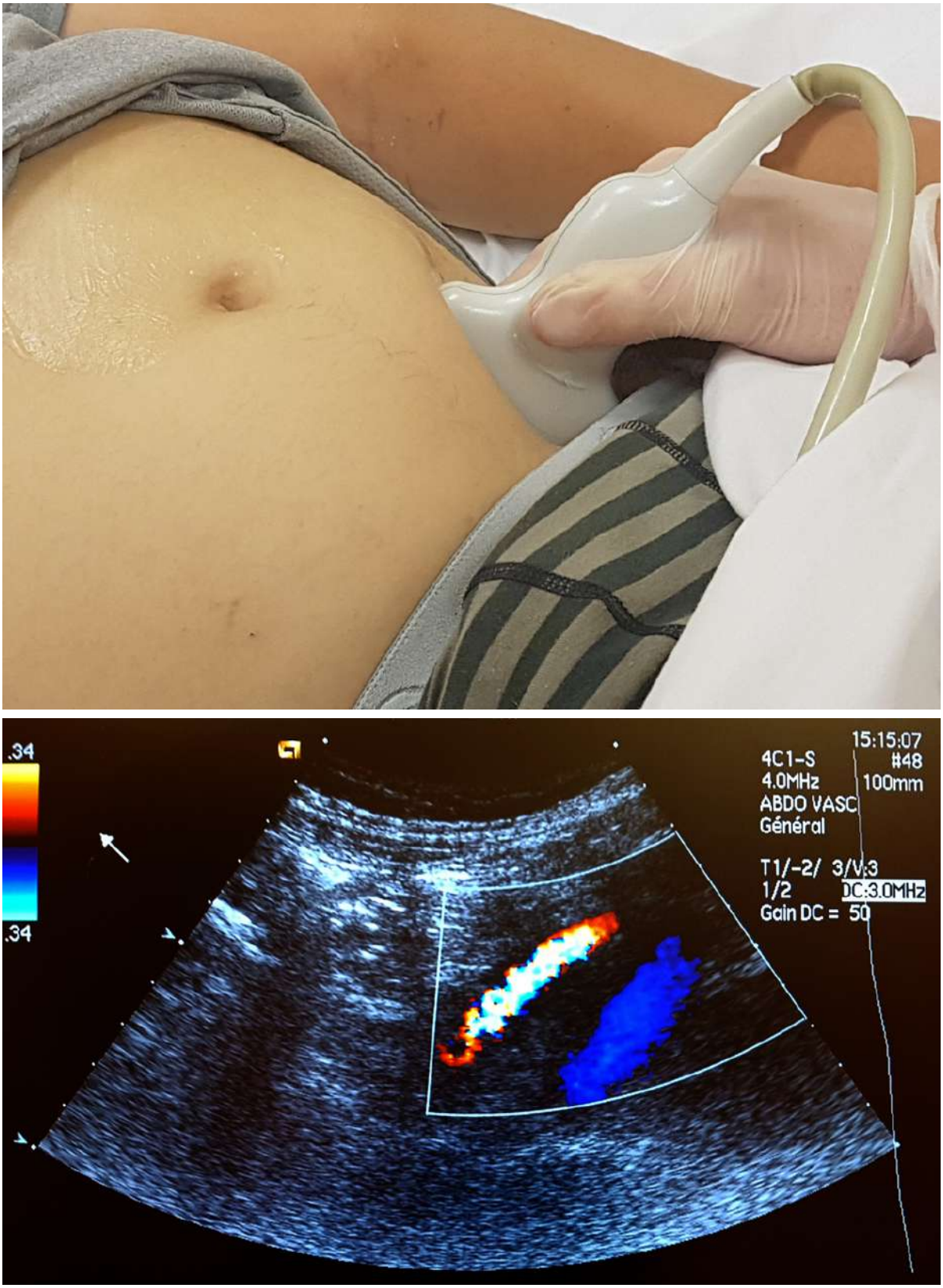


FIG. 12.10 **Analyse des veines iliaques.**

Arrivé à l'étage inguinal, on utilise une sonde plate linéaire haute fréquence (7-10 MHz) dédiée aux examens vasculaires. Les réglages doivent être optimaux. On retrouve le plus souvent une veine pour une artère mais des variations anatomiques peuvent exister avec notamment la présence de deux veines

fémorales superficielles. La veine fémorale commune est difficilement compressible car placée sous le ligament inguinal et on doit, là encore, s'aider du doppler couleur et continu. Idéalement, une orientation de la sonde vers le haut permet d'explorer la jonction iliofémorale. On descend ensuite en coupe transversale du haut vers le bas de la cuisse (repère de sonde vers l'opérateur) en visualisant successivement le confluent fémoral, la crosse de la grande saphène, la fémorale profonde (sur quelques centimètres) (fig. 12.11) et la fémorale superficielle sur toute sa longueur (fig. 12.12). On effectue des manœuvres de compression tous les 2 à 3 cm. Arrivé au canal de Hunter, la pose de la main libre en regard de la sonde sous la cuisse permet de faciliter la compression (contre-pression).



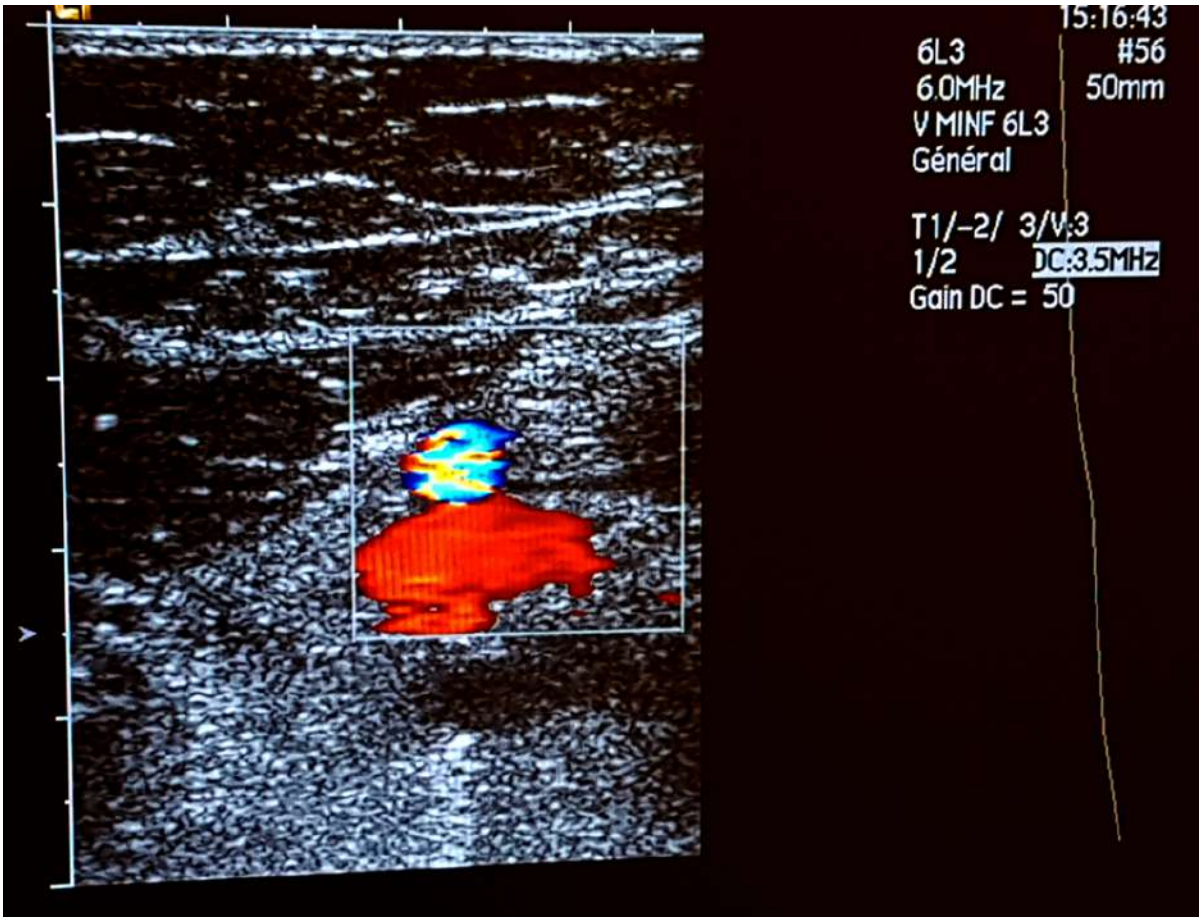


FIG. 12.11 **Confluent veineux fémoral : veine fémorale commune au centre, crosse de la grande saphène en haut à gauche et artère fémorale commune à droite.**
Aspect en « oreille de Mickey ».



FIG. 12.12 **Analyse de la veine fémorale superficielle.**

À l'étage poplité, une flexion du genou est nécessaire et la sonde est placée dans le creux poplité. La veine poplitée est en arrière de l'artère. La crosse de la petite saphène y est visible. À l'étage proximal, la mobilité valvulaire peut être testée par manœuvres de compression musculaire ou de Valsalva (*cf.* fig. 12.12).

L'examen du réseau distal est plus complexe et nécessite une plus grande expérience. La sensibilité de l'échodoppler chute à 63 % alors qu'elle est de 94 % pour le réseau proximal [5]. Idéalement, on demande au patient d'être en position assise jambes pendantes pour augmenter le volume veineux et faciliter sa visualisation. On analyse successivement le tronc veineux tibiofibulaire, les veines tibiales et fibulaires. À ce niveau, on a classiquement deux veines pour une artère, situées de part et d'autre. La principale difficulté est de visualiser les veines : le repérage de l'artère connexe en doppler couleur ainsi que les manœuvres de chasse sont souvent indispensables avant de réaliser les compressions. Parfois, l'utilisation d'une sonde abdominale permet de visualiser l'ensemble du mollet chez les patients pléthoriques ou en cas d'œdèmes importants. Les veines tibiales antérieures sont en avant de l'aponévrose interosseuse tibiofibulaire. Les veines tibiales postérieures sont en arrière et les veines fibulaires sont à proximité immédiate de l'os fibulaire. La petite saphène court de façon très superficielle sous le mollet entouré des fascias (aspect en « œil ») et la grande saphène le long de la face médiane du mollet. Les veines musculaires sont également à étudier : veines jumelles (proximales et assez superficielles) et veines soléaires (plus profondes et distales).

Examen pathologique

Le diagnostic de thrombose veineuse repose sur des critères directs et indirects (tableau 12.5 ; fig. 12.13 et 12.14).

Tableau 12.5

Critères de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Critères de thrombose veineuse profonde		Remarques
Critères directs	Visualisation du thrombus	Partiellement occlusif : aspect en double ligne (thrombus et paroi veineuse en regard) Complètement occlusif : matériel endoluminal hyperéchogène en contraste avec une veine ou une artère de proximité
Critères indirects	Incompressibilité de la veine	Partielle ou totale
	Collatéralités veineuses	À ne pas confondre avec une duplicité veineuse ou des varicosités
	Dilatation veineuse	Variable
	Diminution de la cinétique valvulaire	
	Perte de la variabilité respiratoire du flux doppler	Absence de flux : thrombose complète Flux permanent non modulé : thrombose partielle ou compression extrinsèque



FIG. 12.13 **Thrombose complète de la veine cave inférieure : augmentation de diamètre, incompressibilité, matériel hyperéchogène intraluminal.**

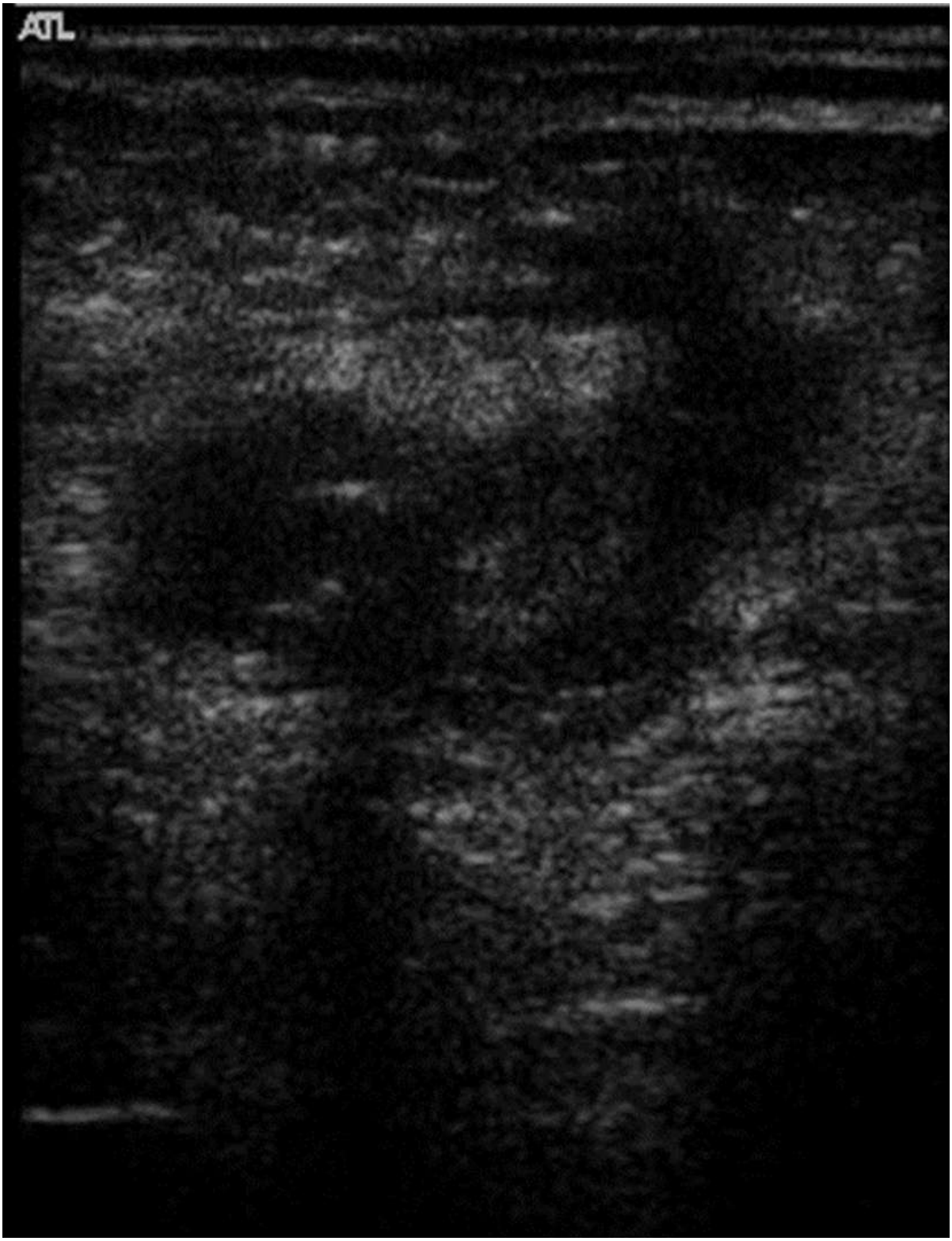


FIG. 12.14 **Thrombose de la veine fémorale commune.**

En plus de la visualisation du thrombus, anomalie hyperéchogène endoluminale, l'incompressibilité de la veine est un critère fondamental. Elle permet de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une simple stase sanguine qui peut revêtir une échogénicité spontanée intraveineuse. Elle peut être totale ou partielle selon que le thrombus est totalement occlusif ou non. On retrouve un thrombus dont l'échogénicité peut être variable selon ses modalités de constitution mais qui peut parfois poser le piège d'être très hypoéchogène. Le doppler

couleur associé ou non aux manœuvres de chasse informe sur le niveau de perméabilité du caillot. Une fois le thrombus diagnostiqué, l'étape indispensable consiste à mesurer le diamètre antéropostérieur de la veine thrombosée sous compression.

Mesure du diamètre antéropostérieur du thrombus sous compression

La mesure du diamètre antéropostérieur du thrombus sous compression est une étape indispensable et doit figurer dans tout compte rendu d'échodoppler veineux. Ceci permet une mesure de référence, notamment sur l'échodoppler de contrôle en fin de traitement. À distance, en cas de symptomatologie, ces mesures sont indispensables pour différencier une thrombose veineuse récidivante active ou une séquelle ancienne. On considère significative une augmentation de diamètre au-delà de 2 mm par rapport au diamètre de référence. Au-delà de 4 mm, la récidive est certaine. Le compte rendu doit préciser la localisation du diamètre par rapport au thrombus (pôle proximal, distal, segment médian), afin de limiter la variabilité interobservateur.

Les séquelles anciennes de thrombose veineuse profonde associent principalement lamelles endoluminales et épaississement pariétal.

Hémodynamique veineuse

En cas de thrombose veineuse profonde complète, le signal doppler couleur est absent même après manœuvres de chasse. Le doppler pulsé perd sa variation respiratoire. Il est absent en cas de thrombose complète ou de faible vélocité, continu avec une courbe aplatie en cas de thrombose partielle. Une compression extrinsèque modifie également le spectre veineux. La comparaison entre les deux côtés est fondamentale.

Datation du thrombus

Un thrombus récent (< 4 semaines) est classiquement hypoéchogène et homogène, mou, élastique, régulier, avec distension du calibre veineux. Son évolution est marquée par le développement d'une hyperéchogénicité et une hétérogénéité, puis par une reperméabilisation partielle enregistrable en doppler couleur et pulsé. Enfin, la veine a tendance à se rétracter. Estimer l'âge du thrombus reste néanmoins très difficile et la plupart du temps subjectif et opérateur-dépendant. Il n'est pas recommandé de l'estimer en pratique courante sur les critères échographiques mais de se fier davantage à la comparaison des diamètres sous compression dans le temps et à la clinique. De nouvelles techniques (élastographie) devraient dans l'avenir affiner les connaissances dans ce domaine.

Un thrombus flottant est défini par une mobilité du pôle supérieur du thrombus alors que sa partie distale est fixée. L'aspect flottant est bien visualisable en mode B, notamment sur les incidences longitudinales. Le caractère flottant du thrombus n'a pas démontré un risque embolique supérieur à un thrombus fixé [6] et ne doit pas modifier la prise en charge ou allonger la durée d'alitement. De la même façon, un thrombus flottant ne nécessite pas, dans la grande majorité des cas, de surveillance échographique particulière. La présence d'un caillot flottant de très grande taille dans le réseau veineux très proximal (iliocave), situation finalement rare, peut néanmoins amener à une surveillance plus précoce.

Les valvules, indispensables pour empêcher le reflux veineux, sont des structures particulièrement bien visibles au niveau proximal. Leur ouverture et leur mobilité sont de bons arguments pour une veine saine. Parfois, une stase veineuse peut siéger dans l'encoche entre la valvule et la paroi veineuse avec un aspect hyperéchogène homogène. La compression à ce niveau lève le doute avec un thrombus. Ces images ne doivent pas être prises pour un stade préthrombotique et ne nécessitent pas de prise en charge particulière.

Rythme de surveillance

Dans la grande majorité des cas, seuls deux examens sont nécessaires : initialement pour poser le diagnostic de thrombose veineuse profonde, puis à la fin du traitement anticoagulant ou après 3 à 6 mois de traitement pour réaliser un examen de référence. Dans 84 % des cas, le thrombus régresse complètement à 1 an [7]. La présence d'un thrombus résiduel persistant après la durée théorique du traitement anticoagulant est un marqueur de risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse global (et non pas seulement là où il se situe). Cela étant, il n'est pas recommandé sur ce seul critère d'adapter la durée du traitement anticoagulant.

Les progrès des techniques d'échodoppler laissent désormais relativement peu de place pour l'angioscanner. Il reste néanmoins d'une excellente aide dans le cas de forte suspicion avec échodoppler douteux ou incomplet pour explorer la veine cave inférieure et le réseau iliaque.

Diagnostics différentiels

L'analyse échographique ne doit pas se limiter au réseau veineux et peut permettre de poser un diagnostic alternatif à la symptomatologie présentée. On citera principalement une rupture de kyste poplité, un hématome musculaire ou sous-cutané, un faux anévrisme post-cathétérisme, des adénopathies compressives, un abcès, etc.

Stratégie diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse des membres

Elle repose sur le triptyque bien établi : probabilité clinique, D-dimères et échodoppler veineux. La phlébographie est encore le gold standard mais n'est plus réalisée en pratique. L'angioscanner garde une place en 2^{e} intention.

La probabilité clinique doit être évaluée par le clinicien en fonction des signes cliniques et fonctionnels, du contexte, des antécédents personnels et familiaux. Les scores cliniques ont sans doute une place importante mais ne sauraient remplacer complètement le sens clinique du praticien. Ils doivent être utilisés en complément en cas de doute ou bien chez les praticiens en formation. Le score le plus utilisé est le score de Wells. Initialement élaboré en 3 classes (probabilité faible, intermédiaire et élevée), il est recommandé d'utiliser sa version modifiée en deux classes (thrombose veineuse profonde peu probable en cas de score < 2, probable s'il est ≥ 2).

Les D-dimères sont produits lors de la dégradation de la fibrine par le plasminogène. Ils sont quasi systématiquement élevés en cas de processus thrombotique. Leur dosage est réalisé par méthode ELISA dans la plupart des centres et le seuil de positivité est fixé à 500 ng/mL. Récemment, un nouveau seuil a été proposé pour les patients de moins de 50 ans (Âge × 10) [8]. Leur intérêt réside principalement dans leur excellente valeur prédictive négative de l'ordre de 98 %, leur spécificité restant médiocre. Ils permettent d'exclure le diagnostic si le résultat est négatif. Leur dosage doit être interprété avec prudence dans les situations suivantes : grossesse, âge supérieur à 70 ans, chirurgie récente, état inflammatoire, résorption d'hématome, cancer, où leur taux est augmenté. Les D-dimères doivent être réservés aux situations où la probabilité clinique est faible ou intermédiaire avec un score de Wells modifié inférieur à 2. Leur positivité impose un échodoppler veineux. En cas de probabilité élevée, l'échodoppler est réalisé d'emblée (fig. 12.15).

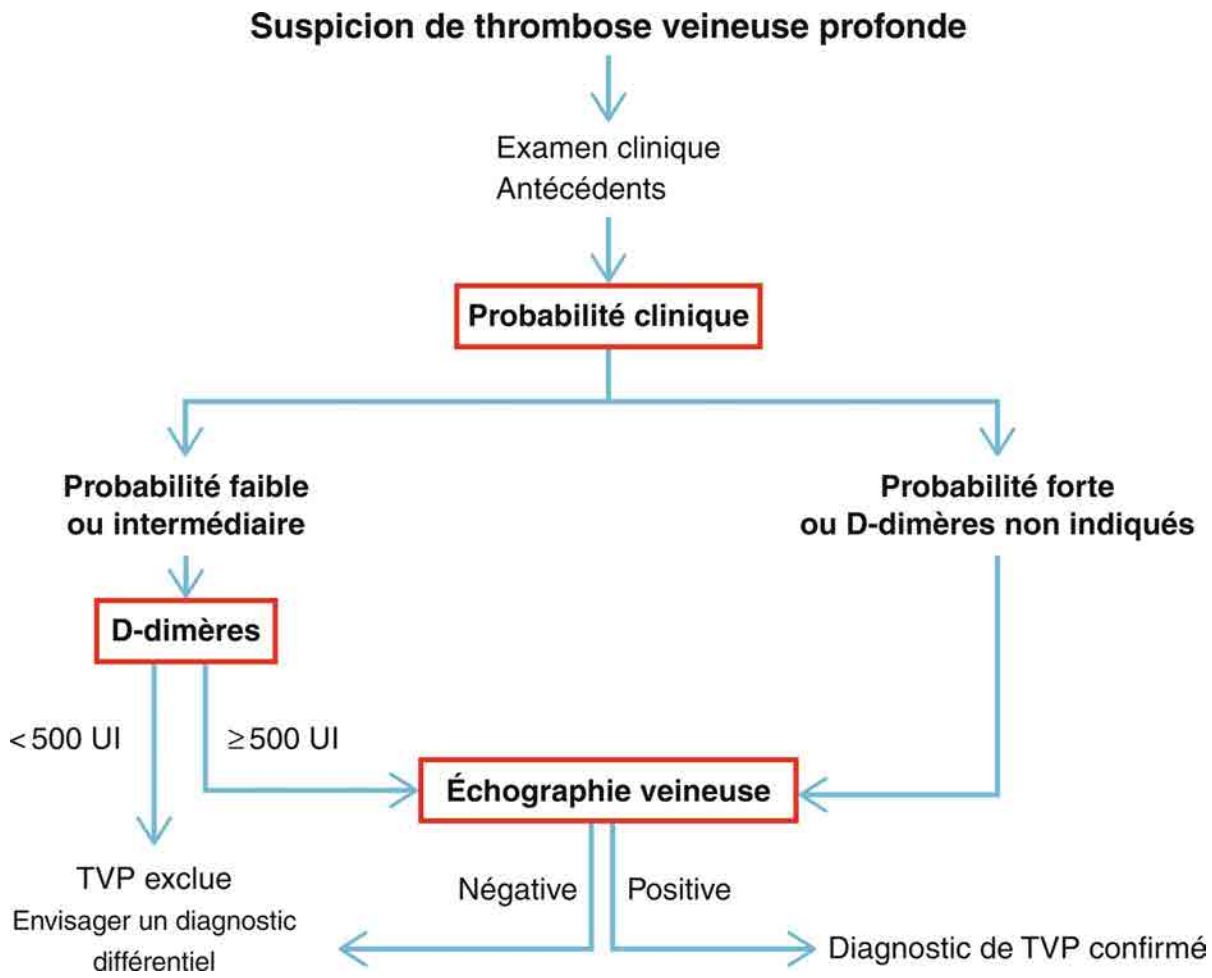


FIG. 12.15 Arbre décisionnel pour le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse des membres inférieurs.
TVP : thrombose veineuse profonde.

Suspicion de thrombose veineuse profonde et grossesse : particularités

La grossesse est un facteur de risque reconnu de maladie thromboembolique veineuse en multipliant le risque par 4. La clinique reste souvent peu fiable. L'échodoppler veineux conserve une excellente sensibilité mais l'analyse de la veine cave inférieure et des veines iliaques est parfois plus difficile. Or, la grossesse majore le risque de thrombose iliaque isolée dite suspendue. Un diagnostic de certitude est nécessaire compte tenu du risque dans cette population, de la même façon qu'une anticoagulation inappropriée expose au risque hémorragique lors de l'accouchement. En cas d'examen doppler douteux ou incomplet et de forte suspicion clinique de thrombose iliaque, la phlébo-IRM est à demander. L'angioscanner est une option mais expose aux irradiations pour le fœtus. La phlébographie est contre-indiquée.

Le taux de D-dimères augmente progressivement pendant la grossesse, notamment à partir du 2e trimestre, rendant son interprétation difficile. Il conserve néanmoins son excellente valeur prédictive négative et pourrait donc être utilisé en cas de faible suspicion, principalement au cours du 1er trimestre.

Thrombose veineuse des membres supérieurs

Son incidence n'est pas rare et peut représenter jusqu'à 10 % de l'ensemble des thromboses veineuses profondes. Elles sont dans la majorité des cas secondaires à un dispositif intraveineux permanent : cathéter de chimiothérapie, PICC-line, sonde de stimulation de pacemaker/défibrillateur. L'étiologie primitive ou spontanée est présentée par des patients typiquement jeunes dont la pratique répétée d'une activité sportive ou professionnelle engendre des traumatismes veineux récurrents, ou bien par compression extrinsèque sur un syndrome du défilé thoracobrachial.

Signes cliniques

Les signes cliniques associent une douleur, un œdème du membre supérieur dans le territoire de drainage, une circulation veineuse collatérale, une cyanose, une fatigabilité du membre. En cas de thrombose de développement progressif, le patient est le plus souvent asymptomatique.

Un score de probabilité clinique existe (tableau 12.6) [9].

Tableau 12.6

Score de probabilité clinique de thrombose veineuse profonde du membre supérieur [9].

Critère	Points
Matériel endoluminal intraveineux	+ 1
Douleur localisée le long d'un trajet veineux	+ 1
Œdème unilatéral du membre	+ 1
Diagnostic alternatif probable	-1

Score ≤ 0 : probabilité faible ; score = 1 : probabilité intermédiaire ; score ≥ 2 : probabilité élevée.

Examens paracliniques

Les D-dimères conservent leur bonne valeur prédictive négative mais sont peu utilisés dans cette indication. Il s'agit souvent de patients cancéreux avec des taux augmentés. Leur place reste mal définie dans la stratégie diagnostique.

L'échodoppler veineux est l'examen de référence. Les principes sont les mêmes qu'avec l'échodoppler des membres inférieurs mais nécessitent une bonne connaissance anatomique veineuse de la région étudiée. Une sonde vasculaire linéaire suffit généralement pour l'étude du bras jusqu'au confluent axillo-subclavier. La veine jugulaire ne pose pas de difficulté particulière. La difficulté commence lors de l'analyse des veines subclavières, souvent difficilement compressibles. Elles sont visibles par voie rétroclaviculaire, en dedans de l'artère subclavière ou par voie sous-claviculaire en plaçant la sonde sous le rebord inférieur de la clavicule. On recherche un remplissage couleur sur l'ensemble de leur trajet et on analyse l'hémodynamique veineuse. Une sonde microconvexe, rarement disponible en dehors de l'appareil d'un médecin vasculaire, est recommandée pour l'étude des confluents jugulo-subclaviers, troncs veineux brachiocéphaliques et veines caves supérieures très difficilement visualisables avec une sonde vasculaire classique.

Dans les cas où un cathéter est mis en place, on doit systématiquement le suivre sur toute sa longueur. Parfois, une recherche de perméabilité veineuse peut être demandée avant mise en place ou *upgrading* de sondes de stimulateur/défibrillateur. Dans ce contexte, l'échodoppler peut rarement assurer une cartographie complète des structures situées au-delà des veines subclavières et une angiographie veineuse ou au CO_2 est préférable.

Syndrome cave supérieur

Secondaire à une obstruction de la veine cave supérieure intraluminale ou par compression extrinsèque, ce syndrome est dans la grande majorité des cas d'origine néoplasique. Les signes cliniques sont bien connus et se majorent en antéflexion : céphalées, œdème de la face, des bras et du thorax supérieur (œdème *en pèlerine*), cyanose, circulation veineuse collatérale superficielle, dyspnée, toux, voix rauque et stridor.

Le diagnostic repose en 1re intention sur la radiographie pulmonaire de face qui peut mettre en évidence une masse thoracique suspecte. La sensibilité de l'échodoppler veineux reste médiocre dans l'analyse de la veine cave supérieure et l'angioscanner cervicothoracique a ici toute sa place. L'angio-IRM est une alternative. L'angiographie veineuse est réalisée en cas de doute ou lors d'une procédure de recanalisation ou de pose d'endoprothèse.

Diagnostic de l'embolie pulmonaire

Nicolas Mansencal, Olivier Dubourg

Le diagnostic d'embolie pulmonaire demeure toujours difficile malgré l'amélioration des techniques d'imagerie médicale et les nombreux algorithmes décisionnels proposés et validés [10]. L'une des principales raisons réside dans le caractère polymorphe de la présentation clinique. Ce texte fait le point sur les différents symptômes rencontrés dans l'embolie pulmonaire et sur la stratégie diagnostique.

Examen clinique

L'interrogatoire et la recherche de signe clinique d'embolie pulmonaire sont des temps essentiels dans la prise en charge des patients suspects d'embolie pulmonaire. Le symptôme le plus fréquemment retrouvé est la dyspnée, suivie de la douleur thoracique. Le tableau 12.7 répertorie les principaux symptômes rencontrés dans l'embolie pulmonaire ainsi que leur fréquence [11, 12]. Les signes cliniques de gravité de l'embolie pulmonaire sont représentés par la syncope, l'hypotension artérielle systémique, le collapsus et l'état de choc.

Tableau 12.7

Fréquence des symptômes et des signes fonctionnels chez les patients ayant une embolie pulmonaire [11, 12].

Symptômes	Fréquence parmi toutes les EP (%)	Fréquence parmi les EP au SAU (%)
Dyspnée	73	50
Douleur pleurale	66	39
Toux	37	23
Œdème de jambe	28	24
Douleur de jambe	26	6
Hémoptysie	13	8
Palpitations	10	–
Wheezing	9	–
Douleur d'allure angineuse	4	15
Signes fonctionnels		
Tachypnée	70	–
Râles, crépitants	51	–
Tachycardie	33	–

EP : embolie pulmonaire ; SAU : service d'accueil des urgences.

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire repose sur un faisceau d'arguments. La clinique est essentielle afin de déterminer dans un premier temps la gravité de la présentation clinique (stratification du risque de mortalité) et la probabilité clinique du patient, puis la stratégie repose sur les D-dimères et sur d'autres examens complémentaires. Les patients en état de choc ou hypotendus doivent bénéficier d'une prise en charge rapide afin de poser un diagnostic de certitude.

La présentation clinique de l'embolie pulmonaire est très variable, souvent frustre et, par conséquent, extrêmement trompeuse. C'est pourquoi il est nécessaire de s'appuyer sur des scores de probabilité [10, 13]. Chez les patients n'étant pas à risque élevé de mortalité, la première évaluation repose donc sur l'interrogatoire et la clinique afin d'évaluer la probabilité clinique du patient. Plusieurs scores de probabilité ont été validés et doivent ainsi être utilisés : il s'agit du score de Wells et du score de Genève modifié (tableau 12.8). À partir de ces scores, les patients sont principalement classés en probabilité clinique faible, intermédiaire ou élevée. Cette estimation est essentielle afin de prescrire le dosage des D-dimères (technique ELISA). En effet, la sensibilité des D-dimères est supérieure à 95 %, ce qui signifie qu'il est possible d'avoir des embolies pulmonaires à D-dimères négatifs. En cas de probabilité clinique élevée, il est inutile de réaliser le dosage des D-dimères, alors qu'en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire, ce dosage est utile afin d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Tableau 12.8

Scores de probabilité clinique chez les patients suspects d'embolie pulmonaire [10[3]].

Score de Genève modifié		Score de Wells	
Variables	Points	Variables	Points
Facteurs prédisposants			
Âge > 65 ans	+ 1		
Antécédent de TVP ou D'EP	+ 3	Antécédent de TVP ou D'EP	+ 1,5
Chirurgie ou fracture < 1 mois	+ 2	Chirurgie récente ou immobilisation	+ 1,5
Néoplasie évolutive	+ 2	Cancer	+ 1
Symptômes			
Douleur unilatérale du mollet	+ 3		
Hémoptysies	+ 2	Hémoptysies	+ 1
Signes cliniques			
Fréquence cardiaque		Fréquence cardiaque > 100/min	+ 1,5
75-94 /min	+ 3		
≥ 95/min	+ 5		
Douleur à la palpation et œdème unilatéral	+ 4	Signes cliniques de TVP	+ 3
		Diagnostic différentiel moins probable que l'EP	+ 3
Probabilité clinique	Total	Probabilité clinique (3 niveaux)	Total
Faible	0-3	Faible	0-1
Intermédiaire	4-10	Intermédiaire	2-6
Élevée	≥ 11	Élevée	≥ 7
		Probabilité clinique (2 niveaux)	Total
		EP peu probable	0-4
		EP probable	> 4

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Examens complémentaires permettant une orientation diagnostique

D-dimères ELISA

La constitution d'un thrombus active le système fibrinolytique interne, qui permet la libération de produits de dégradation, tels que les D-dimères. Le dosage des D-dimères par la technique ELISA a comme principal intérêt d'éliminer le diagnostic de maladie thromboembolique. En effet, sa sensibilité et sa valeur prédictive négative sont excellentes (> 95 %), mais au prix d'une mauvaise spécificité. Ainsi, la réalisation de ce dosage est surtout utile en cas de probabilité faible ou modérée d'embolie pulmonaire, afin d'éliminer formellement le diagnostic d'embolie pulmonaire (avec un taux < 500 ng/mL). À l'opposé, un taux élevé ne permet absolument pas d'affirmer le diagnostic de processus thromboembolique. Chez les sujets âgés, la valeur de 500 ng/mL ne doit pas être retenue et actuellement, il est suggéré de prendre comme valeur seuil, à partir de 50 ans, le produit de l'âge par 10 [14].

Électrocardiogramme/Radiographie pulmonaire

Ces examens sont généralement faits de manière systématique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, mais leurs rentabilités sont faibles.

Les deux principaux signes électriques sont les troubles de la repolarisation en V1-V4 (retrouvés dans 49 % des embolies pulmonaires) et la tachycardie sinusale (33 %). Les autres signes sont les suivants : aspect S1Q3, bloc de branche droite, axe droit et survenue d'une fibrillation atriale.

De nombreux signes radiologiques ont été décrits dans l'embolie pulmonaire, sans que l'on puisse poser le diagnostic d'embolie pulmonaire avec certitude. Classiquement, il existe une forte discordance entre les signes cliniques bruyants (dyspnée +++) et la normalité de la radiographie pulmonaire, permettant d'évoquer ce diagnostic. Une lecture fine radiologique retrouve habituellement des anomalies (dans 84 % des embolies pulmonaires), qui peuvent être un épanchement pleural, une atélectasie, une ascension de la coupole diaphragmatique, une hyperclarté d'un champ pulmonaire (signe de Westermark), un élargissement de la branche droite descendante de l'artère pulmonaire (signe de Palla) ou une opacité triangulaire correspondant à un infarctus pulmonaire (signe de Hampton).

Gaz du sang

L'embolie pulmonaire s'accompagne classiquement d'un effet shunt ($PaO_2 + PaCO_2 < 120$ mmHg). Cependant, ces anomalies gazométriques sont très peu spécifiques et ne permettent absolument pas de poser le diagnostic d'embolie pulmonaire. Leur valeur pronostique a en revanche été démontrée [15]. Un excès de base inférieur à -5 mmol/L dans l'embolie pulmonaire traduit une insuffisance circulatoire sévère et peut être considéré comme un facteur indépendant de mauvais pronostic.

Échocardiographie

Les anomalies échocardiographiques (en transthoracique) apparaissent lorsque l'obstruction artérielle pulmonaire est supérieure à 30-40 % et sont retrouvées dans 50 à 60 % des embolies pulmonaires. Le retentissement cardiaque se traduit par un aspect de cœur pulmonaire aigu et une hypertension artérielle pulmonaire. Les principaux critères échocardiographiques sont les suivants :

- rapport des surfaces télédiastoliques du ventricule droit sur le ventricule gauche ;
- rapport des diamètres télédiastoliques du ventricule droit sur le ventricule gauche ;
- hypokinésie du ventricule droit
- calcul de la pression artérielle pulmonaire systolique (fig. 12.16) [16].

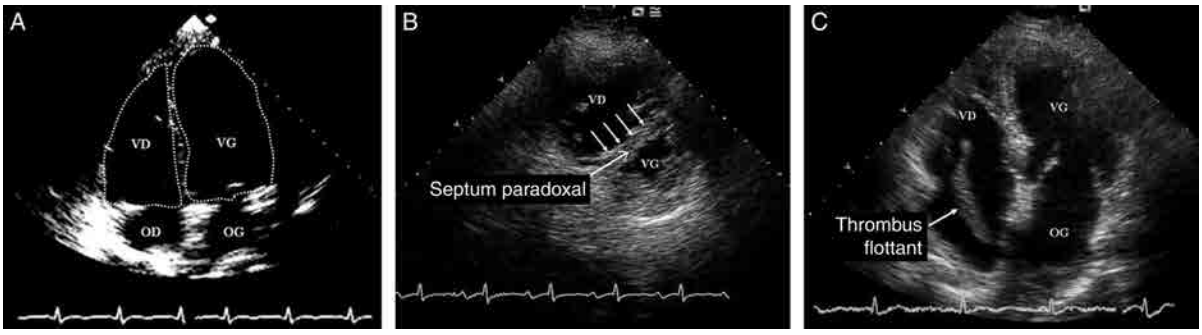


FIG. 12.16 Échocardiographie transthoracique dans l'embolie pulmonaire significative.
A. Rapport des surfaces télédiastolique VD/VG en coupe apicale 4 cavités. B. Septum paradoxal visualisé en coupe parasternale petit axe (flèches). C. Thrombus flottant dans les cavités cardiaques droites en coupe apicale 4 cavités. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche.

La visualisation d'un thrombus mobile dans les cavités cardiaques droites est rare. L'échocardiographie est un outil d'orientation diagnostique. En revanche, sa valeur pronostique est discutée. L'échocardiographie transœsophagienne permet de visualiser directement un thrombus dans les branches proximales des artères pulmonaires et d'affirmer ainsi le diagnostic d'embolie pulmonaire. Cependant, sa rentabilité n'est bonne qu'en réanimation, chez des patients présentant des embolies pulmonaires sévères avec retentissement hémodynamique. Cependant, elle ne permet de diagnostiquer les embolies pulmonaires distales.

Échodoppler veineux des membres inférieurs

L'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde représentent une seule et même pathologie, la maladie thromboembolique. L'échodoppler veineux des membres inférieurs permet ainsi d'étendre de façon importante le champ d'investigation des examens ultrasonores. Il est l'examen de référence pour la détection d'une thrombose veineuse profonde, en recherchant une incompressibilité veineuse. Plusieurs travaux ont évalué des stratégies combinées d'orientation diagnostique (avec échocardiographie ou scanner). En utilisant une stratégie combinée (échocardiographie et échodoppler), près de 90 % des patients avec embolie pulmonaire ont au moins un de ces deux examens de positifs, permettant ainsi une orientation diagnostique [17].

Troponine/BNP

Le dosage de la troponine et du BNP, qui n'ont qu'un intérêt pronostique, ont été récemment proposés dans la prise en charge des patients avec embolie pulmonaire. La troponine et le BNP peuvent s'élever en cas d'embolie pulmonaire avec retentissement cardiaque. L'élévation de la troponine permet de dépister des patients à haut risque, alors qu'une échocardiographie normale associée à un dosage normal de troponine détecte des patients à très faible risque. Enfin, un faible taux de BNP permettrait de prédire un bon pronostic chez les patients présentant une embolie pulmonaire.

Examens complémentaires permettant un diagnostic de certitude

Angioscanner spiralé

C'est devenu l'examen le plus pratiqué pour poser le diagnostic d'embolie pulmonaire [18]. L'amélioration de la technologie a permis d'améliorer la résolution et la performance du scanner dans les embolies pulmonaires distales. Le diagnostic repose sur la visualisation de lacunes non opacifiées au sein de la lumière d'une artère pulmonaire, correspondant au caillot fibrino-cruorique (fig. 12.17). L'angioscanner spiralé peut également être utilisé pour étudier le retentissement en amont (dilatation ventriculaire droite, fig. 12.17) [19] et quantifier l'obstruction artérielle pulmonaire.

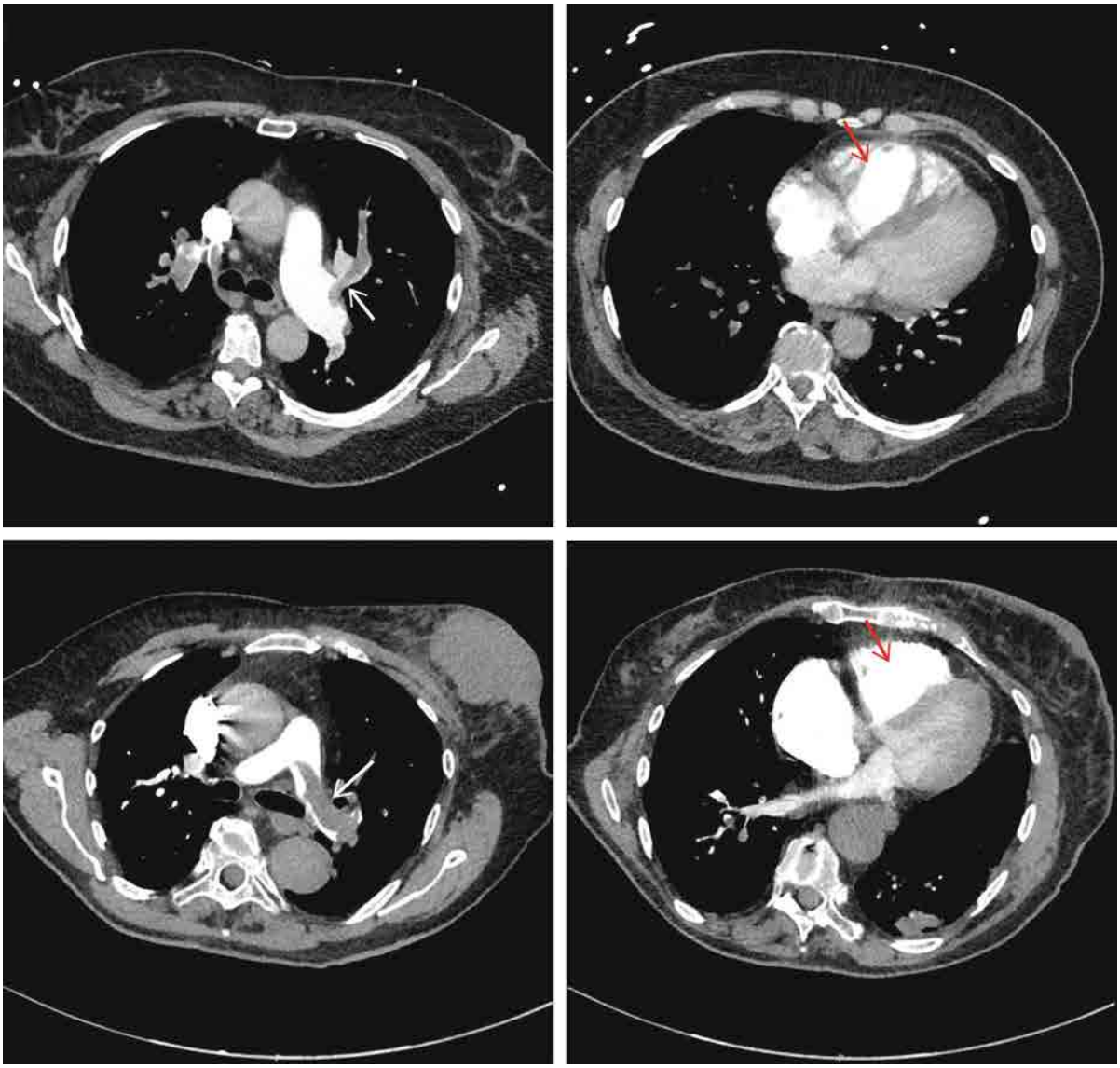


FIG. 12.17 **Angioscanners spiralés chez deux patients avec embolie pulmonaire, permettant de poser le diagnostic d'embolie pulmonaire (A et C, flèches blanches) et d'évaluer le retentissement ventriculaire droit (B et D, flèches rouges).**

Scintigraphie pulmonaire

La scintigraphie ventilation/perfusion (ou perfusion seule) est un examen moins fréquemment utilisé dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Elle permet de classer essentiellement les patients en différents types de probabilité d'embolie pulmonaire. Une probabilité faible élimine le diagnostic d'embolie pulmonaire alors qu'une forte probabilité pose le diagnostic. Cependant, une majorité de scintigraphies est rendue avec probabilité intermédiaire, ne permettant pas de conclure et obligeant le praticien à réaliser un second examen de certitude.

Angiographie pulmonaire sélective numérisée

L'angiographie pulmonaire était considérée comme l'examen de référence, mais n'est quasiment plus pratiquée, rendant son utilisation et son interprétation plus difficile. Il s'agit de plus d'un examen invasif, qui a été supplanté par l'angioscanner spiralé et par la scintigraphie. L'angiographie permet également d'évaluer l'obstruction artérielle pulmonaire grâce à l'index de Miller.

Techniques émergentes

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique dans l'embolie pulmonaire est encore en cours de validation. Elle peut être couplée à l'étude du pelvis et des membres inférieurs, afin de rechercher une thrombose veineuse profonde. L'échographie du thorax et la mesure de l'espace mort alvéolaire sont d'autres techniques rarement utilisées dans l'embolie pulmonaire.

Stratégies diagnostiques

La prise en charge des patients suspects d'embolie pulmonaire intègre de plus en plus de stratégies combinées. Elle doit comporter un interrogatoire rigoureux, un examen clinique minutieux et la prescription d'examens complémentaires adaptés. Le praticien doit absolument connaître les points forts et les points faibles des différents examens complémentaires disponibles, afin de pouvoir bien les interpréter.

La stratégie diagnostique dépend de l'état hémodynamique des patients suspects d'embolie pulmonaire [10] :

- en cas d'état de choc ou d'hypotension artérielle, il convient d'adopter une stratégie urgente car on considère que le patient est suspect d'embolie pulmonaire à haut risque de mortalité (fig. 12.18) ;

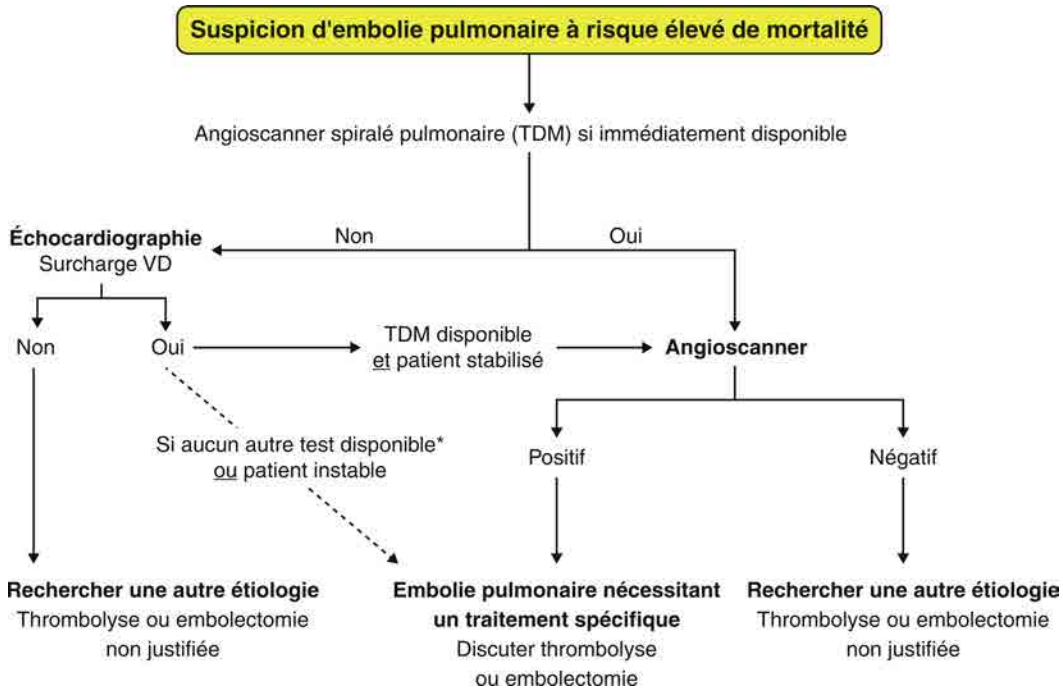


FIG. 12.18 Arbre décisionnel sur la prise en charge diagnostique des patients suspects d'embolie pulmonaire à risque élevé de mortalité.
* Échographie transœsophagienne ou échodoppler veineux des membres inférieurs. VD : ventricule droit.

- en l'absence d'état de choc ou d'hypotension artérielle, le patient est suspect d'embolie pulmonaire qui n'est pas à haut risque de mortalité et il convient donc d'adapter sa stratégie diagnostique en fonction de la suspicion clinique du patient et du résultat des D-dimères (fig. 12.19).

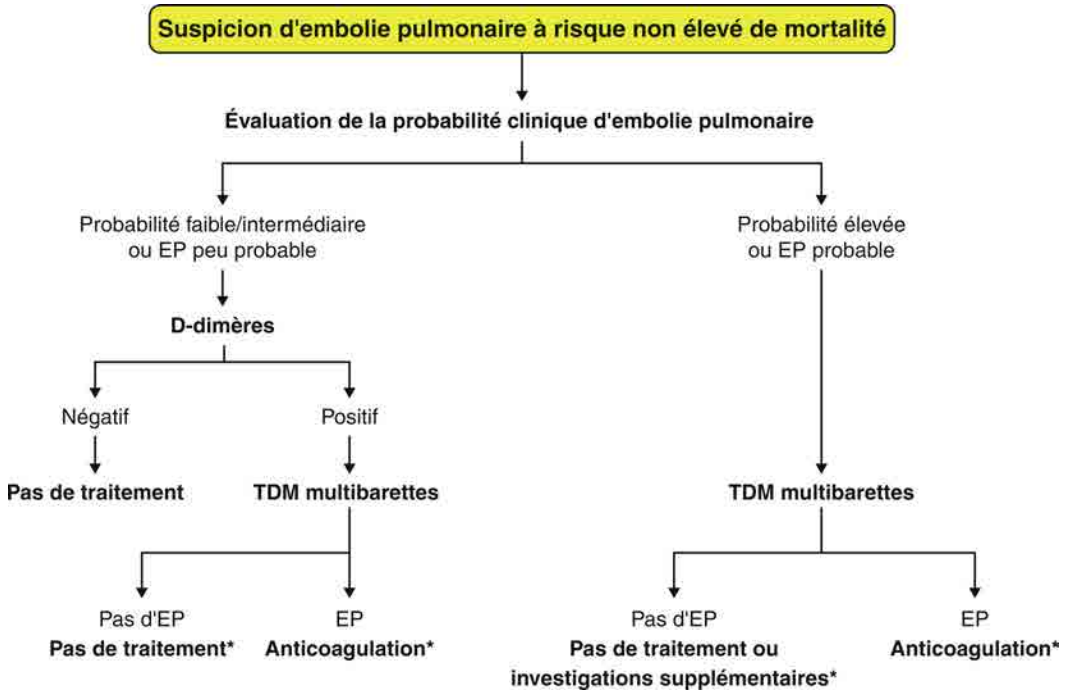


FIG. 12.19 **Arbre décisionnel sur la prise en charge diagnostique des patients suspects d'embolie pulmonaire (EP) à risque non élevé de mortalité.**
* *Cf.* les recommandations pour les détails. TDM : tomodensitométrie.

- Chez un patient suspect d'embolie pulmonaire à haut risque de mortalité, la stratégie diagnostique repose essentiellement sur la réalisation en urgence d'un angioscanner spiralé. Si l'examen n'est pas immédiatement disponible ou si l'état hémodynamique du patient ne permet pas son transfert, il est alors possible de réaliser dans un premier temps une échocardiographie transthoracique. Devant un patient en état de choc secondaire à une embolie pulmonaire, l'échocardiographie est toujours anormale (retentissement cardiaque droit). Si l'échocardiographie est normale, il est possible d'exclure ce diagnostic.
- Chez un patient suspect d'embolie pulmonaire qui n'est pas à haut risque de mortalité, il convient d'évaluer sa probabilité clinique. En cas de probabilité clinique forte, il n'est pas nécessaire de prélever les D-dimères et la réalisation d'un angioscanner spiralé s'impose en 1re intention. En cas de probabilité clinique faible ou modérée, la première étape consiste à réaliser un dosage des D-dimères. En cas de dosage négatif, le diagnostic d'embolie pulmonaire peut être exclu alors qu'un dosage positif nécessite la réalisation d'un angioscanner spiralé.

Conclusion

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est probablement l'un des plus difficiles à poser. Il repose sur un faisceau d'arguments, mais il n'existe aucun signe spécifique. Avec les recommandations européennes, nous avons à notre disposition des arbres décisionnels diagnostiques précis qu'il convient d'appliquer chez tout patient suspect d'embolie pulmonaire.

Prévention

Dominique Stephan, Sébastien Gaertner, Mihaela Cordeanu

En dépit des mesures de prévention, la fréquence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est restée stable au cours de 25 dernières années [20]. Des études récentes menées sur la population européenne ont rapporté une incidence de 70-140 cas/100 000 personnes-années [21]. En France, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde (TVP) serait comprise entre 100 et 140 pour 100 000 habitants/an et celle de l'embolie pulmonaire (EP) se situerait entre 60 et 110 pour 100 000 habitants/an [22]. La maladie thromboembolique veineuse serait responsable d'une mortalité déclarée en France de 7,2 pour

100 000 personnes mais selon les estimations issues des séries autopsiques internationales, entre 0,8 et 1 % des patients hospitalisés seraient décédés d'une EP [22]. Les femmes sont plus souvent touchées à un plus jeune âge mais ce rapport s'inverse chez les personnes âgées [23]. La fréquence de la MTEV augmente avec l'âge. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, l'incidence de la MTEV atteint un cas pour 100 personnes par an [24]. Sa prévention reste ainsi un enjeu de santé publique d'importance essentielle.

L'étude du terrain et des facteurs ou circonstances à risque de MTEV a fait l'objet de très nombreuses publications [25]. Parmi les principaux facteurs de risque, on peut citer : l'âge (RR = 1,7, IC 95 % : 1,4-2), le sexe masculin (RR = 1,7 à 2,8), le cancer (RR = 2,4 à 7,3), la chirurgie (RR = 5,4, IC 95 % : 2,2-13,6), l'alitement (RR = 2,9, IC 95 % : 1,1-7,9), le port d'un plâtre ou la paralysie d'un membre (RR = 1,9 à 4). Dans les situations où un patient cumule terrain et/ou circonstance(s) à risque de MTEV, une prophylaxie des évènements thromboemboliques veineux doit être envisagée. Si la prévention de la MTEV en chirurgie est bien codifiée, des interrogations persistent en médecine sur la stratégie la mieux adaptée au patient selon son profil. Par ailleurs, les anticoagulants oraux directs ont dorénavant pris une place importante dans la prophylaxie médicamenteuse du risque de MTEV, notamment après chirurgie.

Moyens de la prévention

Moyens médicamenteux

Héparine non fractionnée (HNF) ou héparine standard

L'héparine standard est un mélange naturel de chaînes mucoploysaccharidiques de longueurs variées extraites de la muqueuse intestinale de porc ou de mouton. Le poids moléculaire de l'héparine est compris entre 3 000 et 30 000 Da. Dans la chaîne polyosidique se répète une unité pentasaccharidique, site de fixation avec l'antithrombine. Ce motif représente environ un tiers de la chaîne d'HNF et 15 à 25 % des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). La biodisponibilité de l'HNF, variable d'un individu à l'autre, et sa clairance réticulo-endothéliale et rénale en font une molécule dont l'effet anticoagulant n'est pas prévisible même après adaptation de la posologie au poids. En conséquence, l'utilisation de l'HNF à visée curative impose une surveillance de l'effet anticoagulant par le temps de céphaline activée (TCA) ou l'héparinémie. Le risque de thrombopénie immunoallergique impose dans tous les cas une surveillance de la numération plaquettaire 2 fois/semaine du 5^{e} au 15^{e} jour et en cas de traitement au long cours.

Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'HNF. Leur poids moléculaire est compris entre 2 000 et 12 000 Da, en moyenne 5 000 Da. Les HBPM ont un rapport activité anti-Xa/anti-IIa compris entre 2 et 5. Leur biodisponibilité est proche de 100 %. L'effet anticoagulant est obtenu en 2 à 4 heures. La demi-vie des HBPM est de quelques heures (4,5 heures pour l'énoxaparine, 3-5 heures pour la daltéparine et 3-4 heures pour la tinzaparine). La clairance des HBPM est rénale sous forme inchangée. Les HBPM exposent plus rarement au risque de thrombopénie que l'HNF. Des posologies différentes d'HBPM sont adaptées à la prévention du risque de MTEV modéré ou élevé (tableau 12.9), adaptations indiquées en chirurgie et obstétrique.

Tableau 12.9

Posologies usuelles des héparines de bas poids moléculaire dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Molécule	Traitement préventif de la MTEV	
	Risque modéré	Risque élevé
Énoxaparine – Lovenox®	20 mg	40 mg
Daltéparine – Fragmine®	2 500 UI/j	5 000 UI/j
Nadroparine – Fraxiparine®	2 800 UI/j	40-60 UI/kg/j
Tinzaparine – Innohep®	2 500 UI/j	3 500-4 500 UI/j

Fondaparinux (Arixtra®)

Il ne s'agit pas d'une héparine mais d'une molécule de synthèse correspondant à l'unité pentasaccharidique spécifique du site de l'antithrombine. Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est supprimé et la surveillance plaquettaire non obligatoire. Le fondaparinux est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Antivitamines K (AVK)

Les AVK, analogues structuraux de la vitamine K, empêchent la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S de la coagulation). Les AVK sont généralement classées en fonction de leur demi-vie respective (8 à 40 heures). Les trois AVK les plus utilisés en France sont deux dérivés coumariniques :

- la warfarine (comprimés quadrisécables de 2 et 5 mg) et l'acénocoumarol (comprimés quadrisécables de 4 mg) ;
- un dérivé de l'indanedione : la fluindione (comprimés quadrisécables de 20 mg).

La variabilité interindividuelle aux AVK est imprévisible et nécessite une adaptation de la dose guidée par la surveillance biologique (INR) qui doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement. Cette sensibilité peut être modifiée par un régime alimentaire trop riche en vitamine K. De nombreux médicaments interfèrent avec la pharmacologie des AVK en potentialisant ou en diminuant leurs effets (antiagrégants plaquettaires, AINS, inducteurs enzymatiques, antibiotiques). Les AVK ont peu d'indications pour la prophylaxie de la MTEV en France.

Anticoagulants oraux directs

Trois anticoagulants oraux directs sont des inhibiteurs réversibles, directs et sélectifs du site actif du facteur Xa (anti-Xa) : l'apixaban (Eliquis®), l'édoxaban (Lixiana®, non commercialisé en France) et le rivaroxaban (Xarelto®). Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine activée (anti-IIa). Les concentrations plasmatiques maximales des anticoagulants oraux directs sont atteintes entre 0,5 au minimum et 4 heures au maximum [26]. La rapidité de l'obtention de l'effet pharmacologique est compatible avec l'administration d'emblée d'un anticoagulant oral direct sans injection préalable d'héparine. La clairance rénale de la forme inchangée, variant entre 27 % (apixaban), 35 % (rivaroxaban), 50 % (édoxaban) et 80 % (dabigatran), justifie le calcul systématique de la clairance de la créatinine selon Cockcroft avant administration du produit. Les interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux directs sont limitées aux médicaments empruntant la voie de la P-gp ou du cytochrome P450-3A4. Il s'agit essentiellement :

- des antifongiques azolés ;
- des antiarythmiques : amiodarone, vérapamil et dronédarone ;
- des antirétroviraux ;
- de la ciclosporine.

L'association d'un anticoagulant oral direct avec ces médicaments justifie au moins des précautions d'usage, voire une réduction de dose ou est contre-indiquée.

Moyens mécaniques

Les moyens mécaniques non médicamenteux comprennent la mobilisation, la compression par bas ou chaussettes ou bandes, et la compression mécanique intermittente. Ils sont économiques et peu iatrogènes. Cependant, en l'absence de démonstration formelle de leur efficacité, comparativement à la prophylaxie médicamenteuse, ils restent le plus souvent associés à un traitement pharmacologique [27, 28]. Ils peuvent prendre une place de premier choix chez les patients à haut risque hémorragique chez lesquels l'administration d'un anticoagulant est contre-indiquée.

Mobilisation

La réduction de la mobilité est un facteur de risque de MTEV. Cette réduction de la mobilité peut être la conséquence d'une intervention chirurgicale, d'un traumatisme, d'une affection médicale et de la perte d'autonomie chez une personne âgée. L'alitement étant considéré comme un facteur de risque de MTEV, la

mobilisation aussi précoce que possible des patients alités reste une priorité [27]. Les méthodes proprement dites de mobilisation du patient comprennent :

- la marche, seul ou avec aide à la déambulation si nécessaire ;
- les exercices musculaires, dont l'apprentissage est facilité par un kinésithérapeute ;
- la surélévation des pieds du lit dans tous les cas d'un alitement permanent ou > 12 heures, sauf contre-indication [29].

Compression par bas ou chaussettes ou bandes

La compression élastique par bas, chaussettes ou bandes doit être dégressive légère (10 à 18 mmHg à la cheville, c'est-à-dire classe 2) [27, 28]. Une méta-analyse Cochrane conclut à l'efficacité prouvée de la compression par chaussettes en chirurgie surtout chez les patients à risque et en association avec la prophylaxie médicamenteuse [30]. L'étude CLOTS, mesurant l'efficacité de la compression élastique dans la prévention de la MTEV chez des patients victimes d'accident vasculaire cérébral, a montré une réduction non significative de la fréquence des évènements thromboemboliques [31]. S'agissant de la compression élastique par bas, chaussettes ou bandes, deux principes fondamentaux doivent être rappelés : elle n'est efficace que bien posée (notamment les bandes élastiques), et elle n'est active que portée (observance thérapeutique).

Compression mécanique intermittente

Le principe consiste à insuffler de l'air par l'intermédiaire d'une pompe, de manière intermittente, dans des chambres de compression circulaires fixées soit au mollet (chaussettes sans pied), soit au pied. Dans une méta-analyse comparant la compression mécanique intermittente et la prophylaxie médicamenteuse chez des patients à haut risque de MTEV, la stratégie combinant compression mécanique intermittente et prophylaxie médicamenteuse réduit significativement l'incidence de la MTEV par rapport à la compression mécanique intermittente. Un résultat similaire est retrouvé dans la comparaison prophylaxie médicamenteuse *versus* combinaison prophylaxie médicamenteuse et compression mécanique intermittente [32]. Il n'y a cependant pas de comparaison directe compression mécanique intermittente *versus* traitement médicamenteux expliquant le positionnement de la compression mécanique intermittente en association avec la prophylaxie, voire en alternative dans les situations contre-indiquant le traitement anticoagulant.

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie

Chirurgie orthopédique et traumatologique

Le risque de MTEV est important en cas de chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou justifiant des mesures de thromboprophylaxie [28]. Chez les patients opérés, le risque de MTEV est accru en cas d'antécédents de MTEV, d'antécédent de pathologie cardiovasculaire ou respiratoire ou chez un patient âgé de 85 ans ou plus. L'HNF et les antivitamines K sont moins efficaces que les HBPM et ne sont pas recommandées en 1re intention. L'aspirine sans autre mesure prophylactique n'est pas recommandée. Les HBPM à dose prophylactique élevée, le fondaparinux et les anticoagulants oraux directs sont indiqués en 1re intention dans la prophylaxie de la MTEV après chirurgie orthopédique majeure. Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence (*cf.* tableau 12.9). Le fondaparinux (Arixtra®) à la dose sous-cutanée de 2,5 mg est plus efficace que les HBPM sur la fréquence de la maladie thromboembolique veineuse au prix d'un surcroît d'hémorragies majeures suggérant de ne pas l'utiliser à cette dose chez les patients à risque hémorragique élevé. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont indiqués dans la prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (tableau 12.10) [33]. Dans tous les cas, les anticoagulants oraux directs sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère terminale (clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault < 15 mL/min). Selon le *Vidal*, le rivaroxaban et l'apixaban doivent être utilisés avec prudence si la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 30 mL/min (tableau 12.10). Le dabigatran est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure 30 mL/min ; une réduction de dose est recommandée si elle est comprise entre 30 et 50 mL/min, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (amiodarone, quinidine ou vérapamil) et chez les personnes âgées de 75 ans ou plus. En pratique, les anticoagulants oraux directs ne sont pas utilisés chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Tableau 12.10

Posologies des anticoagulants oraux directs dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique.

Molécule	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Présentation	Gélules à 75 et 110 mg	Comprimés à 10 mg	Comprimés à 2,5 mg
Chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	220 mg/j, soit 2 gélules à 110 mg en une prise	10 mg en une prise orale quotidienne	5 mg/j en 2 prises orales quotidiennes de 2,5 mg
Patients à risque de surdosage ClCr 30-50 mL/min Inhibiteurs de la P-gp Âge ≥ 75 ans	150 mg/j, soit 2 gélules à 75 mg en 1 prise Contre-indication si ClCr < 30 mL/min	Non recommandé si ClCr < 15 mL/min Prudence si ClCr 15 à 29 mL/min	Non recommandé si ClCr < 15 mL/min Prudence si ClCr 15 à 29 mL/min

ClCr : clairance de la créatinine.

Les moyens mécaniques, notamment la compression mécanique intermittente, représentent une alternative en cas de risque hémorragique contre-indiquant la thromboprophylaxie médicamenteuse [28]. Ils peuvent également être associés à un traitement prophylactique médicamenteux.

Dans la chirurgie orthopédique de la fracture de hanche, le risque est augmenté chez les patients présentant les facteurs de risque suivants [28] :

- antécédent de maladie thromboembolique veineuse ;
- durée d'intervention > 2 heures ;
- varices ou syndrome post-phlébitique ;
- délai entre la fracture et la chirurgie > 48 heures.

Les HBPM et le fondaparinux représentent deux moyens prophylactiques de 1re intention. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban n'ont pas d'indication.

Chirurgie digestive et des varices

Le traitement thromboprophylactique doit s'envisager en fonction du risque thrombotique inhérent à la chirurgie, combiné au risque propre au patient. La chirurgie à risque faible ou modéré comprend la chirurgie des varices, et la chirurgie abdominale non majeure (appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale), les dissections étendues et ou hémorragiques, les durées opératoires anormalement prolongées et les urgences. Dans ces cas, une contention élastique par bas seuls ou une HBPM à dose adaptée au risque modéré associée à une compression élastique sont indiquées. En cas de chirurgie à risque thrombotique élevé (chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse et chirurgie bariatrique), les HBPM sont recommandées en 1re intention. Les doses journalières peuvent être augmentées sans dépasser 10 000 UI anti-Xa/j. Il est suggéré d'associer une compression intermittente à la prophylaxie médicamenteuse.

Chirurgie gynécologique

Le risque thromboembolique postopératoire sans traitement prophylactique en chirurgie gynécologique est très mal évalué [34]. Le risque chirurgical est gradé en trois classes :

- risque faible (curetage, conisation, hystéroscopie, ponction d'ovocytes) ;
- risque modéré (hystérectomie vaginale, cœlioscopie opératoire, chirurgie carcinologique du sein, laparotomie exploratrice) ;
- et risque très élevé (hystérectomie par voie haute, chirurgie du prolapsus, chirurgie pour cancer).

Les moyens mécaniques (déambulation précoce, compression élastique) sont utiles pour réduire le risque de MTEV postopératoire. Ils sont une alternative de premier choix en cas de risque hémorragique élevé contre-indiquant le traitement médicamenteux. Les HBPM représentent le traitement médicamenteux de premier choix. La durée de la prophylaxie est de 7 à 14 jours pour la chirurgie à risque modéré, de 4 semaines en cas de chirurgie à risque élevé.

Grossesse et accouchement

La survenue d'une MTEV est un évènement rare au cours de la grossesse. Sa fréquence serait estimée entre 0, 6 et 1,8/1 000 grossesses. Le risque relatif de thrombose serait multiplié par 3,5 en cas d'antécédent de MTEV. Chez une femme enceinte, la MTEV est potentiellement un accident sévère, troisième cause de mortalité maternelle (1 décès pour 100 000 naissances) après les hémorragies du post-partum et l'éclampsie. Par ailleurs, la maladie post-thrombotique toucherait 10 % des patients victimes de thrombose veineuse profonde. Sur le plan physiopathologique, il se constitue au cours de la grossesse un état d'hypercoagulabilité dont la finalité est de limiter l'hémorragie lors de l'accouchement et de la délivrance. Le dosage des facteurs de la coagulation et celui des inhibiteurs physiologiques de la coagulation montrent respectivement une augmentation du fibrinogène, du VII, du VIII et du X et une diminution des protéines C et S. Le traitement prophylactique au cours de la grossesse et du post-partum se discute selon le risque de MTEV auquel est exposée la femme enceinte [34].

Le risque majeur est représenté, entre autres, par l'antécédent de MTEV multiples. Le risque élevé est défini par l'antécédent d'une MTEV idiopathique ou d'un état thrombophilique sévère tel qu'un déficit en antithrombine ou un syndrome des antiphospholipides. Le risque est modéré en cas d'antécédent de maladie thromboembolique veineuse dans un contexte provoqué, il est faible en l'absence de facteurs de risque ou moins de trois des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 35 ans, obésité, varices, hypertension artérielle, césarienne, multiparité, prééclampsie.

Le traitement prophylactique repose sur la compression élastique et les HBPM. Le traitement préventif à dose élevée (énoxaparine – Lovenox® : 40 mg/j, daltéparine – Fragmine® : 5 000 UI/j, nadroparine – Fraxiparine® : 40-60 UI/kg/j) ou dose intermédiaire est réservé au risque élevé. Un traitement à dose curative doit être envisagé en cas de risque majeur. Il n'est pas recommandé d'administrer un traitement anticoagulant prophylactique systématique en cas de risque modéré ou faible.

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse en médecine

En dehors du contexte cancéreux

Le risque de MTEV dans un contexte de pathologie aiguë a d'abord été reconnu en service de médecine. En effet, 50 à 70 % des évènements thromboemboliques symptomatiques et 70 à 80 % des embolies pulmonaires fatales surviennent chez des patients hospitalisés en milieu non chirurgical. Chez les malades présentant une MTEV, une hospitalisation en médecine dans les 3 mois précédents est retrouvée dans 20 % des cas. Ce chiffre est cohérent avec les 15 % d'évènements thromboemboliques retrouvés dans le groupe placebo des études de prévention primaire réalisée chez des patients hospitalisés pour une cause médicale aiguë. Les situations à risque de MTEV comprennent les hospitalisations pour des évènements médicaux aigus conduisant à une réduction de mobilité, une pathologie chronique et l'association à des facteurs de risque de MTEV comme l'âge ou l'obésité (encadré 12.1) [35].

Encadré 12.1

Facteurs et circonstances majorant le risque de maladie thromboembolique veineuse en médecine

Événement médical aigu conduisant à une réduction de mobilité

- Maladie infectieuse
- Maladie cardiaque
- Maladie pulmonaire
- Maladie rhumatologie

- Accident vasculaire cérébral

Pathologies chroniques

- Paralysies
- Pathologies inflammatoires chroniques
- Cancers profonds évolutifs

Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse

- Âge ≥ 75 ans
- Antécédents thromboemboliques veineux
- Obésité
- Maladie variqueuse
- Œstrogènes

La prévention devrait ainsi permettre de réduire de façon significative son incidence. Les résultats des essais majeurs de prévention qui ont évalué une HBPM montrent une réduction d'environ 50 % de la fréquence des évènements thromboemboliques par rapport au placebo. Il s'agit notamment des essais MEDENOX (énoxaparine 40 mg/j) [36] et PREVENT (daltéparine 5 000 UI). Dans l'essai ARTEMIS, le fondaparinux (Arixtra® 2,5 mg/j) est associé à une réduction significative de la fréquence des évènements thromboemboliques. Cependant, dans ces essais, l'efficacité du traitement est le plus souvent mesurée sur la survenue d'évènements symptomatiques ou le dépistage systématique d'évènements non symptomatiques dont la signification pronostique n'est pas précisément connue. Ainsi, dans l'essai clinique LIFENOX, la prophylaxie médicamenteuse associée à la compression élastique *versus* la compression seule n'était pas associée à une réduction significative de la mortalité [37]. Plus récemment, deux essais cliniques de prévention de la MTEV en milieu médical utilisant un anticoagulant oral direct ont démontré l'efficacité de cette classe médicamenteuse au prix d'un excès d'évènements hémorragiques. Ainsi, le bénéfice clinique net intégrant l'efficacité et la sécurité des stratégies médicamenteuses n'est pas aisé à établir dans la prévention de la MTEV en milieu médical. Deux raisons au moins l'expliquent :

- hétérogénéité du statut clinique et des comorbidités des malades hospitalisés en milieu médical ;
- difficulté à établir un design des essais qui correspondent à l'éventail des situations cliniques rencontrées en médecine.

Ainsi, contrairement à la prévention en milieu chirurgical où les recommandations sont bien suivies, en milieu médical, elles sont mal appliquées et l'analyse des pratiques professionnelles montre que seulement 50 % des patients qui devraient recevoir une prophylaxie la reçoivent et que, parmi ceux qui la reçoivent, 50 % la reçoivent à tort [38].

Dans ses recommandations 2009, l'ANSM préconise une thromboprophylaxie médicamenteuse chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison : d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ou d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse, notamment : âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif [35]. Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés. Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF et la durée de prescription est de 7 à 14 jours. Le rapport bénéfice risque d'une thromboprophylaxie prolongée (1 mois) est en cours d'évaluation. Au-delà de 14 jours, une prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV. Une prophylaxie par compression veineuse élastique (classe 2 française, 15 à 20 mmHg à la cheville) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (7 à 14 jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux. Les recommandations de l'ACCP 2012 sont plus

limitatives, préconisant la thromboprophylaxie de la MTEV chez des patients hospitalisés en médecine à l'exclusion cependant des personnes à faible risque ou à risque hémorragique élevé [27].

En contexte cancéreux

L'incidence de la MTEV chez le patient cancéreux est comprise entre 8 et 18 % d'évènements annuels. Les facteurs prédictifs d'un premier épisode de MTEV comprennent la nature même du cancer : très haut risque en cas de cancer de l'estomac ou du pancréas, haut risque pour les cancers gynécologiques, de la vessie, testiculaire ou les lymphomes, et les comorbidités associées. Deux essais cliniques utilisant une HBPM *versus* placebo (PROTECHT, nadroparine 3 800 UI/j et SAVE-ONCO, sémulaparine 20 mg/j) ont montré une réduction significative de la fréquence des évènements thromboemboliques sous traitement. Dans le cancer du pancréas, l'énoxaparine réduit significativement l'incidence de la MTEV sans excès de saignements. Dans le cancer bronchique, la certoparine (3 000 UI/j) ou la nadroparine (3 800 UI/j) réduisent la fréquence des maladies thromboemboliques veineuses symptomatiques (HR = 0,58, IC 95 % : 0,28-1,06) et de tout évènement thromboembolique (HR = 0,54, IC 95 % : 0,31-0,95), sans excès de saignement majeur par rapport au placebo. L'essai PROVE en cours évalue l'efficacité d'une prophylaxie par HBPM du cancer du poumon métastasé.

Les recommandations de l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) édictées en 2013 stipulent que chez les patients recevant une chimiothérapie, la prophylaxie n'est pas recommandée en routine (grade 1B) [39]. La prophylaxie médicamenteuse peut être indiquée chez les patients porteurs :

- d'un cancer du pancréas avec extension locorégionale ou métastasé, traité par chimiothérapie et à faible risque hémorragique (grade 1B) ;
- d'un cancer du poumon avec extension locorégionale ou métastasé, traité par chimiothérapie à faible risque hémorragique (grade 2B).

S'agissant des cathéters centraux mis en place dans le cadre de la chimiothérapie, il n'y a pas de recommandation en faveur d'une thromboprophylaxie médicamenteuse systématique [40].

Voyages longue distance

Initialement décrite comme le « syndrome de la classe économique », la survenue d'une MTEV au décours d'un voyage par avion de longue durée est un évènement rare. Pourtant, certains voyageurs peuvent avoir des facteurs associés qui augmentent ce risque tels que : antécédent de maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie connue, cancer, chirurgie récente ou traumatisme, utilisation d'œstrogènes de synthèse ou grossesse et siège hublot. Inversement, il n'est pas établi que la déshydratation, la consommation d'alcool, ou précisément le voyage en classe économique augmentent le risque de MTEV. Les recommandations de l'ACCP de 2012 préconisent des mesures prophylactiques s'appuyant sur des moyens non médicamenteux tels que [27] :

- l'étirement des muscles du mollet ;
- le choix du siège couloir si possible ;
- l'utilisation de chaussettes de contention (classe 2).

Les HBPM ou le fondaparinux n'ont pas d'indication validée et les recommandations de l'ACCP de 2012 ne préconisent pas l'utilisation d'une thromboprophylaxie médicamenteuse en cas de voyage prolongé. Cependant, ces molécules sont parfois prescrites hors AMM à une dose prophylactique chez les sujets pour lesquels la contention n'est pas possible ou en cas de risque très élevé. L'aspirine n'a pas d'indication dans la prévention de la MTEV en cas de voyage prolongé.

Conclusion

La gravité potentielle de la MTEV et sa fréquence dans des situations à haut risque telles que la chirurgie orthopédique ou carcinologique ont incité les sociétés savantes à éditer des recommandations permettant aux praticiens de mettre en place des stratégies de prévention validées. Parallèlement, un effort de recherche clinique a permis d'explorer des champs de la pathologie pour lesquels la balance du bénéfice d'une stratégie médicamenteuse *versus* son risque est plus difficile à établir. En chirurgie, les protocoles de prévention font l'objet de recommandations suivies par les praticiens. En médecine, le profil patient est plus variable et les attitudes, en matière de prévention, moins standardisées. Enfin, les anticoagulants oraux

directs ont pris des parts de marché dans la prévention chirurgicale de la MTEV mais en médecine, leur place est pour l'heure mal définie. Les résultats d'essais cliniques en cours devraient venir préciser l'intérêt de ces molécules dans la prévention médicamenteuse de la MTEV.

Traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë

Nicolas Meneveau

La prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP) repose sur l'évaluation du risque de mortalité précoce (intra-hospitalière ou à 1 mois). Cette stratification du risque, qui a d'importantes implications thérapeutiques, repose en premier lieu sur la présence de signes cliniques de choc ou d'instabilité hémodynamique qui définit les embolies pulmonaires à haut risque (5 % des patients) [41-43].

En l'absence de choc cardiogénique ou d'instabilité hémodynamique, il est nécessaire de recourir à l'évaluation de scores cliniques pronostiques, au dosage de biomarqueurs et à la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite aiguë qui permettent de distinguer les embolies pulmonaires à risque intermédiaire de celles à bas risque. Le score de PESI, dans sa forme originale ou simplifiée, est le score le plus largement étudié et validé [44, 45]. Un score de PESI classe I, II ou un score de PESI simplifié (sPESI) égal à 0 permettent d'identifier les embolies pulmonaires à bas risque. À l'inverse, les patients ayant un score PESI supérieur ou égal à III et ceux ayant un score sPESI supérieur ou égal à 1 définissent le groupe des patients à risque intermédiaire. Les patients ayant une dilatation ventriculaire droite (identifiée en échocardiographie ou sur l'angioscanner) et une élévation des biomarqueurs (troponine ultrasensible, BNP ou NT-proBNP) sont classés dans le groupe des embolies pulmonaires à risque intermédiaire-élevé et justifient un monitoring continu des premières 48 heures afin de détecter une éventuelle décompensation hémodynamique [46]. À l'inverse, les embolies pulmonaires à risque intermédiaire bas sont définies par l'absence ou la présence de l'un seulement de ces paramètres pronostiques (dysfonction ventriculaire droite, élévation des biomarqueurs) (*cf.* fig. 12.20).

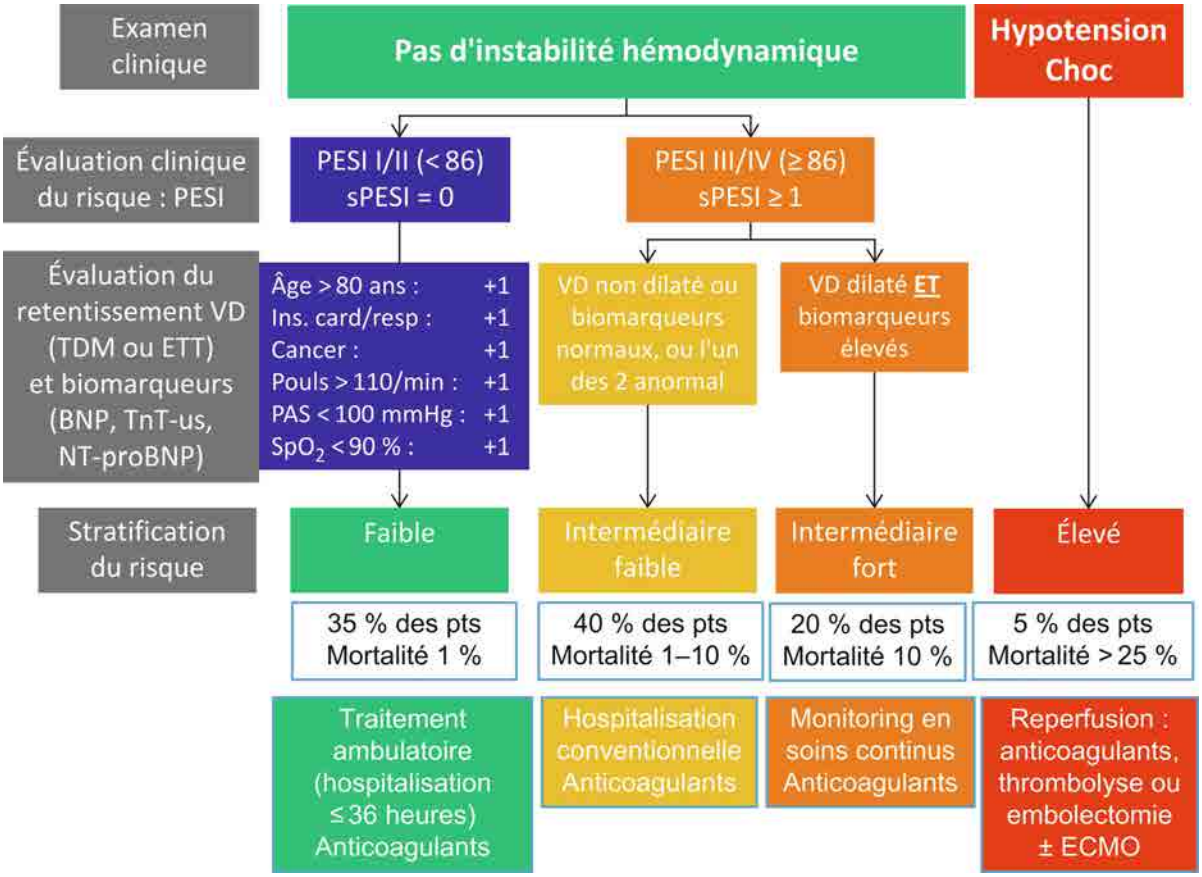


FIG. 12.20 Prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire aiguë en fonction de la stratification du risque de mortalité précoce.
BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; ECMO : *Extracorporeal Membrane Oxygenation* ; ETT : échographie transthoracique ; Ins. : insuffisance ; NT-proBNP ; *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* ; PAS : pression artérielle systolique ; (s)PESI : *(simplified) Pulmonary Embolism Severity Index* ; pts : patients ; SpO_2 : saturation périphérique en oxygène ; TDM : tomodensitométrie ; TnT-us : troponine ultrasensible ; VD : ventricule droit.

Les différentes composantes du traitement

Support respiratoire et hémodynamique

Oxygénothérapie

L'hypoxie artérielle est l'une des composantes des embolies pulmonaires sévères, reflet de l'effet shunt entre ventilation et perfusion. L'administration d'une oxygénothérapie est indiquée en cas de saturation artérielle en oxygène inférieure à 90 %. Le recours à une ventilation mécanique, parfois nécessaire, peut être associé à une baisse du retour veineux et une aggravation du débit cardiaque chez les patients avec défaillance ventriculaire droite.

Traitement de la défaillance ventriculaire droite

La défaillance ventriculaire droite peut conduire à choc cardiogénique à l'origine du décès chez les patients avec embolie pulmonaire à haut risque. Un remplissage vasculaire limité (≤ 500 mL) peut permettre d'améliorer l'index cardiaque des patients avec insuffisance circulatoire de repos et pression systémique conservée [41, 47]. Chez les patients avec choc cardiogénique, le recours aux amines pressives est souvent nécessaire en attendant que le traitement de reperfusion pulmonaire soit efficace. La noradrénaline améliore l'hémodynamique systémique sans modifier les résistances vasculaires pulmonaires et la dobutamine ou la dopamine peuvent être considérées chez les patients avec index cardiaque abaissé et pression artérielle systémique conservée.

Assistance circulatoire

L'apport d'une assistance circulatoire (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) fait aujourd'hui l'objet d'un certain intérêt dans la prise en charge des patients avec embolie pulmonaire à haut risque ayant ou non nécessité des manœuvres de réanimation. Le rôle exact de l'ECMO dans ce contexte reste à définir, les données actuellement disponibles dans la littérature se limitant à des séries de petite taille, le plus souvent rétrospectives et monocentriques [48-56]. Les indications potentielles du recours à une assistance circulatoire associent les embolies pulmonaires à haut risque avec arrêt cardiaque, instabilité hémodynamique réfractaire (sans arrêt cardiaque), contre-indication à un traitement thrombolytique systémique, échec de la thrombolyse, échec d'une embolectomie percutanée, ou les patients ne pouvant être sevrés de la circulation extracorporelle au décours immédiat d'une embolectomie chirurgicale. Les données restent contradictoires sur la nécessité ou non d'adjoindre à l'assistance circulatoire une stratégie de revascularisation pulmonaire [48, 57]. La plus large série publiée à ce jour regroupe 52 patients d'une cohorte multicentrique française présentant embolie pulmonaire à haut risque et choc cardiogénique réfractaire ou arrêt cardiaque placés sous assistance circulatoire [57]. La mortalité hospitalière était très élevée (61,5 %), plus particulièrement chez les patients avec échec de thrombolyse et ceux placés sous ECMO sans stratégie de reperfusion associée. À l'inverse, les patients chez qui l'ECMO était mise en place dans un contexte d'embolectomie chirurgicale avaient une survie hospitalière significativement meilleure. Ces données plaident en faveur de l'intégration d'une stratégie de reperfusion systématique chez les patients placés sous ECMO dans le cadre d'une embolie pulmonaire à haut risque.

Traitement anticoagulant

Anticoagulation initiale

L'anticoagulation à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire a pour objectif de prévenir le décès et la survenue d'une récidive d'événement thromboembolique veineux. Le traitement conventionnel initial consiste à administrer l'anticoagulation parentérale par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux pendant au moins 5 jours. L'héparine non fractionnée (HNF) est justifiée en cas d'insuffisance rénale sévère. Cette anticoagulation parentérale se superpose à l'instauration d'un traitement par antivitamines K ou précède l'administration de dabigatran ou d'édoxaban (non commercialisé en France) [58-60]. Si le choix d'un anticoagulant direct se porte sur le rivaroxaban ou l'apixaban, l'association initiale à un traitement parentéral n'est pas nécessaire ou limitée à 24-48 heures [61, 62]. La posologie du rivaroxaban doit être majorée pendant les 3 premières semaines et celle de l'apixaban pendant les 7 premiers jours de traitement.

Les anticoagulants oraux directs sont aujourd'hui majoritairement préférés aux antivitamines K, en raison de leur sécurité d'emploi et leur simplicité d'utilisation.

Anticoagulation parentérale

L'initiation immédiate d'un traitement anticoagulant est recommandée en cas de probabilité clinique élevée ou intermédiaire, en attendant la confirmation du diagnostic. Les HBPM ou le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison d'un risque réduit de complications hémorragiques sévères ou de thrombopénie induite. À l'inverse, l'HNF doit être privilégiée en cas de stratégie de reperfusion primaire et chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou obésité morbide. La surveillance biologique de l'HNF est plus adéquate par l'activité anti-Xa que par le TCA [63, 64]. L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/mL.

Les HBPM dont l'usage est approuvé dans l'embolie pulmonaire sont listées dans le tableau 12.11. En France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée pour la tinzaparine dans le traitement initial des embolies pulmonaires symptomatiques hémodynamiquement stables avec ou sans thrombose veineuse profonde, et pour l'énoxaparine dans le traitement des thromboses veineuses profondes avec ou sans embolie pulmonaire. Leur usage ne nécessite pas de surveillance biologique systématique. Il est recommandé de ne pas déterminer l'activité anti-Xa lors d'un traitement par HBPM ou fondaparinux administré par voie sous-cutanée.

Tableau 12.11

Héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux approuvés pour le traitement de l'embolie pulmonaire.

Molécule	Dose	Intervalle
Énoxaparine	1,0 mg/kg	Toutes les 12 heures
	ou	
	1,5 mg/kg[1]	1 fois/j[1]
Tinzaparine	175 U/kg	1 fois/j
Daltéparine	100 UI/kg[2]	Toutes les 12 heures
	ou	
	200 UI/kg[2]	1 fois/j[2]
Nadroparine[3]	86 UI/kg	Toutes les 12 heures
	ou	
	171 UI/kg	1 fois/j
Fondaparinux	5 mg (si poids < 50 kg)	1 fois/j
	7,5 mg (si poids 50-100 kg)	
	10 mg (si poids > 100 kg)	

UI : unités internationales.

Tous les régimes de traitement sont administrés par voie sous-cutanée.

1. Une injection quotidienne d'énoxaparine à une dose de 1,5 mg/kg est approuvée pour le traitement intra-hospitalier de l'embolie pulmonaire aux États-Unis et dans certains pays européens, mais pas tous.

2. Chez les patients avec cancer, la daltéparine est administrée à une dose de 200 UI/kg de poids corporel (dose maximum 18 000 UI) 1 fois/j sur une période d'un mois, suivi de 150 UI/kg 1 fois/j pendant 5 mois. Une fois cette période écoulée, l'anticoagulation par un antagoniste de la vitamine K ou une héparine de bas poids moléculaire doit être poursuivie à long terme, ou jusqu'à guérison du cancer.

3. La nadroparine est approuvée pour le traitement de l'embolie pulmonaire dans certains pays européens, mais pas tous.

Le fondaparinux est un anti-Xa sélectif administré en une injection sous-cutanée par jour à des doses ajustées au poids. Il ne nécessite pas de surveillance biologique et aucun cas de thrombopénie induite n'a jamais été rapporté. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et une réduction de moitié de la posologie est suggérée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min).

Il est recommandé d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique (HNF, HBPM ou fondaparinux) ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement. Une surveillance systématique de la numération plaquettaire est nécessaire en cas de traitement par HNF. Cette surveillance n'est pas justifiée en cas de traitement par HBPM, sauf en cas de suspicion clinique de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou de traitement préalable par HNF.

Antivitamines K

Les antivitamines K ont été le *gold standard* de l'anticoagulation orale pendant plus de 50 ans. Ils doivent être initiés le plus précocement possible, de préférence le 1er jour, en même temps que l'anticoagulation parentérale. La warfarine et la fluindione sont majoritairement prescrites dans cette indication. La warfarine est l'antivitamine K la plus évaluée dans les essais et doit être utilisée en 1re intention en raison de sa demi-vie plus longue qui lui confère une plus grande stabilité des INR. L'anticoagulation parentérale par HNF, HBPM ou fondaparinux doit être poursuivie pendant au moins 5 jours jusqu'à obtention de deux INR cibles mesurés entre 2 et 3, 2 jours consécutifs. Il est recommandé de débuter le traitement par warfarine à demi-dose chez les patients âgés de plus de 60 ans, en particulier chez ceux qui sont hospitalisés.

Le recours systématique aux tests pharmacogénétiques pour anticiper les surdosages ou les sous-dosages pourrait être associé à une réduction du risque hémorragique mais ne diminue pas le taux d'événement thromboembolique ou la mortalité [65]. À l'inverse, la mise en place de structures telles que les cliniques des anticoagulants paraît associée à une augmentation du temps passé en zone thérapeutique et à un bénéfice clinique comparé au monitorage de l'anticoagulation par le médecin référent [66, 67]. L'autocontrôle du traitement par antivitamines K est également associé à une réduction des événements thromboemboliques et à une augmentation du temps passé en zone thérapeutique [68, 69].

Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs sont de petites molécules, inhibant directement un facteur de la coagulation activé (la thrombine pour le dabigatran, et le facteur Xa pour l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban). Les anticoagulants oraux directs sont administrés par voie orale, à dose fixe, sans adaptation posologique ni contrôle biologique. Ils ont un pic d'activité à 1 ou 2 heures, une demi-vie qui varie entre 8 et 12 heures et aucune interaction avec l'alimentation. Du fait de leur métabolisme sur le cytochrome 3A4 et la P-glycoprotéine, les anticoagulants oraux directs sont contre-indiqués ou à administrer avec prudence lorsque des traitements concomitants inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques agissent sur ces voies métaboliques.

Les études pivots conduites dans la maladie thromboembolique veineuse sont résumées dans le tableau 12.12. Ces études ont montré la non-infériorité des anticoagulants oraux directs comparés à l'association HBPM et antivitamines K dans la prévention des récidives d'événement thromboembolique veineux, avec une réduction significative des événements hémorragiques graves [70]. Ces nouvelles molécules font aujourd'hui l'objet d'un niveau de recommandation élevé de grade IB dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie [71].

Tableau 12.12

Données démographiques des études RE-COVER I/II, EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, AMPLIFY et HOKUSAI-VTE.

Paramètre	RECOVER I/II [68, 69]	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE [61, 72]	AMPLIFY [62]	HOKUSAI-VTE [73]
Âge (ans)	55-54,4	55,8-56,4	57,2-56,7	55,7-55,9
Poids ≤ 50 kg (%)	1	1,6-2,9		
Poids ≤ 60 kg (%)	1 %	–	8,9-9,1	12,7-12,6
Poids > 100 kg	16,4	41,2-14,9	19,2-19,4	14,8-15,9
ClCr 30-49 mL/min (%)	4,5-4,7	6,6-7,9	5,5-6	6,5-6,6
EP + TVP (%)	30,7-31,2	≥ 58	33,5-34,6	40,1-40,5
Amputation vasculaire pulmonaire (%)	–	23,9-24,7	36-38,4	45-46,6
MTEV idiopathique (%)	–	63,2-63,8	89,8	65,4-65,9
ATCD MTEV (%)	25,4-25,7	19,1-19,8	15,1-17,2	17,9-19
Cancer (%)	4,5-5	4,8-5,6	2,5-2,8	9,2-9,5

ATCD : antécédents ; ClCr : clairance de la créatinine ; EP : embolie pulmonaire ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Il faut distinguer deux schémas d'administration selon la molécule utilisée : l'administration de dabigatran ou d'édoxaban doit être précédée d'une anticoagulation parentérale pendant au moins 5 jours, alors que l'administration de rivaroxaban ou d'apixaban peut être instaurée directement à posologie majorée pendant les 3 premières semaines pour le rivaroxaban et pendant les 7 premiers jours pour l'apixaban. Actuellement, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la maladie thromboembolique veineuse.

Le critère d'efficacité primaire des différentes études randomisées était le taux de récidive d'événement thromboembolique veineux (fatal ou non), alors que les complications hémorragiques majeures ou la combinaison de complications hémorragiques majeures ou cliniquement pertinentes constituaient le critère de sécurité d'emploi. Les résultats des études pivots sont présentés dans le tableau 12.13.

- Dans les études RECOVER et RECOVER II, le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine administré à la posologie de 150 mg 2 fois/j s'est montré non inférieur à la warfarine à prévenir les récidives symptomatiques d'évènements thromboemboliques veineux (HR = 1,09, IC 95 % : 0,76-1,57) [58, 59]. Il était associé à une réduction des complications hémorragiques globales dans RECOVER (HR = 0,71, IC 95 % : 0,59-0,85), mais ne diminuait pas le taux des hémorragies sévères (HR = 0,73, IC 95 % : 0,48-1,11).
- Dans les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE, le rivaroxaban, un anti-Xa direct, s'est également montré non inférieur à la warfarine en termes de prévention des récidives thromboemboliques veineuses (HR = 1,12, IC 95 % : 0,75-1,68) [61, 72]. Une réduction des complications hémorragiques sévères était observée (HR = 0,49, IC 95 % : 0,31-0,79), alors que le taux de complications hémorragiques globales n'était pas modifié.
- L'apixaban, un autre anti-Xa direct évalué dans l'étude AMPLIFY, avait une efficacité non inférieure à celle de la warfarine, mais une sécurité d'emploi supérieure en termes de complications hémorragiques sévères (RR = 0,31, IC 95 % : 0,17-0,55) ou cliniquement pertinentes (HR = 0,44, IC 95 % : 0,36-0,55) [62].
- Ces résultats s'appliquent également à l'édoxaban, un autre anti-Xa qui, dans l'étude HOKUSAI, s'est montré non inférieur à la warfarine à prévenir les récidives d'évènements thromboemboliques veineux (HR = 0,89, IC 95 % : 0,70-1,13) avec une réduction significative des complications hémorragiques majeures ou cliniquement pertinentes (HR = 0,81, IC 95 % : 0,71-0,94) [60].
- Une étude ancillaire d'HOKUSAI a rapporté une réduction plus élevée des récidives d'évènements thromboemboliques sous édoxaban que sous warfarine, chez les patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire, définie par un taux de NT-proBNP supérieur ou égal à 500 pg/mL (3 *vs* 6 % ; HR = 0,50, IC 95 % : 0,26-0,94) [73].

Tableau 12.13

Récidives d'évènements thromboemboliques veineux et complications hémorragiques observés dans les études pivots avec les anticoagulants oraux directs.

Résultats	RECOVER I/II [58, 59]		EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE [61, 72]		AMPLIFY [72]		HOKUSAI-VTE [73]	
	Dabigatran	AVK	Rivaroxaban	AVK	Apixaban	AVK	Édoxaban	AVK
Récidives d'évènements thromboemboliques (%)	2,4	2,2	2,1	2,3	2,3	2,7	3,2	3,5
HR (IC 95 %)	1,09 (0,76-1,57)		0,89 (0,66-1,19)		0,84 (0,6-1,18)		0,89 (0,7-1,13)	
Hémorragies majeures (%)	1,4	2,0	1,0	1,7	0,6	1,8	1,4	1,6
HR (IC 95 %)	0,73 (0,48-1,11)		0,54 (0,37-0,79)		0,31 (0,17-0,55)		0,84 (0,59-1,21)	
Hémorragies majeures et cliniquement significatives (%)	5,3	8,5	9,4	10	4,3	9,7	8,5	10,3
HR (IC 95 %)	0,62 (0,50-0,76)		0,93 (0,81-1,06)		0,44 (0,36-0,55)		0,81 (0,71-0,94)	

AVK : antivitamines K ; HR : *Hazard Ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Dans une méta-analyse regroupant l'ensemble des études randomisées, l'incidence du critère d'efficacité était de 2 % chez les patients traités par anticoagulants oraux directs et de 2,2 % chez ceux traités par antivitamines K (RR = 0,88, IC 95 % : 0,74-1,05) [74]. Le taux de complications hémorragiques majeures était de 1,1 et 1,7 % respectivement (RR = 0,60, IC 95 % : 0,41-0,88). Les patients traités par anticoagulants oraux directs avaient une réduction significative des hémorragies cérébrales (RR = 0,37, IC 95 % : 0,21-0,68) et des hémorragies fatales (RR = 0,36, IC 95 % : 0,15-0,87) comparés à ceux traités par antivitamines K.

Traitement thrombolytique

Le traitement thrombolytique de l'embolie pulmonaire permet une restauration plus rapide de la perfusion que l'HNF. La résolution précoce de l'obstruction pulmonaire est à l'origine d'une baisse des pressions et des résistances pulmonaires, qui permettent une amélioration de la surcharge ventriculaire droite [75-78]. Les différents régimes de thrombolyse sont rapportés dans le tableau 12.14. Les perfusions courtes ou accélérées d'altéplase sont aujourd'hui privilégiées par rapport aux perfusions prolongées des agents thrombolytiques de 1re génération. Bien qu'évaluées dans des études pilotes, la rétéplase, la desmotéplase ou la ténectéplase n'ont pas l'AMM dans l'embolie pulmonaire aiguë.

Tableau 12.14

Agents thrombolytiques : posologies et contre-indications.

Molécule	Régime	Contre-indications à la fibrinolyse
Streptokinase	250 000 UI en dose de charge sur 30 minutes, puis 100 000 UI/h sur 12-24 heures	**Absolues** – AVC hémorragique ou de nature indéterminée – AVC ischémique datant de < 6 mois – Traumatisme SNC ou néoplasie – Traumatisme majeur, chirurgie, ou traumatisme crânien dans les 3 semaines précédentes – Dissection aortique – Hémorragie gastro-intestinale au cours du dernier mois – Risque hémorragique documenté **Relatives** – AIT au cours des 6 derniers mois – Traitement par anticoagulant oral en cours – Grossesse ou < 1 semaine post-partum – Impossibilité de compression au point de ponction – Manœuvres de réanimation – Hypertension réfractaire (PAS > 180 mmHg) – Insuffisance hépatique sévère – Endocardite infectieuse – Ulcère gastrique évolutif
	Régime accéléré : 1,5 MUI sur 2 heures	
Urokinase	4 400 UI/kg de poids corporel en dose de charge sur 10 minutes, puis 4 400 UI/kg/h sur 12-24 heures	
	Régime accéléré : 3 MUI sur 2 heures	
rtPA (altéplase)	100 mg sur 2 heures	
	Régime accéléré : 0,6 mg/kg sur 15 minutes	

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; PAS : pression artérielle systolique ; SNC : système nerveux central.

L'administration d'HNF doit être interrompue en cas d'utilisation de streptokinase ou d'urokinase, mais elle peut être maintenue pendant la perfusion d'altéplase [71]. Elle doit être prolongée plusieurs heures au décours de la thrombolyse avant d'envisager un relais par HBPM ou fondaparinux. Lorsqu'ils ont été instaurés en amont de la thrombolyse, il convient d'interrompre les HBPM ou le fondaparinux au moment de débuter le traitement thrombolytique et de reprendre l'HNF en perfusion intraveineuse 12 heures après la dernière injection d'HBPM et 24 heures après celle de fondaparinux [71]. L'efficacité de la fibrinolyse est maximale lorsqu'elle est instaurée dans les 48 heures du début des symptômes, mais elle peut être efficace jusqu'à 2 semaines après leur apparition [79]. Une amélioration clinique et échocardiographique est observée chez plus de 90 % des patients soumis à un traitement thrombolytique [80].

Une méta-analyse des essais cliniques ayant inclus (mais pas seulement) des patients avec embolie pulmonaire à haut risque, définie par un choc cardiogénique, fait état d'une réduction significative du critère combiné associant mortalité et récidive embolique (tableau 12.15) [81]. Ce bénéfice a été obtenu au prix d'un taux de complications hémorragiques sévères de 9,9 % et d'un taux d'hémorragies cérébrales de 1,7 %. Les données épidémiologiques semblent confirmer ces résultats. Parmi les 72 230 patients avec embolie pulmonaire à haut risque pris en charge aux États-Unis entre 1999 et 2008, le traitement thrombolytique, administré chez seulement 30 % d'entre eux, était associé à une réduction de la mortalité hospitalière de 80 % par rapport au traitement anticoagulant conventionnel (RR = 0,20, IC 95 % : 0,19-0,22) [82].

Tableau 12.15

Méta-analyse des essais randomisés comparant l'héparine seule à l'association combinant héparine et traitement thrombolytique chez les patients avec embolie pulmonaire [81].

Résultats	Études incluant des EP à haut risque*	EP à risque intermédiaire	EP à bas risque ou à risque intermédiaire	Différence intergroupes (p)
	OR (IC 95 %)			
Mortalité	0,48 (0,20-1,15)	0,42 (0,17-1,03)	0,96 (0,41-2,24)	0,36
Mortalité liée à l'embolie pulmonaire	0,15 (0,03-0,78)	0,17 (0,05-0,67)	0,63 (0,20-1,97)	0,23
Décès ou escalade thérapeutique	0,18 (0,04-0,79)	0,37 (0,20-0,69)	0,35 (0,18-0,66)	0,67
Récidive d'embolie pulmonaire	0,97 (0,31-2,98)	0,25 (0,06-1,03)	0,46 (0,17-1,21)	0,33

EP : embolie pulmonaire ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; OR : *Odds Ratio*.

* Les populations de ces études n'étaient pas homogènes puisque des patients n'ayant pas une embolie pulmonaire à haut risque ont également été inclus dans certaines d'entre elles.

La question de l'indication de thrombolyse dans les embolies pulmonaires à risque intermédiaire a longtemps fait débat, la présence d'une dysfonction ventriculaire droite échographique ou d'une élévation des biomarqueurs étant responsable d'une augmentation de la mortalité précoce. Dans l'étude PEITHO, qui a inclus 1 006 patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire – élevé, l'administration de ténectéplase était associée à une réduction de 56 % du critère combiné décès ou détérioration hémodynamique à 7 jours (p = 0,015) [46]. Ce bénéfice, essentiellement lié à une réduction des épisodes de détérioration hémodynamique (1,6 *vs* 5 % ; p = 0,002), était grevé par une majoration significative du risque d'hémorragie sévère (6,3 *vs* 1,5 % ; p < 0,001) et du risque d'hémorragie cérébrale (2 *vs* 0,2 %). La mortalité à 30 jours dans PEITHO était très basse, et ne différait pas d'un groupe à l'autre.

Le bénéfice éventuel du traitement thrombolytique sur les symptômes cliniques, la limitation fonctionnelle ou la survenue d'un cœur pulmonaire chronique post-embolique au long cours n'est pas établi aujourd'hui. Une étude randomisée de petite taille suggère que le traitement thrombolytique peut améliorer la capacité fonctionnelle à 3 mois comparé au traitement anticoagulant [78]. L'étude PEITHO ne fait pas non plus apparaître de bénéfice fonctionnel ou de réduction du taux d'hypertension artérielle pulmonaire lors du suivi au long cours des patients traités par ténectéplase [83].

Embolectomie percutanée

Le traitement percutané de l'embolie pulmonaire constitue à mettre en place un cathéter au niveau des artères pulmonaires par voie veineuse fémorale le plus souvent. Différents types de cathéter sont utilisés pour une fragmentation ou une aspiration du thrombus. L'approche la plus commune est une approche pharmaco-mécanique qui associe une fragmentation mécanique ou par ultrasons du thrombus et l'administration *in situ* d'une dose réduite de thrombolytiques. La plupart des données disponibles sur cette approche percutanée sont issues de registres ou de séries de petite taille [84]. Le taux de succès procédural, défini par une stabilisation hémodynamique, une correction de l'hypoxie et la survie du patient, atteint 87 % [85]. Ces données sont toutefois possiblement sujettes à des biais de publication.

Comparée au traitement héparinique conventionnel, l'approche pharmaco-mécanique (fragmentation par un cathéter à ultrasons associée à l'infusion *in situ* de faibles doses de thrombolytique) a montré une réduction significative du rapport ventricule droit/ventricule gauche en échographie à 24 heures dans l'étude ULTIMA, sans majoration du risque hémorragique [86]. Les données récentes issues d'une étude prospective de cohorte (SEATTLE II) et d'un registre (PERFECT) [87, 88] confirment l'amélioration de la fonction ventriculaire droite et la baisse des pressions artérielles pulmonaires chez les patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire ou à risque élevé. Aucune hémorragie intracrânienne n'a été rapportée dans ces deux études, mais le taux de complications hémorragiques sévères et modérées était de 10 % dans l'étude de cohorte SEATTLE II [87]. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution, compte tenu

du relativement petit nombre de patients traités, de l'absence d'étude permettant la comparaison directe d'une thrombolyse systémique à une thrombolyse *in situ*, et surtout de l'absence de données cliniques au long terme issues d'essais randomisés. L'étude OPTALYSE (*Optimum dose and duration of acoustic Pulse Thrombolysis procedure in Acute intermediate-risk pulmonary Embolism*) a évalué différentes doses et durées de traitement chez des patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire traités à l'aide d'un cathéter à ultrasons avec infusion *in situ* de rtPA. Les doses de thrombolytique variaient entre 4 et 24 mg et étaient administrées pendant 2 à 6 heures. Une amélioration significative du rapport des diamètres ventriculaires était observée avec toutes les posologies, associée à un taux de complications hémorragiques sévères de 4 %, avec deux hémorragies cérébrales dont une a été attribuée à la thrombolyse *in situ* [89].

Embolectomie chirurgicale

L'embolectomie chirurgicale se conçoit essentiellement dans le cadre des embolies pulmonaires à haut risque et très exceptionnellement chez certains patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire, en particulier lorsqu'une indication de thrombolyse est retenue et qu'elle est contre-indiquée ou s'est soldée par un échec [80, 90, 91]. La présence de thrombus intracavitaire en échocardiographie, en particulier lorsqu'il est enclavé dans un foramen ovale perméable, peut en effet constituer une indication chirurgicale, même en l'absence d'instabilité hémodynamique [92, 93]. Sur le plan technique, l'embolectomie chirurgicale est réalisée sous circulation extracorporelle, sans clampage aortique ni cardioplégie et doit être pratiquée par une équipe expérimentée. En l'absence d'instabilité hémodynamique préalable, la mortalité opératoire des embolies pulmonaires est de l'ordre de 6 % [94-97]. La place de l'embolectomie chirurgicale dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire aiguë n'a jamais fait l'objet d'aucune étude randomisée. Les données disponibles sur cette approche thérapeutique sont très limitées et essentiellement rétrospectives.

Une étude de cohorte récente a comparé les taux de survie et de récidive d'événements thromboemboliques veineux chez plus de 170 000 patients soumis à une embolectomie chirurgicale ou un traitement thrombolytique. Aucune différence n'a été observée entre les deux stratégies de reperfusion en termes de mortalité à 30 jours (13 % chez les patients soumis à une embolectomie chirurgicale et 15 % chez ceux soumis à un traitement thrombolytique), mais la thrombolyse était associée à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral, de réintervention à 1 mois et de récidive d'embolie pulmonaire à 5 ans [94]. Une autre étude multicentrique incluant 214 patients soumis à une embolectomie chirurgicale rapporte des chiffres similaires. Approximativement deux tiers des patients avaient une embolie pulmonaire à haut risque. La mortalité hospitalière était de 12 % pour l'ensemble de la population et de 32 % parmi les patients victimes d'un arrêt cardiaque en amont de la chirurgie [96].

Filtres caves

L'objectif d'une interruption de la veine cave est de prévenir la migration des thrombi provenant des membres inférieurs vers la circulation pulmonaire. Les filtres caves sont insérés par voie percutanée fémorale ou jugulaire et peuvent, le cas échéant, être retirés après quelques mois, ou laissés en place au long cours si nécessaire. Les indications d'interruption de la veine cave dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse se limitent aux contre-indications absolues au traitement anticoagulant et aux récidives d'événement thromboembolique veineux malgré une anticoagulation appropriée.

Dans l'étude PREPIC (*Prevention of Recurrent pulmonary Embolism by vena cava Interruption*), l'insertion d'un filtre cave permanent était associée à une réduction significative du risque de récidive d'embolie pulmonaire et une augmentation également significative du risque de thrombose veineuse profonde, et n'avait aucun impact sur la mortalité [98, 99]. Plus récemment, l'étude PREPIC-2 a comparé le traitement anticoagulant standard à l'implantation d'un filtre temporaire associée au traitement anticoagulant chez des patients avec embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde [100]. Le taux de récidive d'événements thromboemboliques veineux était bas dans l'ensemble de la population de l'étude et ne différait pas d'un groupe à l'autre.

Dans une méta-analyse regroupant 11 études et 4 204 patients, l'implantation d'un filtre cave était associée à une réduction de 50 % du taux d'embolie pulmonaire et à une augmentation de 70 % du risque de thrombose veineuse profonde dans le même temps [101]. L'implantation d'un filtre cave n'avait aucun impact sur la mortalité globale ou liée à la maladie thromboembolique veineuse. Le bénéfice de l'interruption cave semble surtout s'exprimer lorsque le filtre est implanté dans un contexte d'hémorragie active [102]. Il faut garder à l'esprit que les complications associées à l'interruption de la veine cave sont relativement fréquentes. Même si la plupart sont bénignes, certaines peuvent parfois être sévères, comme les perforations de la veine cave inférieure dont le taux atteint 19 % dans une revue de la littérature regroupant 9 000 procédures [103].

Prise en charge en fonction de la stratification du risque

Les différentes stratégies de prise en charge de l'embolie pulmonaire sont résumées dans la figure 12.20.

Embolie pulmonaire à haut risque

Les patients ayant une suspicion d'embolie pulmonaire à haut risque justifient l'administration immédiate d'héparine intraveineuse, une oxygénothérapie, le recours éventuel à un remplissage vasculaire limité, et aux amines pressives. La mise sous assistance ventilatoire mécanique doit être discutée en fonction de la sévérité de la défaillance respiratoire. Une stratégie de reperfusion doit dans tous les cas être instaurée sans délai.

Le traitement thrombolytique est l'option à privilégier dans le cadre des embolies pulmonaires à haut risque, en association à l'héparine non fractionnée, la plupart des contre-indications étant relatives dans ce contexte. Les patients ayant une contre-indication absolue au traitement thrombolytique peuvent faire l'objet d'une embolectomie chirurgicale ou percutanée si les ressources et l'expertise locales le permettent. La place de l'assistance circulatoire doit se discuter au cas par cas et s'intégrer à la stratégie de reperfusion.

Embolie pulmonaire à risque intermédiaire

Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire doivent faire l'objet d'une hospitalisation et recevoir un traitement anticoagulant par HBPM ou fondaparinux avant même la confirmation du diagnostic, si la fonction rénale le permet. L'instauration d'un traitement anticoagulant par voie orale ou parentérale correspond au traitement le plus approprié de la majorité des patients avec embolie pulmonaire sans instabilité hémodynamique.

Les patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire élevé combinant des signes de dysfonction ventriculaire droite et une élévation des biomarqueurs doivent être monitorés au cours des premières 48 heures en unités de soins continus en raison du risque de survenue d'une dégradation hémodynamique, voire d'un choc cardiogénique chez 5 % d'entre eux [46]. Une stratégie de reperfusion, notamment l'administration d'un traitement thrombolytique, n'est pas recommandée en routine chez ces patients compte tenu du risque de complications hémorragiques graves qui obère le bénéfice attendu de ce type de traitement [46]. En revanche, un traitement thrombolytique de sauvetage, voire une embolectomie chirurgicale ou percutanée en cas de contre-indication à la thrombolyse, doivent être considérés chez les patients amenés à présenter une dégradation hémodynamique.

Les patients avec embolie pulmonaire à risque intermédiaire bas ne justifient que d'un traitement anticoagulant instauré dans une unité d'hospitalisation conventionnelle.

Embolie pulmonaire à bas risque

Les patients avec embolie pulmonaire à bas risque, identifiés par un score PESI inférieur ou égal à II ou un score sPESI de 0, pourraient faire l'objet d'une sortie précoce voire d'un traitement ambulatoire, après s'être assuré de la compréhension et de l'observance du patient vis-à-vis des contraintes inhérentes au traitement. La sortie précoce (≤ 36 heures) du patient et le maintien du traitement anticoagulant à domicile ne peuvent être considérés que lorsque les critères suivants sont respectés :

- le patient ne présente aucun des critères définissant une embolie pulmonaire à haut risque ou une embolie pulmonaire à risque intermédiaire ;
- le patient ne souffre d'aucune comorbidité ou affection susceptible d'aggraver sa situation et qui justifierait d'une prise en charge hospitalière ;
- un parcours de soins approprié doit être préalablement mis en place qui prenne en compte l'observance du patient et la mise en place d'une structure de soins et d'aide à domicile éventuelles.

Conclusion

La stratification du risque évolutif de l'embolie pulmonaire repose aujourd'hui essentiellement sur des éléments cliniques : la présence ou non d'une instabilité hémodynamique et l'évaluation du score PESI, qui permettent de distinguer les embolies pulmonaires à haut risque, à risque intermédiaire ou à bas risque. Cette stratification, ajustée sur la présence ou non d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation des biomarqueurs, guide la stratégie thérapeutique. Le traitement anticoagulant est l'élément incontournable de la prise en charge thérapeutique de toutes les embolies pulmonaires. L'avènement des anticoagulants oraux directs, comme une alternative aux antivitamines K, est sans doute l'évolution la plus

marquante des dernières années, attendue depuis près de 50 ans. La place de la thrombolyse se limite aujourd'hui encore aux patients avec embolie pulmonaire à haut risque présentant des signes d'instabilité hémodynamique. Les embolies pulmonaires à risque intermédiaire ne justifient pas d'un traitement thrombolytique systématique sauf en cas de détérioration hémodynamique.

Gestion de l'anticoagulant en périopératoire

Philippe Hainaut

Chez les patients traités par anticoagulants pour une fibrillation atriale, une maladie thromboembolique veineuse ou encore une prothèse valvulaire mécanique, la réalisation d'une chirurgie ou d'une autre procédure invasive impose une adaptation du traitement. La fréquence d'une telle situation est estimée à 10 % par an chez les malades sous anticoagulants. La période périopératoire expose le patient sous anticoagulants à un risque accru à la fois d'hémorragies et de complications thromboemboliques veineuses ou artérielles. Ces évènements indésirables résultent des pathologies sous-jacentes, de l'intervention et du traitement antithrombotique.

L'objectif d'une adaptation appropriée et planifiée de l'anticoagulation est d'obtenir le meilleur compromis afin de minimiser les risques thromboemboliques et hémorragiques en périopératoire. Elle requiert une analyse individuelle du risque thromboembolique et hémorragique en prenant en compte la procédure et les caractéristiques du patient.

Cette évaluation nécessite une connaissance précise des mécanismes d'action et des caractéristiques pharmacocinétiques des antithrombotiques utilisés. Bien que peu fréquentes, les complications thromboemboliques peuvent entraîner de lourdes conséquences, dont des séquelles neurologiques permanentes ; les hémorragies sont souvent à l'origine d'un arrêt prolongé de l'anticoagulation et exposent le patient à un risque accru de complications thrombotiques.

Au terme de cette analyse individuelle, on doit remettre au patient une planification écrite de la gestion de l'anticoagulation en période périopératoire. Elle est également transmise au médecin de famille appelé à gérer les phases pré et postopératoires au domicile et mise à disposition des différents intervenants hospitaliers. Cette évaluation doit être réalisée au moins 1 semaine avant la procédure.

Le délai d'une semaine pour planifier la gestion de l'anticoagulation est indispensable pour les antivitamines K (AVK) à longue durée d'action. Les cas complexes nécessitent une concertation des différents intervenants (anesthésiste, chirurgien, cardiologue, spécialiste de l'hémostase).

Évaluation du risque thromboembolique

Les stratifications proposées du risque thromboembolique reposent sur une analyse du profil du patient sans tenir compte de la majoration du risque en périopératoire. Ainsi, alors que le risque thromboembolique périopératoire d'un patient en fibrillation atriale est le double de celui d'un patient en rythme sinusal, le score $CHADS_2$ n'a pas été spécifiquement validé pour la période périopératoire. De plus, le score CHA_2DS_2-VASc, pourtant plus précis que le $CHADS_2$ dans l'évaluation du risque thromboembolique faible à modéré, n'a pas été intégré jusqu'ici dans l'évaluation périopératoire.

Le risque thrombotique pour une interruption du traitement anticoagulant pendant 8 à 10 jours a été évalué à 1,2 % pour les prothèses valvulaires mécaniques, 0,9 % pour la fibrillation atriale et 1,8 % pour la maladie thromboembolique veineuse ; il s'agit d'une estimation globale qui ne prend pas en compte l'adaptation ou l'interruption éventuelle des anticoagulants, ni la stratification du risque en fonction du profil du patient.

La stratification du risque thromboembolique habituellement proposée figure dans les recommandations de l'ACCP de 2012 [104]. Les principaux éléments constitutifs de cette évaluation sont détaillés dans le tableau 12.16.

Tableau 12.16

Stratification du niveau de risque thromboembolique dans les trois principales indications d'anticoagulation.

Niveau de risque (fréquence annuelle)	Indication d'anticoagulation		
	Prothèse valvulaire mécanique	**Fibrillation atriale**	**MTEV (TVP et/ou EP)**
Élevé (> 10 %)	Valve mitrale Valve aortique à bille ou à disque AVC ou AIT (≤ 6 mois)	$CHADS_2 \geq 5$ AVC ou AIT récent (≤ 3 mois) Maladie valvulaire rhumatismale (sténose mitrale)	Épisode récent (≤ 3 mois) Thrombophilie sévère (déficit antithrombine, déficit sévère protéine C ou S libre, antiphospholipides, plusieurs anomalies ou homozygotie)
Moyen (5-10 %)	Valve aortique à ailettes en présence d'un facteur de risque : – fibrillation atriale – antécédent d'AVC ou AIT – hypertension artérielle – diabète – insuffisance cardiaque – âge > 75 ans – thrombus atrial	$CHADS_2$ à 3 ou 4	Épisode semi-récent (3-12 mois) Thrombophilie autre (p. ex. mutation hétérozygote facteur V Leiden ou prothrombine 20210A, etc.) Récidive(s) Cancer actif (traité dans les 6 derniers mois ou évolutif)
Faible (< 5 %)	Valve aortique à ailettes en l'absence de fibrillation atriale ou d'autre facteur de risque	$CHADS_2 \leq 2$ (pas d'antécédent d'AVC ou AIT)	Épisode ancien (> 12 mois) sans autre facteur de risque

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Adapté de [104].

Évaluation du risque hémorragique

L'estimation du risque hémorragique doit intégrer le type de procédure mais aussi l'histoire personnelle du patient et les antithrombotiques utilisés en périopératoire (type d'agents, posologie prophylactique *versus* thérapeutique).

Le tableau 12.17 analyse le niveau de risque hémorragique lié à la procédure [105]. Il prend en compte l'intensité de potentielles hémorragies mais aussi les risques inhérents à un saignement occulte ou dans un site critique (péricarde, intracrânien, intraspinal, endobronchique).

Tableau 12.17

Risque hémorragique lié à la procédure.

Procédures	Risque faible (< 2 %/2 jours)	Risque élevé (≥ 2 %/2 jours)
Cardiovasculaires, pulmonaires	Bronchoscopie (± biopsies) Artériographie Traitement ablatif d'une fibrillation atriale Pose de pacemaker, défibrillateur, électrophysiologie	Pontage aortocoronaire Remplacement valvulaire Cure d'anévrisme de l'aorte abdominale Chirurgie vasculaire
Dentaires	Extraction simple	Extraction complexe ou multiple
Chirurgie générale	Cure de hernie Polypectomie (< 1 cm) Biopsie cutanée, vésicale, thyroïdienne, mammaire, ganglionnaire Canal carpien Cholécystectomie Chirurgie hémorroïdaire Cure d'hydrocèle Endoscopie gastro-intestinale Prothèse biliaire, pancréatique sans sphinctérotomie Échoendoscopie sans ponction/biopsie Excision tumeur cutanée Adénectomie axillaire	Ponction-biopsie endoscopique échoguidée Polypectomie (> 2 cm ou sessile), résection sous-muqueuse Biopsie hépatique, splénique Dilatation pneumatique Traitement de varices œsophagiennes (Hémi)-colectomie Chirurgie oncologique majeure Gastrostomie Sphinctérotomie biliaire
Orthopédiques	Arthroscopie	Arthroplastie de hanche, de genou Chirurgie de l'épaule, du pied, de la main
Urogynécologique	Dilatation, curetage Hystérectomie	Biopsie rénale Résection endoscopique de prostate
Autres	Retrait de cathéter central Cataracte	Laminectomie vertébrale Chirurgie oncologique neurologique, urologique, abdominale, mammaire, de la tête et du cou Toute chirurgie majeure (> 45 minutes) ou site critique (intracrânienne, spinale)

Adapté de [105].

Ces informations sont indicatives ; elles ne reposent pas sur des données robustes.

Au risque hémorragique de la procédure détaillé au tableau 12.17, il faut ajouter les éléments spécifiques de l'histoire personnelle et du traitement antithrombotique :

- insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ;
- thrombocytopénie ou thrombopathie ;
- âge > 80 ans ;
- antécédents d'hémorragie récente ;
- AINS, antidépresseurs de type IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) ;

- agents antiplaquettaires et/ou anticoagulants ;
- cancer actif.

Les scores de risque hémorragique HAS-BLED, Hemorrhages, Orbit ou ceux fondés sur des biomarqueurs n'ont pas été validés spécifiquement pour l'évaluation périopératoire.

Bridging en périopératoire

Justification

En raison de leur action prolongée résultant de leur propre pharmacocinétique et de la longue durée de vie de certains facteurs de coagulation inhibés (p. ex. la prothrombine), il est apparu opportun de remplacer en périopératoire les AVK par un anticoagulant à action plus brève : soit une héparine non fractionnée (HNF) ($t_{½}$: 1-2 heures), soit plus souvent une héparine de bas poids moléculaire ($t_{½}$: 2-4 heures). L'objectif est de réduire la période sans anticoagulation qui accroît le risque thromboembolique, tout en minimisant l'effet anticoagulant résiduel au moment de la procédure.

Résultats

Des preuves cliniques convaincantes confirment-elles la réussite de cet objectif ?

Il faut distinguer les patients traités par AVK de ceux traités par anticoagulants oraux directs (AOD) ; les seconds requièrent une analyse spécifique en raison de leur durée d'action plus courte.

Plusieurs études ont analysé la performance du *bridging* principalement dans le cadre de la fibrillation atriale. Dans une méta-analyse et revue systématique, le risque thromboembolique global apparaît limité (< 1 %) et n'est pas diminué par le *bridging* par HBPM ; en revanche, celui-ci multiplie par 4 le risque d'hémorragie majeure et par plus de 5 l'ensemble des saignements [106].

De manière générale, les complications hémorragiques sont plus fréquentes que les manifestations thromboemboliques et sont accrues par le *bridging*. Le choix de la dose d'HBPM est déterminant : alors que l'efficacité d'une dose thérapeutique d'HBPM n'est pas supérieure à une dose intermédiaire ou prophylactique, elle multiplie par 2 à 3 le risque hémorragique en comparaison d'une posologie réduite. Ces conclusions reposent sur des études observationnelles.

Dans une étude randomisée, pendant la période d'interruption de la warfarine, la dernière dose de daltéparine a été administrée 24 heures avant la procédure et réintroduite 12-24 heures après celle-ci si le risque hémorragique était faible, et 48-72 heures en situation de risque hémorragique élevé ; ce schéma a été comparé à un groupe contrôle laissé sans *bridging* [107]. Dans cet essai, le *bridging* par HBPM ne réduit pas significativement le risque thromboembolique mais accroît le risque hémorragique. Il faut toutefois remarquer que les patients avec le plus haut risque thromboembolique (prothèse valvulaire mécanique, fibrillation atriale avec $CHADS_2 \geq 5$, ou encore ceux avec un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie récente) n'étaient pas inclus dans cette analyse.

Le *bridging* augmente surtout les hémorragies postopératoires, d'où l'importance, en présence d'un risque hémorragique élevé, d'attendre au moins 48-72 heures avant de réintroduire une anticoagulation thérapeutique avec éventuellement pendant cette période une dose prophylactique ou intermédiaire d'HBPM.

Ces études cliniques montrent un bénéfice clinique net en faveur de l'absence de *bridging* en périopératoire. Le *bridging* ne réduit pas les évènements thromboemboliques mais augmente significativement les hémorragies, y compris majeures. La population étudiée exclut toutefois les patients avec le plus haut risque thromboembolique.

Situation spécifique des anticoagulants oraux directs

Au cours des quatre essais randomisés qui ont comparé les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, édoxaban – non commercialisé en France) et la warfarine dans la prévention thromboembolique dans la fibrillation atriale non valvulaire, les conséquences d'une interruption du traitement anticoagulant lors d'une procédure invasive ont pu être analysées dans les deux bras, anticoagulants oraux directs et warfarine. L'administration d'un *bridging* était laissée à la discrétion de l'investigateur et plus fréquemment utilisée dans le bras warfarine.

Dans l'étude Rocket-AF par exemple, comparant rivaroxaban et warfarine, un *bridging* a été appliqué lors de 10 % des interruptions de traitement de plus de 3 jours et plus fréquemment chez des patients plus âgés avec des $CHADS_2$ élevés [108] ; on n'a pas observé de différence du taux de complications entre le bras rivaroxaban et AVK, ni selon qu'un *bridging* soit ou non appliqué.

Pour l'ensemble des quatre études, il n'y a pas de différence des complications thromboemboliques ou hémorragiques entre le groupe AOD et AVK. De manière attendue, les procédures urgentes ont entraîné plus de complications thrombotiques et hémorragiques que celles planifiées.

Dans un registre de suivi, on rapporte une fréquence acceptable d'évènements cardiovasculaires (1 %) et d'hémorragies majeures (1,2 %) lors de l'interruption des anticoagulants oraux directs sur l'ensemble de la cohorte alors que différentes modalités étaient appliquées : anticoagulants oraux directs poursuivis, interrompus avec ou sans *bridging*, *bridging* à dose prophylactique ou thérapeutique [109].

Il faut remarquer que l'on ne dispose pas de données robustes sur le *bridging* en cas d'utilisation des AOD. Une des rares études spécifiques [110] concerne le dabigatran mais n'adresse que des procédures à faible risque hémorragique ; de même, les études observationnelles n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients à haut risque thromboembolique.

De manière générale, au vu de leur durée d'action plus courte que les AVK et leur efficacité rapide lors de leur réintroduction, les AOD requièrent rarement l'administration d'un *bridging*. Il est réservé aux situations à haut risque thromboembolique avec interruption des AOD de plus de 3 à 4 jours, principalement quand les AOD ne peuvent être repris rapidement en postopératoire en raison d'un risque hémorragique élevé et persistant ; il n'y a en revanche pas d'indication d'un *bridging* en préopératoire dans ces situations.

Recommandations pratiques

Selon l'évaluation du risque thrombotique lié au profil du patient et du risque hémorragique de la procédure, il est proposé soit de poursuivre l'anticoagulation, soit de l'interrompre lors de la procédure, avec ou sans *bridging*.

Le tableau 12.18 détaille les principales recommandations pour gérer l'anticoagulation après analyse du risque thrombotique et hémorragique. Elles s'appliquent aux patients traités par AVK ou AOD.

Tableau 12.18

Gestion de l'anticoagulation en périopératoire.

Risque thromboembolique	Risque hémorragique	
	Faible	Élevé
Faible	Interrompre ou poursuivre anticoagulation selon l'intervention Si interruption : pas de *bridging*	Interrompre anticoagulation Pas de *bridging*
Modéré	Interrompre ou poursuivre anticoagulation selon l'intervention *Si interruption : le* bridging *peut être envisagé*	Interrompre anticoagulation Pas de *bridging*
Élevé	Poursuivre anticoagulation ou interruption avec *bridging*	Interrompre anticoagulation *Bridging (réduire dose HBPM dans les 48-72 heures postopératoires à un niveau intermédiaire/ prophylactique si possible)*

Le *bridging* implique l'administration d'une HBPM – héparine de bas poids moléculaire (ou non fractionnée) en périopératoire en remplacement d'un anticoagulant oral (antivitamine K ou anticoagulant oral direct).

Reprise du traitement anticoagulant après la procédure

Pour la plupart des procédures, on conseille une reprise après plus de 24 heures, plus tardif (≥ 48 heures) en cas de risque hémorragique élevé. Une reprise plus précoce peut être envisagée si le risque hémorragique est faible et le risque thromboembolique particulièrement élevé.

Lors de la reprise de l'anticoagulation, il faut également considérer le risque de saignement retardé lié à certaines procédures. Il s'agit notamment de procédures endoscopiques (polypectomie importante, sphinctérotomie biliaire, résection sous-muqueuse, etc.) ; dans ces situations, un risque hémorragique

important et difficile à contrôler persiste jusqu'à 10 à 12 jours après la procédure. Il est préférable d'attendre ce délai avant de reprendre une anticoagulation thérapeutique et d'administrer si nécessaire dans l'intervalle une dose prophylactique ou intermédiaire d'HBPM.

Concernant les cathéters périduraux, il faut veiller à ce que l'effet anticoagulant d'une HBPM ou d'un AOD ne survienne pas plus tôt que 8 heures après le retrait du cathéter pour permettre la formation d'un clou plaquettaire stable.

Modalités spécifiques au traitement par AVK

En cas de traitement par AVK, l'INR doit être vérifié quelques jours avant l'intervention (entre J-10 et J-7).

- Si l'AVK est poursuivie pendant la procédure, on doit veiller à ce que l'INR soit à la limite inférieure de la zone thérapeutique lors de la procédure ; si nécessaire, la posologie est adaptée en fonction du dernier INR effectué.
- En cas d'arrêt de l'AVK, le moment de l'arrêt est déterminé par la pharmacocinétique de l'agent utilisé (tableau 12.19).
- S'il y a indication de *bridging*, le calendrier et les modalités d'administration de l'HBPM sont détaillés au tableau 12.19.

Tableau 12.19

Gestion du traitement par AVK (antivitamines K) en périopératoire.

CONTRÔLE INR	Entre J-10 et J-7 et à J-1	
Arrêt AVK	Phenprocoumone (Marcoumar®) J-10 Warfarine (Coimadine®), fluindione (Previscan®) : J-5 Acénocoumarol (Sintrom®) : J-3	Si dernier INR dans zone thérapeutique
HBPM préopératoire (si indication de *bridging*)	Débuter lorsque INR < zone thérapeutique Administrer dose quotidienne en 2 fois/j (si dose thérapeutique) Dernière dose ≥ 24 heures avant procédure	
HBPM postopératoire (si indication de *bridging*)	Si risque hémorragique non élevé, reprendre à 24 heures post-intervention Si risque hémorragique élevé, reprendre à 48-72 heures* post-intervention ; dans cet intervalle, si risque thrombotique élevé, administrer une dose prophylactique ou intermédiaire HBPM	
Reprise AVK	J1*	

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; INR : *International Normalized Ratio*.

* Si la procédure expose à un risque hémorragique élevé et prolongé (p. ex. polypectomie large, résection sous-muqueuse, sphinctérotomie biliaire, certaines procédures urologiques, etc.), la reprise d'une anticoagulation thérapeutique doit être différée de plusieurs jours (jusqu'à 12-14 jours) ; selon le risque thrombotique, une dose prophylactique ou intermédiaire d'HBPM est administrée dans l'intervalle.

L'utilisation d'un *bridging* par HNF n'est pas recommandée dans la plupart des situations en dehors de contexte spécifique (stand-by chirurgical, thrombolyse, insuffisance rénale sévère) ; dans toutes les autres situations, il faut privilégier une HBPM.

Modalités spécifiques au traitement par anticoagulants oraux directs

On adapte les principes généraux à la demi-vie relativement courte et au début d'action rapide des anticoagulants oraux directs.

Si la procédure comporte un risque hémorragique faible, l'AOD peut être poursuivi. On doit veiller à réaliser l'intervention à distance du maximum de l'effet anticoagulant, soit plus de 6 heures pour les AOD comportant 2 administrations/j (apixaban, dabigatran) et plus de 12 heures pour ceux avec une seule administration quotidienne (rivaroxaban, édoxaban).

Si l'on interrompt les AOD en vue de la procédure (avec ou sans *bridging*), le moment d'arrêt dépend de la cinétique des AOD, de la fonction rénale et du risque hémorragique de la procédure. Le délai proposé pour l'arrêt des AOD varie selon les recommandations publiées par différents groupes d'experts (EHRA, GIHP, etc.) [111].

Les propositions reprises au tableau 12.20 prennent en compte la pharmacocinétique des AOD, le risque hémorragique de la procédure mais aussi l'expérience clinique accumulée et les données publiées concernant les concentrations résiduelles des AOD.

Tableau 12.20

Gestion des anticoagulants directs (AOD) en périopératoire.

Anticoagulant	Dabigatran			Rivaroxaban – apixaban – édoxaban		
	Risque hémorragique de la procédure			Risque hémorragique de la procédure		
	Faible	Élevé	Critique*	Faible	Élevé	Critique*
Clairance de la créatinine (mL/min)						
> 80	≥ 24 heures	≥ 48 heures	≥ 4-5 jours	≥ 24 heures	≥ 48 heures	≥ 3-4 jours
50-80	≥ 36 heures	≥ 72 h	≥ 4-5 jours	≥ 24 heures	≥ 48 heures	≥ 3-4 jours
30-50	≥ 48 heures	≥ 96 heures	≥ 5 jours	≥ 24 heures	≥ 72 heures	≥ 4-5 jours
15-30	Contre-indiqué	Contre-indiqué		≥ 36 heures	Individualiser	
Reprise AOD						
Situation générale	≥ 24 heures	≥ 48-72 heures		≥ 24 heures	≥ 48-72 heures	
Risque thromboembolique élevé	≥ 6-8 heures	HBPM dose prophylactique/ intermédiaire Ou AOD dose prophylactique		≥ 6-8 heures	HBPM dose prophylactique/ intermédiaire Ou AOD dose prophylactique	

HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

* Niveau critique : concerne des procédures à très haut risque hémorragique, principalement intraspinales ou intracrâniennes, y compris les techniques d'anesthésie/ analgésie.

Le délai de 48 heures uniformément proposé par certaines recommandations ne garantit pas l'absence d'anticoagulation résiduelle chez 15 % des patients ; dès lors, une catégorie à risque hémorragique *critique* a été individualisée pour les procédures intracrâniennes et intraspinales comportant une période d'arrêt correspondant à 5 demi-vies pour réduire le risque hémorragique.

Ces recommandations n'intègrent pas une éventuelle insuffisance hépatique. La part d'élimination hépatique varie selon les anticoagulants oraux directs, par ordre décroissant : rivaroxaban et apixaban > édoxaban > dabigatran.

Procédures urgentes nécessitant l'interruption de l'anticoagulation

Traitement par AVK

La plupart des procédures peuvent être réalisées si l'INR est inférieur ou égal à 1,5 ; un INR inférieur ou égal à 1,3 est préféré pour les interventions avec un risque hémorragique élevé.

Il faut distinguer deux situations différentes :

- si l'INR est supérieur à 1,5 et si la procédure peut être différée de 12 à 24 heures, l'administration de 1 mg de vitamine K soit par voie orale, soit par voie intraveineuse, éventuellement répétée après 12 heures, permet de réaliser la procédure après stabilisation de l'INR inférieur ou égal à 1,5, voire inférieur ou égal à 1,3 pour les procédures à haut risque hémorragique ;
- si la procédure ne peut être reportée, il faut neutraliser l'AVK par un concentré de complexe prothrombinique (PCC) associant 3 ou 4 facteurs de coagulation, non activés (facteurs II, IX, X ± facteur VII).

On rappelle que l'administration d'un complexe prothrombinique augmente le risque thromboembolique ; il doit être strictement réservé aux procédures urgentes, qui ne peuvent être différées (ou en cas d'hémorragie avec risque vital). Il faut préférer le complexe prothrombinique au plasma frais, en le combinant à l'administration de vitamine K.

Dans tous les cas, l'INR doit être contrôlé avant d'entamer la procédure.

Traitement par anticoagulants oraux directs

Ici aussi, la préférence va à postposer si possible la procédure pour respecter l'intervalle de sécurité, détaillé au tableau 12.20.

Si la procédure ne peut être reportée suffisamment pour respecter cet intervalle de sécurité, on peut être amené à neutraliser l'effet de l'anticoagulant. Dans le cas du dabigatran, on dispose de l'idaricuzimab (Praxbind®) qui a montré une grande efficacité ; il permet une réversibilité rapide et complète de l'effet anticoagulant du dabigatran chez plus de 98 % des patients étudiés et d'entamer la procédure dans un délai de 1 à 2 heures [112].

Pour les anti-Xa, un agent spécifique, l'andexanet alpha, vient d'être autorisé par la FDA pour neutraliser le rivaroxaban et l'apixaban mais n'est pas encore disponible en Europe. Il s'agit d'un facteur X modifié qui sert de ligand aux agents anti-Xa en circulation ; il nécessite l'administration d'un bolus suivi d'une perfusion. Après une neutralisation initiale efficace de l'activité anti-Xa, on observe toutefois une augmentation de cette activité après la fin de la perfusion qui se stabilise 4 heures plus tard à 39 % en présence de rivaroxaban et à 30 % pour l'apixaban. On déplore 18 % d'évènements thrombotiques dans le mois suivant l'épisode hémorragique et l'administration d'andexanet alpha [113].

Sans disposer de cet agent spécifique, on utilise l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique à la dose 50 UI/kg ; il n'y a pas de supériorité des formes activées par rapport aux formes non activées. On dispose de données *ex vivo* chez des volontaires sains mais de peu de données cliniques pertinentes en situation d'intervention urgente ou d'hémorragies graves.

Dosages biologiques pour la gestion péri-procédurale des anticoagulants oraux directs

Une mesure spécifique de l'effet anticoagulant résiduel peut apporter une information pertinente pour la gestion péri-procédurale des AOD dans certaines situations spécifiques. On peut notamment citer :

- si le moment de prise de la dernière dose ou la posologie utilisée par le patient reste ignoré ou imprécis ;
- en cas de dégradation récente de la fonction rénale susceptible de modifier significativement l'élimination des anticoagulants oraux directs ;
- pour vérifier la présence d'une anticoagulation résiduelle en cas de procédure à très haut risque hémorragique (p. ex. thrombolyse pour accident vasculaire cérébral) ;
- avant l'administration éventuelle d'un agent neutralisant ; celui-ci est superflu et potentiellement délétère (risque secondaire de thrombose) si la concentration résiduelle d'anticoagulants oraux directs est inférieure à 50 ng/mL.

On privilégie un dosage spécifique de l'anti-IIa (Hemoclot®) ou de l'anti-Xa (test chromogénique). Il faut une calibration et une méthodologie adaptées pour des concentrations faibles, inférieures à 50 ng/mL. Idéalement, le test doit pouvoir être exécuté rapidement (< 20 minutes) et disponible en permanence.

Les tests d'hémostase de routine sont d'un intérêt très limité :

- un temps de thrombine normal permet d'exclure la présence résiduelle de dabigatran et de réaliser la procédure sans vérification additionnelle ;
- la sensibilité du temps de prothrombine aux anti-Xa varie selon l'anticoagulant considéré et la thromboplastine utilisée ; son intérêt dans le contexte précité est réduit ;
- à défaut de disposer d'une calibration spécifique, l'activité anti-Xa calibrée pour une HBPM permet de détecter une concentration supérieure à 30 ng/mL.

Pour le futur, un test global, d'exécution rapide, disponible en permanence est souhaité afin de faciliter et d'uniformiser ce type d'évaluation pour l'ensemble des AOD.

Conclusion

L'adaptation du traitement anticoagulant en périopératoire est planifiée en amont de la procédure. Elle est expliquée au patient et partagée avec les différents intervenants hospitaliers et extrahospitaliers. L'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique permet d'optimiser cette gestion en précisant les modalités de poursuite ou d'interruption de l'anticoagulation. La pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs rend obsolète l'administration d'un *bridging* par HBPM dans la majorité des situations ; même en cas d'utilisation des AVK, le *bridging* est réservé aux situations comportant le plus haut risque thromboembolique. En postopératoire, la reprise trop précoce d'une anticoagulation thérapeutique majore inutilement le risque hémorragique.

Des recommandations générales et pratiques seront discutées et diffusées au sein des institutions hospitalières. Leur application doit être individualisée en fonction du profil du patient et de la procédure.

Thrombophilies constitutionnelles

Pierre Suchon, Pierre Emmanuel Morange

La maladie thromboembolique veineuse, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, est une pathologie complexe qui résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces facteurs, la composante génétique est majeure puisque l'héritabilité de la pathologie est estimée à 50 %. Depuis 1965 et la découverte de l'association entre déficit en antithrombine (AT) et maladie thromboembolique veineuse par Egeberg, quatre autres facteurs de risque constitutionnels ont été identifiés : les déficits en protéine C (PC) et S (PS), et deux mutations relativement fréquentes, le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine (PTM). L'association entre ces marqueurs, explorés par le bilan de thrombophilie constitutionnelle, et le risque de premier épisode de maladie thromboembolique veineuse est robuste. En revanche, leur association avec le risque de récidive est en grande partie méconnue, notamment pour les anomalies rares représentées par les déficits en inhibiteurs, les mutations à l'état homozygote et les anomalies combinées. Seul le risque de récidive associé aux anomalies fréquentes a été bien évalué dans la littérature, une méta-analyse notamment a permis d'estimer que ce risque existe, mais qu'il est faible : OR = 1,45 et 1,36 respectivement pour le facteur V Leiden et la PTM à l'état hétérozygote [114]. Ainsi, les éléments de l'évaluation du risque de récidive sont principalement

le caractère non provoqué de l'épisode thrombotique et le sexe masculin, et, dans une moindre mesure, l'augmentation des taux de D-dimères.

Les différentes thrombophilies constitutionnelles

Considérations générales

Cinq anomalies héréditaires sont classiquement reconnues comme associées au risque de premier épisode de maladie thromboembolique veineuse. Deux types de dosages permettent de les mettre en évidence : les dosages plasmatiques pour les inhibiteurs (AT, PC, PS) et la biologie moléculaire pour les mutations du facteur V Leiden et PTM. Cette classification en deux groupes se justifie par ailleurs si l'on considère les problématiques liées à ces anomalies biologiques décrites ci-dessous.

Mise en évidence

Le diagnostic des déficits en inhibiteurs repose sur le dosage plasmatique dont le taux peut être influencé par différentes situations cliniques, comprenant notamment le traitement anticoagulant. La notion de seuil en dessous duquel il existe un risque de maladie thromboembolique veineuse est par ailleurs questionnable. Seul le diagnostic moléculaire permet de poser de façon certaine le diagnostic de thrombophilie constitutionnelle.

Sévérité et imputabilité

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie polyfactorielle et, en tant que telle, aucune anomalie biologique n'est directement responsable de sa survenue. La question de l'imputabilité est légitime. *A contrario*, la pénétrance de la maladie est très variable selon les anomalies étudiées mais elle est toujours incomplète. Le facteur V Leiden et la PTM à l'état hétérozygote majorent le risque d'un facteur 3 à 5 alors que les déficits en inhibiteurs le multiplient par 10 environ. Il faut noter que les mutations à l'état homozygote sont à classer, au même titre que les déficits en inhibiteur et les anomalies combinées, dans les thrombophilies sévères.

Fréquence

Le facteur V Leiden et la PTM à l'état hétérozygote ont une prévalence estimée à 2-5 % dans la population générale (selon l'origine ethnique). Les déficits en inhibiteurs sont rares. Leur prévalence dans la population générale est en règle inférieure à 1/1 000.

Définition de la thrombophilie constitutionnelle

Le bilan de thrombophilie constitutionnelle comprend le dosage des taux plasmatiques d'antithrombine, des protéines C et S, et la recherche de deux mutations : le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine.

Classification de la thrombophilie en fonction du risque

Les différentes anomalies du bilan de thrombophilie peuvent être classées en deux groupes :

- thrombophilie modérée comprenant le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote ;
- thrombophilie sévère regroupant les autres anomalies (y compris anomalies combinées).

Déficit en antithrombine

L'AT est une protéine de la famille des inhibiteurs de sérine-protéase (serpines). Il s'agit de l'inhibiteur majeur de la cascade de la coagulation. Elle agit en inhibant les facteurs activés de la coagulation et principalement les facteurs II et X activés.

L'AT est codée par le gène *SERPINC1*. Elle est synthétisée par le foie. Les valeurs normales généralement admises sont comprises entre 80 et 120 %. Un déficit est donc défini par un taux inférieur à 80 %. C'est Egeberg qui le premier a mis en évidence une association entre une diminution du taux d'AT et le risque de maladie thromboembolique veineuse, dans une famille dans laquelle existait une coségrégation entre

les taux bas d'AT et le phénotype maladie (10 sujets déficitaires en AT dont 6 présentaient une histoire personnelle de maladie thromboembolique veineuse) [115].

Trois techniques de dosage permettent le diagnostic de déficit en AT : l'activité cofacteur de l'héparine (technique chromogénique), le dosage de l'AT antigène (technique immunologique) et l'AT progressive (dosage d'activité non dépendant de l'héparine). Seule la première technique permet le dépistage de tous les déficits en AT. C'est donc celle qui est utilisée en 1re intention. En cas de déficit identifié avec cette technique, le dosage immunologique permet d'orienter le diagnostic vers un déficit de type I, en cas de diminution, ou de type II, en cas de normalité. Pour ce dernier type de déficit, l'AT progressive permet de déterminer le sous-type : type IIHBS (*Heparin Binding Site*) en cas de normalité et IIRS (*Reactive Site*) en cas de diminution. Cette distinction présente un intérêt majeur en raison du risque différentiel porté par les déficits de type IIHBS. En effet, dans ce sous-type, l'anomalie moléculaire est située au niveau du site de liaison à l'héparine, et potentiellement sans conséquence physiologique. Le risque associé à ce type de déficit est cependant difficile à évaluer en raison de l'hétérogénéité des anomalies moléculaires et du phénotype clinique ainsi associé. De façon générale, le risque est bien inférieur au déficit de type I et, pour certaines mutations, il est probablement nul [116]. Ainsi, l'analyse génétique apparaît indispensable à l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse. À noter qu'il existe un dernier sous-type, le déficit de type IIPE (pléiotropique), qui associe une atteinte des deux sites.

Les déficits en AT sont expliqués par des mutations situées sur *SERPINC1*. Contrairement au facteur V Leiden ou à la PTM, les mutations décrites sont nombreuses (uniques pour le facteur V Leiden et la PTM). On considère qu'elles sont privées, c'est-à-dire qu'elles sont spécifiques d'une/quelques famille(s). Leur localisation sur le gène explique la variété des profils biologiques observés à partir des trois techniques. Le tableau 12.21 résume ces profils.

Tableau 12.21

Diagnostic biologique des déficits en antithrombine.

Déficit	Activité cofacteur de l'héparine	Antigène	Activité progressive	Risque
Type I	↘	↘	↘	+++
Type IIRS	↘	N	↘	+++
Type IIHBS	↘	N	N	±
Type IIPE	Limite	Limite	Limite	+++

Le déficit en AT est associé au plus haut risque de maladie thromboembolique veineuse. Ce risque relatif est voisin de 10 [117, 118]. Il n'est pas uniforme au sein des déficits en AT, le risque le plus élevé étant défini pour les déficits de type I, IIRS et IIPE [116]. Il n'existe pas de déficit homozygote en AT, sauf pour les types IIHBS pour lesquels les tableaux cliniques sont alors sévères (thromboses à un âge jeune). Le risque de récidive lui est mal connu en raison de la rareté du déficit. Cependant, une récente méta-analyse de 10 études a permis d'estimer que ce risque est multiplié par 2, bien que de façon non significative [119], alors que dans une étude prospective les patients présentant des taux inférieurs à 70 % présentaient un *hazard ratio* de 3,7 (IC 95 % : 1,4-9,9) comparativement aux sujets sans déficit (> 80 %) [120].

Les taux d'AT sont diminués en phase aiguë d'un épisode thrombotique, en cas d'insuffisance hépatique, de consommation (CIVD) et de pertes protéiques (syndromes néphrotiques, etc.). Certains traitements s'accompagnent d'un déficit acquis en AT : héparines, asparaginase.

Déficits en protéines C et S

Les déficits en protéines C et S sont généralement traités ensemble en raison de leur mode d'action et de leur synthèse. Il s'agit de deux protéines dites vitamine K-dépendantes, de synthèse hépatique. Elles « coopèrent » dans le plasma pour inhiber la cascade de la coagulation. Au contact du complexe thrombine-thrombomoduline, la PC s'active, et, grâce à son cofacteur la PS, inactive les facteurs V et VIII activés. Pour cela, la PC activée clive les facteurs au niveau de résidus arginine. Parmi les acides aminés ciblés, un mérite d'être retenu : le résidu arginine situé en position 506 sur le facteur V. Sa disparition entraîne une résistance à la PC activée et, ainsi, une inactivation inefficace du FV activé. Cette mutation porte le nom de facteur V Leiden ou R506Q.

Déficit en protéine C

La demi-vie de la PC est extrêmement courte (quelques heures), ce qui explique la diminution très rapide de ses taux en situation de carence en vitamine K, en termes d'apport, d'absorption ou thérapeutique (antivitamines K – AVK). Cette caractéristique explique le risque prothrombotique observé à l'introduction des AVK, rendant nécessaire le relais héparine – AVK.

Des taux de PC inférieurs à 70 % sont considérés pathologiques. Trois techniques de dosage permettent le diagnostic : l'activité déterminée par méthode chronométrique, le dosage antigénique (technique immunologique) et l'activité déterminée par méthode chromogénique. Seule la première permet le dépistage de tous les déficits. Il s'agit donc de la technique de 1re intention. Il faut noter que tous les anticoagulants oraux directs (AOD) perturbent les tests chronométriques. Les patients en cours de traitement par AOD ne peuvent donc pas bénéficier de ce test (surestimation du taux). En cas de taux diminué, le dosage antigénique permet de classer le déficit en type I (antigène bas) ou II (antigène normal). L'activité chromogénique permet de déterminer le sous-type : type IIAC (activité normale) ou type IIAM (activité diminuée). Le tableau 12.22 résume ces profils biologiques.

Tableau 12.22

Diagnostic biologique des déficits en protéine C.

Déficit	Activité chronométrique	Antigène	Activité chromogénique
Type I	↘	↘	↘
Type IIAM	↘	N	↘
Type IIAC	↘	N	N

Comme pour l'AT, il existe une grande variété de mutations dites privées, situées sur le gène *PROC*. Elles expliquent les différents profils biologiques.

L'incidence annuelle de maladie thromboembolique veineuse est estimée à 0,4 à 1 % chez les patients déficitaires [117, 118]. Le risque de récidive est méconnu mais une étude semble indiquer qu'il n'est pas très différent de celui observé chez les patients sans anomalie : incidence estimée à 5,1 % par an [121].

Les taux de PC peuvent varier en fonction de différentes situations cliniques : diminution en cas d'insuffisance hépatique, consommation, phase aiguë thrombotique, carence en vitamine K (ce qui explique que la PC ne peut être dosée sous AVK). Une augmentation modérée est observée au cours de la grossesse.

Déficit en protéine S

Outre son activité anticoagulante en tant que cofacteur de la PC activée, la PS présente une activité anticoagulante que l'on peut qualifier d'activité non médiée par la PC. Notamment, la PS est un cofacteur du TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) dans l'inhibition de la voie extrinsèque [122]. Cette activité n'est pas spécifiquement explorée par les dosages biologiques actuellement réalisés. La PS évolue sous deux formes dans le plasma :

- une forme libre (PSL) qui revêt l'activité anticoagulante médiée par la PC activée ;
- et une forme liée à la C4bBP. Cette forme est majoritaire (60 %).

Trois techniques de dosage permettent de diagnostiquer les déficits en PS : les dosages immunologiques de la PSL et de la PS totale (PST), et un dosage fonctionnel, la PS activité. Il faut noter que le diagnostic se heurte à plusieurs problèmes :

- la première problématique est technique. Seul le dosage fonctionnel permet de dépister tous les déficits. Cependant, historiquement, les trousses commerciales proposées présentaient de nombreuses contraintes. C'est pour cette raison que la majorité des laboratoires utilise les dosages immunologiques en 1re intention, le dosage de la PSL étant alors réalisé comme un dosage fonctionnel (c'est cette portion qui agit comme cofacteur de la PC activée). À partir des dosages immunologiques, on distingue deux types de déficits : les types I et III, quantitatifs et largement majoritaires. PSL et PST diminuées dans le type I alors que seule la PSL l'est dans le

type III. L'ajout du dosage fonctionnel permet de dépister les types II, qualitatifs et minoritaires (< 5 %). Les profils biologiques sont présentés dans le tableau 12.23 ;

- la seconde problématique concerne la notion même de seuil. Les valeurs normales sont généralement déterminées à partir d'un échantillon de témoins. Le 2,5^{e} percentile représente alors la borne inférieure et il correspond au seuil en dessous duquel on parle de déficit. Pour la PS, cette méthode se traduit en général par un seuil voisin de 60 % (avec des valeurs légèrement variables en fonction du laboratoire, de la technique et de la population testée). Cependant, les déficits modérés (pour un seuil à 60 %) ne se traduisent pas tous par l'identification d'une mutation sur le gène *PROS1* qui code pour la PS (environ 50 % de mutations à ce seuil). L'utilisation d'un seuil à 30-40 % augmente fortement les probabilités de mettre en évidence une mutation [123]. Il faut toutefois noter que certaines mutations ne s'accompagnent pas d'un déficit en PS. C'est notamment le cas de la PS Heerlen qui entraîne des taux légèrement diminués, voire normaux de PS et qui est associée au risque de maladie thromboembolique veineuse [124].

Tableau 12.23

Diagnostic biologique des déficits en protéine S.

Déficit	Activité chronométrique	Protéine S libre	Protéine S totale
Type I	↘	↘	↘
Type II	↘	N	N
Type III	↘	↘	N

Les déficits en PS sont expliqués par des mutations privées situées sur *PROS1*. Il n'existe pas de *hot spot*, les mutations sont réparties sur tout le gène.

Le déficit en PS est associé au risque de premier épisode de maladie thromboembolique veineuse, avec des *odds ratios* (OR) voisins de 10. Les données sont peu nombreuses sur le risque de récidive mais, comme pour la PC, une étude a permis de conclure qu'il n'était pas très augmenté chez les sujets déficitaires, comme l'atteste l'incidence annuelle estimée à 6,5 % [121].

De nombreuses situations s'accompagnent d'un déficit acquis en PS, expliquant en partie les difficultés diagnostiques. Comme pour la PC, la carence en vitamine K, l'insuffisance hépatique, la consommation entraînent une diminution du taux de PS. Il faut ajouter à cela les situations hormonales : contraception œstroprogestative et surtout grossesse, au cours de laquelle les taux peuvent être effondrés (3^{e} trimestre). Il faut enfin signaler les légères variations des taux chez les patients tabagiques.

Déficits en inhibiteurs

Ils se traduisent par une présentation clinique commune : maladie thromboembolique veineuse à un âge jeune (la définition varie selon les auteurs et les recommandations mais de façon générale avant 60 ans). Chez les sujets porteurs d'un déficit en inhibiteur, le risque de maladie thromboembolique veineuse est estimé à 50 % avant l'âge de 45 ans [125]. Il faut garder à l'esprit que, bien que rares et contrairement au déficit en AT, les déficits en PC ou PS à l'état homozygote existent. La présentation clinique est alors extrêmement sévère avec un tableau caricatural de purpura nécrotique extensif néonatal, conduisant bien souvent à des amputations [126]. Les dosages retrouvent alors une protéine indosable. Le diagnostic peut également être évoqué à partir d'un prélèvement des parents, hétérozygotes et qui présentent alors des taux voisins de 50 %.

Facteur V Leiden

Le facteur V Leiden (FVL) est un facteur central de la cascade de la coagulation. Il est situé sur la voie commune et il joue le rôle de cofacteur du facteur X activé dans l'activation de la prothrombine en thrombine. Il constitue par ailleurs une cible de la PC activée, permettant de ralentir la formation du caillot. Pour cela, 4 résidus arginine sont clivés par la PC activée, dont celui en position 506 qui revêt une importance capitale dans l'initiation de l'inactivation du facteur V activé (avec l'arginine 306). La mutation du FVL entraîne la disparition de cet acide aminé. Il s'agit d'une mutation ponctuelle (G1691A). Le diagnostic repose aujourd'hui sur l'analyse de biologie moléculaire et ce, en 1re intention. Autrefois, l'analyse

moléculaire était réservée aux patients chez qui une résistance à la PC activée avait été mise en évidence. Il s'agit d'un test fonctionnel de la coagulation aujourd'hui abandonné.

Le FVL est une anomalie relativement fréquente en Europe. La prévalence suit un gradient nord-sud. Elle peut atteindre jusqu'à 15 % dans les pays du nord de l'Europe [127]. En France, on considère que le FVL a une prévalence de 5 % dans la population générale.

Le FVL constitue un facteur de risque modéré de maladie thromboembolique veineuse (risque relatif [RR] = 3-5) [128]. Son association avec les contraceptifs oraux combinés (COC) entraîne une augmentation majeure du risque : RR = 15 selon une méta-analyse [129].

Le FVL n'est pas un facteur de risque majeur de récidive. En effet, pour certaines études, il n'existe pas de lien entre FVL et récidive et d'après une méta-analyse, le polymorphisme est associé à une augmentation faible du risque de récidive (OR = 1,45) [114].

Mutation G20210A du gène de la prothrombine

La prothrombine est une protéine vitamine K-dépendante qui occupe une place majeure dans l'hémostase en raison de ses propriétés multiples, procoagulante, anticoagulante, d'activation plaquettaire et d'inhibition de la fibrinolyse. La PTM est une mutation ponctuelle située en 3'UTR, c'est-à-dire dans une région non codante qui un rôle dans la maturation des ARN messagers [130]. La mutation serait ainsi responsable d'une plus grande stabilité de l'ARN messager et donc d'une augmentation de la production protéique. En effet, les taux plasmatiques de prothrombine apparaissent plus élevés chez les patients mutés.

Le diagnostic est techniquement similaire à celui du facteur V Leiden Les mutations peuvent d'ailleurs être recherchées au cours d'une même manipulation (PCR en duplex). À noter que contrairement au facteur V Leiden, il n'existe pas de test fonctionnel de dépistage.

L'épidémiologie de la PTM est elle aussi comparable à celle du facteur V Leiden avec une prévalence relativement importante en Europe : 1 à 6 %, et gradient sud-nord inverse à celui du facteur V Leiden.

Le risque de maladie thromboembolique veineuse associé à la mutation est modéré (OR voisin de 3 selon une méta-analyse récente) [131]. Le risque de récidive est plus modeste (OR = 1,36) [114].

Prescription du bilan de thrombophilie : aspects pratiques

Indications

Nous abordons ici une problématique majeure du bilan de thrombophilie. En effet, il n'existe pas à ce jour de consensus international pour la prescription d'un tel bilan. Nous avons choisi de présenter ici, de façon synthétique, les recommandations issues du travail conjoint de deux sociétés savantes françaises, le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) et la Société française de médecine vasculaire (SFMV) [132].

Deux situations cliniques doivent être considérées : les patients symptomatiques et l'enquête familiale.

Chez les patients symptomatiques

Dans ce cas, deux types d'éléments interviennent dans la décision de prescrire un bilan biologique : les caractéristiques épidémiologiques du sujet et celles de l'épisode thrombotique. Il est important de restreindre les explorations aux sujets jeunes. Le GFHT/SFMV a placé un seuil à 60 ans, pour le premier épisode thrombotique, au-delà duquel la recherche d'une anomalie génétique ne se justifie **jamais**. Il faut noter que pour certaines sociétés savantes, le seuil est inférieur (45-50 ans). Par ailleurs, les explorations ne doivent être envisagées qu'en cas d'épisode thrombotique **veineux profond**. Cette dernière assertion implique qu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle ne doit **pas** être prescrit en cas de thrombose artérielle ou de thrombose veineuse superficielle.

Nous pouvons ajouter à ces critères l'existence d'une histoire familiale de maladie thromboembolique veineuse. Pour le GFHT/SFMV, une famille revêt un caractère informatif lorsqu'un sujet présente deux apparentés du 1er degré avec maladie thromboembolique veineuse. Ce caractère informatif est discutable lorsque le nombre total d'apparentés du 1er degré est faible.

Rentrons maintenant dans le détail des indications. Un bilan de thrombophilie constitutionnelle peut être envisagé dans les situations suivantes :

- thrombose veineuse profonde proximale/embolie pulmonaire non provoquée chez un homme de moins de 60 ans ;
- thrombose veineuse profonde proximale/embolie pulmonaire provoquée ou non provoquée chez une femme en âge de procréer ;

- récidive de thrombose veineuse profonde proximale/embolie pulmonaire si le premier épisode est survenu avant l'âge de 60 ans ;
- récidive de thrombose veineuse profonde distale/embolie pulmonaire non provoquée si le premier épisode est survenu avant l'âge de 60 ans.

Il faut bien garder à l'esprit que ces recommandations reposent sur un faible niveau de preuve : grade C pour les deux premières situations et accord professionnel pour les deux dernières.

Chez les patients asymptomatiques

La prescription d'un bilan de thrombophilie peut se justifier lorsqu'un apparenté du 1er degré présente une anomalie biologique. La décision d'explorer les apparentés du 1er degré repose en grande partie sur le type d'anomalie biologique. Le risque thrombotique particulièrement élevé conféré par le déficit en AT justifie le dépistage chez les apparentés asymptomatiques (grade B). Les données sont moins robustes pour les autres thrombophilies sévères (déficits en PC, PS, homozygotes et doubles hétérozygotes) mais le même raisonnement est ici appliqué (grade C). La chose est plus discutable pour les mutations à l'état hétérozygote (facteur V Leiden et PTM) identifiées chez le cas index. Le dépistage doit alors être discuté au cas par cas et il est généralement réservé aux femmes jeunes qui rencontreront des « situations hormonales », et en particulier la prise de COC. Rappelons que les COC sont contre-indiqués en cas de thrombophilie biologique, quelle que soit l'anomalie identifiée. Un dernier cas doit être évoqué : si le sujet index ne peut être exploré, on peut discuter la réalisation d'un bilan de thrombophilie chez ses apparentés du 1er degré s'il s'agit de femmes jeunes chez qui la question de la prescription de COC est posée.

Malgré l'absence de recommandations internationales sur l'indication du bilan de thrombophilie, une récente revue de la littérature permet de compléter les éléments précisés ci-dessus [133]. Un bilan de thrombophilie est recommandé en cas de thrombose veineuse de siège inhabituel : thromboses veineuses cérébrales et splanchniques. À noter que dans le contexte de la thrombose splanchnique, une recherche de syndrome myéloprolifératif et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne doit être effectuée. De plus, pour l'auteur de la revue, les données disponibles nous autorisent à discuter un bilan de thrombophilie constitutionnelle en cas d'épisode de maladie thromboembolique veineuse survenu chez un sujet jeune (défini ici par un âge < 50 ans) en situation à faible risque (chirurgie mineure, COC, immobilisation). C'est alors l'histoire familiale forte associée à l'existence de femmes en âge de procréer dans l'entourage familial qui emporte la décision.

Indications du bilan chez le sujet symptomatique

Il n'existe pas de consensus international pour la prescription d'un bilan de thrombophilie constitutionnelle. On peut toutefois retenir qu'il doit être réservé aux sujets « jeunes » ayant présenté au moins un épisode de thrombose veineuse profonde. Ainsi, le bilan ne doit pas être pratiqué en cas de thrombose artérielle ou de thrombose superficielle.

Indications du bilan chez les apparentés asymptomatiques

Seuls les apparentés du 1er degré doivent (peuvent) bénéficier d'une enquête familiale. Seule l'anomalie identifiée chez le cas index doit être explorée en 1re intention. Le dépistage familial est indiqué pour les thrombophilies sévères. Celui des thrombophilies modérées doit être discuté au cas par cas.

À quel moment prescrire le bilan ?

De façon schématique, on évoque la possibilité de prélever un bilan de thrombophilie à trois moments : au diagnostic (avant donc l'introduction du traitement anticoagulant), pendant le traitement anticoagulant afin de préciser (potentiellement) la durée du traitement anticoagulant, ou après l'arrêt du traitement anticoagulant.

La 3e option est la plus convaincante. En effet, au cours de la phase aiguë, les inhibiteurs sont consommés et des déficits, acquis, peuvent alors être observés lors de ce bilan et compliquer l'interprétation. Seul un bilan négatif (taux normaux d'inhibiteur) est interprétable. Les bilans réalisés au cours du traitement anticoagulant posent également des problèmes d'interprétation : les taux d'AT sont diminués sous héparine, les protéines C et S sont diminuées sous AVK et tous les tests chronométriques sont perturbés sous AOD (PC chronométrique, PS activité). À noter que pour cette même raison, la recherche d'anticoagulant ne peut être réalisée sous AOD, et l'interprétation est difficile en cas de traitement par héparine ou AVK. Un

résumé des résultats obtenus en fonction des différentes situations cliniques ou thérapeutiques est proposé dans le tableau 12.24. Le moment idéal pour réaliser un bilan de thrombophilie est donc à distance de l'épisode thrombotique, quand un arrêt du traitement anticoagulant est opéré ou une fenêtre thérapeutique envisageable, c'est-à-dire 3 mois après l'épisode thrombotique en général. Le bilan de thrombophilie peut être réalisé 72 heures après l'arrêt des AOD (recommandations du GFHT) ou 15 jours à 3 semaines après l'arrêt des AVK. À noter que lorsqu'une fenêtre thérapeutique est décidée chez un patient sous AVK, un relais AVK-HBPM permet de maintenir le traitement anticoagulant pour pouvoir effectuer le dosage des protéines C et S.

Tableau 12.24

Interprétation du bilan de thrombophilie.

Contexte	Antithrombine	Protéine C chronométrique	Protéine S activité[2]	Mutations
Phase aiguë	↘	↘	↘	OK
HNF/HBPM	↘	OK	OK	OK
AVK	OK	↘↘↘	↘↘↘	OK
AOD[1]	OK	↗	↗	OK
Grossesse	↘	↗	↘↘↘	OK
Œstroprogestatifs	↘	OK	↘↘	OK
Insuffisance hépatique	↘	↘	↘	OK

AOD : antidiabétique oral direct ; AVK : antivitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.

1. Le dosage fonctionnel de la protéine C est réalisable avec la technique chromogénique mais il ne permet pas de dépister tous les déficits.

2. Certains laboratoires (la majorité) utilisent le dosage de la protéine S libre par technique ELISA en 1re intention. Dans ce cas, le dosage sous AOD est interprétable.

Quand prescrire le bilan ?

Le bilan de thrombophilie peut être perturbé à la phase aiguë de l'épisode thrombotique et au cours du traitement anticoagulant. En conséquence, il doit être réalisé préférentiellement à distance de l'épisode thrombotique, quand un arrêt du traitement anticoagulant peut être opéré.

Interprétation du bilan de thrombophilie : quelles conséquences pour la prise en charge ?

De façon générale, l'interprétation du bilan de thrombophilie doit considérer tous les éléments évoqués ci-dessus, notamment l'existence de situations cliniques responsables de déficits acquis en inhibiteurs. De même, l'interprétation biologique doit tenir compte de la présence d'un traitement anticoagulant. C'est pour cela que nous recommandons d'adresser les patients susceptibles de bénéficier d'un bilan de thrombophilie dans un centre spécialisé.

La mise en évidence d'un déficit en inhibiteur doit être vérifiée par un second prélèvement compte tenu de la rareté de ce diagnostic. La recherche de la mutation causale est ensuite entreprise dans des centres experts, avec le séquençage des gènes *SERPINC1*, *PROC* et *PROS1*.

Les conséquences du diagnostic d'une thrombophilie biologique doivent être envisagées sous deux angles : celui du sujet symptomatique et celui du sujet asymptomatique.

Réalisation du bilan en centre spécialisé

Il est recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie en centre spécialisé en raison des difficultés d'interprétation.

Chez le sujet symptomatique

Chez le sujet symptomatique, la question posée par la mise en évidence d'une anomalie biologique est celle de la prévention secondaire, et principalement la durée du traitement anticoagulant. La présence d'une thrombophilie biologique justifie-t-elle la poursuite du traitement anticoagulant (durée prolongée ou indéfinie) ? La réponse est généralement non. En effet, parmi les facteurs prédictifs du risque de récidive, le caractère non provoqué de l'épisode thrombotique est un élément majeur dans la décision de poursuivre le traitement. D'autres facteurs cliniques et biologiques permettent d'affiner la prédiction du risque de récidive, tels que le sexe masculin ou les D-dimères. Ces différents éléments sont notamment intégrés dans des scores prédictifs (DASH, HERDOO2, etc.). Il faut noter qu'aucun score n'intègre la thrombophilie biologique, à juste titre probablement puisque les différentes thrombophilies constitutionnelles ne sont associées qu'à un risque faible de récidive. Il faut bien noter que ces résultats ne concernent que la thrombophilie constitutionnelle traitée spécifiquement dans ce chapitre. Concernant la thrombophilie acquise, le diagnostic de syndrome des antiphospholipides, lui, indique une anticoagulation au long cours en raison du risque de majeur de récidive.

Chez les sujets symptomatiques qui ne requièrent pas une anticoagulation au long cours, il est légitime de se demander si la présence d'une thrombophilie biologique peut avoir un impact sur la prise en charge des sujets exposés à une situation à risque. La réponse est, de manière générale, non. L'antécédent même de maladie thromboembolique veineuse classe le patient dans la catégorie des sujets à risque et il doit bénéficier d'une anticoagulation préventive (en l'absence de contre-indication), quel que soit le résultat du bilan de thrombophilie. Un cas particulier doit toutefois être évoqué : la grossesse. En effet, certaines recommandations proposent une prise en charge spécifique chez les femmes présentant un déficit en AT et un antécédent de maladie thromboembolique veineuse avec des posologies plus élevées d'héparine de bas poids moléculaire (dose intermédiaire, voire curative). De même, une étude prospective a récemment permis de valider un score prédictif du risque de maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse, qui prend en compte le résultat du bilan de thrombophilie [134].

Thrombophilie et prévention secondaire

La prévention secondaire chez les sujets patients atteints de maladie thromboembolique veineuse ne dépend pas du résultat du bilan de thrombophilie constitutionnelle en dehors du contexte de la grossesse.

Chez le sujet asymptomatique

Se pose dans ce contexte la question de la prévention primaire. Cette question générique soulève en réalité de multiples problématiques. Il faut notamment distinguer les situations hormonales des autres situations à risque (chirurgie, immobilisation). Une anticoagulation préventive doit toujours être discutée chez les sujets porteurs d'une anomalie biologique en cas d'exposition à ces dernières situations. Concernant les situations hormonales, il faut là encore distinguer la contraception et la grossesse. Toutes les recommandations adoptent la même position concernant la contraception : une contraception orale par œstroprogestatifs est contre-indiquée, formellement, en cas de thrombophilie biologique, quelle que soit l'anomalie mise en évidence. Derrière cette recommandation claire et simple, se cache une interprétation plus complexe. En effet, le niveau de risque associé à la combinaison COC-thrombophilie biologique n'est pas uniforme au sein des thrombophilies. Certains auteurs proposent même de ne pas contre-indiquer l'utilisation des COC sur la seule base de ce résultat biologique, avec une utilisation possible des COC en l'absence de facteur de risque additionnel (obésité, tabagisme, etc.), la liste exhaustive des facteurs de risque additionnels restant à définir. *A contrario*, il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation des COC en cas de résultat négatif du bilan de thrombophilie. Toutefois, il faut garder à l'esprit que ce bilan est généralement réalisé en raison d'antécédents familiaux de MTEV (au 1er degré si les recommandations sont bien respectées) et ainsi, un résultat négatif ne doit pas conduire à la conclusion que la patiente explorée ne présente pas de risque de MTEV. En effet, l'existence d'un antécédent familial au 1er degré de maladie thromboembolique veineuse, quel que soit le résultat du bilan de thrombophilie, multiplie par 2 le risque de maladie thromboembolique veineuse [135]. D'ailleurs, de tels antécédents constituent une contre-indication relative à l'utilisation des COC d'après l'HAS. Dans ce cas, l'histoire familiale est probablement plus informative que le résultat du bilan de thrombophilie.

La dernière situation à envisager est la grossesse. Les recommandations internationales à ce sujet sont loin d'être homogènes, à juste titre puisque les données de la littérature sur le risque de maladie thromboembolique veineuse associé aux différentes anomalies du bilan de thrombophilie pendant la grossesse sont maigres. Les dernières recommandations en date sont celles de l'*American Society of*

Hematology (en cours de publication). En résumé, si le résultat du bilan de thrombophilie n'impacte pas la prise en charge de la patiente présentant un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, il fait partie de la prise de décision chez la femme asymptomatique. Ainsi, il est recommandé de ne pas prescrire d'anticoagulation préventive en ante-partum chez les femmes qui présentent un FVL ou une PTM à l'état hétérozygote, un déficit en PC ou en PS quelle que soit l'histoire familiale. L'histoire familiale doit être prise en compte pour les déficits en AT : les patientes présentant un déficit en AT et une histoire familiale de maladie thromboembolique veineuse doivent être anticoagulées. Le risque est jugé maximal chez les patientes mutées pour le FVL à l'état homozygote ou porteuses de plusieurs anomalies. Ces dernières doivent bénéficier d'une anticoagulation préventive quelle que soit l'histoire familiale. L'anticoagulation préventive en post-partum est justifiée en cas de déficit en AT, PC, PS, FVL ou PTM à l'état hétérozygote chez les patientes qui présentent une histoire familiale de maladie thromboembolique veineuse. Une anticoagulation préventive est recommandée chez les patientes mutées à l'état homozygote pour le FVL ou porteuses de plusieurs anomalies. L'ASH reconnaît toutefois s'appuyer sur un très faible niveau de preuve pour formuler ces recommandations.

Thrombophilie et prévention primaire

- Une anticoagulation préventive doit toujours être discutée chez les sujets asymptomatiques porteurs d'une anomalie biologique lorsqu'ils rencontrent des situations à risque telles que la chirurgie.
- La contraception orale œstroprogestative est contre-indiquée en cas de bilan positif.
- La prise en charge des grossesses chez les femmes asymptomatiques porteuses d'une thrombophilie biologique dépend du type d'anomalie ***et*** de l'histoire familiale.

Conclusion

La notion de thrombophilie biologique ne peut être traitée de façon manichéenne. En effet, la rareté des anomalies observées ne permet pas la réalisation d'études robustes autorisant la rédaction de recommandations avec un haut niveau de preuve. Le risque associé aux différentes anomalies biologiques diffère de l'une à l'autre mais reste souvent peu élevé. Ainsi, la place de ce bilan dans la prise en charge est incertaine. Au demeurant, les données de la littérature nous permettent de conclure que le bilan de thrombophilie impacte peu la prise en charge des sujets symptomatiques (en dehors du syndrome des antiphospholipides, traité plus loin). C'est probablement pour les apparentés des sujets symptomatiques que le bilan s'avère le plus bénéfique. En effet, l'identification d'une anomalie biologique chez les cas index permet potentiellement une meilleure prévention primaire, en situation à risque, chez les apparentés du 1er degré. Mais cette interprétation est relativement simpliste, le risque individuel de maladie thromboembolique veineuse dans les familles thrombophiles n'étant pas exclusivement porté par la thrombophilie biologique :

- d'une part, la pénétrance de la maladie est incomplète chez les sujets porteurs de l'anomalie biologique ;
- d'autre part, les sujets non porteurs ne sont pas indemnes de la pathologie puisqu'ils présentent deux fois plus de risque de maladie thromboembolique veineuse que la population générale.

L'histoire familiale reste donc un élément majeur dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse.

Syndrome des antiphospholipides : au-delà du risque de thrombose veineuse

Stéphane Zuily, Virginie Dufrost, Denis Wahl

La thrombose est la première cause de mortalité mondiale et peut toucher des patients de tous âges. Outre les facteurs de risque traditionnels comme l'hypertension artérielle ou le diabète, des pathologies auto-immunes peuvent accroître le risque de survenue d'un accident thrombotique. Le syndrome des anticorps antiphospholipides, plus communément appelé « syndrome des antiphospholipides » (SAPL), est la première cause biologique acquise de thrombose (thrombophilie). Ce syndrome correspond à la présence d'autoanticorps dits antiphospholipides (aPL) dirigés contre des protéines membranaires qui induisent une hypercoagulabilité et une activation cellulaire pathologiques responsables de thromboses ou de complications obstétricales. Les thromboses au cours du SAPL ont la particularité de toucher tous les lits vasculaires (veines, artères, microcirculation). Même si l'on considère que ces aPL sont rares dans la population générale, des données récentes montrent qu'ils peuvent être identifiés chez 10 % des patients jeunes (avant 50 ans) ayant présenté une thrombose veineuse, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, ou encore des fausses couches [136]. Par ailleurs, il est établi que certaines manifestations non thrombotiques (valvulopathie, hypertension artérielle pulmonaire) seraient associées à ces aPL et mériteraient toute l'attention du cardiologue. Ainsi, l'objectif de ce texte est de synthétiser l'ensemble des connaissances disponibles à ce jour sur ce syndrome pour faciliter sa reconnaissance et sa prévention.

Qu'est-ce que le SAPL et comment identifier les patients ?

Le SAPL est un désordre auto-immun défini par la présence de thromboses vasculaires et/ou de complications obstétricales, associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) persistants qui peuvent être de trois types : anticorps anticardiolipides (aCL), anticorps anti-β_2-glycoprotéine-I (aβ_2GPI), ou un test anticoagulant circulant de type lupique positif (ACC) aussi connu sous le nom de « lupus anticoagulant » en anglais. Ce syndrome a été pour la première fois nommé au début des années quatre-vingt après l'identification du test ACC chez les patients lupiques et des aCL au cours des années soixante.

L'identification du test aβ_2GPI, la création de modèles animaux et les collaborations internationales ont permis d'aboutir à un socle scientifique suffisant pour définir des critères de classification en 1999 à Sapporo révisés de manière mineure en 2006 à Sydney. Ces critères révisés de « Sapporo-Sydney » (encadré 12.2) [137] disent que pour conclure à la présence d'un SAPL, il est nécessaire d'avoir la présence conjointe d'au moins un critère clinique et au moins un critère biologique (un des 3 tests aPL). Il est important de savoir qu'un intervalle de moins de 5 ans est nécessaire entre l'événement clinique et la positivité d'un test. En effet, chez un patient aux antécédents d'EP il y a 20 ans et chez qui est mis en évidence un aPL 20 ans après, l'imputabilité des aPL vis-à-vis de l'épisode thrombotique n'est pas prouvée et le patient ne peut être considéré comme atteint de SAPL d'après ces critères de classification.

Encadré 12.2

Critères révisés de Sapporo-Sydney [137]

Présence obligatoire d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique.

Critères cliniques

- Thrombose vasculaire : ≥ 1 épisode(s) clinique(s) de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, dans un tissu ou un organe.

La thrombose doit être confirmée par un critère objectif (imagerie adaptée ou histologie). Pour la confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans évidence d'inflammation de la paroi vasculaire.

- Morbidité obstétricale :
  - ≥ 1 épisode(s) de mort fœtale inexpliquée à > 10 semaines de grossesse (avec fœtus normal à l'échographie ou à l'examen direct)
  - ≥ 1 épisode(s) de naissance prématurée de nouveau-né normal avant 34 semaines de grossesse en raison de : (i) une éclampsie ou prééclampsie sévère, ou (ii) une insuffisance placentaire reconnue

– ≥ 3 épisodes de fausses couches spontanées consécutives inexpliquées avant 10 semaines de grossesse (après exclusion de problèmes hormonaux ou anatomiques maternels, de causes chromosomiques maternelles ou paternelles)

Critères biologiques

- Anticoagulant circulant de type lupique (ACC), présent dans le plasma, lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines d'intervalle, dont la détection s'est faite en conformité avec les recommandations de l'ISTH
- Anticorps anticardiolipides (aCL), d'isotype IgG et/ou IgM, présents dans le plasma ou le sérum, à des titres moyens ou élevés (c.-à-d. IgG > 40 GPL ou MPL pour les IgM, ou > 99^{e} percentile du seuil du laboratoire), lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines d'intervalle, déterminés par méthode de type ELISA
- Anticorps anti-β_2-glycoprotéine I (aβ_2GPI), d'isotype IgG et/ou IgM, présents dans le plasma ou le sérum (à un titre > 99^{e} percentile), lors de deux mesures ou plus, à minimum 12 semaines d'intervalle, déterminés par méthode de type ELISA, en accord avec les recommandations en vigueur

Il est important de savoir que ces critères ont été créés pour faciliter les études de recherche clinique en définissant des groupes restreints de patients homogènes (prise en compte uniquement des formes les plus fréquentes, c'est-à-dire thromboses et obstétrique). Ils n'ont pas été élaborés à des fins diagnostiques où le caractère exhaustif est requis (c'est-à-dire la prise en compte de toutes les formes du syndrome). Ainsi, ces critères sont actuellement le meilleur outil disponible pour éviter de surdiagnostiquer un SAPL et sont malgré tout utilisés en pratique quotidienne par les cliniciens à des fins de *diagnostic* même s'ils n'ont pas été conçus initialement pour cela.

À noter qu'un effort collaboratif international est en cours pour mettre à jour ces critères de classification avant 2020.

Le SAPL est dit « primaire » si les patients sont en bonne santé par ailleurs, et « associé » s'ils sont atteints par une autre maladie auto-immune : principalement le lupus érythémateux systémique dans trois quarts des cas, mais aussi la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, etc. [138].

En cas d'antécédents thrombotiques exclusivement, on parle de SAPL « thrombotique » alors qu'en cas d'antécédents obstétricaux exclusivement, on parle de SAPL « obstétrical ».

Présentation clinique

Le SAPL touche des patients jeunes (moyenne d'âge de 40 ans) et en majorité des femmes (80 %) [138].

Concernant la présentation clinique, la pression des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels modifierait le phénotype des patients. Par exemple, chez un patient hypertendu et tabagique, le phénotype thrombotique pourrait être plutôt artériel alors que chez une jeune patiente obèse atteinte de lupus et prenant une contraception orale, le phénotype thrombotique serait plutôt veineux. La présence d'aPL se comporte ainsi comme un facteur de risque additionnel favorisant la thrombose. Évidemment, chez certains patients, les événements thrombotiques surviennent en l'absence de facteurs de risque conventionnels.

Les aPL peuvent être identifiés en présence d'un large spectre de situations cliniques : du patient asymptomatique au malade en réanimation en raison d'une défaillance multiviscérale. Ainsi, les patients doivent donc être évalués et pris en charge de manière personnalisée et en prenant en compte l'ensemble des systèmes.

- *L'identification d'un aPL chez un patient asymptomatique* peut se produire en cas d'identification fortuite d'un TCA spontanément allongé en préopératoire témoin d'un ACC positif, ou d'une fausse sérologie syphilitique effectuée avant le début d'une grossesse (TPHA négatif et VDRL positif) due à une interférence avec le test aCL, ou chez un patient atteint de lupus érythémateux systémique chez qui ces aPL sont cherchés systématiquement.
- *Concernant les manifestations thrombotiques* : leur gravité varie de la thrombose veineuse superficielle bénigne à la survenue simultanée d'atteintes thrombotiques multiples pouvant

mettre en jeu le pronostic vital (SAPL dit « catastrophique » ou CAPS : *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*) :

  - thrombose veineuse (50 %) : thrombose veineuse superficielle ou profonde des membres, embolie pulmonaire, thrombose splanchnique, thrombophlébite cérébrale, etc. ;
  - thrombose artérielle : accident vasculaire cérébral (13 %), infarctus du myocarde (3 %), thrombose artérielle périphérique ;
  - thrombose microcirculatoire : micro-angiopathie rénale, microthrombose cardiaque, encéphalique, ou cutanée avec nécrose cutanée possible

- *Concernant les complications obstétricales* (*cf.* encadré 12.2) : il est important de savoir que les femmes jeunes peuvent débuter un SAPL par un événement obstétrical avant de développer une thrombose par la suite ou vice versa.
- *Concernant les autres manifestations rencontrées au cours du SAPL mais qui n'ont pas été incluses comme critères de classification du SAPL par manque de données solides, il faut retenir* :
  - parmi les manifestations fréquentes (> 30 %) : valvulopathie (encadré 12.3 [139, 140]), atteinte vasculaire rénale (aiguë : microangiopathie thrombotique ; chronique : prolifération vasculaire, atrophie corticale, etc.) ;
  - parmi les manifestations moins fréquentes (15 à 30 %) : *livedo*, hypertension pulmonaire (tableau 12.25 [141]), thrombocytopénie, anémie hémolytique, troubles cognitifs ;
  - parmi les manifestations rares : myélite transverse, épilepsie, chorée, hémorragie intra-alvéolaire, nécrose hémorragique des surrénales.

Ces manifestations, appelées « manifestations non-critères », ne permettent pas de conclure à un SAPL : patiente porteuse d'aPL et présentant uniquement une thrombopénie et un *livedo* par exemple.

- *Concernant la forme la plus sévère de SAPL, le SAPL catastrophique* : il s'agit d'une complication rare (1 % des patients SAPL) et potentiellement mortelle (30 % de mortalité) correspondant à l'apparition rapide (< 1 semaine) de thromboses multiples (≥ 3) incluant aussi les petits vaisseaux (microangiopathie) survenant lors de contextes favorisant la thrombose (arrêt de traitement anticoagulant, sepsis, chirurgie, grossesse, etc.).

Encadré 12.3

La valvulopathie associée au SAPL [140]

Définition de l'atteinte valvulaire du SAPL [137] :

- lésions valvulaires : épaississement valvulaire global > 3 mm, épaississement localisé de la portion proximale ou moyenne de la valve, nodules irréguliers et/ou végétations (endocardite de Libman-Sacks) ;
- et/ou dysfonction valvulaire modérée à sévère (insuffisance et/ou rétrécissement).

À noter :

- Diagnostic en l'absence d'endocardite infectieuse ou d'antécédent de rhumatisme articulaire aigu.
- Les atteintes mitrales puis aortiques prédominent et celles du cœur droit sont moins fréquentes probablement car elles sont moins facilement identifiables.
- Les nodules et végétations (endocardite de Libman-Sacks) peuvent exister en cas de SAPL primaire, c'est-à-dire même en l'absence de lupus érythémateux systémique.

Ces lésions valvulaires exposent à un risque emboligène d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'embolies artérielles systémiques.

Tableau 12.25

Types d'hypertension pulmonaire (HTP) rencontrés au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL) [141].

Groupe 1	Chez les patients atteints de maladie auto-immune associée (SAPL ± lupus, sclérodermie, etc.)
Groupe 2	Après un infarctus du myocarde ou compte tenu d'une dysfonction valvulaire sévère
Groupe 3	Suite à une atteinte pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire)
Groupe 4	Après une embolie pulmonaire

Il est important de reconnaître les présentations cliniques qui doivent faire évoquer un SAPL et donc déclencher la recherche d'aPL. Certaines situations sont propres à la cardiologie et sont résumées dans l'encadré 12.4. L'identification d'un SAPL permet ainsi de prendre en charge le patient selon les spécificités de ce syndrome : thromboprophylaxie compte tenu du risque thrombotique accru dans les situations à risque (chirurgie, etc.), gestion des grossesses, remplacement valvulaire mécanique plutôt que par bioprothèse (risque accru de dégénérescence des bioprothèses par l'action néfaste des aPL), dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire, etc.

Encadré 12.4

Quand rechercher des aPL chez des patients de moins de 50 ans ?

Situations générales

- Thromboses veineuses, artérielles et microcirculatoires
- Complications obstétricales
- Présence de « manifestations non-critères », en particulier chez des patients aux antécédents de thrombose et de complications obstétricales
- Temps de céphaline activée (TCA) allongé
- Test de la syphilis faussement positif (TPHA négatif, VDRL positif)
- Tout patient suivi pour une maladie auto-immune

Situations en cardiologie

- Thrombose (par ordre décroissant de fréquence) : accident vasculaire cérébral ischémique, maladie thromboembolique veineuse, infarctus du myocarde même en présence de facteurs de risque conventionnels, cas particuliers :
  - infarctus du myocarde à coronaires saines avec une ischémie microcirculatoire détectée à l'IRM cardiaque
  - valvulopathie identifiée suite à un accident vasculaire cérébral (dont l'endocardite de Libman-Sacks)
- Endocardite thrombotique non bactérienne
- Hypertension pulmonaire qu'elle soit post-embolique ou non, par exemple chez les patients atteints de lupus ou sclérodermie

Comment interpréter les tests biologiques ?

La première étape est d'identifier une positivité d'un des tests aPL selon les critères de Sapporo-Sydney (*cf.* encadré 12.2).

Certaines précisions s'imposent pour utiliser ces critères biologiques de manière adaptée :

- les trois tests biologiques aPL doivent être recherchés. En effet, ces trois tests identifient des éléments différents : les tests aCL et aβ_2GPI identifient un anticorps par la technique ELISA alors que le test ACC identifie un effet de ces anticorps sur la coagulation (allongement du TCA non corrigé par l'ajout d'un plasma témoin). Tous les profils biologiques sont possibles : simple positivité (ACC ou aCL ou aβ_2GPI), double ou triple positivité (ACC + aCL + aβ_2GPI). En pratique, ne pas faire les trois tests exposerait au risque de ne pas identifier un patient porteur d'un des trois tests aPL seulement ;
- la positivité d'un premier test aPL doit être confirmée au moins 12 semaines après la première détermination. En effet, de nombreuses situations induisent des faux positifs : héparine, AVK ou anticoagulants oraux directs pour l'ACC, infections virales (VIH, hépatites) ou cancer pour les aCL… La réalisation des tests en dehors de ces situations et leur persistance au-delà de 12 semaines permettent de considérer que les aPL identifiés sont pathogènes et leur imputabilité vis-à-vis de l'événement thrombotique ou obstétrical est renforcée. En cas de négativité des tests à 12 semaines, le patient ne répond pas aux critères révisés de Sapporo-Sydney.

Dans les situations suivantes, les résultats des tests aPL peuvent être non significatifs et doivent nécessiter une expertise au sein d'un centre de compétences dédié aux maladies systémiques et auto-immunes :

- les taux d'aCL et d'aβ_2GPI IgG/IgM sont intermédiaires (entre 20 et 39 UI), reconnus comme étant moins voire non associés aux manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales ;
- un seul dosage positif d'aPL est disponible et le 2^e n'a pas été réalisé (la 2^e mesure à 12 semaines d'intervalle pourrait être négative),

Comment identifier les patients SAPL les plus à risque de thrombose ?

Sur le plan clinique

Il est primordial d'identifier les facteurs de risque traditionnels cardiovasculaires ou de maladie thromboembolique veineuse ou même d'insuffisance utéroplacentaire qui vont clairement grever le pronostic. Leur contrôle est déterminant afin de diminuer le risque de thrombose ou de complication obstétricale.

Sur le plan biologique

Il est établi :

- qu'un patient porteur d'un ACC est plus à risque qu'un patient porteur d'un aCL ou d'un aβ_2GPI ;
- qu'un patient porteur d'un aCL/aβ_2GPI IgG est plus à risque qu'un patient porteur d'un aCL/aβ_2GPI IgM ;
- qu'un taux élevé d'aCL/aβ_2GPI est plus à risque clinique qu'un taux faible (ex : aCL IgG à 500 GPL *vs* 40 GPL).

La présence concomitante des 3 tests aPL (ACC + aCL + aβ_2GPI) est appelée « triple positivité » et correspond aux patients les plus à risque.

Comment traiter les patients ?

Schématiquement, quatre situations peuvent se rencontrer :

1. *un patient asymptomatique ne présentant pas de critère clinique de classification mais chez qui des aPL persistants ont été identifiés* (exemple : patiente atteinte de lupus érythémateux systémique

porteuse d'aPL dits « asymptomatiques ») : un traitement prophylactique (*thromboprophylaxie primaire*) par aspirine à faible dose se discute au cas par cas selon le profil de risque cardiovasculaire ;

2. *un patient atteint de SAPL thrombotique défini selon les critères révisés de Sapporo-Sydney* doit être traité au long cours par AVK avec un objectif INR entre 2 et 3. En effet, le risque de récidives thrombotiques est suffisant pour proposer dès le premier épisode thrombotique un traitement anticoagulant au long cours avec réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Chez les patients les plus à risque (thrombose artérielle, thromboses récidivantes, triple positivité), un INR cible entre 3 et 4 peut se discuter, voire un INR entre 2 et 3 en association à de l'aspirine. Enfin les anticoagulants oraux directs ne doivent pas être utilisés chez les patients les plus à risque compte tenu des résultats des essais thérapeutiques récents : essai thérapeutique TRAPS négatifs en défaveur du rivaroxaban *vs* warfarine chez des patients triples positifs [142] ;
3. *les patientes atteintes de SAPL obstétrical* doivent bénéficier d'une thromboprophylaxie par HBPM à dose prophylactique et aspirine durant toute la durée de la grossesse et pendant 2 mois en post-partum. La dose d'HBPM est adaptée selon la présence d'antécédents thrombotiques : si la présence est traitée par AVK avant la grossesse compte tenu d'antécédents de thrombose, un relais par HBPM à dose « curative » est instauré. Dans le cas contraire et en cas d'antécédents obstétricaux exclusivement, une dose prophylactique d'HBPM est instaurée ;
4. *en cas de SAPL catastrophique*, une thérapie triple associant héparine, corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses et/ou échanges plasmatiques est proposée.

Enfin, la place d'autres traitements immunomodulateurs (hydroxychloroquine) ou immunosuppresseurs (rituximab, éculizumab ou sirolimus) fait l'objet de recherches en cours.

Conclusion et perspectives

Le SAPL est une pathologie qui peut être fréquemment rencontrée en cardiologie si celle-ci est diagnostiquée. La principale manifestation clinique est la thrombose veineuse ; cependant, d'autres manifestations thrombotiques, obstétricales ou systémiques (valvulopathie, hypertension artérielle pulmonaire notamment) peuvent être rencontrées. La prescription des tests antiphospholipides est rapide et facile et doit être effectuée dans certaines situations cliniques sélectionnées. La thromboprophylaxie secondaire par AVK est la pierre angulaire du traitement et pour l'instant, les anticoagulants oraux directs ne doivent pas être prescrits chez les patients à haut risque. Enfin, un suivi spécifique et une prise en charge multidisciplinaire doivent être initiés au sein des centres de référence et de compétences du plan national maladies rares, dédiés aux maladies systémiques et auto-immunes [143-145].

Thrombopénies induites par l'héparine

Caroline Vayne, Philippe Nguyen, Yves Gruel

Définition

La thrombopénie induite par l'héparine est une thrombopénie immunologique associée à un risque thrombotique majeur.

Assez rare, la thrombopénie induite par l'héparine est dite « de type 2 » car elle est de survenue retardée, souvent associée à des thromboses, et donc différente des thrombopénies transitoires, précoces, asymptomatiques et non immunologiques, dites « de type 1 ».

La thrombopénie induite par l'héparine représente l'effet indésirable le plus sévère de l'héparinothérapie ; elle est associée à un risque thrombotique artériel et veineux très élevé en l'absence de diagnostic précoce et de la mise en œuvre d'une thérapeutique adaptée.

Physiopathologie

Évolution des concepts

L'association des notions de thrombopénie et de thrombose apparaît dans la littérature dès 1958 [146]. Initialement, le thrombus est décrit comme un « thrombus blanc », constitué principalement de plaquettes, de leucocytes et localisé dans la circulation artérielle. Des études épidémiologiques, réalisées au Canada notamment, ont permis de souligner par la suite la fréquence plus élevée des thromboses veineuses. Avec Green, en 1978, apparaît le concept d'anticorps antiplaquettaires et dépendants de l'héparine, à l'origine de la pathologie ; la cible antigénique n'étant pas initialement connue [147]. C'est en 1992 qu'une équipe française identifie le facteur 4 plaquettaire (FP4), une chimiokine présente dans les plaquettes, comme la cible des anticorps développés par les patients présentant une thrombopénie induite par l'héparine [148]. En effet, cette chimiokine présente une affinité très forte pour l'héparine. La liaison du FP4 aux chaînes polysulfatées d'héparine fait apparaître des épitopes conformationnels immunogènes et reconnus par les anticorps anti-FP4 modifié par l'héparine (anti-FP4/H) (fig. 12.21).

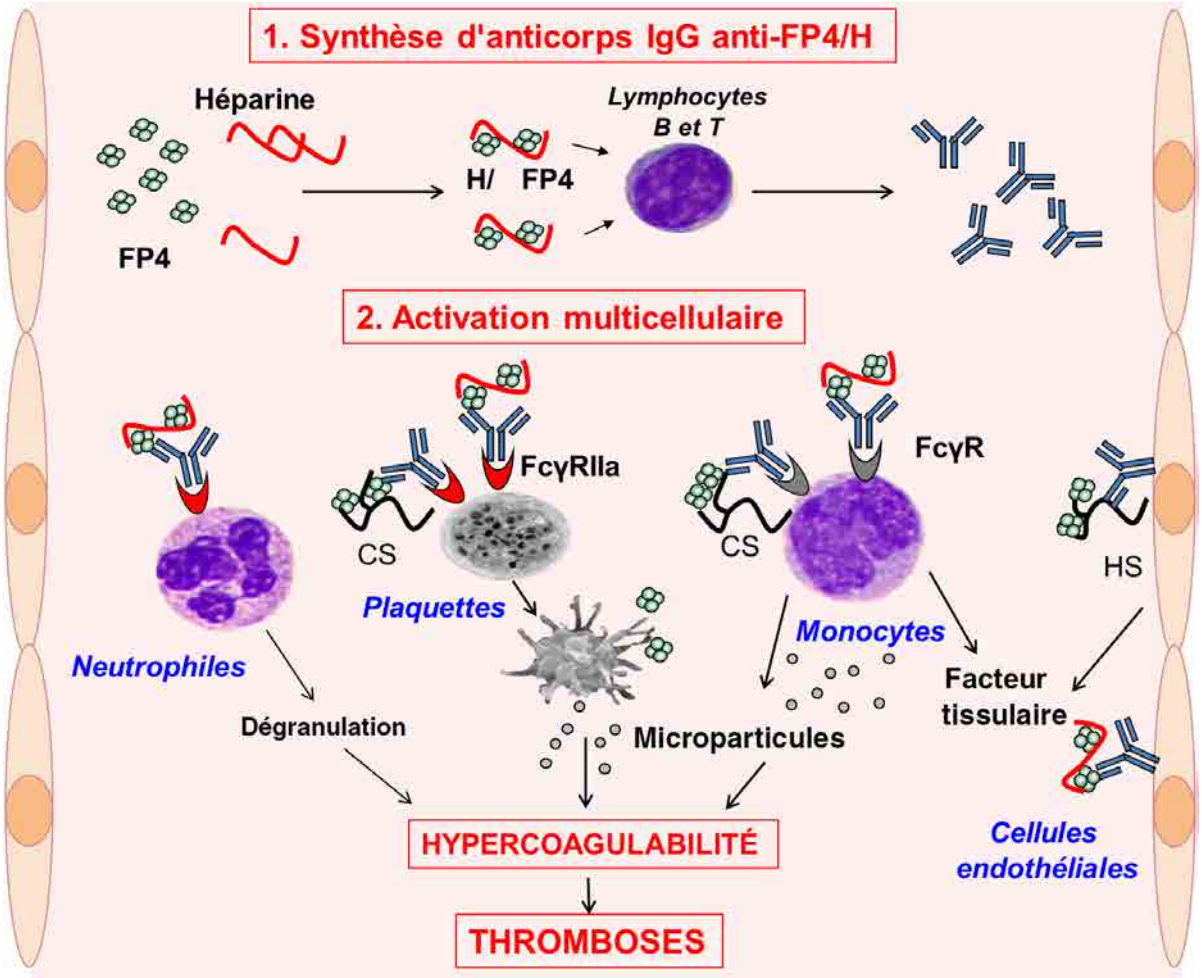


FIG. 12.21 **Physiopathologie de la thrombopénie induite par l'héparine.**

En parallèle de l'identification de la cible antigénique des anticorps de thrombopénie induite par l'héparine, les études biologiques ont montré que les anticorps développés étaient majoritairement des IgG, avec parfois des IgM, voire des IgA [149]. Les IgG ont une affinité variable pour le complexe FP4/H et peuvent se fixer par leur fragment Fc aux récepteurs cellulaires FcγR, notamment FcγRIIA. Point essentiel, la fixation d'IgG anti-FP4/H aux récepteurs FcγRIIA à la surface des plaquettes induit une activation plaquettaire à l'origine de la thrombopénie.

Modèle physiopathologique moderne

L'apparition d'anticorps anti-FP4/H implique la formation initiale de complexes associant des molécules de FP4 avec les chaînes d'héparine. Les mécanismes de l'immunogénicité sont complexes et font intervenir des lymphocytes T et B, selon un mécanisme immunologique atypique avec le plus souvent l'apparition simultanée d'IgM et d'IgG anti-FP4/héparine. Par ailleurs, un mécanisme indépendant de la participation lymphocytaire T a été décrit.

Les mécanismes impliqués dans la thrombogénicité de la thrombopénie induite par l'héparine sont complexes, attribués en premier lieu à une activation plaquettaire dépendante des récepteurs FcγRII. Cette activation, reproductible *in vitro*, est à la base des analyses biologiques dites « fonctionnelles » aidant au diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine. L'activation des plaquettes induit la formation de microparticules riches en phospholipides anioniques et dotées d'un fort potentiel procoagulant. Une activation leucocytaire et endothéliale a également été mise en évidence par des modèles expérimentaux. Cette activation cellulaire « non plaquettaire » n'est pas explorée de façon directe chez le patient mais pourrait contribuer à la sévérité du phénomène thrombotique, ainsi qu'à la survenue de thromboses de localisation parfois atypiques, potentiellement favorisées par des facteurs extrinsèques (inflammation, sepsis) (*cf.* fig. 12.21).

Épidémiologie

Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est dépendant du type d'héparine utilisée d'une part et du contexte dans lequel l'héparine est utilisée d'autre part.

Avant la mise à disposition d'outils biologiques performants, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine était principalement fondé sur des données cliniques (évènements thromboemboliques artériels et veineux, nécroses cutanées) et biologiques (chute plaquettaire tardive, profils biologiques en faveur d'une coagulation intravasculaire disséminée dans les formes les plus sévères). Dans les années 1970 et, sur ces critères, la thrombopénie induite par l'héparine apparaît comme fréquente en milieu chirurgical et plus particulièrement en orthopédie. Le remplacement progressif de l'héparine non fractionnée (HNF) par les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est alors associé à une diminution de la prévalence des thrombopénies induites par l'héparine en orthopédie. En découle une meilleure compréhension de l'impact de la structure des héparines sur le risque de thrombopénie induite par l'héparine mais aussi de l'influence d'éléments extrinsèques (comorbidités). De fait, une séroconversion est au moins 10 fois plus fréquente après exposition à une HNF que sous HBPM, et exceptionnelle en milieu médical ou obstétrical. Avec le fondaparinux sodique, pentasaccharide de synthèse considérée comme non immunogène en raison de sa petite structure (5 sucres), le risque de thrombopénie induite par l'héparine peut être considéré comme négligeable.

Grâce au développement d'analyses immunologiques sensibles, les séroconversions asymptomatiques ont été distinguées de celles associées à une thrombopénie ou des évènements critiques thromboemboliques, symptomatiques ou latents. Ainsi, la séroconversion apparaît très fréquente en chirurgie et, plus particulièrement lorsqu'une circulation extracorporelle (CEC) a été mise en place. La CEC est une situation éminemment à risque de thrombopénie induite par l'héparine, et la fréquence des séroconversions peut être expliquée par une forte activation des plaquettes dans les circuits de CEC, avec une libération massive de FP4, ainsi que par les fortes concentrations d'HNF en circulation.

Au cours de la thrombopénie induite par l'héparine, environ la moitié des patients développent une thrombopénie sans thrombose. À l'inverse, d'autres patients développent des thromboses artérielles et veineuses, parfois très extensives, sans vraie thrombopénie initiale mais avec une chute de la numération plaquettaire significative. Dans certains cas, exceptionnels, des nécroses cutanées évoquant des thromboses microcirculatoires sont objectivées sans que les mécanismes propres à ces localisations spécifiques ne soient élucidés.

Cette hétérogénéité des présentations cliniques, notamment en termes de sévérité et de localisation des phénomènes thrombotiques, suggère un rôle potentiel d'autres mécanismes associés : facteurs liés à la comorbidité, mécanismes protecteurs défaillants, facteurs intrinsèques de susceptibilité non élucidés à ce jour. L'image de l'iceberg, proposée par Warkentin, illustre cette notion de séroconversion cryptique asymptomatique fréquente (partie immergée de l'iceberg), les cas de thrombopénie induite par l'héparine (avec ou sans thromboses) étant en fait assez rares (pointe émergée et seule visible de l'iceberg), mais essentiels à identifier (fig. 12.22) [150].

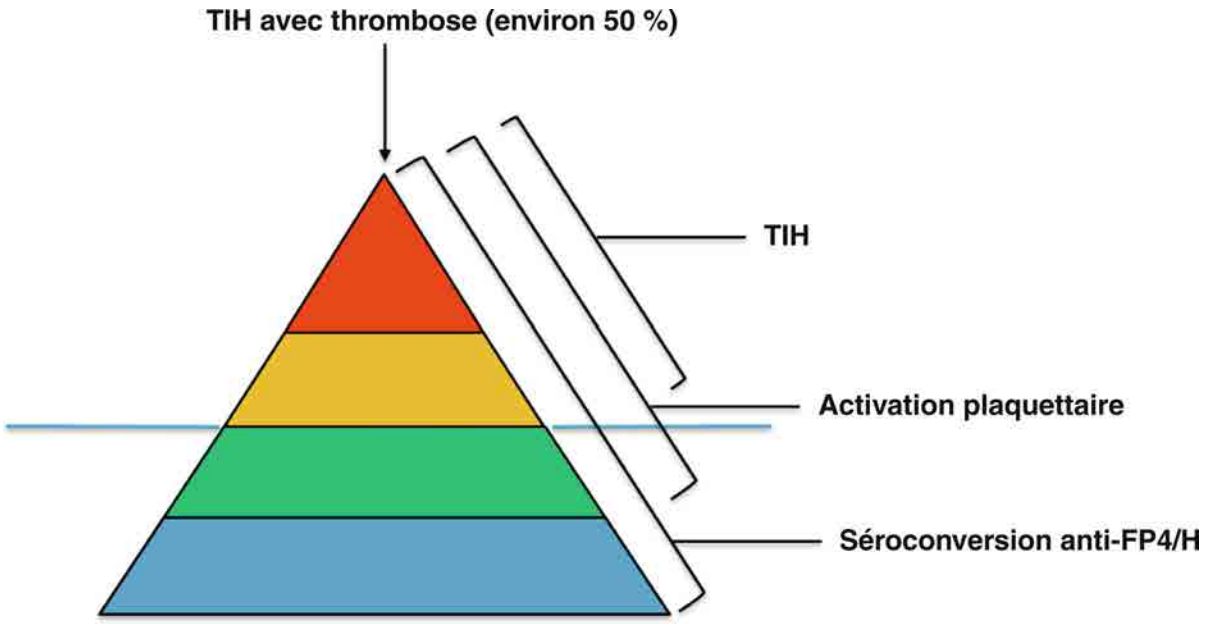


FIG. 12.22 **La théorie de l'iceberg, d'après Warkentin [150].**
TIH : thrombopénie induite par l'héparine.

Présentation clinique

Actuellement, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine peut être précoce si l'on propose une surveillance de la numération plaquettaire dans les situations à risque, notamment en chirurgie. Un diagnostic précoce est essentiel car il permet de limiter le risque thrombotique en conduisant à l'arrêt de l'héparine et à sa substitution par un autre anticoagulant. À ce titre, la constatation d'une chute brutale de la numération plaquettaire est un élément clé, qui doit alerter et conduire à rechercher d'autres éléments en faveur du diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine.

Ainsi, les présentations historiques de thrombopénie induite par l'héparine rapportent :

- des thromboses veineuses extensives ou la reprise inexpliquée d'un processus thrombotique veineux ;
- des thromboses artérielles, évocatrices lorsqu'elles sont de sièges multiples et insolites ;
- des thromboses microcirculatoires, se manifestant par des nécroses cutanées ;
- des complications hémorragiques associées, rares mais pouvant témoigner d'une coagulation intravasculaire disséminée associée.

Des manifestations cutanées allergiques à type d'érythèmes au site d'injection peuvent être évocatrices de thrombopénie induite par l'héparine (attention à l'aspect nécrotique des lésions).

Rarement, une thrombopénie induite par l'héparine a été associée à des manifestations générales atypiques de type anaphylactoïde avec malaise, dyspnée, collapsus cardiovasculaire après injection parentérale d'héparine.

Exceptionnellement, des thromboses graves survenant plusieurs jours après l'arrêt d'une héparinothérapie peuvent aussi révéler une thrombopénie induite par l'héparine.

Aspects chronologiques

Classiquement, la thrombopénie induite par l'héparine survient 5 à 10 jours après l'initiation d'un traitement par HNF/HBPM. Il est donc important de définir très précisément la chronologie des évènements.

La survenue plus précoce d'une thrombopénie induite par l'héparine est possible, évoquant un processus anamnestique, notamment chez les malades ayant été traités récemment par une héparine (dans les 3 mois qui précèdent, en particulier en cas de traitement par HNF).

La survenue d'une thrombopénie plus tardive (au-delà de 15 jours de traitement) est également possible, notamment sous HBPM.

Lorsqu'une surveillance régulière de la NP a été mise en place, l'analyse de la courbe d'évolution de la NP est un élément diagnostic clé, notamment dans certaines situations chirurgicales, comme après CEC. En effet, il est usuel d'observer une ascension postopératoire précoce du nombre des plaquettes avec parfois une thrombocytose. En cas de thrombopénie induite par l'héparine, la survenue entre le 5^{e} et le 10^{e} jour de traitement d'une chute secondaire de la NP, assez brutale, est typique et très évocatrice (fig. 12.23).

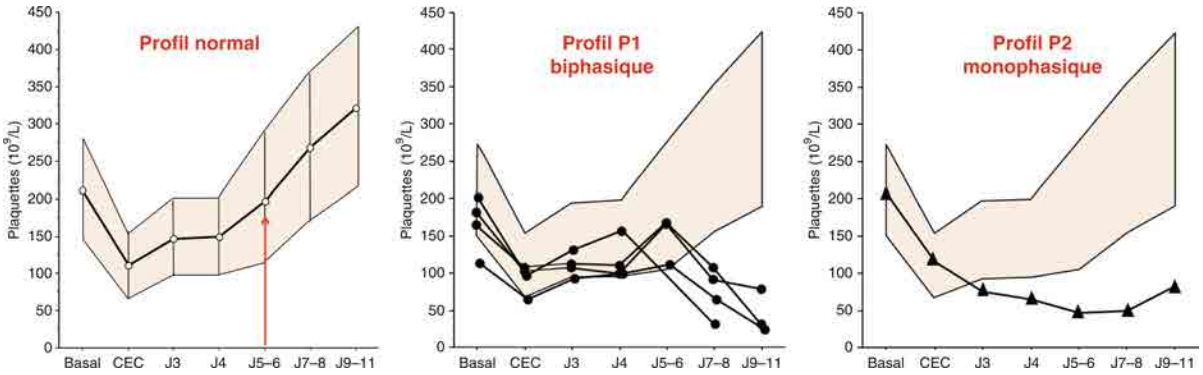


FIG. 12.23 Profils d'évolution de la numération plaquettaire après CEC évoquant une thrombopénie induite par l'héparine. D'après [155].

Évaluation de la probabilité de thrombopénie induite par l'héparine par le score des 4T

Compte tenu de la difficulté d'interprétation de l'évolution de la numération plaquettaire dans certaines situations cliniques, du caractère non spécifique des thromboses et de l'importance de la reconstitution chronologique des évènements, différents scores ont été proposés afin d'évaluer la probabilité clinique de thrombopénie induite par l'héparine. Proposé par Warkentin, puis actualisé par Linkins, le score des 4T s'est imposé de façon internationale [151]. Conçu comme un test de vraisemblance prébiologique, il est destiné à orienter le clinicien dans sa décision à prescrire une analyse biologique. Il ne s'agit donc pas, à proprement parler, d'un score d'imputabilité pharmacologique (tableau 12.26).

Tableau 12.26

Score des 4T actualisé par Linkins et al. [151[1]].

T	2	1	0
Thrombopénie	Diminution > 50 % de la numération plaquettaire et plaquettes nadir > 20 G/L Sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 à 50 % ou Plaquettes entre 10 et 19 G/L ou Diminution > 50 % de la numération plaquettaire avec chirurgie récente (3 derniers jours)	Diminution < 30 % de la numération plaquettaire ou Plaquettes nadir < 10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (*Timing*)	Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine ou Dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (de 5 à 30 jours)	Chute de la numération plaquettaire après plus de 10 jours d'héparine ou Dans un délai de 24 heures si héparinothérapie semi-récente (de 31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) ou Nécrose cutanée ou Réaction systémique après injection d'HNF ou Hémorragie des surrénales	Extension ou récidive d'une thrombose préexistante ou Suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation ou Érythème cutané après injection d'héparine	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénie	Aucune autre	Autre cause possible : – Sepsis sans confirmation microbiologique – Thrombopénie associée à une ventilation mécanique – Autres	Autre cause probable : – Chirurgie dans les 72 heures – Infection confirmée – Chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours – CIVD due à autre cause – Purpura post-transfusionnel – Plaquettes < 20 G/L et médicament thrombopéniant

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HNF : héparine non fractionnée.

Le score des 4T propose donc une échelle de vraisemblance diagnostique avant les résultats des analyses biologiques. Il est très largement suggéré de l'intégrer dans une stratégie diagnostique en tenant compte de

trois revues ayant évalué ce score combiné aux tests immunologiques recherchant des anticorps anti-FP4/H [152-154].

Néanmoins, ce score est difficile à utiliser chez les patients après une chirurgie cardiaque avec CEC et, dans ce contexte, le suivi de l'évolution de la NP en post-CEC s'avère être l'outil le plus efficace pour identifier les patients à risque (*cf.* fig. 12.23) [155].

Diagnostic biologique

Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine est suspecté sur la base d'une chute de la NP ; il est donc important :

- d'éliminer tout artefact de laboratoire : fausse thrombopénie par agglutination sur EDTA voire sur citrate, satellitisme péri-leucocytaire des plaquettes ;
- de caractériser la chute de la NP : thrombopénie absolue (< 150 G/L) ou relative, avec une chute brutale de la numération plaquettaire supérieure à 40 % par rapport à une valeur initiale avant héparinothérapie.

La confirmation du diagnostic est biologique et repose sur deux types de tests :

- des tests dits « immunologiques », le plus souvent de type ELISA et évaluant de façon semi-quantitative la présence d'anticorps spécifiques du FP4 modifié par l'héparine ;
- des tests dits « fonctionnels » reposant sur la mise en évidence d'une activation des plaquettes d'un donneur sain par le plasma/sérum du patient en présence d'héparine. La méthode de référence internationale mesure la libération de sérotonine radiomarquée (SRA pour *Serotonin Release Assay*). Différentes méthodes, utilisant l'agrégation plaquettaire ou la cytométrie en flux notamment, sont fondées sur le même principe, et sont appliquées.

Le diagnostic biologique de thrombopénie induite par l'héparine repose sur la positivité des tests immunologiques et fonctionnels, et une discordance entre ces deux analyses doit faire l'objet d'un avis biologique spécialisé. Quelles que soient les méthodes proposées, celles-ci doivent être précisément évaluées et maîtrisées par le laboratoire. Les méthodes immunologiques sont sensibles mais moins spécifiques, ce qui justifie le recours à une analyse fonctionnelle et en particulier au SRA s'il est disponible car il a la meilleure valeur prédictive positive.

En pratique, il est utile de disposer d'organigrammes décisionnels décrivant la stratégie diagnostique (fig. 12.24).

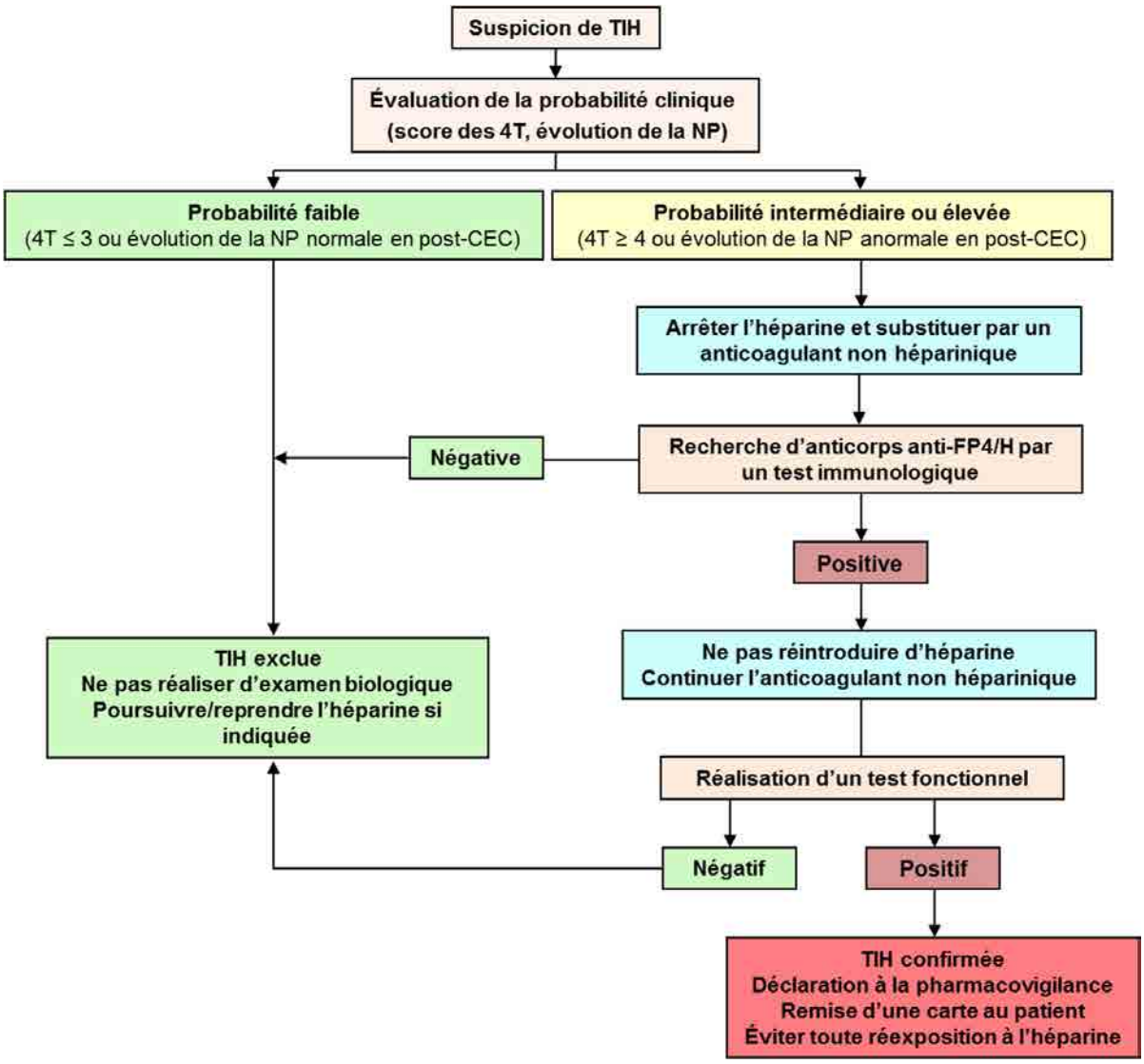


FIG. 12.24 **Algorithme décisionnel pour le diagnostic d'une thrombopénie induite par l'héparine.**
CEC : circulation extracorporelle ; NP : numération plaquettaire.

Prise en charge

Évocation du diagnostic

Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine peut être évoqué :

- biologiquement, lors du suivi de la numération plaquettaire, avec découverte d'une chute de la NP chez un sujet asymptomatique et sans thrombose évidente ;
- cliniquement, devant l'association de thromboses et d'une chute de la NP.

Dans ce contexte, la probabilité de thrombopénie induite par l'héparine doit être systématiquement évaluée, en s'aidant du score des 4T, et du profil d'évolution de la NP, notamment en post-CEC.

Prise en charge à la phase aiguë

Toute situation compatible avec le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine implique :

- l'arrêt de l'héparinothérapie en cours ;

- la mise en œuvre d'une exploration biologique spécifique ;
- la recherche de thromboses veineuses asymptomatiques (échodoppler des membres inférieurs) ;
- l'évaluation du risque thrombotique individuel ;
- la prescription d'une thérapeutique antithrombotique de substitution ;
- la mise en place du suivi biologique de cette thérapeutique de substitution ;
- la mise en place d'un suivi adapté des évènements thrombotiques.

Médicaments de la phase aiguë

Deux médicaments antithrombotiques peuvent être utilisés à la phase aiguë de la thrombopénie induite par l'héparine : le danaparoïde sodique et l'argatroban. Le risque thrombotique étant considéré comme majeur, des posologies curatives sont recommandées. Le traitement doit être surveillé biologiquement de façon à s'assurer que la zone cible est atteinte mais aussi dans le but de limiter les surdosages, qui sont associés à un risque majoré de saignement.

Le danaparoïde sodique est un héparinoïde d'extraction comme les héparines, caractérisé par une activité anti-Xa prédominante, une demi-vie longue, de l'ordre de 20 heures, et une élimination principalement rénale. Il existe un risque de réaction croisée mais exceptionnel avec les anticorps de thrombopénie induite par l'héparine (anti-FP4/H). Elle doit être évoquée en cas de non-remontée de la NP après 4 jours d'arrêt de l'héparinothérapie, et être associée à la recherche systématique d'une autre cause de thrombopénie. Le danaparoïde sodique est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, à posologie adaptée au poids, curative préférentiellement car plus efficace, ou préventive (en cas d'antécédent mais à éviter à la phase aiguë). Des posologies réduites doivent être envisagées en cas d'insuffisance rénale modérée. Le suivi de l'efficacité biologique du médicament est nécessaire, et requiert une mesure de l'activité anti-Xa spécifique, dont les valeurs sont généralement comprises entre 0,5 et 0,8 UI/mL, selon les données du résumé des caractéristiques du produit.

L'argatroban est un médicament de synthèse, à activité anti-IIa directe et exclusive, de demi-vie courte, de l'ordre de 50 minutes, avec un métabolisme hépatique prédominant. Il doit être choisi préférentiellement en cas d'insuffisance rénale ou de geste invasif envisagé à court terme. Il est administré par perfusion intraveineuse, selon des schémas curatifs adaptés au poids du patient et à l'efficacité biologique de la molécule. Cette surveillance repose sur la mesure du TCA au moins 2 heures après le début de la perfusion ou après tout changement de posologie, avec une cible entre 1,5 et 3 fois le témoin. Un dosage spécifique du médicament, reposant sur la mesure de l'activité anti-IIa, est également disponible, et permet de s'affranchir d'autres causes éventuelles d'allongement du TCA [156].

La molécule de substitution à l'héparine est choisie selon :

- des critères cliniques :
  - la fonction rénale : préférer l'argatroban en cas d'insuffisance rénale,
  - la fonction hépatique : préférer le danaparoïde en cas d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie,
  - la notion d'une réaction croisée, contre-indiquant *a priori* le danaparoïde sodique,
  - le contexte clinique : en cas de thromboses sévères, évolutives, le choix de la molécule doit être décidé en multidisciplinaire car aucun anticoagulant n'a démontré une supériorité évidente par rapport à l'autre ;
- des critères propres à chaque site :
  - expérience des équipes et protocoles internes des produits,
  - accessibilité des médicaments.

Dans tous les cas, la surveillance de la NP est à intégrer dans le programme de surveillance biologique.

Prise en charge du patient stabilisé

Est considéré comme stable tout patient :

- ne présentant plus de thrombose évolutive (à documenter, le cas échéant) ;
- dont la numération plaquettaire est stabilisée avec des valeurs normales.

La persistance d'un état thrombotique évolutif et/ou d'une thrombopénie remet en question le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine, et une autre étiologie doit être recherchée. Si le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine semble robuste, cela indique la nécessité de rechercher une pathologie prothrombotique associée (cancer, syndrome des antiphospholipides, thrombophilie sévère).

Chez le patient stable, les modalités de la prophylaxie antithrombotique secondaire sont à définir de façon individuelle. La prise en charge se rapproche de celle de l'ensemble des états thrombotiques avec l'utilisation possible d'anticoagulants oraux.

Imputabilité en pharmacovigilance

À distance de l'évènement indésirable, il est important de notifier l'observation au service de pharmacovigilance de l'établissement.

Recommandations pour le long terme

La question de la réintroduction d'une HNF ou d'une HBPM est délicate. En effet, il est difficile d'évaluer le risque de récidive à la réintroduction d'une molécule de type héparinique, même s'il est probablement très faible, en dehors de la chirurgie cardiaque.

Des arguments épidémiologiques plaident donc en faveur d'une réintroduction possible d'une HNF/HBPM à distance de l'épisode initial.

La recherche d'anticorps anti-FP4/héparine n'est pas toujours informative puisque ces anticorps disparaissent selon des cinétiques variables, à distance de l'évènement aigu, le plus souvent dans les 3 mois. Néanmoins, la persistance d'anti-FP4/H pathogènes (tests immunologique et fonctionnel positifs) doit contre-indiquer la réintroduction de toute héparine.

La prise en charge d'une CEC est l'une des situations les plus délicates à gérer dans la mesure où :

- les protocoles en vigueur proposent des schémas d'anticoagulation par HNF, monitorés pendant la procédure par des mesures biologiques délocalisées. L'HNF est, par ailleurs, la seule molécule disposant d'un antidote bien évalué en post-CEC ;
- la CEC elle-même est associée à une incidence de thrombopénie induite par l'héparine très élevée, ce qui pourrait augurer d'un risque de récidive élevé.

Chaque situation clinique est à évaluer de façon individualisée en sachant que :

- lorsqu'un médicament antithrombotique alternatif d'une autre classe thérapeutique que l'HNF/HBPM peut être utilisé, il doit être choisi préférentiellement ;
- si seule l'HNF peut être utilisée (pour une CEC par exemple), alors l'exposition au médicament doit être la plus courte possible, en renforçant la surveillance clinique et biologique, et en substituant rapidement par un anticoagulant non héparinique.

Conclusion

La prise en charge de la thrombopénie induite par l'héparine s'est considérablement simplifiée avec le développement d'outils diagnostiques performants et l'accès à des thérapeutiques efficaces mieux maîtrisées.

Dans certaines situations complexes, le diagnostic reste difficile ainsi que la prise en charge de la phase aiguë.

Il est important de poursuivre les études, tant cliniques que fondamentales, afin de mieux comprendre ce qui sous-tend l'hétérogénéité des présentations cliniques et de proposer des outils permettant de mieux prédire le risque de récidive à la réintroduction de l'héparine. En effet, ce médicament reste l'anticoagulant de référence dans de nombreuses situations.

Références

[1] Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158:585–593.

[2] Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J., et al. Value of assessment of pre-test probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997;350:1795–1798.

[3] Oudega R., Moons K.G., Hoes A.W. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. Thromb Haemost. 2005;94:200–205.

[4] Bernardi E., Camporese G., Buller H.R., et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-Dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis : a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300:1653–1659.

[5] Goodacre S., Sampson F., Thomas S., van Beek E., Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging. 2005;5:6.

[6] Pacouret G., Alison D., Pottier J.M., et al. Free Floating Thrombus and Embolic Risk in patients with Angiographically confirmed proximal Depp Venous Thrombosis. Arch Intern Med. 1997;157:305–308.

[7] Baud J.M., Lambros S., Ribadeau-Dumas C., et al. Short and medium-term Duplex sonography follow up of deep venous thrombosis of the lower limbs. J Clin Ultrasound. 1998;26:7–13.

[8] Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35:3033.

[9] Constans J., Salmi L.R., Sevestre-Pietri M.A., et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. Thromb Haemost. 2008;99:202–207. © Georg Thieme Verlag KG.

[10] Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) : The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal (2019) 00, 1–61.

[11] Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A., et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100:598–603.

[12] Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z., et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department : initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol. 2011;57:700–706.

[13] Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R., et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129:997–1005.

[14] Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L., et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism : systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f2492.

[15] Vieillard-Baron A., Page B., Augarde R., et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism : incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. Intensive Care Med. 2001;27:1481–1486.

[16] Mansencal N., Joseph T., Vieillard-Baron A., et al. Comparison of different echocardiographic indices secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 2003;92:116–119.
[17] Mansencal N., Redheuil A., Joseph T., et al. Use of transthoracic echocardiography combined with venous ultrasonography in patients with pulmonary embolism. Int J Cardiol. 2004;96:59–63.
[18] Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Trends in the use of diagnostic imaging in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 2004;93:1316–1317.
[19] Mansencal N., Joseph T., Vieillard-Baron A., et al. Diagnosis of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism using helical computed tomography. Am J Cardiol. 2005;95:1260–1263.
[20] Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2018;39:4208–4218.
[21] Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., et al. Day ISCfWT. Thrombosis : a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2363–2371.
[22] Bénard E., Lafuma E., Ravaud K. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. Presse Med. 2005;34:415–419.
[23] Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:370–372.
[24] Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'fallon W.M., Melton III L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158:585–593.
[25] Constans J. Thrombose veineuse profonde des membres. In : Traité de médecine vasculaire. Paris: Elsevier Masson; 2011.42–62.
[26] Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. Drug Des Devel Ther. 2014;8:789–798.
[27] Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e419–e494.
[28] Samama C.M., Gafsou B., Jeandel T., et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse post opératoire. Actualisation 2011. Ann Fra Anesth Réa. 2011;30:947–951.
[29] Terriat B. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse. In: Traité de médecine vasculaire. Paris: Elsevier Masson; 2011:24–42.
[30] Amaragiri S.V., Lees T.A. Elastic compression stockings of deep vein thrombosis (review). Cochrane Database Syst Rev. 2000;3: CD001484.
[31] The clots trial collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis afeter stroke (Clots trial 1) : a multicenter, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373:1958–1965.
[32] Kakkos S.K., Caprinin J.A., Geroulakos G., Nicolaides A.N., Stanby G.P., Reddy D.J. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis form prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. Evid Based Nurs. 2009;12:54–62.
[33] Forster R., Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database Syst rev. 2016;30:3.
[34] Société Française d'anesthésie réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Ann Fr Anesth Réa. 2005;24:952–976.

[35] Afssaps. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations. décembre 2009.
[36] Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., et al. Comparison of enoxaparin with placecbo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999;341:793–800.
[37] Kakkar A.K., Cimminiello C., Goldhaber S.Z., Parakh R., Wang C., Bergmann J.F. Low molecular weight heparin and moratlity in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2011;365:2463–2472.
[38] Champion K., Mouly S., Mahé I., Bergmann J.F. Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse : le bon usage en milieu médical. Rev Prat. 2006;19:861–865.
[39] Farge D., Debourdeau P., Beckers M., et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J thromb Haemost. 2013;11:56–70.
[40] Working Group of the SOR. French National Federation of Cancer Centers. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. Ann Oncol. 2009;209:1459–1471.
[41] Harjola V.P., Mebazaa A., Celutkiene J., et al. Contemporary management of acute right ventricular failure : A statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the european society of cardiology. Eur J Heart Fail. 2016;18:226–241.
[42] Mebazaa A., Tolppanen H., Mueller C., et al. Acute heart failure and cardiogenic shock : A multidisciplinary practical guidance. Intensive Care Med. 2016;42:147–163.
[43] Thiele H., Ohman E.M., Desch S., Eitel I., de Waha S. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J. 2015;36:1223–1230.
[44] Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1041–1046.
[45] Jimenez D., Aujesky D., Moores L., et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2010;170:1383–1389.
[46] Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402–1411.
[47] Mercat A., Diehl J.L., Meyer G., Teboul J.L., Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med. 1999;27:540–544.
[48] Corsi F., Lebreton G., Brechot N., et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2017;21:76.
[49] Kawahito K., Murata S., Adachi H., Ino T., Fuse K. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. Artif Organs. 2000;24:427–430.
[50] Maggio P., Hemmila M., Haft J., Bartlett R. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. J Trauma. 2007;62:570–576.
[51] Maj G., Melisurgo G., De Bonis M., Pappalardo F. Ecls management in pulmonary embolism with cardiac arrest : Which strategy is better ?. Resuscitation. 2014;85:e175–e176.
[52] Malekan R., Saunders P.C., Yu C.J., Brown K.A., Gass A.L., Spielvogel D., et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation : Comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. Ann Thorac Surg. 2012;94:104–108.
[53] Munakata R., Yamamoto T., Hosokawa Y., et al. Massive pulmonary embolism requiring extracorporeal life support treated with catheter-based interventions. Int Heart J. 2012;53:370–374.

[54] Omar H.R., Miller J., Mangar D., Camporesi E.M. Experience with extracorporeal membrane oxygenation in massive and submassive pulmonary embolism in a tertiary care center. Am J Emerg Med. 2013;31:1616–1617.
[55] Sakuma M., Nakamura M., Yamada N., Nakano T., Shirato K. Percutaneous cardiopulmonary support for the treatment of acute pulmonary embolism : Summarized review of the literature in japan including our own experience. Ann Vasc Dis. 2009;2:7–16.
[56] Swol J., Buchwald D., Strauch J., Schildhauer T.A. Extracorporeal life support (ecls) for cardiopulmonary resuscitation (cpr) with pulmonary embolism in surgical patients – a case series. Perfusion. 2016;31:54–59.
[57] Meneveau N., Guillon B., Planquette B., et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism : A multicentre series of 52 cases. Eur Heart J. 2018;39:4196–4204.
[58] Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342–2352.
[59] Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129:764–772.
[60] Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:1406–1415.
[61] Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363:2499–2510.
[62] Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:799–808.
[63] Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for vte disease : Chest guideline and expert panel report. Chest. 2016;149:315–352.
[64] Mismetti P., Baud J.M., Becker F., et al. Guidelines for good clinical practice : Prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. J Mal Vasc. 2010;35:127–136.
[65] Kheiri B., Abdalla A., Haykal T., Osman M., Ahmed S., Hassan M., et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin k antagonists. Am J Cardiol. 2018;121:879–887.
[66] Mearns E.S., White C.M., Kohn C.G., et al. Quality of vitamin k antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients : A meta-analysis and meta-regression. Thromb J. 2014;12:14.
[67] Garcia D.A., Witt D.M., Hylek E., et al. Delivery of optimized anticoagulant therapy : Consensus statement from the anticoagulation forum. Ann Pharmacother. 2008;42:979–988.
[68] Sharma P., Scotland G., Cruickshank M., et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin k antagonist therapy ? A systematic review and economic evaluation. BMJ Open. 2015;5: e007758.
[69] Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330–1393.
[70] van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Buller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin k antagonists for acute venous thromboembolism : Evidence from phase 3 trials. Blood. 2014;124:1968–1975.
[71] Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35:3033–3069.

[72] Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366:1287–1297.
[73] Brekelmans M.P., Ageno W., Beenen L.F., et al. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction : A post-hoc analysis of the hokusai-vte study. Lancet Haematol. 2016;3:e437–e445.
[74] van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism : A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12:320–328.
[75] Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism : Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet. 1993;341:507–511.
[76] Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A., et al. Paims 2 : Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator italian multicenter study 2. J Am Coll Cardiol. 1992;20:520–526.
[77] Becattini C., Agnelli G., Salvi A., et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125:e82–e86.
[78] Kline J.A., Nordenholz K.E., Courtney D.M., et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo : Cardiopulmonary outcomes at 3 months : Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Thromb Haemost. 2014;12:459–468.
[79] Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R., Grodstein F., Goldhaber S.Z. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1997;80:184–188.
[80] Meneveau N., Seronde M.F., Blonde M.C., et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest. 2006;129:1043–1050.
[81] Marti C., John G., Konstantinides S., et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism : A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36:605–614.
[82] Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism : Saves lives but underused. Am J Med. 2012;125:465–470.
[83] Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T., et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1536–1544.
[84] Tafur A.J., Shamoun F.E., Patel S.I., Tafur D., Donna F., Murad M.H. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism : A systematic review and meta-analysis of modern literature. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23:821–829.
[85] Bajaj N.S., Kalra R., Arora P., et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism : Systematic review and single-arm meta-analyses. Int J Cardiol. 2016;225:128–139.
[86] Kucher N., Boekstegers P., Muller O.J., et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014;129:479–486.
[87] Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R., et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism : The SEATTLE II study. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:1382–1392.
[88] Kuo W.T., Banerjee A., Kim P.S., et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (perfect) : Initial results from a prospective multicenter registry. Chest. 2015;148:667–673.

[89] Tapson V.F., Sterling K., Jones N., et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism : The optalyse pe trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:1401–1410.
[90] Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy : A contemporary approach. Circulation. 2002;105:1416–1419.
[91] Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. for the Task Force for the D, Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of C. 2014 esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35:3033–3069.
[92] Mathew T.C., Ramsaran E.K., Aragam J.R. Impending paradoxic embolism in acute pulmonary embolism : Diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. Am Heart J. 1995;129:826–827.
[93] Myers P.O., Bounameaux H., Panos A., Lerch R., Kalangos A. Impending paradoxical embolism : Systematic review of prognostic factors and treatment. Chest. 2010;137:164–170.
[94] Lee T., Itagaki S., Chiang Y.P., Egorova N.N., Adams D.H., Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in new york state, 1999 to 2013. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:1084–1090.
[95] Wu M.Y., Liu Y.C., Tseng Y.H., Chang Y.S., Lin P.J., Wu T.I. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism : The effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. Resuscitation. 2013;84:1365–1370.
[96] Keeling W.B., Sundt T., Leacche M., et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus : A multi-institutional study. Ann Thorac Surg. 2016;102:1498–1502.
[97] Asrija C., Kronfli A., Rouse M., et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism : A single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:1095–1106.
[98] Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism : The prepic (prevention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave) randomized study. Circulation. 2005;112:416–422.
[99] Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave study group. N Engl J Med. 1998;338:409–415.
[100] Mismetti P., Laporte S., Pellerin O., et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism : A randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:1627–1635.
[101] Bikdeli B., Chatterjee S., Desai N.R., et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism : Systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1587–1597.
[102] Stein P.D., Matta F., Hull R.D. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. Am J Med. 2011;124:655–661.
[103] Jia Z., Wu A., Tam M., Spain J., McKinney J.M., Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters : A systematic literature review of clinical significance and management. Circulation. 2015;132:944–952.
[104] Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e326S–e350S.

[105] Spyropoulos A.C., Douketis J.D. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood. 2012;120:2954–2962.
[106] Siegal D., Yudin J., Kaatz S., Douketis J.D., Lim W., Spyropoulos A.C. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Circulation. 2012;126:1630–1639.
[107] Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015;373:823–833.
[108] Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation : results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014;129:1850–1859.
[109] Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care : results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014;35:1888–1896.
[110] Schulman S., Carrier M., Lee A.Y.Y., et al. Perioperative management of dabigatran. A prospective cohort study. Circulation. 2015;132:167–173.
[111] Dubois V., Dincq A.S., Douxfils J., et al. Perioperative management of patients on direct anticoagulants. Thrombosis Journal. 2017;15:14.
[112] Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. Full cohort analysis. N Engl J Med. 2017;377:431–441.
[113] Connolly S.J., Milling T.J., Eikelboom J.W., et al. Andxanet alfa for acute major bleeding associated with factors Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375:1131–1141.
[114] Marchiori A., Mosena L., Prins M.H., Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica. 2007;92:1107–1114.
[115] Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh. 1965;13:516–530.
[116] Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Picard V., Horellou M.H. GFHT study group on Genetic Thrombophilia. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. Thromb Haemost. 2017;117:1040–1051.
[117] Martinelli I., Mannucci P.M., De Stefano V., Taioli E., Rossi V., Crosti F., et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia : a study of 150 families. Blood. 1998;92:2353–2358.
[118] Simioni P., Sanson B.J., Prandoni P., et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Thromb Haemost. 1999;81:198–202.
[119] Croles F.N., Borjas-Howard J., Nasserinejad K., Leebeek F.W.G., Meijer K. Risk of venous thrombosis in antithrombin deficiency : a systematic review and Bayesian meta-analysis. Semin Thromb Hemost. 2018;44:315–326.
[120] Sokol J., Timp J.F., le Cessie S., van Hylckama-Vlieg A., Rosendaal F.R., Kubisz P., et al. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism : results from the MEGA follow-up study. J Thromb Haemost. 2018;16:680–688.
[121] Vossen C.Y., Walker I.D., Svensson P., et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1992–1997.
[122] Hackeng T.M., Maurissen L.F.A., Castoldi E., Rosing J. Regulation of TFPI function by protein S. J Thromb Haemost JTH. 2009;7:165–168.
[123] Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Horellou M.H., Rauch A., Suchon P. GEHT genetic thrombophilia group. PROS1 genotype phenotype relationships in a large cohort of

adults with suspicion of inherited quantitative protein S deficiency. Thromb Haemost. 2016;115:570–579.
[124] Suchon P., Germain M., Delluc A., et al. Protein S Heerlen mutation heterozygosity is associated with venous thrombosis risk. Sci Rep. 2017;7(45507).
[125] Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M., Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. Lancet Lond Engl. 1993;341:134–138.
[126] Marciniak E., Wilson H.D., Marlar R.A. Neonatal purpura fulminans : a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. Blood. 1985;65:15–20.
[127] Dahlbäck B. Resistance to activated protein C caused by the factor VR506Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997;78:483–488.
[128] Simone B., De Stefano V., Leoncini E., et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolate reductase C677T : a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol. 2013;28:621–647.
[129] Wu O., Robertson L., Twaddle S., et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations : systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis : Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess Winch Engl. 2006;10:1–110.
[130] Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88:3698–3703.
[131] Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. Thromb Haemost. 2009;102:360–370.
[132] Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E., et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease : a French consensus guideline. J Mal Vasc. 2009;34:156–203.
[133] Connors J.M. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med. 2017;377:1177–1187.
[134] Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C., et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis : a prospective clinical study. J Thromb Haemost. 2017;15:897–906.
[135] Bezemer I.D., van der Meer F.J.M., Eikenboom J.C.J., Rosendaal F.R., Doggen C.J.M. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009;169:610–615.
[136] Andreoli L., Chighizola C.B., Banzato A., Pons-Estel G.J., Ramire de Jesus G., Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis : a critical review of the literature. Arthritis Care Res. 2013;65:1869–1873.
[137] Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost JTH. 2006;4:295–306.
[138] Cervera R., Piette J.C., Font J., et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46:1019–1027.
[139] Zuily S., Regnault V., Selton-Suty C., et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : meta-analysis of echocardiographic studies. Circulation. 2011;124:215–224.
[140] Zuily S., Huttin O., Mohamed S., Marie P.Y., Selton-Suty C., Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2013;15:320.

[141] Zuily S., Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:478.
[142] Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132:1365–1371.
[143] 10th European Forum on Antiphospholipid Antibodies, Nancy, 27-28 avril 2017 www.apsnancy.com (vidéos en ligne).
[144] 11th European Forum on Antiphospholipid Antibodies, Maastricht, 25-26 septembre 2017 www.apsmaastricht.com.
[145] Erkan D., Lockshin M.D. Antiphospholipid Syndrome – Current Research Highlights and Clinical Insights. New York: Springer; 2017.
[146] Weismann R.E., Tobin R.W. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. AMA Arch Surg. 1958;76:219–225 discussion 25-7.
[147] Green D., Harris K., Reynolds N., Roberts M., Patterson R. Heparin immune thrombocytopenia : evidence for a heparin-platelet complex as the antigenic determinant. J Lab Clin Med. 1978;91:167–175.
[148] Amiral J., Bridey F., Dreyfus M., Vissoc A.M., Fressinaud E., Wolf M., et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost. 1992;68:95–96.
[149] Warkentin T.E., Sheppard J.A., Moore J.C., Cook R.J., Kelton J.G. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2009;113:4963–4969.
[150] Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia : pathogenesis and management. Br J Haemat. 2003;121:535–555.
[151] Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S., et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e495S–530S.
[152] Cuker A., Cines D.B. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2012;119:2209–2218.
[153] Nagler M., Bachmann L.M., ten Cate H., ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia : a systematic review and meta-analysis. Blood. 2016;127:546–557.
[154] Sun L., Gimotty P.A., Lakshmanan S., Cuker A. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2016;115:1044–1055.
[155] Pouplard C., May M.A., Regina S., Marchand M., Fusciardi J., Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. Br J Haemat. 2005;128:837–841.
[156] Rozec B., Boissier E., Godier A., Cinotti R., Stephan F., Blanloeil Y. Argatroban, a new antithrombotic treatment for heparin-induced thrombocytopenia application in cardiac surgery and in intensive care. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33:514–523.

[1] Avec l'autorisation d'Elsevier.

[2] © Georg Thieme Verlag KG.

[3] Avec la permission d'Oxford University Press.

CHAPITRE 13

Cardiologie interdisciplinaire

Coordination : Ariel Cohen

PLAN DU CHAPITRE

Cœur et diabète
- Angioplastie coronaire chez le diabétique
- La cardiomyopathie diabétique : une vraie entité ?
- Données épidémiologiques sur l'insuffisance cardiaque associée au diabète
- Impact pronostique du diabète au cours de l'insuffisance cardiaque
- Forme précoce de la cardiomyopathie diabétique
- Pronostic de la forme précoce de la cardiomyopathie diabétique
- Évolution de la cardiomyopathie diabétique vers l'insuffisance cardiaque : phénotype à fraction d'éjection altérée ou préservée ?
- Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique
- Stratégies thérapeutiques
- Faut-il dépister la cardiomyopathie diabétique à un stade asymptomatique chez tous les patients ?
- Conclusion
- Les médicaments cardiovasculaires qui favorisent le diabète
- Thiazidiques
- Bêtabloquants
- Statines
- Conclusion

Cardiopathies et endocrinopathies
- Dysthyroïdie
- Autres pathologies endocrines
- Pathologies surrénaliennes

Cœur et ischémie cérébrale
- Accidents ischémiques cérébraux cardioemboliques
- Accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques et *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS)
- Sources cardiaques d'embolie
- Thromboses intracardiaques d'origine atriale
- Thromboses intracardiaques d'origine ventriculaire
- Pathologies de la cloison interatriale
- Athérome aortique
- Embolies d'origine valvulaire
- Tumeurs intracardiaques

Cœur et maladies systémiques auto-immunes
- Autoanticorps et maladies auto-immunes
- Généralités sur l'atteinte cardiaque au cours des maladies auto-immunes systémiques
- Rôle du cardiologue
- Conclusion

Complications cardiaques des chimiothérapies anticancéreuses
- Toxicité myocardique des chimiothérapies
- Hypertension artérielle et thérapies ciblées
- Maladie coronaire et chimiothérapie
- Arythmies et chimiothérapie

Complications cardiaques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine
- Maladie athérosclérotique
- Autres complications cardiovasculaires
- Conclusion

Cœur, vaisseaux et drogues illicites (cannabis, cocaïne et méthamphétamines)
- Effets cardiovasculaires du cannabis
- Effets cardiovasculaires de la cocaïne
- Effets cardiovasculaires des amphétamines et méthamphétamines

Cœur et grossesse
- Cardiopathie et grossesse
- Évaluation du risque maternel et fœtal
- Prise en charge
- Valvulopathies
- Cardiopathies congénitales
- Maladies de l'aorte
- Cardiomyopathies
- Maladie coronaire
- Troubles du rythme
- Hypertension artérielle au cours de la grossesse
- Classification
- Grossesse des hypertendues chroniques et hypertension artérielle gravidique
- Prééclampsie

La ménopause : une période décisive – Le traitement hormonal peut-il être encore prescrit et comment ?
- Les traitements hormonaux de ménopause
- Risque vasculaire des traitements hormonaux de ménopause
- En pratique : peut-on encore prescrire le traitement hormonal de ménopause en 2019 ?

Cœur et sport
- Définitions
- Réponses cardiovasculaires à l'exercice musculaire
- Risques cardiovasculaires de l'activité physique ou sportive
- Calendrier et contenu de la visite d'absence de contre-indication à la pratique sportive
- Examens cardiovasculaires complémentaires en cardiologie du sport
- Cœur d'athlète

Ce chapitre répond à une ambition : apporter aux cardiologues des précisions sur les atteintes cardiaques rencontrées dans les maladies ou syndromes systémiques, mais également dans différentes situations cliniques où le cœur participe à la caractérisation et à la stratification du risque des endocrinopathies, du retentissement cardiaque des traitement du cancer, des patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine ou encore les redoutables effets cardiovasculaires des drogues illicites. Le retentissement hémodynamique de la grossesse, de la ménopause, de l'activité physique ou encore la caractérisation des sources cardiaques et vasculaires des infarctus cérébraux sont abordés par des spécialistes de ces pathologies d'interface. Le cardiologue est ainsi armé pour optimiser la compréhension et la prise en charge de ces états cliniques complexes, qui justifient une prise en charge pluridisciplinaire.

Cœur et diabète

Angioplastie coronaire chez le diabétique

Georgios Sideris, Jean-Guillaume Dillinger, Patrick Henry

Cf. chapitre 5.

La cardiomyopathie diabétique : une vraie entité ?

Laura Ernande

La prévalence du diabète atteint un seuil épidémique avec 8,5 % de la population mondiale présentant un diabète en 2014. Le diabète fait actuellement partie des 10 premières causes de mortalité dans le monde avec 1,6 million de décès en 2015 dont environ la moitié survient avant l'âge de 70 ans. Le diabète est associé à une augmentation majeure du risque de pathologies cardiovasculaires, à l'origine de plus de la moitié de la mortalité chez les patients diabétiques [1].

Alors que la cardiopathie ischémique représente la première cause de mortalité chez les patients diabétiques, l'insuffisance cardiaque est la deuxième pathologie cardiovasculaire la plus fréquente chez ces patients. Selon l'étude de Framingham, le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par 2,4 chez les hommes et par 5 chez les femmes diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques [2]. De plus, le pronostic de l'insuffisance cardiaque est aggravé par la présence d'un diabète [3].

Ce surrisque de survenue d'une insuffisance cardiaque est lié à l'augmentation du risque de coronaropathie et d'hypertension artérielle associée au diabète, mais également à une atteinte spécifique du myocarde par le diabète, appelé cardiomyopathie diabétique (fig. 13.1).

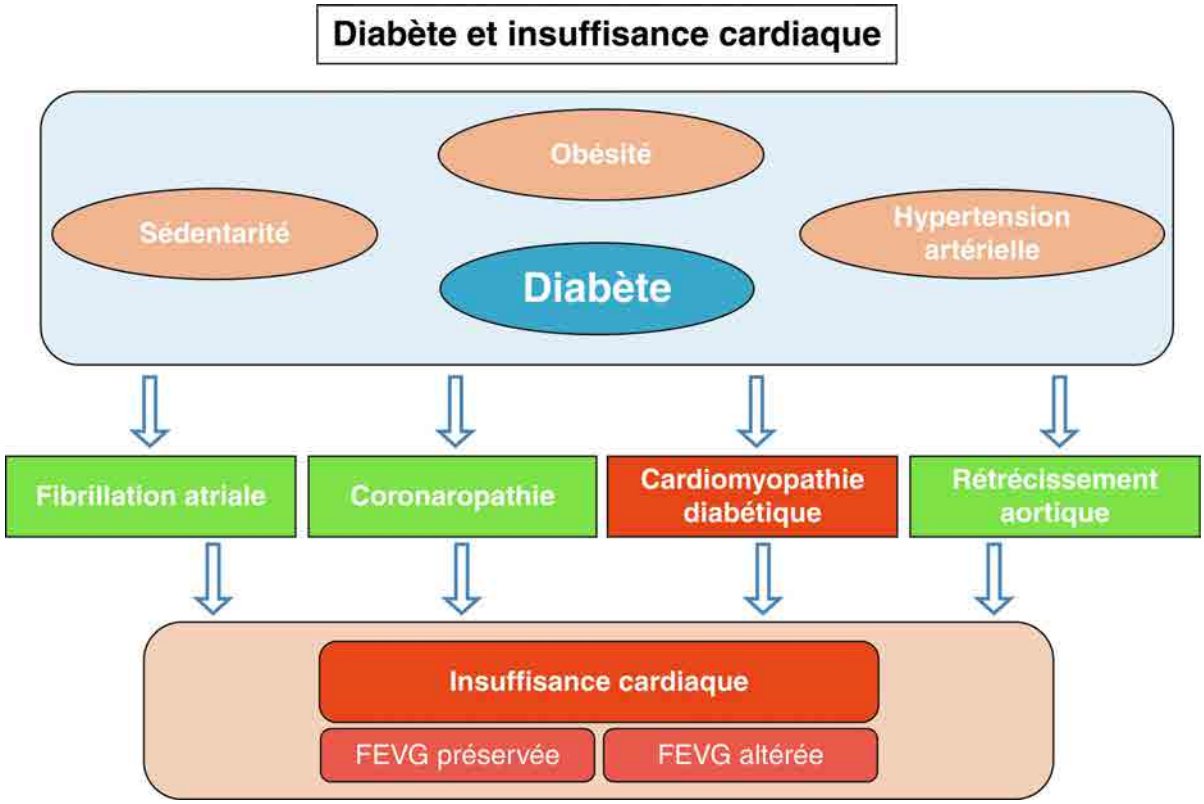


FIG. 13.1 **Diabète et insuffisance cardiaque.**
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Cette cardiomyopathie diabétique est un diagnostic d'exclusion, défini comme l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'origine d'une insuffisance cardiaque chez un patient diabétique sans coronaropathie, cardiopathie hypertensive, cardiopathie congénitale ou autre étiologie d'insuffisance cardiaque connue. S'il est établi que l'hypertension artérielle est à l'origine d'une cardiopathie hypertensive, la réalité d'une cardiomyopathie diabétique ne s'impose que depuis peu.

La réalité de cette entité pathologique s'appuie sur des données épidémiologiques, de nombreuses études précliniques ainsi que l'identification d'un phénotype d'altérations précoces de la structure, de la géométrie et de la fonction ventriculaire gauche au cours du diabète. La cardiomyopathie diabétique peut revêtir soit un phénotype de cardiomyopathie dilatée, soit, plus fréquemment, un phénotype d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Données épidémiologiques sur l'insuffisance cardiaque associée au diabète

Les données épidémiologiques montrent une forte association entre diabète et insuffisance cardiaque. L'étude de Framingham a montré une importante augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les sujets diabétiques comparativement aux sujets non diabétiques [2]. Ces données ont été confirmées plus récemment par Nichols et al. dans une étude de cohorte rétrospective rapportant une incidence de 30,9 chez les patients diabétiques *versus* 12,4 cas pour 1 000 personnes-années chez les non-diabétiques, avec une augmentation du risque particulièrement marquée chez les sujets de moins de 65 ans [4]. L'entrée dans la pathologie cardiovasculaire chez les patients diabétiques se fait plus fréquemment par une insuffisance cardiaque que par un infarctus du myocarde. De plus, la prévalence du diabète est de 6 à 9 % dans la population générale alors qu'elle atteint 30 à 50 % chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

De larges et nombreuses études épidémiologiques ont également montré que le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque, plaidant pour un impact spécifique et direct du diabète sur le myocarde et donc sur l'existence d'une cardiomyopathie diabétique. Dans l'étude de Framingham, l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque associé au diabète persistait après ajustement pour l'âge, la présence d'une hypertension artérielle, d'une obésité, d'une coronaropathie ou d'une dyslipémie. Ces

données ont ensuite été confirmées par de nombreuses études telles que la *Cardiovascular Health Study*, large étude prospective en population incluant 5 888 sujets de plus de 65 ans avec un suivi moyen de 5,5 ans ayant identifié le diabète comme un facteur de risque indépendant de la survenue d'une insuffisance cardiaque avec un risque attribuable de 8,30 % [5]. La *Strong Heart Study* a établi une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque d'un facteur 1,5 chez les patients diabétiques dans une population de 2 740 individus après ajustement pour de multiples cofacteurs et censurant les infarctus du myocarde incidents, c'est-à-dire excluant de l'analyse les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours du suivi [6].

Ces données épidémiologiques plaident donc pour l'existence d'une cardiomyopathie diabétique.

Impact pronostique du diabète au cours de l'insuffisance cardiaque

Malgré les progrès récents en termes de prévention, diagnostic et prise en charge des maladies cardiovasculaires réalisés au cours des dernières décennies, le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste sombre. La mortalité à 5 ans reste en effet approximativement de 50 %, ce qui apparaît plus péjoratif que celle de nombreux cancers. De plus, le diabète aggrave encore ce sombre pronostic.

Dans une étude rétrospective du milieu des années quatre-vingt-dix, la mortalité de l'insuffisance cardiaque à 1 an était de 30 % chez les sujets diabétiques, soit 1,5 fois plus élevée que chez les sujets non diabétiques. Parmi les 7 599 sujets présentant une insuffisance cardiaque symptomatique de l'étude CHARM (évaluant le candésartan dans l'insuffisance cardiaque), 28,3 % des 3 023 patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée étaient diabétiques ainsi que 28,5 % des 4 576 patients présentant une fraction d'éjection altérée (fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 40 %). Dans cette population, après un suivi médian de 37,7 mois, le diabète augmentait le risque de mortalité cardiovasculaire et/ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un *hazard ratio* de 2,0 (IC 95 % : 1,70-2,36) chez les patients à fraction d'éjection du ventricule gauche préservée et de 1,60 (IC 95 % : 1,44-1,77) chez ceux à fraction d'éjection du ventricule gauche altérée. Enfin, des analyses post-hoc de l'étude EVEREST ont confirmé l'impact pronostique péjoratif du diabète dans une population de 4 133 patients présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche altérée avec un suivi médian de 9,9 mois.

Forme précoce de la cardiomyopathie diabétique

Il semble que la cardiomyopathie diabétique ait une évolution lente et soit longtemps asymptomatique avant d'évoluer vers l'insuffisance cardiaque. Chez des patients diabétiques de type 2, asymptomatiques sur le plan cardiovasculaire, sans cardiopathie connue et avec une fraction d'éjection du ventricule gauche normale, des anomalies myocardiques précoces sont présentes dans environ 25 à 50 % des cas (fig. 13.2).

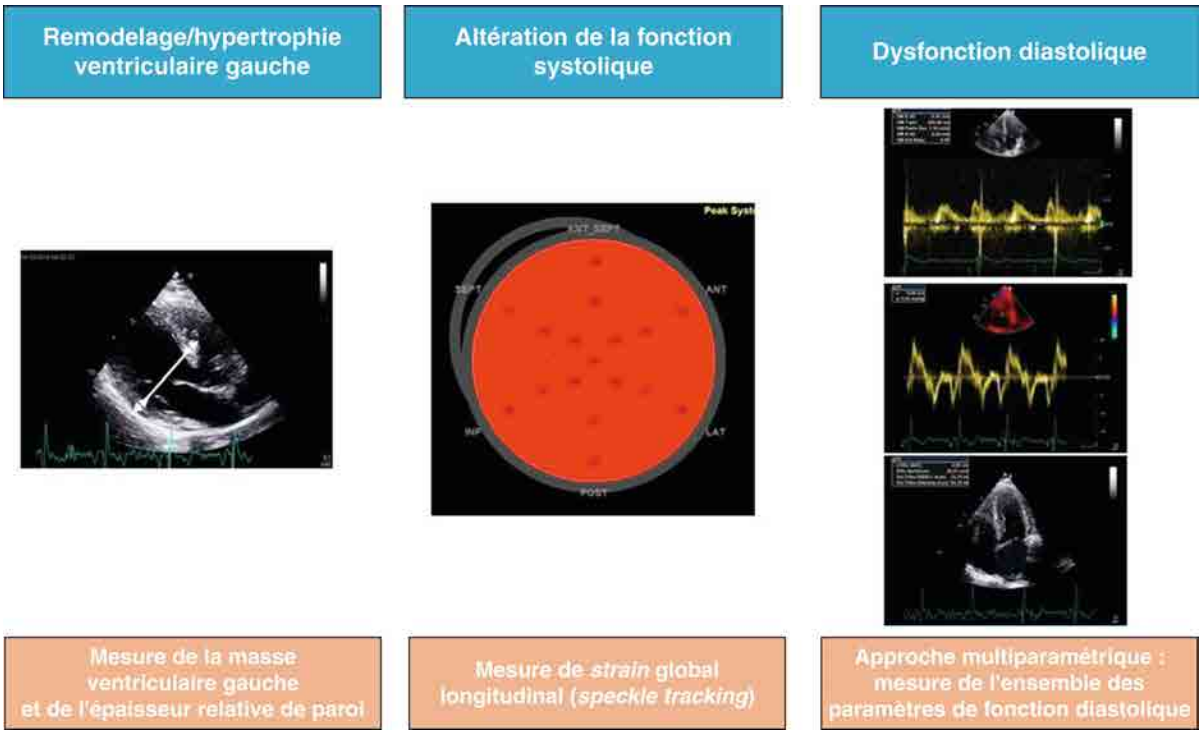


FIG. 13.2 **Altérations cardiaques précoces de la cardiomyopathie diabétique : que rechercher ?**

La mise en évidence de ces anomalies myocardiques précoces fait appel aux techniques d'imagerie cardiaque non invasives, principalement à l'échocardiographie incluant l'utilisation de l'imagerie de déformation (ou *strain*) par *speckle tracking* et à l'imagerie par résonance magnétique [7].

Des modifications de géométrie du ventricule gauche sont fréquemment observées avec une augmentation de la masse ventriculaire gauche et l'apparition d'un remodelage concentrique (définie par l'augmentation de l'épaisseur relative de paroi correspondant au ratio épaisseur de paroi/diamètre télédiastolique du ventricule gauche sans hypertrophie). L'évaluation de la masse ventriculaire gauche fait le plus souvent appel à des mesures linéaires du ventricule gauche (épaisseurs de paroi et diamètre télédiastolique) en mode 2D ou en mode TM par échocardiographie [8]. L'imagerie par résonance magnétique permet également une mesure plus précise de la masse ventriculaire gauche. Les données échocardiographiques chez le sujet diabétique de type 2 montrant une augmentation de la masse ventriculaire gauche ont ainsi pu être confirmées par de larges études utilisant l'IRM et notamment l'étude MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). L'indexation de la masse ventriculaire gauche se fait habituellement par la surface corporelle. Cependant, cette indexation reste controversée, notamment chez les sujets obèses pour lesquels une indexation par la taille à la puissance 1,7 ou 2,7 a été proposée.

Sur le plan fonctionnel, la dysfonction diastolique évaluée par échocardiographie est fréquente, décrite chez 23 à 75 % des patients diabétiques selon les études du fait de grandes variations méthodologiques en lien avec l'évolution des techniques échographiques permettant d'évaluer la fonction diastolique. Les dernières recommandations sur l'évaluation de la fonction diastolique et des pressions de remplissage ventriculaire gauche ont été publiées en 2016 [9]. En réalité, la dysfonction diastolique est fréquente mais peu spécifique du diabète et fortement liée à d'autres facteurs associés tels que l'âge, l'obésité ou l'hypertension artérielle. La dysfonction diastolique est donc fréquente chez les patients diabétiques mais non spécifique. Elle a longtemps été considérée comme le premier signe de cardiomyopathie diabétique jusqu'à l'utilisation de techniques d'évaluation de la fonction systolique plus sensibles que la fraction d'éjection.

Grâce aux techniques d'imagerie de quantification de la déformation myocardique (mesure du pourcentage de déformation ou *strain* des parois du ventricule gauche) tant par échocardiographie (doppler tissulaire et *speckle tracking*) que par IRM, une altération de la déformation myocardique avec une diminution du *strain* dans ses trois directions (radiale, circonférentielle et longitudinale) est observée chez des patients diabétiques par rapport à des sujets non diabétiques [10, 11]. Environ un quart des patients diabétiques présentent une diminution significative du *strain* global longitudinal inférieure à 18 % en valeur absolue.

Dysfonctions diastolique et systolique peuvent coexister chez le même patient mais pas nécessairement et leur détérioration ne survient pas forcément de manière concomitante.

Grâce à des techniques de caractérisation tissulaire, une augmentation du contenu en triglycérides myocardiques (stéatose myocardique identifiée par spectrométrie par résonance magnétique) et une fibrose myocardique interstitielle (identifiée par cartographie T1 en IRM) ont également été rapportées par certains auteurs chez des sujets diabétiques de type 2 sans cardiopathie connue.

Enfin, une influence du diabète sur le remodelage ventriculaire gauche en lien avec le vieillissement a également été identifiée. Alors que le remodelage cardiaque au cours de la vie est habituellement caractérisé par une augmentation des épaisseurs de paroi, une diminution de la taille de la cavité ventriculaire gauche et une augmentation de la fraction de raccourcissement et d'éjection, le diabète atténue ces modifications. En effet, chez les sujets diabétiques, l'augmentation d'épaisseur de paroi est plus importante, la diminution de la taille de la cavité ventriculaire gauche est moins marquée, ainsi que l'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Pronostic de la forme précoce de la cardiomyopathie diabétique

La forme précoce de la cardiomyopathie diabétique se caractérise donc par un remodelage ventriculaire gauche, voire une discrète hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique et une dysfonction systolique caractérisée par une altération modérée du *strain* global longitudinal.

Le remodelage ventriculaire gauche et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont tous deux connus pour être associés à une augmentation de la morbimortalité. Concernant la dysfonction diastolique, les troubles de la relaxation ne sont que peu associés au pronostic. Cependant, la progression d'une dysfonction diastolique vers des critères plus en faveur d'une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (tels que l'augmentation du rapport E/e') est associée à une majoration du risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité.

L'estimation de la fonction diastolique et des pressions de remplissage ventriculaire gauche est habituellement réalisée au repos. L'étude de la fonction diastolique à l'effort fait actuellement l'objet de nombreux travaux de recherche. Il a notamment été rapporté une augmentation du rapport E/e' à l'effort chez des patients présentant une fonction diastolique de repos normale. Ces anomalies seraient également associées à un pronostic défavorable.

Une augmentation de la mortalité globale a également été mise en évidence chez des sujets diabétiques de type 2 présentant une altération du *strain* global longitudinal après un suivi de 10 ans.

Cependant, le phénotype d'atteinte précoce de la cardiomyopathie diabétique est peu spécifique et correspond également à ce qui peut être observé au cours de l'hypertension artérielle et/ou de l'obésité fréquemment associées au diabète. Notre équipe a évalué une large population de 842 patients diabétiques de type 2 sans cardiopathie connue. Une méthode statistique reposant sur une analyse sans hypothèse *a priori*, appelée analyse en clusters, nous a permis d'identifier 3 groupes selon leur phénotype cardiaque en échocardiographie :

- un premier groupe constitué majoritairement d'hommes non obèses ou hypertendus avec une fonction systolique et diastolique normale ;
- un deuxième groupe constitué majoritairement de femmes plutôt âgées présentant fréquemment une hypertension artérielle, une obésité et une dysfonction diastolique ;
- et un troisième groupe constitué majoritairement d'hommes plus jeunes avec hypertrophie ventriculaire gauche et altération du *strain* global longitudinal.

Les deuxième et troisième groupes présentaient un taux d'évènements (hospitalisation cardiovasculaire et décès) plus importants après 67 mois de suivi que le premier groupe, confirmant l'impact pronostique de l'atteinte précoce de la cardiomyopathie diabétique et la réalité de deux phénotypes distincts de la cardiomyopathie diabétique [12].

Évolution de la cardiomyopathie diabétique vers l'insuffisance cardiaque : phénotype à fraction d'éjection altérée ou préservée ?

La cardiomyopathie diabétique semble être associée au développement d'une insuffisance cardiaque pouvant se présenter sous deux phénotypes : à fraction d'éjection altérée ou à fraction d'éjection préservée [13].

Une large étude cas-témoins a rapporté que le diabète était un facteur de risque indépendant de la survenue d'une cardiomyopathie dilatée avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche d'origine non ischémique avec un risque ratio de 1,58 (IC 95 % : 1,55-1,62).

Le diabète fait également partie des multiples cofacteurs associés à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, en particulier en association avec l'âge, l'hypertension artérielle ou l'obésité. La prévalence du diabète varie ainsi de 31 à 61 % en fonction des études dans les populations de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le registre européen MEDIA (*Metabolic Road to Diastolic Heart Failure*) rapporte que 85 % des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée souffrent également d'un syndrome métabolique, soulignant le lien nosologique entre troubles métaboliques et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Mécanismes physiopathologiques de la cardiomyopathie diabétique

Le terme de cardiomyopathie diabétique a été mentionné pour la première fois en 1972 dans une étude autopsique par Rubler et al. décrivant 4 cas d'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques sans coronaropathie ni autre cause connue d'insuffisance cardiaque. Les constatations autopsiques et histologiques révélaient une hypertrophie ventriculaire gauche associée à une fibrose myocardique. En 1977, Regan et al. confirmaient ces données en rapportant la présence d'une insuffisance cardiaque en dehors de toute coronaropathie, hypertension artérielle ou obésité dans des cas de formes familiales de diabète. Une augmentation du contenu en collagène et une accumulation lipidique myocardique étaient décrites chez ces sujets.

L'atteinte spécifique du myocarde par le diabète a également fait l'objet de nombreuses études précliniques, tout particulièrement dans des modèles murins de diabète, ayant permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes physiopathologiques potentiels [7]. Il s'agit d'une cardiomyopathie complexe associant de multiples mécanismes physiopathologiques à un niveau systémique, cardiaque, cellulaire et moléculaire.

Des études précliniques et cliniques montrent un lien causal entre hyperglycémie et insuffisance cardiaque liée au diabète. Une large étude épidémiologique a montré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque de 8 % pour toute augmentation de l'HbA1c de 1 %. L'hyperglycémie est à l'origine de formation d'AGE (*Advanced Glycation End product*) pouvant altérer les protéines de structures myocardiques et être à l'origine d'une augmentation de la rigidité myocardique.

La cardiomyopathie diabétique est également une cardiomyopathie métabolique avec une anomalie de l'utilisation des substrats. Les acides gras représentent physiologiquement les substrats majoritairement utilisés par le cœur, assurant 60 à 70 % des besoins en ATP. Cependant, le diabète s'accompagne en plus de l'hyperglycémie, d'une augmentation des acides gras circulants, d'une forte hausse de leur utilisation et d'un accroissement de leur bêtaoxydation au niveau cardiaque. En s'accumulant dans les cardiomyocytes, les acides gras peuvent être également responsables d'une véritable lipotoxicité.

Des anomalies de l'homéostasie calcique peuvent être à l'origine d'une altération du couplage excitation-contraction. Dysfonction mitochondriale, augmentation du stress oxydatif et stress du réticulum endoplasmique ont été également identifiés comme mécanismes physiopathologiques potentiels.

Un état inflammatoire de bas grade est associé au diabète avec une augmentation des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires et s'accompagnerait d'une inflammation intramyocardique.

Une altération de la microcirculation avec raréfaction des capillaires survient de façon précoce dans le développement de la maladie avec une augmentation de l'apoptose et la nécrose des cardiomyocytes.

Enfin, une activation du système rénine – angiotensine – aldostérone favorisant l'apparition d'une fibrose myocardique, de phénomènes d'apoptose myocytaire, d'une inflammation vasculaire et d'un remodelage ventriculaire gauche a été décrite. L'ensemble de ces mécanismes est responsable sur le plan cellulaire et histologique d'une augmentation de l'apoptose et de la nécrose des cardiomyocytes, et de l'accroissement des dépôts de collagène avec apparition d'une fibrose interstitielle.

La dysautonomie, fréquente chez les patients diabétiques, peut être à l'origine d'une augmentation du tonus sympathique pouvant être responsable d'une hypertrophie myocardique, d'une fibrose interstitielle, participant ainsi à l'apparition d'une dysfonction myocardique.

Stratégies thérapeutiques

Il faut souligner l'absence de traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque à un stade symptomatique chez les patients diabétiques ; le traitement de l'insuffisance cardiaque relève du même traitement que celui des sujets non diabétiques en l'état actuel des connaissances [14].

Concernant la prévention du développement d'une insuffisance cardiaque à un stade symptomatique, une prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et une lutte contre la sédentarité apparaissent nécessaires.

Concernant le contrôle glycémique, les essais cliniques ADVANCE et ACCORD n'ont pas montré d'intérêt du contrôle glycémique intensif (HbA1c cible < 6 ou 6,5 %) dans la prévention des évènements cardiovasculaires en comparaison avec une prise en charge dite standard. Dans l'étude DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) réalisée chez les diabétiques de type 1 avec un suivi de près de 30 ans, un contrôle glycémique intensif était associé à une réduction de 30 % du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires.

Des effets bénéfiques des inhibiteurs du *Sodium-Glucose Cotransporter* SGLT-2 sur les évènements cardiovasculaires, incluant une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ont été rapportés dans les essais cliniques EMPA-REG, DECLARE et CANVAS. Il est à noter cependant que la population de ces essais était composée de patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire ayant pour la plupart des antécédents cardiologiques avec une majorité de personnes présentant une coronaropathie connue.

Faut-il dépister la cardiomyopathie diabétique à un stade asymptomatique chez tous les patients ?

En pratique clinique, l'intérêt de l'identification d'une cardiomyopathie diabétique reste limité actuellement du fait de l'absence de traitement spécifique mais la poursuite des études sur les mécanismes mis en jeu dans l'atteinte myocardique spécifique par le diabète peut laisser espérer l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouveaux traitements. La poursuite des efforts de recherche afin d'identifier au mieux l'évolution de cette pathologie, ses mécanismes physiopathologiques et de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement spécifiques s'avère donc nécessaire.

En pratique et en l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune indication à traiter un patient diabétique présentant une dysfonction ventriculaire gauche précoce infraclinique. Les résultats encourageants observés avec les nouveaux hypoglycémiants (agonistes GLP-1, iSGLT2) diminuant les évènements cardiovasculaires et notamment l'insuffisance cardiaque peuvent laisser entrevoir de nouvelles perspectives.

Conclusion

Le risque d'insuffisance cardiaque est très nettement augmenté au cours du diabète non seulement du fait du risque de coronaropathie ou d'hypertension artérielle associées mais également du fait d'une atteinte myocardique spécifique appelée cardiomyopathie diabétique. Des preuves épidémiologiques ont permis de confirmer que le diabète est un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque. Ces données sont confortées par de très nombreuses études précliniques mettant en évidence des anomalies métaboliques, de l'homéostasie calcique ou bien encore neurohormonales dans de modèles de diabète. À un stade très précoce, chez des patients diabétiques asymptomatiques, il est fréquemment observé des modifications de géométrie et de fonction diastolique et systolique du ventricule gauche. Tout comme il existe une cardiopathie hypertensive, un ensemble d'arguments nous permet donc d'établir actuellement qu'il existe une cardiomyopathie diabétique.

Les médicaments cardiovasculaires qui favorisent le diabète

Bruno Vergès

Le diabète de type 2 est une maladie extrêmement fréquente caractérisée par un risque élevé de complications microvasculaires sévères et de neuropathie, ainsi que par un risque cardiovasculaire très

augmenté. Il représente donc un problème majeur de santé publique. Parmi les agents thérapeutiques utilisés dans la sphère cardiovasculaire, certains présentent un risque intrinsèque de diabète : il s'agit des thiazidiques, des bêtabloquants et des statines. Nous analysons, dans ce texte, le risque diabétogène pour chaque classe thérapeutique en le contrebalançant par le bénéfice cardiovasculaire prouvé.

Thiazidiques

Les thiazidiques ont un risque diabétogène propre. Leur effet hyperglycémiant est clairement authentifié. Dans une large méta-analyse de 26 études randomisées regroupant 16 162 patients hypertendus, il est montré que les traitements par thiazidiques augmentent significativement la glycémie à jeun de 0,26 mmol/L, en moyenne [15]. Cet effet apparaît dose-dépendant puisque les doses d'hydrochlorothiazide ou de chlortalidone inférieures ou égales à 25 mg/j augmentent, en moyenne, la glycémie de 0,15 mmol/L alors que les doses plus élevées entraînent une augmentation de 0,60 mmol/L [15]. Dans l'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), le traitement par le thiazidique chlortalidone a entraîné une augmentation moyenne de 0,62 mmol/L de la glycémie à jeun chez les sujets non diabétiques à l'entrée dans l'étude [16].

L'augmentation du risque de survenue de diabète sous thiazidiques est mise en évidence dans plusieurs études. Dans l'étude ALLHAT, ayant suivi pendant plus de 4 ans 33 357 patients hypertendus, le risque de survenue de diabète sous thiazidique (chlortalidone) est de 11,6 %, significativement plus élevé que dans le groupe recevant l'amlodipine (9,8 %, $p = 0,04$) ou dans celui recevant du lisinopril (8,1 %, $p < 0,001$) [16]. Dans l'étude SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), au cours de laquelle 4 536 patients hypertendus ont reçu de façon randomisée un traitement hypotenseur contenant un thiazidique (chlortalidone) ou un traitement placebo, pendant 3 ans, il est observé une augmentation non significative de 20 % du risque de diabète sous thiazidiques [17]. Cependant, lors du suivi prolongé des patients de l'étude SHEP pendant 14,3 années, il est noté une augmentation significative de 56 % de risque de survenue de diabète [18]. Au cours de l'étude NAVIGATOR, ayant suivi pendant 5 ans des patients traités par agents hypotenseurs dont 6 346 par diurétiques (très majoritairement thiazidiques), il est observé une augmentation significative du diabète de 23 % [19]. Le risque de diabète sous thiazidiques est dose-dépendant et, ainsi, nettement moins marqué avec de faibles doses. Dans l'étude DIME, au cours de laquelle 1 130 patients hypertendus japonais ont été randomisés en un traitement par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide ou en un traitement hypotenseur non diurétique, il n'est pas objectivé d'augmentation du risque de survenue de diabète durant les 4,4 années de suivi (4,6 % dans le groupe hydrochlorothiazide *versus* 4,9 % dans le groupe traitement hypotenseur non diabétique) [20]. Il est vraisemblable que l'effet hyperglycémiant des thiazidiques soit différent selon les molécules. En effet, les données de plusieurs études et méta-analyses indiquent que l'effet diabétogène est plus marqué pour l'hydrochlorothiazide que pour la chlortalidone ou l'indapamide [21].

Plusieurs mécanismes semblent expliquer l'effet hyperglycémiant des thiazidiques. Il a été montré, au moyen de clamps euglycémiques hyperinsuliniques, une diminution significative de la sensibilité à l'insuline sous hydrochlorothiazide [22]. Cet effet pourrait être secondaire à l'augmentation des catécholamines induite par les thiazidiques. En outre, les thiazidiques réduisent la sécrétion d'insuline chez les sujets sains [23]. Cet effet pourrait passer par l'hypokaliémie induite par les thiazidiques, qui diminue la réponse insulinique pancréatique au glucose. Il a, en effet, été montré, dans une large méta-analyse de 59 études cliniques, une corrélation négative franche entre la kaliémie et la glycémie sous traitement thiazidique [24]. De plus, la prévention de l'hypokaliémie par apport de potassium *per os*, chez les patients sous thiazidiques, réduit significativement l'effet diabétogène de cette classe thérapeutique [25].

La question de savoir si l'accroissement du risque de diabète sous thiazidiques augmente le risque cardiovasculaire est controversée. Dans l'étude ALLHAT, malgré une incidence plus élevée de diabète dans le groupe thiazidique comparé à l'amlodipine et au lisinopril, le risque d'événements cardiovasculaires n'était pas différent entre les trois types de traitement [15]. Il a même été montré, avec 4 années de suivi supplémentaire, que les patients ayant développé un diabète sous thiazidiques présentaient un risque plus faible de survenue d'événements cardiovasculaires que ceux ayant présenté un diabète sous amlodipine ou lisinopril [26]. Dans l'étude SHEP, il était observé que les diabètes apparus sous placebo étaient associés à une augmentation du risque cardiovasculaire alors que ceux développés sous thiazidiques ne l'étaient pas [17]. En revanche, plusieurs études, avec un suivi prolongé de 18 à 25 ans, ont montré que les diabètes induits par les traitements hypotenseurs étaient associés à une augmentation significative du risque cardiovasculaire [26]. Cependant, il ne faut pas oublier que chez les patients diabétiques, les thiazidiques ont fait la preuve de leur efficacité pour réduire significativement le risque d'événements cardiovasculaires comparés au placebo, et qu'ils permettent une diminution du risque cardiovasculaire comparable à celle observée avec les autres agents hypotenseurs [21].

Si les thiazidiques ont un effet diabétogène incontestable, leur bénéfice cardiovasculaire dépasse largement leur effet délétère sur la glycémie. Leur effet hyperglycémiant est limité à faible dose. Ainsi, cette classe thérapeutique continue à jouer un rôle important dans le traitement hypotenseur, chez les patients diabétiques.

Bêtabloquants

Il est observé une augmentation du risque de diabète sous traitement par bêtabloquants comme l'attestent de nombreuses études cliniques. Ainsi, dans une étude prospective réalisée chez 12 550 adultes non diabétiques, âgés de 45 à 64 ans, suivis pendant 3 à 6 ans, il est observé une augmentation du risque de diabète de 28 % comparé aux autres traitements hypotenseurs après ajustement pour l'âge, le sexe, l'ethnie, le niveau d'éducation, l'adiposité, les antécédents familiaux de diabète et le niveau d'activité physique (RR = 1,28, IC 95 % : 1,04-1,57) [27]. Dans l'étude LIFE (*Losartan Intervention For End-point reduction*), au cours de laquelle 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans ont été traités, après randomisation, soit par aténolol soit par losartan, il était observé une augmentation significative de 25 % du risque de survenue de diabète chez les sujets sous aténolol durant un suivi moyen de 4,8 années [28]. Dans l'étude NAVIGATOR, il était noté une augmentation de 10 % du risque de diabète sous bêtabloquants qui, cependant, n'atteignait pas le seuil de significativité statistique [19]. Le risque diabétogène des bêtabloquants apparaît clairement dans la méta-analyse de Bangalore et al., réalisée à partir de 12 études contrôlées regroupant 94 492 patients hypertendus, dans laquelle le traitement par bêtabloquants comparé au placebo était associé à une augmentation significative de survenue de diabète de 33 % (RR = 1,33, IC 95 % : 1,00-1,76) [29]. Dans cette méta-analyse, le risque apparaît plus prononcé chez les patients âgés de plus de 60 ans (RR = 2,13, IC 95 % : 1,34-3,38). Le traitement par bêtabloquants est associé à une augmentation significative du risque de diabète de 23 % en comparaison avec les inhibiteurs d'enzyme de conversion, de 19 % en comparaison avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et de 21 % en comparaison avec les inhibiteurs calciques [29]. En revanche, lorsque les bêtabloquants sont comparés aux thiazidiques, le risque de survenue de diabète est significativement réduit de 26 %, ce qui apparaît indiquer un effet diabétogène supérieur des thiazidiques comparés aux bêtabloquants [29]. Il faut noter que le traitement combiné par bêtabloquants et thiazidiques augmente très significativement le risque de diabète comme l'indique une large méta-analyse publiée en 2005 [30].

Les données de la méta-analyse de Bangalore et al. suggèrent un risque diabétogène plus élevé avec l'aténolol, qui apparaît associé à une augmentation significative de diabète, comparé au métoprolol et au propranolol pour lesquels l'augmentation du risque de diabète n'atteint pas la significativité statistique [29]. Cependant, il faut noter que dans cette méta-analyse, le nombre de patients traités par aténolol était significativement plus important que ceux recevant du métoprolol ou du propranolol, ce qui pourrait expliquer ces différences.

Le risque de diabète sous bêtabloquant augmente avec la durée du traitement et l'IMC initial est un facteur indépendant de survenue de diabète [29].

Plusieurs mécanismes sont mis en avant pour expliquer l'effet diabétogène des bêtabloquants. Dans des études ayant utilisé le clamp euglycémique hyperinsulinique, il a été noté une diminution significative de la sensibilité à l'insuline sous propranolol, aténolol et métoprolol [17, 18]. Une diminution de l'oxydation de glucose et de la thermogenèse est aussi objectivée sous bêtabloquants [31]. Par ailleurs, une légère diminution de la sécrétion d'insuline est observée sous bêtabloquants [32]. La diminution de la sensibilité à l'insuline sous bêtabloquants pourrait s'expliquer par une réduction du flux sanguin musculaire réduisant ainsi le glucose disponible pour le muscle (et plus particulièrement les fibres musculaires de type I très insulinosensibles) et par une diminution de l'effet stimulateur des catécholamines sur la thermogenèse et la consommation d'énergie. La prise de poids observée sous bêtabloquants pourrait aussi intervenir comme facteur diabétogène [33]. La réduction de sécrétion d'insuline s'explique *via* le blocage des récepteurs β2, qui stimulent la sécrétion d'insuline [34].

Statines

Au cours des dernières années, une large littérature s'est développée au sujet des diabètes induits par les statines. Au cours de l'étude NAVIGATOR, il est observé une augmentation significative de survenue de diabète de 32 % chez les sujets recevant un traitement par statines (OR = 1,32, IC 95 % : 1,14-1,48) [19]. L'effet diabétogène des statines a été confirmé par la méta-analyse de Sattar et al. réalisée à partir de 13 études contrôlées regroupant 91 140 patients, dans laquelle il était objectivé une augmentation de 9 % du risque de survenue de diabète, sous statines, sur une durée moyenne de 4 ans (OR = 1,09, IC 95 % : 1,02-1,17) [35].

Il ressort de cette méta-analyse que pour 225 patients traités par statines pendant 4 ans, un cas de diabète sera observé. Le risque de survenue de diabète sous traitement par statines est associé à l'âge, à l'IMC et à l'importance de la réduction du LDL-cholestérol. Ce dernier point suggère un risque de diabète d'autant plus élevé que l'effet hypocholestérolémiant de la statine est important. À ce titre, il faut noter que dans cette méta-analyse, les études ayant utilisé des statines de faible intensité (lovastatine, pravastatine) étaient majoritaires avec une possible sous-estimation du risque de diabète induit par statines.

Une méta-analyse plus large, réalisée à partir de 29 études contrôlées, dont 12 avec des statines puissantes (atorvastatine, rosuvastatine), regroupant 163 039 patients, objective un risque de 12 % de survenue du diabète sur un suivi moyen de 4,8 années [36]. Dans cette méta-analyse, le risque de diabète était significativement plus élevé avec l'atorvastatine (+ 34 %, OR = 1,34, IC 95 % : 1,14-1,57) et avec la rosuvastatine (+ 17 %, OR = 1,17, IC 95 % : 1,02-1,35).

D'une façon générale, le risque de diabète apparaît significativement plus élevé avec les statines les plus puissantes. Dans l'étude TNT (*Treat to New Targets*), au cours de laquelle l'atorvastatine 10 mg a été comparée à l'atorvastatine 80 mg chez 1 595 sujets coronariens stables, il était noté une augmentation non significative de 10 % du risque de diabète sous atorvastatine 80 mg [37]. Dans l'étude IDEAL (*Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering*), au cours de laquelle l'atorvastatine 80 mg a été comparée à la pravastatine 20 mg, en post-infarctus du myocarde, il était observé une augmentation du risque de diabète de 19 % avec l'atorvastatine 80 mg, à la limite de la significativité statistique (p = 0,07) [37]. Dans l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), au cours de laquelle un traitement par atorvastatine 80 mg a été comparé à un placebo chez 3 807 patients suivis pendant 4,9 années, il était observé une augmentation significative de survenue de diabète au décours d'un AVC de 34 % (OR = 1,34, IC 95 % : 1,05-1,71) [37]. Le risque de diabète induit en fonction de l'intensité du traitement par statines a été étudié dans une méta-analyse réalisée à partir de 5 études contrôlées chez 32 752 patients [38]. Il apparaît que le traitement intensif par statines est associé à une augmentation de 12 % du risque de diabète comparé au traitement modéré par statines (OR = 1,12, IC 95 % : 1,04-1,22) [38].

Le risque de diabète sous statines apparaît très sensiblement favorisé par le profil des patients. En effet, dans la méta-analyse de Sattar et al., le risque de survenue de diabète est associé à l'âge, à l'IMC [35]. L'analyse combinée des études SPARCL, TNT et IDEAL fait ressortir quatre facteurs prédictifs de survenue de diabète sous statines : une glycémie basale supérieure à 1,00 g/L, un IMC supérieur à 30 kg/m^2, la présence d'une hypertension artérielle et une triglycéridémie supérieure à 1,50 g/L. Chez les sujets n'ayant aucun de ces quatre facteurs, le risque de survenue de diabète sous statines est inférieur à 2 % alors que chez ceux ayant les quatre facteurs le risque, il est supérieur à 25 % [37]. Ainsi, le risque de survenue de diabète sous statines est surtout réel chez les patients présentant un syndrome métabolique.

Cependant, le risque de survenue de diabète sous statines ne doit pas faire oublier le bénéfice cardiovasculaire entraîné par cette classe thérapeutique. Le bénéfice cardiovasculaire des statines, chez les patients diabétiques, est largement confirmé. Dans l'étude CARDS, réalisée spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2, le traitement par atorvastatine a permis une réduction très significative de 37 % des événements cardiovasculaires majeurs, sur un suivi moyen de 3,9 années [39]. Dans une large méta-analyse, ayant évalué l'effet du traitement par statines chez 18 686 patients diabétiques à partir de 14 études contrôlées, il apparaît que pour chaque réduction du LDL-cholestérol de 1 mmol/L (0,39 g/L), il est obtenu une réduction significative de 21 % des événements cardiovasculaires majeurs [40]. Dans le sous-groupe de 1 501 patients diabétiques de l'étude TNT, la réduction des événements cardiovasculaires majeurs était significativement plus importante sous atorvastatine 80 mg que sous atorvastatine 10 mg (HR = 0,75 [0,58-0,97], p = 0,026) [37]. Enfin, dans la méta-analyse ayant analysé le risque de diabète en fonction de l'intensité du traitement, il apparaît que le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs est significativement diminué de 16 % chez les patients ayant reçu un traitement intensif par statines comparés à ceux ayant reçu un traitement d'intensité modérée [38].

Les mécanismes responsables du diabète induit sous statines demeurent mal précisés. La diminution des isoprénoïdes, secondaire à l'inhibition de l'HMG CoA-réductase, est suspectée modifier significativement le métabolisme glucidique. Il a été montré, *in vitro*, que la réduction des isoprénoïdes sous atorvastatine réduisait l'expression du transporteur au glucose GLUT4 dans les adipocytes [41]. Par ailleurs, l'inhibition de l'HMG CoA-réductase s'accompagne d'une diminution du coenzyme Q10 susceptible de réduire la concentration d'ATP dans la cellule pancréatique et ainsi de diminuer la sécrétion d'insuline [41]. Il a été objectivé sous rosuvastatine et simvastatine une diminution plasmatique de l'adiponectine qui est une adipokine augmentant la sensibilité à l'insuline. Ce mécanisme pourrait donc être aussi en cause dans l'effet diabétogène des statines. L'effet musculaire des statines pourrait aussi être impliqué. En effet, il est observé sous statines une dysfonction mitochondriale de la cellule musculaire susceptible d'entraîner une insulinorésistance locale [41]. Par ailleurs, la fatigabilité musculaire, parfois observée sous statines, pourrait favoriser l'insulinorésistance musculaire.

Conclusion

Les thiazidiques, les bêtabloquants et les statines augmentent significativement le risque de diabète. Cependant, leurs bénéfices cardiovasculaires dépassent largement cet inconvénient. D'un point de vue pratique :

- le risque de survenue de diabète sous thiazidiques peut être réduit par l'utilisation de faibles doses et la correction de l'hypokaliémie ;
- chez les patients recevant un traitement par bêtabloquant ou statines, il apparaît conseillé de surveiller régulièrement leur glycémie et de mettre en place des mesures hygiénodiététiques préventives en cas de syndrome métabolique, afin de réduire le risque de survenue de diabète induit par ces classes thérapeutiques.

Cardiopathies et endocrinopathies

Laurence Amar

De nombreuses pathologies endocrines sont à l'origine d'une cardiopathie et les conséquences cardiovasculaires sont essentielles pour le pronostic de la pathologie sous-jacente. Les symptômes cardiologiques peuvent se situer au premier plan du tableau clinique et peuvent être le premier signe clinique de la maladie endocrine. Il est donc essentiel de connaître les endocrinopathies sous-jacentes afin d'évoquer le diagnostic au bon moment.

Dans ce texte, nous évoquons les endocrinopathies pouvant le plus fréquemment être à l'origine d'atteintes cardiaques. Il est à noter que la prise en charge associe le plus souvent le traitement de la cardiopathie ainsi que le traitement de la pathologie endocrine sous-jacente (tableau 13.1).

Tableau 13.1

Endocrinopathies le plus souvent à l'origine d'atteintes cardiaques.

Caractéristiques	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	Acromégalie	Syndrome de Turner	Syndrome de Cushing	Hyperparathyroïdie	Hyperaldostéronisme primaire	Paragangliome, phéochromocytome
Symptômes	Fatigue, frilosité, prise de poids, constipation, myxœdème	Fatigue, thermophobie, perte de poids, diarrhées, anxiété	Augmentation pointure, taille de bague	Aménorrhée primaire	Prise de poids, asthénie, dysménorrhée	Antécédent de colique néphrétique	Crampes, antécédent hypokaliémie, HTA résistante	Malaises céphalées sueurs, palpitations, pâleur, perte de poids
Signes cliniques	Myxœdème, goitre	Myxœdème et exophtalmie (si Basedow), goitre	Dysmorphie faciale	Petite taille, absence de développement mammaire, dysmorphie faciale	Répartition faciotronculaire des graisses, vergetures pourpres, bosse de bison, fragilité vasculaire		HTA	Palpitations, HTA
Dosages de dépistage	TSH élevée	TSH abaissée	Avis endocrinologue	Caryotype, avis généticien	Freinage minute, cortisolurie des 24 heures	Calcémie élevée	Rénine, aldostérone en conditions standardisées	Métanéphrines urinaires sur 24 heures Ou métanéphrines libres plasmatiques
Atteinte cardiaque	Bradycardie, HTA diastolique, insuffisance cardiaque	Tachycardie, fibrillation auriculaire	HTA, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction diastolique, insuffisance cardiaque	Coarctation aorte, valve aortique bicuspide, HTA	HTA, HVG, dysfonction diastolique, coronaropathie	Troubles du rythme	Hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, coronaropathie	Tako-tsubo, fibrillation atriale, HTA paroxystique

HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*.

Dysthyroïdie

La TSH est une hormone hypophysaire à l'origine de la synthèse d'hormone thyroïdienne et de la libération de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3).

Les hormones thyroïdiennes ont de nombreux effets sur le système cardiovasculaire qui peuvent impacter la fonction cardiaque.

Synthèse et effets des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes passe par différentes étapes :

- tout d'abord synthèse d'une prohormone : la thyroglobuline, et captation d'iodure par le transporteur NIS à partir de la circulation sanguine ;
- ensuite, organification de l'iodure permise par la thyroperoxydase ;
- puis utilisation de la thyroglobuline et de l'iode stockés par les cellules folliculaires dans la synthèse des hormones T4 et T3.

La thyroïde produit majoritairement de la thyroxine (T4). La T4 est convertie en triiodothyronine (T3), qui est l'hormone active, essentiellement dans le foie et le muscle squelettique.

Effets des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples par liaison de la T3 à son récepteur nucléaire. Elles entraînent une augmentation de la production de chaleur et d'énergie, et de la consommation en oxygène. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont présents sur le cœur, les vaisseaux, le système nerveux, l'os.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie primitive est un déficit en hormones thyroïdiennes. Elle se caractérise par une augmentation de la TSH et une diminution de la concentration de T4 libre (T4l) le plus souvent, c'est-à-dire lorsqu'elle est liée à une atteinte primitive de la glande thyroïde (par opposition à l'hypothyroïdie d'origine hypophysaire qui est beaucoup plus rare).

Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie sont très variables. Les plus classiques sont l'asthénie, la prise de poids, l'intolérance au froid, la constipation acquise, la peau sèche, les dysménorrhées et les myalgies, un myxœdème cutanéomuqueux. L'examen clinique inclut la recherche d'un goitre.

Atteinte cardiaque

Elle peut se manifester de plusieurs façons :

- atteinte infiltrative avec épanchement péricardique ;
- coronaropathie : l'hypothyroïdie induit une hypercholestérolémie qui peut majorer le développement d'athérome ; les signes d'insuffisance coronaire peuvent être révélés par l'introduction du traitement substitutif ;
- atteinte du myocarde : diminution de la force contractile, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire.

Le diagnostic repose sur une élévation de la TSH et une diminution de la T4l [42]. Chez la majorité des patients atteints de thyroïdite auto-immune chronique (thyroïdite auto-immune ou thyroïdite atrophique), les anticorps antiperoxydase de la thyroïde (TPO) sont élevés. S'ils sont négatifs, des anticorps antithyroglobuline peuvent être recherchés.

Une variété d'anomalies biologiques peut être présente, notamment une hypercholestérolémie, une anémie macrocytaire, une élévation de la créatine-kinase et une hyponatrémie.

Le traitement repose sur une substitution en thyroxine avec comme objectif thérapeutique une normalisation de la TSH. Chez les patients coronariens ou susceptibles de l'être, la lévothyroxine doit être introduite progressivement sur plusieurs semaines, en raison du risque de démasquer une coronaropathie. La demi-vie de la T4 est de 5 jours environ. La concentration de T4 n'est à l'équilibre que 5 à 6 semaines après chaque modification de la production ou de l'apport de T4. Les dosages ne doivent donc pas être contrôlés avant 4 à 8 semaines.

Hyperthyroïdie

Les manifestations cardiaques de l'hyperthyroïdie peuvent être révélatrices de la pathologie. Elles peuvent être de mauvais pronostic, notamment chez les patients avec une cardiopathie sous-jacente connue. Les manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie peuvent varier en fonction des patients.

Les symptômes usuels sont les palpitations, la thermophobie, les sueurs, une perte de poids, l'anxiété, des troubles fonctionnels intestinaux, une dysménorrhée.

Les signes cliniques sont les tremblements, la faiblesse musculaire, la tachycardie. L'exophtalmie est pathognomonique de la maladie de Basedow.

Les manifestations cardiaques sont :

- des troubles du rythme supraventriculaire : tachycardie sinusale, fibrillation atriale ;
- une insuffisance cardiaque : classiquement accompagnée d'un débit cardiaque élevé ou normal et prédominant sur le ventricule droit ;
- une aggravation ou la révélation d'une insuffisance coronaire.

Ces atteintes cardiaques se manifestent par des palpitations, une intolérance à l'exercice, une dyspnée d'effort.

Une variété d'anomalies biologiques peut être présente, notamment une leucopénie, une cytolyse, une discrète hyperglycémie, une hypercalcémie modérée.

Le dépistage repose sur un dosage de la TSH qui est diminuée. Le dosage de T4l et de T3l doit être réalisé devant une TSH abaissée. Dans la majorité des cas, le laboratoire peut rajouter les dosages de T3l et de T4l *a posteriori* (pendant une semaine environ) sans avoir besoin de refaire un prélèvement sanguin.

Les causes les plus fréquentes de thyrotoxicose sont la maladie de Basedow (d'origine auto-immune) [43], le goitre multinodulaire toxique, l'adénome toxique. L'échographie de la thyroïde, la scintigraphie et les récepteurs d'anticorps antirécepteur de la TSH permettent de différencier ces différentes causes.

Le traitement repose sur :

- un traitement symptomatique : sédatifs, bêtabloquants,
- des antithyroïdiens de synthèse de la famille des thionamides : le méthimazole, le propilthiouracile ou le carbimazole. Ces molécules inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes en inhibant l'organification de l'iode et la biosynthèse de thyroglobuline.

Dysthyroïdie induite par l'amiodarone

Iode

Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments comme l'amiodarone peuvent induire une dysthyroïdie. L'amiodarone induit :

- une inhibition de la conversion périphérique de T4 en T3 ;
- l'inhibition de la liaison de la T3 à son récepteur nucléaire.

Les dysthyroïdies à l'amiodarone sont usuelles en cardiologie. Une méta-analyse de quatre essais randomisés portant sur 1 465 patients euthyroïdiens a montré que le risque de dysfonctionnement thyroïdien varie de 2 à 30 %, selon le statut thyroïdien sous-jacent de l'individu [44]. Parmi ces dysthyroïdies, il peut y avoir des hypothyroïdies ou des hyperthyroïdies. Des recommandations européennes récentes synthétisent la prise en charge des dysthyroïdies à l'amiodarone [45].

L'hypothyroïdie induite par l'amiodarone résulte de l'inhibition de la fonction thyroïdienne par l'iode. Cette inhibition se produit plus fréquemment lorsqu'il existe une pathologie thyroïde auto-immune sous-jacente. Les manifestations cliniques sont similaires quelle que soit la cause de l'hypothyroïdie. L'apparition d'une hypothyroïdie n'implique pas d'arrêter l'amiodarone. La fonction thyroïdienne peut être facilement normalisée par de la lévothyroxine. L'objectif du traitement est de ramener la concentration sérique de TSH à la normale, en gardant à l'esprit qu'une dose plus importante que la dose habituelle peut être nécessaire [46]. La fonction thyroïdienne doit être évaluée plusieurs semaines après le début du traitement par l'amiodarone et ensuite tous les 3-4 mois.

Hyperthyroïdie

Il faut être vigilant car les symptômes d'hyperthyroïdie peuvent être masqués par l'effet bradycardisant de l'amiodarone. La récidive des troubles du rythme peut également être un signe qui doit alerter sur l'apparition d'une hyperthyroïdie.

Il existe deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone avec des traitements différents (fig. 13.3) :

- dans l'hyperthyroïdie de type I, il y a une augmentation de la synthèse de T4l et de T3l. On retrouve cette atteinte en particulier chez les patients qui ont une pathologie thyroïde sous-jacente. La scintigraphie montre des zones actives malgré la saturation en iode ;
- l'hyperthyroïdie de type II survient classiquement chez les patients avec une thyroïde saine et est liée à une toxicité directe de l'amiodarone. L'iode entraîne une lyse des cellules thyroïdiennes et donc une augmentation du relargage de T3 et de T4.

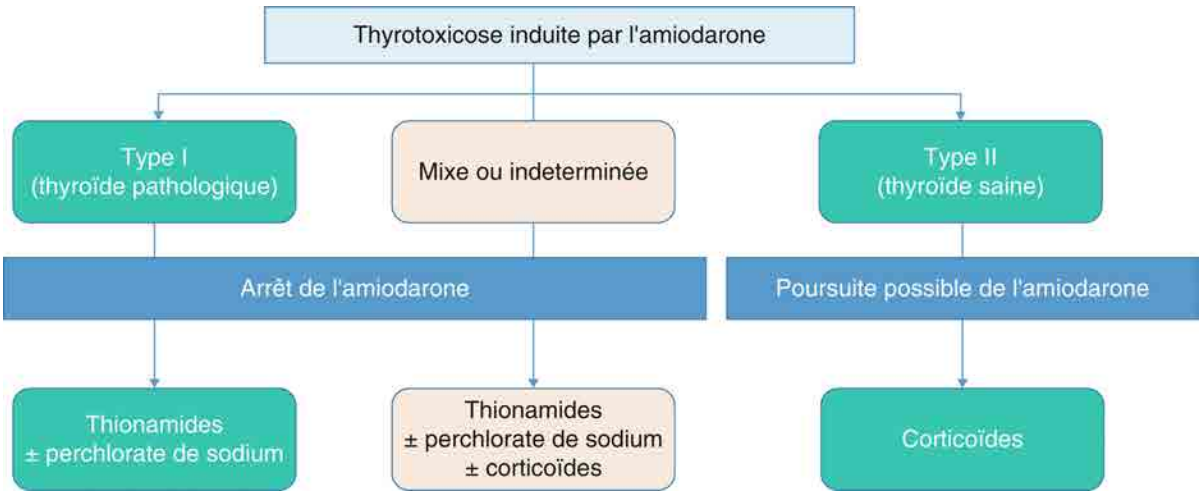


FIG. 13.3 Conduite à tenir en cas de thyrotoxicose induite par l'amiodarone.

L'hyperthyroïdie de type I est la plus fréquente, notamment chez les femmes.

Lors d'une exposition à l'amiodarone, la dysthyroïdie peut survenir au bout de quelques semaines ou au bout de plusieurs mois. L'hyperthyroïdie peut être suivie d'une hypothyroïdie.

La distinction entre le type I et le type II est très importante car le traitement diffère. L'hyperthyroïdie de type I survient plus précocement (avec une médiane de 3,5 mois après l'introduction d'amiodarone) [47]. L'existence d'un goitre oriente également vers une hyperthyroïdie de type I. La scintigraphie permet aussi de faire la différence. En effet, elle montre des zones actives malgré la saturation en iode.

La première question qui se pose est celle de l'arrêt de l'amiodarone, certains paramètres doivent être pris en compte :

- l'amiodarone peut être nécessaire pour contrôler une arythmie sévère ;
- comme la demi-vie d'élimination est de 100 jours, il n'y a pas de bénéfice immédiat à l'arrêt de l'amiodarone ;
- l'amiodarone bloque la conversion de T4 en T3, bloque les récepteurs bêta-adrénergiques. Ainsi, l'arrêt de l'amiodarone peut exacerber les signes d'hyperthyroïdie.

Si l'amiodarone n'est pas prescrite pour des arythmies ventriculaires sévères, il est proposé d'arrêter le traitement. Pour l'hyperthyroïdie de type I, l'amiodarone ne doit pas être arrêtée avant le contrôle des symptômes (en quelques jours) en raison d'un risque de majoration des signes d'hyperthyroïdie.

Traitement

Le traitement de l'hyperthyroïdie de type I repose sur l'administration de thionamides. La réponse peut être lente et des doses importantes doivent être administrées. La posologie usuelle est de 30 à 40 mg de méthimazole. Le traitement peut durer 6 à 18 mois. Un traitement par iode radioactif et un traitement chirurgical peuvent être envisagés dans les formes réfractaires.

Le traitement de l'hyperthyroïdie de type II repose sur une corticothérapie à une posologie de 40 à 60 mg/j [48]. Le traitement peut être arrêté après retour à l'euthyroïdie.

La thyroïdectomie doit être proposée chez les patientes avec une détérioration de leur fonction cardiaque ou en cas d'absence de réponse au traitement médicamenteux.

À noter

- L'amiodarone par son mécanisme d'action entraîne une T4 libre élevée par inhibition de la désiodation de la T4 mais avec une T3l et une TSH normales.
- Un comprimé d'amiodarone correspond à un apport d'iodure de 75 mg/j. Chez un patient sous amiodarone, l'iodurie est multipliée par 40 par rapport à un sujet normal.

Autres pathologies endocrines

Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie primitive est une autonomisation des parathyroïdes à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de la parathormone (PTH). Le diagnostic doit être évoqué devant une hypercalcémie.

Les concentrations élevées de parathormone peuvent être à l'origine de coronaropathie et pourraient avoir une action vasculaire à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle. Lorsqu'il existe une hypercalcémie sévère, il peut y avoir des calcifications au niveau du myocarde, des valves mitrales et aortiques. L'hypercalcémie importante peut également induire un raccourcissement du QT à l'ECG, une bradycardie, des troubles du rythme.

L'hyperparathyroïdie primitive est généralement due à un adénome ou à une hyperplasie de la parathyroïde avec une augmentation des concentrations de calcium. L'hyperparathyroïdie secondaire est habituellement secondaire à une insuffisance rénale ou à une carence en vitamine D. La principale cause d'hypoparathyroïdie est une résection chirurgicale.

Hypoparathyroïdie

Les manifestations cardiovasculaires de l'hypoparathyroïdie sont généralement secondaires à l'hypocalcémie induisant un allongement du QT, des troubles du rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque.

Acromégalie

L'acromégalie est une maladie résultant d'une augmentation persistante de la sécrétion d'hormone de croissance. Elle entraîne un syndrome dysmorphique (élargissement des pieds et des mains avec modification de la pointure et de la taille de bague, lèvres épaissies, prognathisme, cyphose dorsale, etc.). Celui-ci peut être associé à une atteinte cardiovasculaire. Une hypertension artérielle peut survenir dans 20 à 50 % des cas [49], et une insuffisance cardiaque dans 3 à 10 % des cas [50].

L'hypertrophie du ventricule gauche est quasiment permanente et peut être associée à une dysfonction diastolique. Le diagnostic nécessite une prise en charge spécialisée. En effet, l'hormone de croissance varie sur le nycthémère ; il est donc usuel de faire une hyperglycémie provoquée orale sur l'hormone de croissance.

Le traitement de l'acromégalie peut permettre une amélioration de la fonction cardiaque diastolique mais la dysfonction valvulaire persiste même après traitement. De plus, l'acromégalie induit une augmentation du risque cardiovasculaire avec une hausse de la mortalité qui persiste après traitement [51].

Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique chez la femme causée par la perte d'une partie de l'intégralité de l'un des deux chromosomes X. Le syndrome est caractérisé par une petite taille, une insuffisance ovarienne primitive. Trente pour cent des patientes ont des cardiopathies avec des valves aortiques bicuspides, des coarctations de l'aorte et des dissections de l'aorte, des anomalies des valves mitrales. Il peut également y avoir des allongements du QT. Une hypertension artérielle est diagnostiquée dans 25 % des cas [52].

Pathologies surrénaliennes

La glande surrénale est composée d'un cortex et de la médulla. Le cortex produit du cortisol et de l'aldostérone et la médulla des catécholamines. Ces hormones ont un effet sur le cœur et les vaisseaux.

Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire est à l'origine d'une rétention sodée et induit une hypertension artérielle dans plus de 95 % des cas. De plus, l'aldostérone en excès induit une fibrose myocardique et une hypertrophie ventriculaire gauche. L'hyperaldostéronisme primaire induit une augmentation des événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche) après appariement sur le niveau de pression artérielle [53]. Les critères diagnostiques et la prise en charge ont été précisés par des recommandations françaises et internationales [54, 55]. Le diagnostic est biologique et l'absence d'anomalie lors du scanner surrénal n'élimine ni l'hyperaldostéronisme primaire ni une forme chirurgicalement curable. La prise en charge des hyperaldostéronismes est détaillée dans le chapitre 4.

Paragangliomes et phéochromocytome

Les paragangliomes sont des tumeurs se développant aux dépens des ganglions sympathiques et parasympathiques. Le diagnostic est évoqué en cas d'hypertension artérielle permanente ou labile, voire paroxystique avec céphalées, sueurs, palpitations (troubles du rythme), malaises, voire hypotension ou diabète [56].

Le diagnostic repose sur le dosage de méta et normétanéphrines urinaires des 24 heures, ou plasmatiques libres. La prise en charge des phéochromocytomes est détaillée dans le chapitre 5. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient ayant fait un syndrome de tako-tsubo [57].

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est une hypersécrétion de cortisol par les glandes surrénales (ou une glande surrénale). Le diagnostic doit être évoqué chez les patients avec une érythrose faciale, une bosse de bison, un comblement des creux sus-claviculaires, une répartition faciotronculaire des graisses, une amyotrophie des bras et des membres inférieurs, une fragilité cutanée, des vergetures pourpres et des dysménorrhées. Sur le plan biologique, le diagnostic repose sur l'élévation du cortisol minuit, l'élévation de la cortisolurie des 24 heures et l'absence de freination minute après 1 mg de dexaméthasone. L'hypercortisolisme peut être de cause hypophysaire ou surrénalienne. L'hypertension artérielle est présente dans 80 % des cas. L'atteinte cardiaque se manifeste par une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique et systolique. La majorité des anomalies sont réversibles après la prise en charge thérapeutique.

Cœur et ischémie cérébrale

Marion Chauvet-Droit, Laurie Soulat-Dufour, Stéphane Ederhy, Yann Ancedy, Saroumadi Adavane-Scheuble, Ariel Cohen

Accidents ischémiques cérébraux cardioemboliques

Quinze à 30 % des accidents ischémiques cérébraux sont d'origine cardioembolique. La détection d'une source cardiaque d'embolie au décours d'un accident ischémique cérébral (AIC) est essentielle car celle-ci peut conduire à une prise en charge thérapeutique spécifique (chirurgie cardiaque, traitement anticoagulant, etc.). Le diagnostic d'une source cardiaque d'embolie reste difficile : d'une part, plusieurs sources potentielles (cardiaques ou extracardiaques) peuvent coexister et, d'autre part, le lien de causalité entre une source cardiaque d'embolie et l'AIC est difficile à établir.

Devant un accident ischémique cérébral, plusieurs éléments cliniques et radiologiques peuvent orienter vers une origine cardioembolique [58] :

- survenue brutale de troubles neurologiques, en particulier chez des patients en fibrillation atriale, sans accident ischémique transitoire préalable, avec un accident ischémique cérébral sévère ;
- AIC sévère chez le sujet âgé (NIHSS ≥ 10) ;
- infarctus cérébraux dans différents territoires artériels et/ou d'âges différents ;
- autres territoires emboliques (infarctus splénique, rénal, etc.) ;
- distribution territoriale des infarctus cérébraux, intéressant le cortex ;
- signe de l'artère sylvienne hyperdense ;
- recanalisation rapide d'une artère cérébrale majeure, occluse.

Néanmoins, c'est essentiellement la mise en évidence d'une source cardiaque d'embolie et l'absence d'autre cause retrouvée (notamment l'absence de sténose des gros troncs artériels intracérébraux) qui font retenir le diagnostic d'infarctus cérébral cardioembolique.

Accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques et *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS)

La classification TOAST répartit les AIC selon leur cause [59] :

- thrombose ou embolie associée avec de l'athérosclérose d'un gros vaisseau ;
- embolie d'origine cardiaque : accident ischémique cérébral cardioembolique ;
- occlusion des petits vaisseaux (infarctus lacunaire) ;
- autres causes (causes rares) ;
- cause indéterminée (AIC cryptogénique) : cause non identifiée, plusieurs causes retrouvées (≥ 2) ou investigation incomplète.

Cette dernière catégorie représente environ 25 % des AIC ischémiques et jusqu'à 40 % chez les patients jeunes (< 50 ans) [60]. Cette entité est complexe car très hétérogène et donc difficile à prendre en charge. Depuis quelques années, le concept d'ESUS a émergé, avec des critères diagnostiques plus précis : infarctus cérébral non lacunaire sur l'examen d'imagerie, absence de sténose supérieure ou égale à 50 % des artères vascularisant le territoire de l'infarctus, absence de source cardioembolique majeure et absence d'autre cause (artérite, dissection, migraine, etc.) et un bilan diagnostique initial nécessaire comprenant : IRM ou scanner cérébral, ECG 12 dérivations, échocardiographie transthoracique, monitoring cardiaque de plus de 24 heures, imagerie des artères intra et extra-crâniennes vascularisant le territoire de l'infarctus [61].

Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement anticoagulant en prévention secondaire, dans l'hypothèse que la majorité de ces infarctus seraient de cause cardioembolique. À noter que les deux essais évaluant le rivaroxaban et le dabigatran sont négatifs [62].

Sources cardiaques d'embolie

Les sources cardiaques d'embolies sont des anomalies et/ou des pathologies cardiaques diverses et qui peuvent coexister. Elles sont classées en sources majeures ou mineures selon leur potentiel embolique (tableau 13.2). D'un point de vue physiopathologique, on distingue : les précurseurs potentiels de thrombose intracardiaque (cardiomyopathies, fibrillation atriale, anomalies de l'auricule gauche), les masses cardiaques (tumeurs, végétations, thrombi, plaques athéromateuses aortiques) et les causes d'embolies paradoxales (foramen ovale perméable, communication interatriale). Pour le diagnostic d'une source cardiaque d'embolie, une échocardiographie transthoracique et une échocardiographie transœsophagienne doivent être réalisées [58, 63]. L'échocardiographie transœsophagienne est supérieure à l'échocardiographie transthoracique pour l'analyse de l'auricule gauche, des prothèses valvulaires, la détection de masses/végétations valvulaires, l'analyse du septum interatrial et de la crosse aortique.

Tableau 13.2

Classifications des sources cardiaques d'embolies selon les recommandations européennes et américaines.

Sources cardiaques d'embolie	Recommandations européennes [58]	Recommandations américaines [63]
Majeures	Fibrillation atriale Infarctus du myocarde récent Antécédent d'infarctus du myocarde avec anévrisme du ventricule gauche Cardiomyopathies Masses cardiaques – Thrombus – Tumeurs intracardiaques – Fibroélastome – Végétations marastiques Maladie valvulaire rhumatismale (rétrécissement mitral) Plaques athéromateuses de l'arc aortique Endocardites Prothèses valvulaires mécaniques	Thrombose intracardiaque – Arythmies atriales • Fibrillation atriale valvulaire • Fibrillation atriale non valvulaire • Flutter atrial – Cardiopathie ischémique • Infarctus du myocarde récent • Infarctus du myocarde chronique, surtout en cas d'anévrisme du ventricule gauche – Cardiomyopathies – Prothèses valvulaires mécaniques Végétations intracardiaques – Endocardite sur valve native – Endocardite sur valve prothétique – Endocardite non valvulaire Tumeurs intracardiaques – Myxomes – Fibroélastome papillaire – Autres tumeurs Athérome aortique – Thromboembolie – Embolie de cristaux de cholestérol
Mineures	Prolapsus valvulaire mitral Calcification annulaire mitrale Rétrécissement aortique calcifié Anévrisme du septum atrial Foramen ovale perméable Excroissances de Lambl	Précurseurs potentiels de thrombose intracardiaque – Contraste échocardiographique spontané – Anévrisme ventriculaire gauche – Prolapsus valvulaire mitral Calcifications intracardiaques – Calcification annulaire mitrale – Rétrécissement aortique calcifié Anomalies valvulaires – *Strands* fibrineux – Excroissances de Lambl Anomalies et défects du septum – Anévrisme du septum atrial – Foramen ovale perméable – Défect du septum atrial

Thromboses intracardiaques d'origine atriale

Les thromboses de l'oreillette et de l'auricule gauches se forment secondairement à une stase sanguine, essentiellement en cas de rétrécissement mitral, d'arythmies atriales (fibrillation atriale, flutter atrial ou tachycardie atriale), ou de dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Le lien entre la FA et les embolies cérébrales est important et complexe. La prévalence de la FA est élevée (0,4-1 % dans la population générale, 9 % chez les patients âgés de plus de 80 ans) avec un risque embolique de 1 (bas risque) à 15 % évènement/an (patients à haut risque).

En cas de FA connue, l'origine cardioembolique de l'AIC est difficile à préciser en raison de la coexistence fréquente d'autres causes (athérome, hypertension artérielle). De plus, le lien de causalité entre la FA et les embolies cérébrales reste peu clair : classiquement, le risque embolique est attribué à la migration de thrombus depuis l'auricule gauche, mais elle pourrait finalement être plutôt un marqueur de risque cardiovasculaire. En effet, l'association temporelle notamment, entre l'épisode de fibrillation atriale et l'évènement embolique est remise en question, notamment par une sous-analyse de l'essai ASSERT : sur les 2 580 patients inclus (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur), un évènement embolique avait eu lieu pour 51 % et une arythmie atriale n'avait été enregistrée dans les 30 jours précédant l'évènement que pour seulement 8 % d'entre eux [64].

La FA pourrait donc, si elle n'est pas la cause directe de l'infarctus cérébral, être un marqueur de risque d'autres mécanismes emboliques. Ainsi, si l'origine atriale de l'embolie au cours de la FA semble établie, d'autres anomalies atriales, fonctionnelles et/ou structurelles pourraient être à l'origine de l'embolie : une dysfonction endothéliale, la fibrose atriale, la dilatation cavitaire et des anomalies fonctionnelles atriales gauches ont été associées avec un risque embolique élevé chez des patients en FA.

Actuellement, les risques emboliques (surtout par le score CHA_2DS_2-VASc) et hémorragiques doivent donc être évalués pour chaque patient, afin de décider ou non de l'introduction d'un traitement anticoagulant [65]. En plus de cette évaluation clinique, il apparaît que l'analyse structurelle et fonctionnelle des oreillettes et des auricules permettrait de mieux évaluer ce risque thromboembolique. En effet, le remodelage de l'oreillette gauche est un substrat important pour le développement de FA et la survenue d'AIC. Ce remodelage s'accompagne d'altération des myocytes, de dépôt de collagène et de fibrose favorisant les réentrées et donc le développement de fibrillation atriale. La présence de fibrose atriale gauche, qui peut être évaluée par IRM, et les dépôts de tissus adipeux qui peuvent être visualisés en scanner, sont des facteurs prédisposant à la survenue de FA. Plusieurs paramètres sont associés à une augmentation du risque embolique chez les patients en FA : des paramètres morphologiques (volume atrial gauche, dimensions atriales gauches, présence de thrombus atrial, présence de *sludge*, fibrose atriale en IRM, morphologie atriale gauche non *chicken wing* évaluée par échocardiographie transœsophagienne, IRM ou scanner) ainsi que par des paramètres fonctionnels (altération de la fonction réservoir atriale en *strain* longitudinal échographique ou IRM, diminution des vélocités du flux atrial inférieures à 20 cm/s en échocardiographie transœsophagienne) (tableau 13.3) [66].

Tableau 13.3

Paramètres d'imagerie de l'oreillette et de l'auricule gauche, prédictifs d'accident ischémique cérébral [66].

Échographie cardiaque conventionnelle	Dilatation atriale gauche Contraste spontané Thrombus atrial gauche Pic de vélocités atriales gauches < 20 cm/s Morphologie atriale non *chicken wing*
Échographie cardiaque *speckle tracking* (*strain*)	*Strain* longitudinal atrial gauche (fonction réservoir)
IRM cardiaque	Volume atrial gauche *Strain* longitudinal atrial gauche (fonction réservoir) Fibrose atriale gauche Flux atrial gauche Morphologie atriale non *chicken wing*
TDM cardiaque	Morphologie atriale non *chicken wing*

Concernant les AIC cryptogéniques avec une suspicion d'origine cardioembolique, la détection de FA est essentielle pour décider l'introduction d'un traitement anticoagulant et prévenir les récidives. Dans l'essai ASSERT, les arythmies atriales infracliniques détectées par pacemaker ou défibrillateur étaient significativement associées à un risque embolique, alors qu'aucune fibrillation atriale clinique n'était mise en évidence, montrant la supériorité d'un monitoring continu sur l'électrocardiogramme [67]. Cette détection nécessite un allongement de la durée de ce monitoring cardiaque : dans une méta-analyse incluant 31 articles détectant la fibrillation atriale au décours d'un infarctus cérébral, l'augmentation de la durée de monitorage était associée à un accroissement du taux de FA détectée. Ainsi, un monitorage inférieur à

72 heures permettait la mise en évidence de FA pour 5 % des patients, *versus* 15 % en cas de monitorage supérieur à 7 jours [68]. La charge en FA justifiant l'introduction d'un traitement anticoagulant reste à déterminer.

Thromboses intracardiaques d'origine ventriculaire

Comme pour les thromboses atriales, les thromboses ventriculaires se développent en cas de stase sanguine, en regard d'une zone hypo ou akinétique ou en cas de dysfonction ventriculaire majeure, quelle que soit la cause, ischémique ou autre.

Les thromboses intraventriculaires secondaires à un infarctus du myocarde (IDM) sont relativement rares depuis le développement des procédures de revascularisation précoces. La prévalence estimée est de 4 à 20 % dans les infarctus du myocarde aigus, essentiellement en cas d'infarctus du myocarde apical et antérieur, en cas d'infarctus de grande taille, et jusqu'à 50 % en cas d'anévrisme ventriculaire.

En cas d'échocardiographie transthoracique non contributive, il est recommandé d'utiliser un produit de contraste en échographie ou de compléter par une IRM ou un scanner cardiaque. L'échographie (par l'aspect en 2D et par le pic de *strain rate*) peut différencier un thrombus frais, plus mobile, plus à risque embolique, d'un thrombus organisé, ancien, moins mobile.

Les facteurs majorant le risque embolique sont :

- l'insuffisance cardiaque congestive ;
- la dilatation et la dysfonction systolique ventriculaire gauche ;
- l'antécédent embolique ;
- un âge avancé
- la présence d'un thrombus protrusif ou mobile.

Les recommandations actuelles préconisent un traitement par antivitamines K pour 3 mois en cas d'AIC en phase aiguë d'IDM avec thrombus documenté ou sans thrombus documenté mais en présence d'une akinésie/dyskinésie antérieure ou apicale, et en cas de thrombus documenté quelle que soit la cardiopathie sous-jacente [69].

Pathologies de la cloison interatriale

Le foramen ovale perméable (FOP) est une pathologie fréquente de la cloison interatriale. Sa prévalence est évaluée à 30 % dans la population générale. Un foramen ovale perméable se diagnostique en échographie cardiaque, transthoracique ou transœsophagienne, en doppler couleur (flux entre l'oreille droite et l'oreillette gauche) ou par une épreuve de contraste (shunt droite – gauche après injection de microbulles, dans les premiers cycles cardiaques suivant l'opacification atriale droite). Cette épreuve de contraste doit être sensibilisée par réalisation d'une manœuvre de Valsalva majorant la pression intra-atriale droite. Un anévrisme du septum interatrial est défini par une excursion du septum interatrial supérieure à 10 mm par rapport à la ligne médiane ou excursion combinée droite/gauche supérieure à 15 mm.

L'imputabilité du FOP en cas d'AIC cryptogénique (par embolie paradoxale) doit être suspectée avec précaution et discutée avec le neurologue. Les arguments en faveur sont : une relation temporelle avec une thrombose veineuse, un sujet jeune de moins de 55 ans typiquement, sans autre cause potentielle d'embolie, la présence d'un anévrisme du septum interatrial associé, la présence d'un important shunt spontané ou provoqué [58].

Jusqu'à récemment, il était connu qu'il existait une association entre FOP et infarctus cryogéniques, notamment chez les sujets jeunes, mais les études prospectives sur la population générale comparant le risque d'AIC selon la présence de FOP ou non étaient négatives [70, 71], et les premiers essais comparant la fermeture cutanée au traitement médical standard étaient également négatifs [71].

Récemment, trois grands essais : REDUCE [72], CLOSE [73] et RESPECT [74] ont montré la supériorité de la fermeture percutanée du foramen ovale perméable en prévention secondaire. Ces essais, contrairement aux précédents, avaient inclus uniquement des foramens ovales perméables avec shunt moyen ou large, et/ou associés à un anévrisme du septum interatrial. La fermeture d'un foramen ovale perméable doit être discutée au cas par cas entre neurologues et cardiologues.

Athérome aortique

Sa prévalence est variable selon la population étudiée. Elle augmente avec l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'athérome aortique complexe est défini par une épaisseur de plaque supérieure ou égale à 4 mm et/ou comportant un élément mobile ou une ulcération de plaque. Les calcifications jouent un rôle essentiel dans l'évaluation du risque embolique : en l'absence de calcification, la plaque plus chargée de lipides est plus à risque de développer ulcérations, thromboses et ruptures.

Plusieurs classifications existent pour les plaques athéromateuses de l'aorte.

L'athérome aortique complexe est considéré comme une source cardiaque majeure d'embolie. D'après les recommandations [58, 63], en cas d'infarctus cérébral, l'utilisation de l'échocardiographie transthoracique par voie suprasternale peut aider au diagnostic d'athérome de la crosse mais l'échocardiographie transœsophagienne doit être réalisée si l'échocardiographie transthoracique ne permet pas d'exclure un athérome de la crosse aortique ou d'en préciser les caractéristiques.

En plus de l'imagerie bidimensionnelle, il est possible d'analyser les plaques en 3D mais également par scanner et/ou IRM aortique [75].

Concernant la prise en charge, les statines et l'aspirine sont systématiques. En cas de thrombose compliquant la plaque, un traitement anticoagulant peut être discuté mais ne figure pas dans les recommandations. Certains patients ont bénéficié d'une chirurgie. La prise en charge reste discutée et doit être individualisée au cas par cas.

Embolies d'origine valvulaire

- Ce sont tout d'abord les endocardites infectieuses, pour lesquelles les évènements emboliques sont parmi les complications les plus sévères. Ils sont associés à une augmentation de la morbimortalité. Leur prévalence est estimée entre 10 et 50 % des EI. Les facteurs de risque d'embolie sont : une taille > 10 mm, le caractère mobile de la végétation, la localisation mitrale, une faible échogénicité, la phase initiale de l'endocardite (classiquement les deux premières semaines suivant le diagnostic) et l'absence d'évolution favorable de la végétation sous traitement. L'évaluation du risque embolique est essentielle pour décider ou non d'une prise en charge chirurgicale [76].
- Les thromboses de prothèse valvulaire sont également des sources majeures d'embolie d'origine valvulaire. Les situations à risque sont : le postopératoire précoce, un défaut d'anticoagulation, la grossesse. Le diagnostic est suspecté en échocardiographie transthoracique devant un jet couleur anormal ou une élévation du gradient transprothétique (en cas de thrombose obstructive). Le diagnostic est établi en échocardiographie transœsophagienne devant une restriction de mouvement des ailettes, une fuite centrale anormale, une disparition des fuites intraprothétiques physiologiques ou la visualisation directe de thrombus ou pannus. La taille du thrombus est le principal facteur de risque embolique.
- Certaines anomalies cardiaques sont considérées comme des sources mineures d'embolie : le prolapsus valvulaire mitral, les calcifications annulaires mitrales, le rétrécissement aortique calcifié, les microfilaments (ou *strands* ou excroissances de Lambl). Pour ces anomalies, des associations avec les accidents ischémiques cérébraux sont rapportées mais les liens de causalité restent difficiles à établir.

Tumeurs intracardiaques

Elles sont relativement rares. Elles peuvent être découvertes de façon fortuite ou au décours d'un évènement embolique. Les myxomes et les fibroélastomes sont les tumeurs les plus fréquemment rencontrées.

- Le myxome est une tumeur bénigne primitive fréquente (30 à 50 % des tumeurs primitives cardiaques), souvent unique, localisée dans l'oreillette gauche dans 90 % des cas, naissant de la fosse ovale au sein du septum interatrial. Il est classiquement décrit comme pédiculé, à base d'implantation large, polylobé ou lisse, de 5 à 6 cm de longueur en moyenne. Les facteurs de risque d'embolie sont sa localisation et une surface irrégulière.
- Le fibroélastome est une tumeur développée aux dépens de l'endocarde valvulaire, classiquement décrit de petite taille (< 1 cm en moyenne), très mobile, attachée à l'endocarde

par un court pédicule, d'aspect arrondi, régulier, pédiculé, mobile, plus souvent sur le versant aortique de la valve aortique ou le versant atrial de la valve mitrale. Ses facteurs de risque d'embolie sont mal connus.

Pour ces deux tumeurs, l'exérèse en prévention primaire ou secondaire (après un premier épisode embolique) doit se discuter au cas par cas, en fonction de la taille de la tumeur et du contexte clinique.

Cœur et maladies systémiques auto-immunes

Christophe Meune

Le rôle principal de notre système immunitaire est de nous protéger contre des agents pathogènes (virus, bactéries, etc.), des cellules anormales, etc. Il existe également une « auto-immunité physiologique » caractérisée par sa faible affinité.

Dans certaines circonstances, les systèmes de régulation de cette auto-immunité sont défaillants et il apparaît une auto-immunité de forte affinité, pathologique : les maladies auto-immunes. Le développement de ces maladies auto-immunes dépend à la fois de facteurs génétiques et environnementaux.

Schématiquement, il faut distinguer les maladies auto-immunes spécifiques d'organes (diabète de type 1, thyroïdites auto-immunes, certaines hépatites auto-immunes, etc.) et les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes (encadré 13.1), même si les deux coexistent chez de nombreux patients.

Encadré 13.1

Classification des maladies auto-immunes (liste non exhaustive)

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

- Diabète de type 1
- Thyroïdite auto-immune
- Hépatites auto-immunes
- Anémie, thrombopénies auto-immunes
- Maladies bulleuses auto-immunes
- Uvéites auto-immunes, etc.

Maladies auto-immunes systémiques

- Lupus érythémateux systémique
- Connectivites mixtes
- Sclérodermie systémique
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Polyarthrite rhumatoïde
- Polymyosites
- Certaines vascularites
- Polychondrite atrophiante, etc.

Les maladies systémiques auto-immunes constituent un des sous-ensembles des maladies inflammatoires systémiques (fig. 13.4).

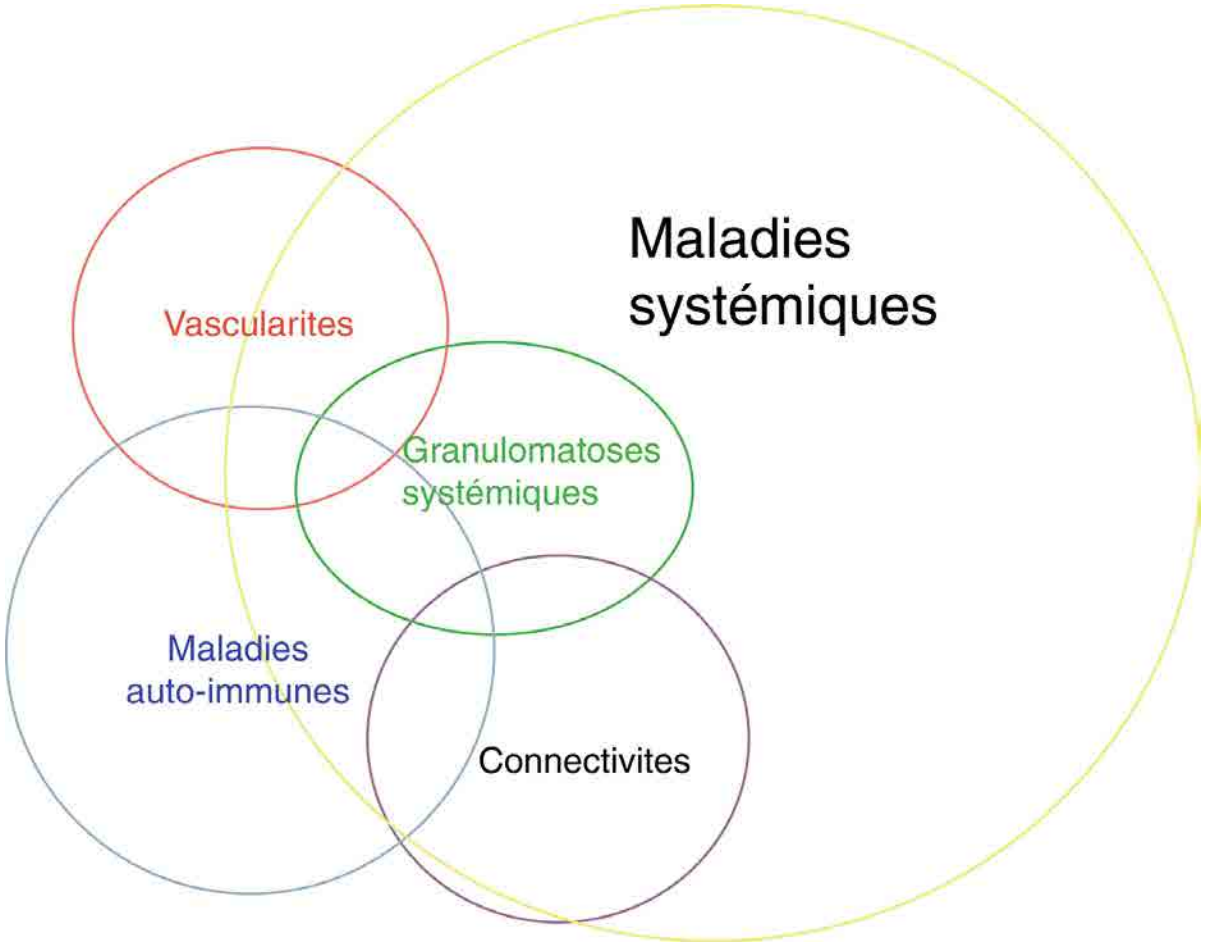


FIG. 13.4 **Maladies systémiques.**

Le cardiologue peut intervenir dans deux situations distinctes :

- la maladie est connue et il lui est demandé de rechercher une atteinte cardiaque, parfois donner son accord à certains traitements et/ou dépister les signes de mauvaise tolérance cardiaque de ces traitements ;
- la maladie est inconnue et il doit évoquer une maladie systémique (maladies auto-immunes entre autres) devant une présentation clinique particulière/atypique.

L'objectif de ce texte n'est pas d'être exhaustif, mais plutôt de brosser un tableau général de l'atteinte cardiaque au cours des principales maladies auto-immunes systémiques, de donner des outils simples pour assurer le suivi de ces patients ou, le cas échéant, orienter vers ces affections lorsque le diagnostic est inconnu.

Autoanticorps et maladies auto-immunes

Pour aider les cliniciens, plusieurs sociétés savantes ont proposé des listes de critères diagnostiques de maladies auto-immunes (*American College of Rheumatology*, *European Ligue Against Rheumatism*, etc.). Le diagnostic ne peut être affirmé que par la constatation de plusieurs critères positifs (simultanément ou dans le temps). La présence d'autoanticorps fait partie des critères proposés.

Il existe plusieurs types d'anticorps utiles au diagnostic de maladies auto-immunes :

- les anticorps antinucléaires au cours du lupus érythémateux systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren, des connectivites mixtes, de la sclérodermie systémique, etc. ;
- le facteur rhumatoïde (Ac anti-IgG) au cours de la polyarthrite rhumatoïde ;

- les anticorps antiphospholipides marqueurs du syndrome des antiphospholipides ;
- les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles lors de certaines vascularites.

Généralités sur l'atteinte cardiaque au cours des maladies auto-immunes systémiques

Les maladies auto-immunes systémiques sont des affections touchant essentiellement la femme, trois fois plus que l'homme, leur prévalence globale est estimée entre 5 et 8 %.

Les principales sont le lupus érythémateux systémique ou disséminé (LES) avec ou sans syndrome des antiphospholipides, la sclérodermie systémique, la polyarthrite rhumatoïde, les dermatopolymyosites, les connectivites mixtes, le syndrome de Gougerot-Sjögren. Ces dernières (polyarthrite rhumatoïde, connectivites mixtes, etc.) sont plus fréquentes après 50 ans.

« L'agression » étant systémique, la réponse cardiaque peut concerner toutes les tuniques, certaines étant plus marquées selon le tropisme de l'agresseur ; ainsi peuvent être touchés l'endocarde, le myocarde, les artères coronaires, le péricarde, l'aorte, les artères pulmonaires, etc. (tableau 13.4). L'atteinte la plus fréquente est l'atteinte péricardique.

Tableau 13.4

Principales atteintes cardiaques possibles.

Structures cardiaques atteintes	Correspondances cliniques
Endocarde	Valvulopathies
Myocarde	Trouble du rythme Trouble de conduction Insuffisance cardiaque
Artères coronaires	Angor Anévrisme Thrombose
Péricarde	Péricardite, tamponnade
Aorte	Anévrisme Athérome
Artères pulmonaires	Hypertension artérielle pulmonaire

L'atteinte cardiovasculaire est la principale cause de surmortalité au cours des maladies auto-immunes systémiques.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la prévalence d'une atteinte cardiaque dépendait à la fois de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, mais aussi de facteurs de risque propres à la maladie auto-immune tels que l'inflammation et la dysrégulation auto-immune, leur ancienneté et leur sévérité [77, 78], ainsi que des traitements associés.

Le rôle des facteurs de risque traditionnels a été récemment souligné par l'EULAR qui recommande leur recherche systématique, en rappelle la définition précise et leur prise en charge [79].

Les traitements spécifiques (biothérapies notamment) ont montré une amélioration fonctionnelle, la réduction/suppression de l'inflammation systémique et la diminution des évènements cardiovasculaires [80].

Comme outils de détection/évaluation, nous disposons de l'ECG, de certains marqueurs biologiques, de l'échocardiographie, de Holters ECG, de l'angioscanner cardiaque, de la cardiologie nucléaire et de l'IRM cardiaque.

- L'utilisation de marqueurs biologiques est actuellement en plein essor et repose principalement sur les peptides natriurétiques, les troponines ou leur association ; l'utilisation de marqueurs inflammatoires spécifiques reste du domaine de la recherche [81].
- L'échocardiographie reste l'examen de référence car très largement disponible, fiable, reproductible et non invasif.

- L'IRM est probablement le meilleur examen (en dehors des valves) car très sensible, reproductible, permettant d'étudier les différentes atteintes cardiaques, y compris la présence de fibrose myocardique ; la durée de l'examen, son coût, la nécessité d'une expertise médicale restent des freins à sa large utilisation [82].

Cœur et lupus systémique

Comme dans les autres connectivites, l'atteinte cardiaque sera multiple, péricardique, myocardique, endocardique et coronaire [83].

La prévalence de ces différentes atteintes est difficile à estimer ; néanmoins, il existe plusieurs séries publiées d'une centaine de patients ; schématiquement, l'atteinte péricardique est la plus fréquente notée chez 30-40 %, l'atteinte myocardique chez 5 à 15 %, l'atteinte valvulaire chez près de 50 % des patients [83].

Atteinte péricardique [84]

Elle survient souvent dans un contexte de sévérité générale. Le plus souvent, elle est asymptomatique et modérée. Seuls 10-20 % des patients évoluent vers la tamponnade.

Le traitement repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes par ailleurs indiqués dans le cadre de l'atteinte générale. Plusieurs cas cliniques rapportent l'efficacité d'un traitement par colchicine ou tocilizumab (inhibiteur des récepteurs de l'IL-6) au cours de péricardite récidivante.

Atteinte myocardique

L'altération de la fonction diastolique a été objectivée par de nombreuses études échographiques ou basées sur l'IRM.

L'altération de la contractilité peut être plus ou moins sévère, allant de la diminution du *strain* longitudinal global (SLG) à un aspect de myocardite virale qui évolue vers l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée [84].

À noter que la chloroquine peut parfois se compliquer de myocardite d'hypersensibilité et est donc à interrompre dès lors qu'une atteinte myocardique est suspectée.

Atteintes valvulaires (tableau 13.5)

Elles comprennent essentiellement des épaississements valvulaires (valve mitrale plus fréquemment) présents sur les deux faces et prédominant sur les segments basaux et moyens. Les régurgitations et sténoses sont rares (2-5 %).

Tableau 13.5

Principales caractéristiques des atteintes valvulaires rencontrées lors des maladies de système auto-immunes.

Maladie	Lupus/syndrome des antiphospholipides	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie systémique	Polychondrite atrophiante
Site	Mitrale > aorte	Mitrale = aorte	Mitrale = aorte	Valve aortique Aorte initiale
Lésions typiques	Endocardite de Libman-Sacks Épaississements sur portion moyenne ou distale Régurgitations	Nodules sur portion basale/ moyenne Épaississements	Régurgitations Fréquence accrue ?	Dilatation de l'aorte Insuffisance aortique restrictive

L'endocardite de Libman-Sacks correspond à la présence de végétations granuleuses (non bactériennes), touchant deux fois plus souvent la valve mitrale (versant atrial) que la valve aortique (essentiellement le versant aortique) ; elles prédominent sur la zone d'implantation valvulaire ou son segment moyen, sont fréquemment associées à des épaississements et ont surtout un caractère très évolutif. La fréquence de l'endocardite de Libman-Sacks varie entre 10 et 50 %, et elle affecte essentiellement les patients avec un syndrome des antiphospholipides associé [84].

Atteinte coronaire

Elle est très fréquente et d'autant plus grave que la maladie est ancienne, que le taux d'anticorps est élevé, et qu'il existe un syndrome des antiphospholipides.

Plusieurs études ont retrouvé une prévalence d'athérome infraclinique de près de 30 % chez des femmes jeunes, sans FDR cardiovasculaire classique.

Particularités du syndrome des antiphospholipides

Il s'agit d'une thrombophilie acquise, artérielle et veineuse associée à la présence d'anticorps antiphospholipides ; elle est primitive lorsqu'elle est isolée ou secondaire, associée au lupus érythémateux systémique.

La prévalence de l'atteinte valvulaire est augmentée, notamment l'épaississement valvulaire et la présence des végétations, l'atteinte myocardique est elle aussi plus fréquente et possiblement multifactorielle (athéromateuse, vasospastique ou par thrombose coronaire), et il existe des thrombi intracardiaques chez près de 1 % des patients, touchant plus souvent les cavités droites que gauches, et une hypertension artérielle pulmonaire chez près de 3 % des patients.

Sclérodermie systémique

Il s'agit de la connectivite la plus grave, le risque de mortalité est multiplié par 4 [85].

Il s'agit d'une maladie complexe qui fait intervenir une dysimmunité, une vasculopathie, des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux, des réactions inflammatoires et fibrosantes. L'atteinte microvasculaire est l'élément clé avec des phénomènes d'ischémie de reperfusion, qui sont la conséquence de vasospasmes avec ou sans anomalie structurelle associée.

L'atteinte cardiaque peut toucher toutes les tuniques avec une atteinte péricardique habituelle (de 20 à 40 % selon le type d'atteinte cutanée), des troubles conductifs fréquents mais en général peu sévères, des troubles du rythme, une atteinte myocardique et une hypertension artérielle pulmonaire présente dans 7 à 8 %.

Les atteintes valvulaires sont rares et seules les insuffisances aortiques minimes semblent être plus fréquentes que dans une population appariée (*cf.* tableau 13.5).

L'existence d'une atteinte coronaire accélérée est toujours sujette à controverse, mais semble réelle et peu marquée. En revanche, il existe une diminution franche de la réserve coronaire.

Environ 5 % des patients décèdent de mort subite et près de la moitié de ces patients ont une hypertension artérielle pulmonaire.

L'atteinte myocardique primitive peut toucher les deux ventricules, altérer la fonction systolique ou diastolique. Sa prévalence dépend de la méthode d'exploration choisie. Ainsi, la scintigraphie décrit des anomalies quasi systématiquement, l'échocardiographie objective des anomalies chez 10-20 % des patients, l'IRM chez près de 45 %. Si l'on considère comme critère la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, celle-ci est notée dans 5 % des cas dans le registre EUSTAR comprenant plus de 7 000 patients.

Polyarthrite rhumatoïde

Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent.

L'atteinte peut toucher toutes les tuniques mais il faut souligner l'importance des atteintes athéromateuses, conséquence directe de l'inflammation systémique prolongée [86]. Dans l'étude CARRE qui a comparé des patients diabétiques de type 2, des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à un groupe contrôle, le surrisque conféré par la polyarthrite rhumatoïde était supérieur à celui du diabète après ajustement sur l'âge et le sexe. Ce surrisque est corrélé à la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et à son ancienneté (net après 10 ans d'évolution), en plus des facteurs de risque classiques d'athérome ; il est diminué par les biothérapies.

La présence d'un épanchement péricardique est fréquente (proche de 20 %) ; celui-ci est en général modéré et asymptomatique et ne semble pas corrélé à la durée de la polyarthrite rhumatoïde.

L'atteinte valvulaire est fréquente, constituée d'épaississements, de petits nodules valvulaires (spécifiques) ou, plus rarement, de régurgitations (*cf.* tableau 13.5).

L'altération de la fonction diastolique est accrue au cours de la polyarthrite rhumatoïde comme démontré par des études contrôlées ; la fraction d'éjection ventriculaire gauche semble préservée.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

L'existence d'un surrisque d'accidents coronaires et/ou cérébro-vasculaires a été initialement avancée mais non confirmée dans une large cohorte nationale [84].

Il semble en revanche exister une atteinte péricardique et une dysfonction diastolique, sans symptomatologie associée.

Rôle du cardiologue

Il est double.

Si l'affection est connue

Le cardiologue intervient dans le dépistage de l'atteinte cardiaque, mais peut aussi guider la thérapeutique.

En 1re intention, c'est l'électrocardiogramme et l'échocardiographie qui sont indiqués et la fréquence de répétition varie de 6 mois à 1 an selon la prévalence et la sévérité de l'atteinte cardiaque au cours de ces maladies inflammatoires systémiques.

Pour la thérapeutique, le cardiologue est souvent sollicité. Il ne faut jamais contre-indiquer les corticoïdes. Au contraire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, parfois indiqués pour les atteintes des autres organes, ne peuvent être autorisés que chez les patients à faible risque cardiovasculaire, asymptomatiques et en essayant de proposer les traitements les plus brefs.

Si l'atteinte cardiaque est la première manifestation de la maladie auto-immune systémique

Le rôle du cardiologue est alors d'orienter vers une maladie systémique et certains éléments peuvent l'y aider :

- atteinte artérielle chez un sujet jeune ;
- présence de manifestations extra-cardiaques ;
- coexistence de sténose et d'anévrisme artériel ;
- atteinte de l'aorte thoracique ;
- coexistence de plusieurs types d'atteintes cardiaques, endocardique, myocardique, péricardique, etc. ;
- atteinte échocardiographique et notamment valvulaire spécifique.

Conclusion

L'atteinte cardiaque au cours des maladies auto-immunes systémiques, lorsqu'elle est présente et symptomatique, est particulièrement grave, pouvant être responsable de 50 à 80 % des décès. Son diagnostic précoce est fondamental.

L'agression étant systémique (inflammatoire, dysimmunitaire), la réponse cardiaque peut être globale touchant l'endocarde, le myocarde, le péricarde, l'aorte, les artères pulmonaires, etc.

Les examens de 1re intentions sont l'électrocardiogramme et l'échocardiographie. L'IRM est peut-être l'examen le plus utile mais est limitée par sa faible diffusion et la nécessité d'une grande expertise.

Les traitements spécifiques, lorsqu'ils sont efficaces sur la maladie auto-immune, diminuent la morbimortalité cardiaque.

Complications cardiaques des chimiothérapies anticancéreuses

Stéphane Ederhy, Yann Ancedy, Stéphane Champiat, Ariel Cohen

Cancer et maladie cardiovasculaire partagent des terrains et des facteurs de risque communs. Ils constituent les deux principales causes de mortalité dans les pays développés, représentant près de 54 % des causes de décès en Europe.

Le pronostic des patients atteints de cancer a largement été modifié par l'introduction successive des anthracyclines, des thérapies moléculaires ciblées et l'avènement récent des immunothérapies.

Chacune de ces thérapeutiques a permis, seule ou en combinaison avec la radiothérapie et la chirurgie, de modifier l'espérance de vie des patients atteints de cancer au prix cependant d'effets secondaires ou de toxicités notamment cardiovasculaire limitant l'administration de la chimiothérapie, altérant le confort de vie et le pronostic à court et moyen terme.

La toxicité cardiaque des anthracyclines est à l'origine d'une majoration du risque d'insuffisance cardiaque symptomatique dont l'incidence peut varier de 1 à 5 % et de dysfonction systolique du ventricule gauche asymptomatique pouvant atteindre 30 % des patients traités.

Le spectre de toxicité cardiaque et vasculaire des thérapies moléculaires ciblées s'avère plus large, pouvant entraîner des épisodes d'insuffisance cardiaque symptomatiques (1 à 3 % des patients traités) ou asymptomatiques (1 à 30 % des patients traités), d'hypertension artérielle (jusqu'à 50 % des patients traités), de syndrome coronarien aigu (1 à 5 % des patients traités) ou d'allongement de l'intervalle QT (1 à 3 % des patients traités) (fig. 13.5).

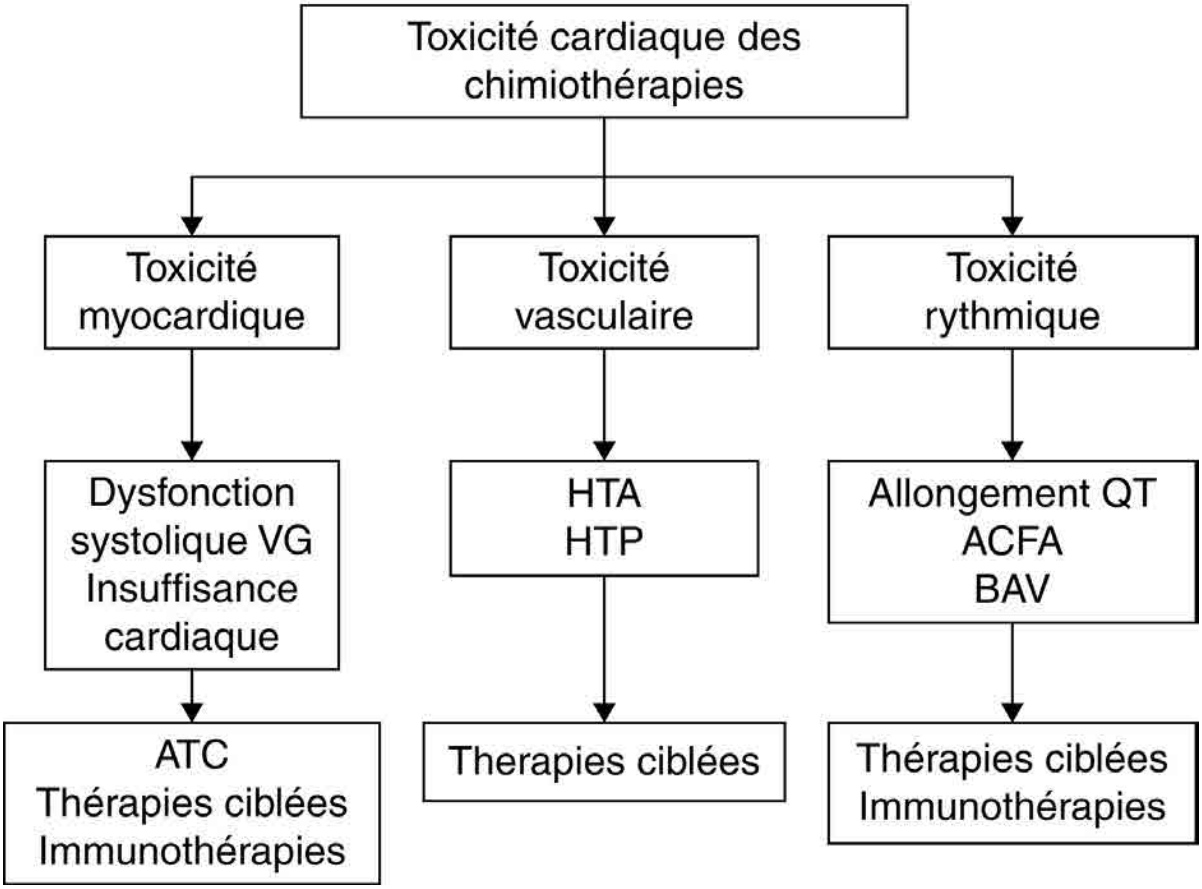


FIG. 13.5 Toxicité cardiaque des chimiothérapies.
ACFA : arythmie complète par fibrillation atriale ; ATC : anthracyclines ; BAV : bloc atrioventriculaire ; HTA : hypertension artérielle ; HTP : hypertension pulmonaire ; VG : ventriculaire gauche.

Les immunothérapies mises à disposition récemment dans le cadre protocolaire ou d'AMM sont à l'origine de toxicité cardiaque essentiellement représentée par des myocardites aiguës pouvant évoluer sur le mode fulminant, dont l'incidence est estimée à 0,3 % mais préoccupantes car létales dans près de 50 % des cas.

À distance de la prise en charge active du cancer, les patients considérés comme guéris de leur cancer peuvent développer des complications cardiovasculaires en lien avec des toxicités retardées liées à la prise

en charge initiale du cancer ou indépendamment du projet oncologique, inhérentes alors à l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaire.

L'émergence de ces toxicités, leur impact sur le pronostic vital et sur le projet oncologique ont abouti à l'émergence de la cardio-oncologie, spécialité à l'intersection des deux spécialités ayant pour objectif non seulement d'accompagner la gestion des complications cardiovasculaires des patients exposés à un projet oncologique potentiellement cardiotoxique, mais aussi de gérer les complications cardiovasculaires des patients atteints de cancer indépendamment d'une chimiothérapie et de poursuivre la prise en charge cardiovasculaire des patients guéris à distance de leur prise en charge initiale. La Société européenne de cardiologie vient de définir les contours, prérequis et missions (soins, enseignements et recherche) de cette spécialité ainsi que des services et cliniques de cardio-oncologie [87].

Toxicité myocardique des chimiothérapies

Insuffisance cardiaque et dysfonction systolique du ventricule gauche

Les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, idarubicine), les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), les antimétabolites (clofarabine), les antimicrotubules (docétaxel, paclitaxel), les thérapies moléculaires ciblées (anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF, les inhibiteurs des tyrosine-kinases et du protéasome) sont les principales molécules anticancéreuses dont l'administration est associée à une majoration du risque d'insuffisance cardiaque et/ou de dysfonction systolique du ventricule gauche (symptomatique ou non).

La fréquence de ces complications varie en fonction de la molécule administrée, du mode d'administration, de la population considérée et des modalités de dépistage de la toxicité cardiaque (tableau 13.6) [88].

Tableau 13.6

Incidence de l'insuffisance cardiaque en fonction du type de chimiothérapie administrée [88].

Chimiothérapie	Incidence (%)
Anthracyclines	
Doxorubicine, 400 mg/m^2	3-5
Doxorubicine, 550 mg/m^2	7-26
Doxorubicine, 700 mg/m^2	18-48
Idarubicine	5-18
Épirubicine	0,9-11,4
Mitoxantrone	2,6
Agents alkylants	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide	0,5-17
Antimétabolites	
Clorafabine	27
Antimicrotubules	
Docétaxel	2,3-13
Paclitaxel	< 1
Anticorps monoclonaux	
Trastuzumab	1,7-20,7
Bévacizumab	1,6-4
Pertuzumab	0,7-1,2
Inhibiteurs des tyrosine-kinases	
Sunitinib	2,7-19
Pazopanib	7-11
Sorafénib	4-8
Dasatinib	2-4
Imatinib	0,2-2,7
Lapatinib	0,2-1,5
Nilotinib	1
Inhibiteurs du protéasome	
Carfilzomib	11-25
Bortézomib	2-5
Inhibiteurs de mTor	
Évérolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

Toxicité cardiaque des anthracyclines

La toxicité cardiaque des anthracyclines résulte de la combinaison de mécanismes entraînant une altération de la fonction cardiaque à court terme (remodelage des voies de signalisation) et à long terme (modification du transcriptome mitochondrial, altération [mort/sénescence] des progéniteurs cardiaques).

L'incidence de la cardiotoxicité liée aux anthracyclines varie en fonction de la population considérée et du schéma d'administration de la chimiothérapie. Lotrionte et al., dans une méta-analyse portant sur près de 23 000 patients traités par anthracyclines, ont montré que l'incidence de la dysfonction systolique du ventricule gauche asymptomatique était de 18 % (IC 95 % : 12-24 %) et que l'incidence de la dysfonction ventriculaire symptomatique était de 6 % (IC 95 % : 3-9 %).

La toxicité cardiaque liée aux anthracyclines est considérée comme étant dépendante de la dose cumulée d'anthracycline administrée, le plus souvent insensible au traitement médicamenteux par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou bêtabloquant, et en général irréversible. La poursuite ou la reprise des anthracyclines n'est habituellement jamais envisagée lorsqu'elles ont entraîné un épisode d'insuffisance cardiaque ou une dysfonction systolique du ventricule gauche symptomatique ou non (toxicité cardiaque de type 1) (fig. 13.6).

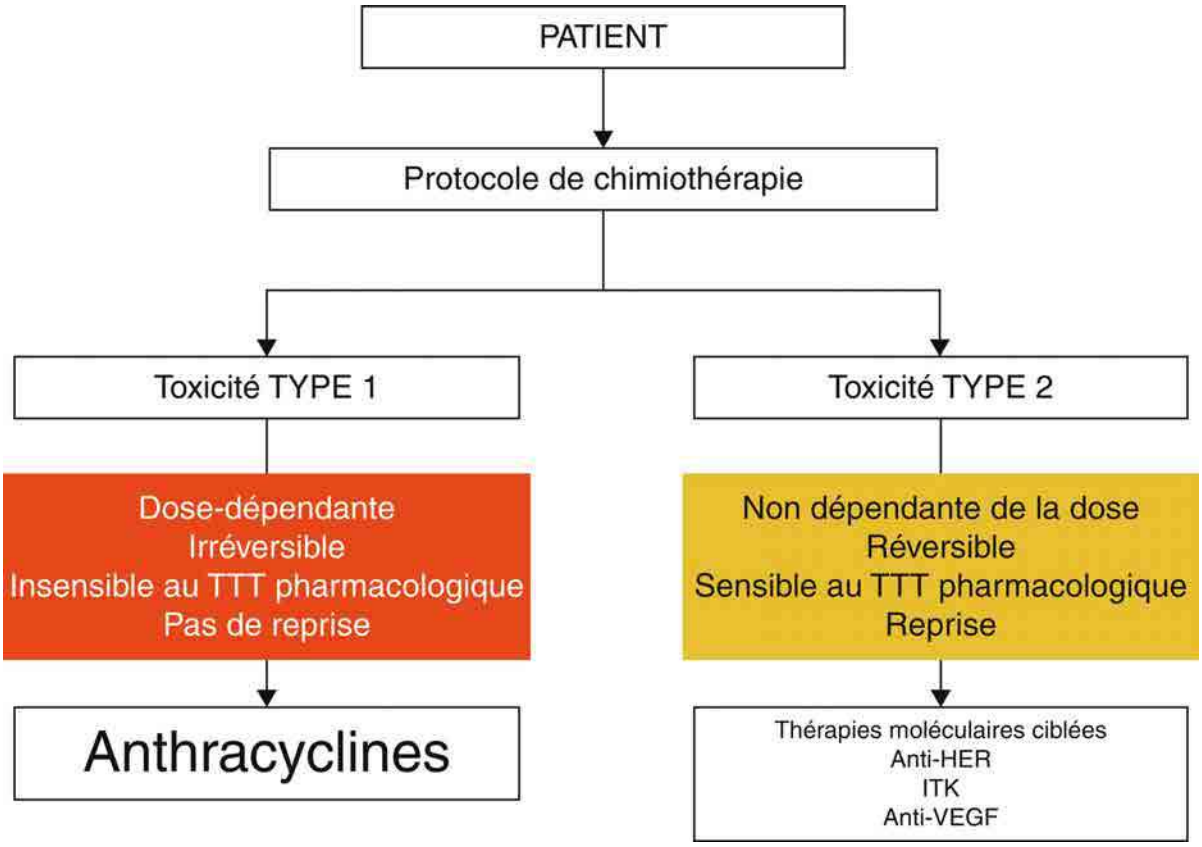


FIG. 13.6 Toxicité de type 1 et de type 2.
ITK : inhibiteur de tyrosine-kinase ; TTT : traitement ; VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*. Adapté de [89].

La dose cumulée d'anthracyclines administrée constitue le principal facteur de risque de toxicité. L'incidence des épisodes d'insuffisance cardiaque symptomatiques chez les patients recevant des anthracyclines est de 3 % en dessous de 400 mg/m^2, de 7 % à la dose de 550 mg/m^2 et 18 % à la dose de 700 mg/m^2.

Parmi les facteurs cliniques et/ou démographiques, les âges extrêmes (< 15 ans, > 65 ans), le genre féminin, la co-administration de trastuzumab, une irradiation médiastinale préalable, une hypertension artérielle, un antécédent de cardiopathie ischémique ou valvulaire, et les valeurs extrêmes (basses et élevées) de l'IMC sont les principaux facteurs de risque de toxicité cardiaque induite par les anthracyclines.

Thérapies moléculaires ciblées anti-HER-2 et risque d'insuffisance cardiaque

L'incidence de la toxicité cardiaque secondaire au trastuzumab est influencée par de nombreux paramètres dont la population considérée (cancer du sein métastatique ou adjuvant) et les traitements co-administrés. L'incidence peut varier de 4,1 % lorsque le trastuzumab est administré sans anthracyclines à 27 % lorsque le trastuzumab est prescrit simultanément aux anthracyclines et au cyclophosphamide. La toxicité cardiaque liée au trastuzumab se différencie point par point de celle liée aux anthracyclines. Cette toxicité est en général réversible à l'arrêt de la chimiothérapie, sensible à l'introduction d'un traitement cardioprotecteur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou bêtabloquant, ce qui autorise en général la reprise de la chimiothérapie (toxicité de type 2) (*cf.* fig. 13.6).

Anticorps anti-VEGF, inhibiteurs des tyrosine-kinases et risque d'insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs des tyrosine-kinases ou ITK (sunitinib, soréfenib) (ITK), les anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF circulant (bévacizumab), les récepteurs anti-VEGF (aflibercept) et les inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, bortézomib) peuvent aussi entraîner des épisodes d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction systolique du ventricule gauche avec des incidences variables (*cf.* tableau 13.6).

Dans une large cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par bévacizumab, près de 2 % ont présenté au cours du suivi une dysfonction systolique du ventricule gauche et 1 % un épisode d'insuffisance cardiaque.

Une méta-analyse portant sur près de 10 600 patients traités a montré une multiplication du risque d'insuffisance cardiaque d'un facteur 2,7 comparativement aux patients ne recevant pas d'ITK (sunitinib, pazopanib, axitinib).

Immunothérapies et toxicité cardiaque

L'administration des immunothérapies peut entraîner des effets secondaires notamment d'ordre auto-immun, avec une incidence majorée de myosite, d'uvéite, de thyroïdite et de colite parfois sévère.

La principale complication cardiaque des immunothérapies est représentée par les myocardites dont l'incidence est faible, estimée entre 0,19 et 0,30 %. Ces myocardites aiguës sont en général observées dans les 3 premiers mois de l'administration de l'immunothérapie ; elles entraînent des manifestations cardiologiques atypiques et peu spécifiques, peuvent évoluer rapidement vers le choc cardiogénique et le décès dans 25 à 50 % des cas.

L'administration rapide et en urgence, dès la suspicion clinique, de bolus de corticoïdes et parfois, dans les formes fulminantes avec choc cardiogénique, la mise en place d'une assistance circulatoire constituent les éléments essentiels de la prise en charge.

Dépistage précoce de la toxicité cardiaque des anthracyclines et du trastuzumab

Les recommandations de l'ESC publiées en 2016 apportent des modifications importantes de la stratégie de dépistage de la dysfonction systolique du ventricule gauche sous anthracyclines ou trastuzumab sans pour autant proposer de prise en charge spécifique, ni d'intervention médicamenteuse une fois la toxicité cardiaque dépistée. Il est important de noter que ces recommandations ne reposent pas sur un niveau de preuve important (aucune étude randomisée disponible).

Ces recommandations proposent une stratégie de dépistage commune pour les anthracyclines et le trastuzumab. La fraction d'éjection ventriculaire gauche doit être mesurée avant le début de la chimiothérapie en échocardiographie, idéalement en échocardiographie 3D ou 2D en utilisant la méthode de Simpson.

La toxicité cardiaque est définie par ce groupe d'experts comme la combinaison d'une fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 50 % associée à une diminution de plus de 10 unités de fraction d'éjection ventriculaire gauche et doit être confirmée sur une nouvelle échocardiographie réalisée à 3 semaines d'intervalle.

Lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche au cours du suivi atteint une valeur inférieure à 50 % associée à une diminution de plus de 10 points de fraction d'éjection ventriculaire gauche, la toxicité est avérée.

À l'initiation d'une chimiothérapie contenant des anthracyclines, une évaluation initiale incluant une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du *strain* longitudinal global (SLG) et un dosage de troponine est requise. Si un de ces paramètres s'avère anormal, une consultation cardiologique est nécessaire avant que la chimiothérapie ne soit initiée. Un suivi est ensuite recommandé à l'issue de la chimiothérapie, puis 6 mois plus tard lorsque les doses administrées sont inférieures à 240 mg/m^2. Lorsque ce seuil a été

dépassé, une mesure de fraction d'éjection ventriculaire gauche, du SLG et de la troponine est requise avant chaque administration d'une nouvelle dose de 50 mg/m^2 (fig. 13.7).

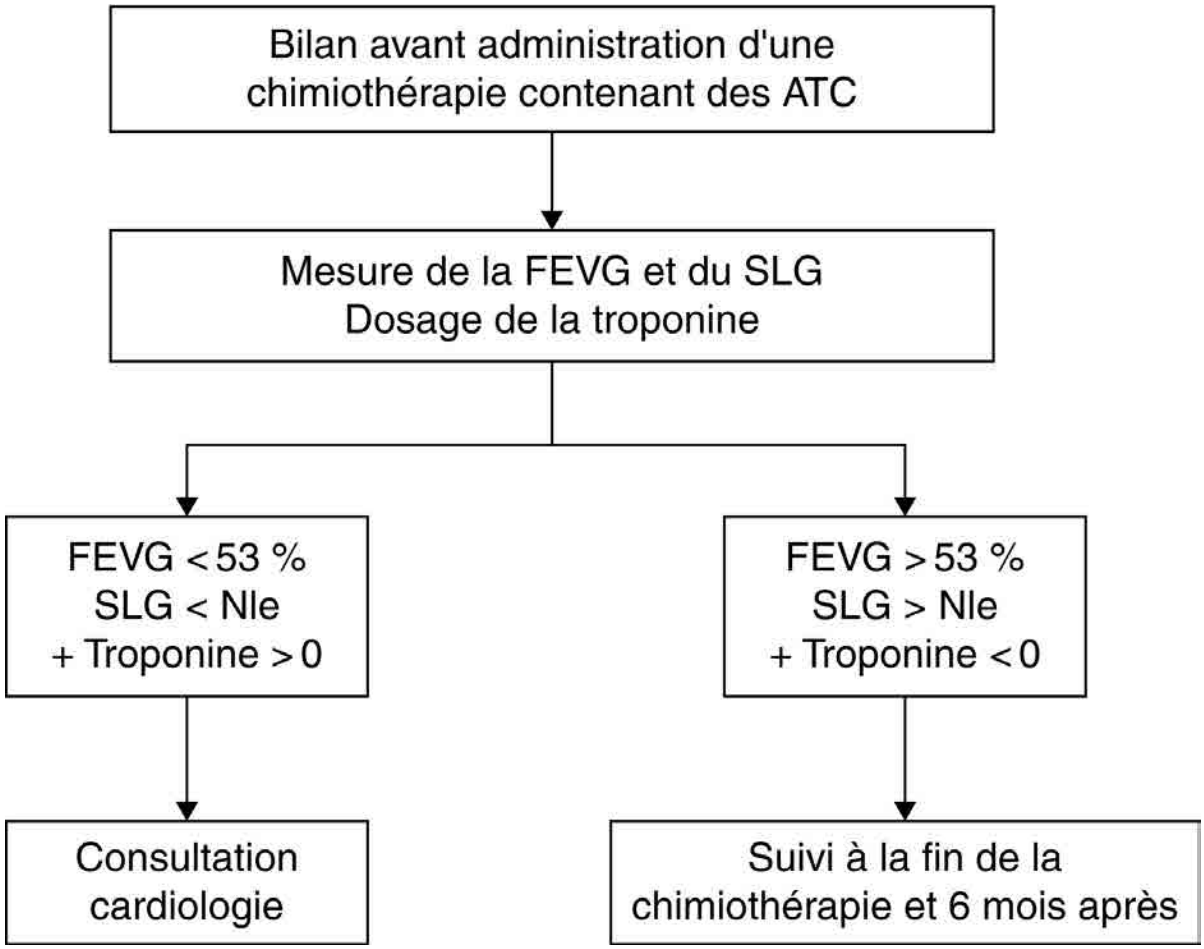


FIG. 13.7 Évaluation avant administration d'une chimiothérapie contenant des anthracyclines. ATC : anthracyclines ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Nle : normale ; SLG : *strain* longitudinal global. D'après [88].

À l'instauration d'une chimiothérapie contenant du trastuzumab, une évaluation préthérapeutique comportant une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du SLG et de la troponine est également requise et répétée tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

En absence de données validées dans la littérature et lors de l'administration d'inhibiteurs du VEGF/récepteur du VEGF, tels que le sunitinib ou le sorafénib, une évaluation échocardiographique basale (FEVG, SLG) est requise, suivie d'une évaluation à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant l'administration du traitement (fig. 13.8).

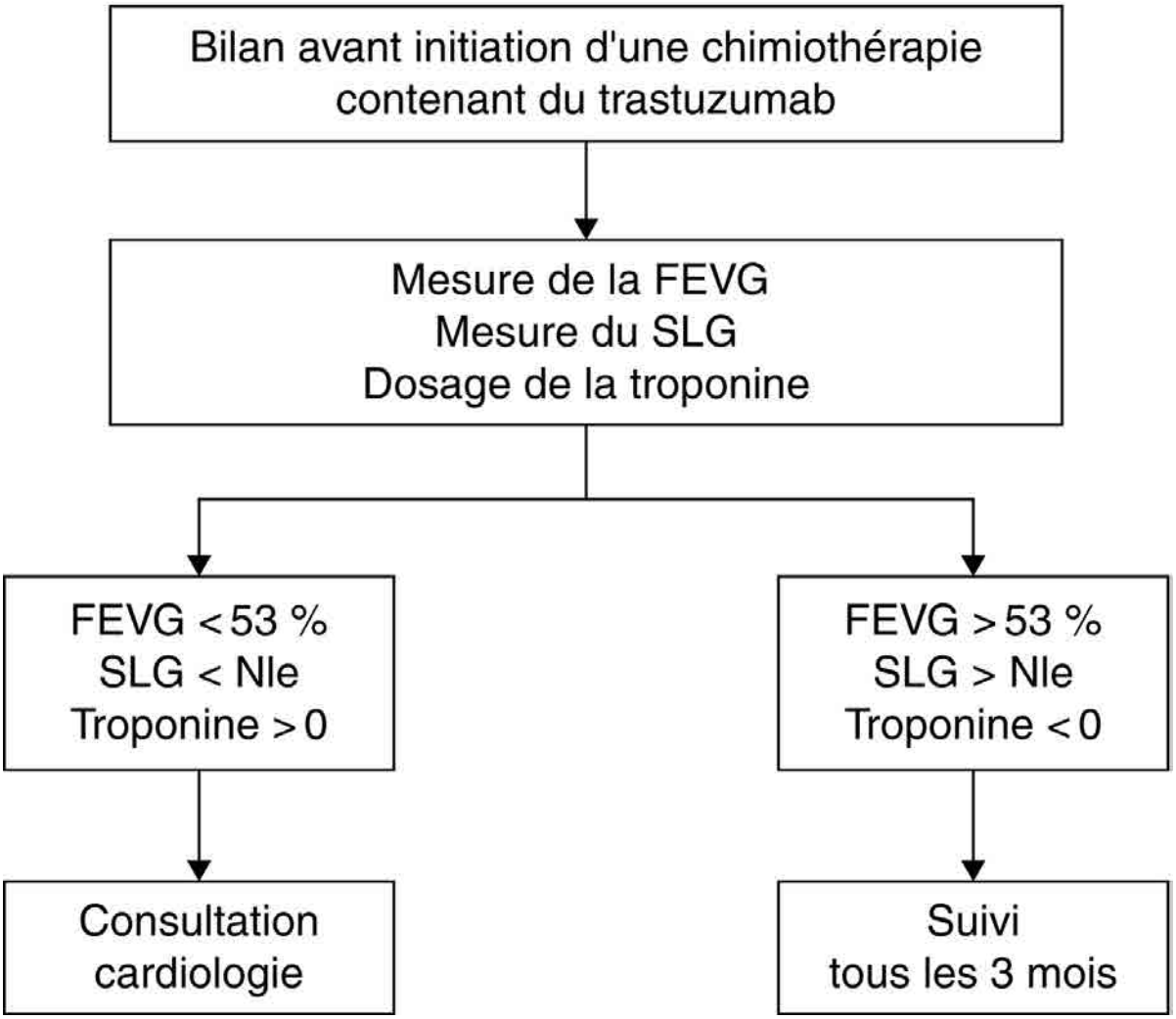


FIG. 13.8 **Évaluation avant administration d'une chimiothérapie contenant du trastuzumab.** FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Nle : normale ; SLG : *strain* longitudinal global. D'après [88].

Il n'existe aucune stratégie de dépistage précoce de la toxicité cardiaque liée aux immunothérapies.

Hypertension artérielle et thérapies ciblées

L'hypertension artérielle est une comorbidité fréquemment rencontrée avant l'introduction de toute chimiothérapie, touchant près de 30 % des patients atteints de cancer. Les anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF et les ITK peuvent entraîner une hypertension artérielle, considérée comme un effet de classe et pouvant s'accompagner d'une atteinte rénale se manifestant par une protéinurie et/ou une microangiopathie thrombotique qui en font la gravité.

Le déséquilibre entre tonus vasoconstricteur et tonus vasodilatateur, la raréfaction capillaire, l'augmentation des résistances périphériques et l'altération de la fonction rénale sont les principaux mécanismes potentiellement suspectés d'être à l'origine de l'hypertension artérielle liée aux anti-angiogéniques

L'hypertension artérielle est fréquemment observée chez les patients traités par anti-angiogéniques avec une incidence variant de 20 à 90 % en fonction de la molécule considérée (tableau 13.7) [90]. Elle a pour caractéristique d'apparaître précocement, en général dans la semaine qui suit l'introduction de la chimiothérapie. Près de 90 % des patients développent une hypertension artérielle dans les 7 premiers jours suivant l'introduction de la chimiothérapie. La prise en charge de cette hypertension artérielle ne diffère pas de celle proposée pour les patients indemnes de cancer. Elle repose sur l'adoption de règles

hygiénodiététiques, la prescription d'un traitement antihypertenseur et la modulation de la posologie de la thérapie ciblée.

Tableau 13.7

Incidence de l'hypertension artérielle (HTA) en fonction du type de chimiothérapie.

Chimiothérapie	Incidence HTA (%)
Bévacizumab	23,6
Pazopanib	35,6
Sunitinib	21,6
Sorafénib	23,1
Axitinib	40,1
Vandétanib	24,2
Regorafénib	44,4
Cabozantinib	32,7
Aflibercept	42,4
Ramucirumab	20
Lucitanib	91
Lenvatinib	69,3

D'après [88].

Maladie coronaire et chimiothérapie

Les dérivés de la fluorpyrimidine (5-FU, capacétabine, gemcitabine), le cisplatine, les inhibiteurs du VEGF (bévacizumab, sorafénib, sunitinb) et la radiothérapie peuvent être à l'origine d'une majoration du risque d'infarctus du myocarde et de syndrome coronarien aigu.

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette élévation du risque d'évènements coronaires diffèrent d'une molécule à l'autre.

Les dérivés de la fluoropyrimidine peuvent entraîner des spasmes coronaires dont les mécanismes intimes restent mal compris et une dysfonction endothéliale. Le cisplatine, par le biais d'une action procoagulante, peut majorer le risque de thrombose coronaire. L'incidence de la toxicité cardiaque du 5-FU et de ses apparentés est largement influencée par les modalités d'administration (voie IV ou *per os*, en bolus ou perfusion continue) et la population considérée. Ainsi, près de 10 % des patients exposés au 5-FU peuvent développer un infarctus du myocarde.

Une méta-analyse portant sur les éléments thrombotiques associés à l'administration du bévacizumab a montré que moins de 1 % des patientes traitées pour un cancer du sein présentaient des manifestations coronaires au cours du suivi. Ce risque était évalué à 1,7 % pour le sorafénib et 1,4 % pour le sunitinib.

La radiothérapie, notamment sus-diaphragmatique, est associée à une incidence élevée d'événement coronaire par des voies multiples associant une athérosclérose accélérée, une rupture de plaque, une thrombose coronaire et des anomalies de la microcirculation.

Le risque de maladie coronaire est 5 à 7 fois plus fréquent que dans une population d'âge comparable. Les lésions coronaires ont pour principales caractéristiques d'être proximales, prédominant sur l'artère interventriculaire antérieure en cas d'irradiation pour un cancer du sein et sur l'artère circonflexe en cas d'irradiation pour une maladie de Hodgkin. L'atteinte coronaire peut se manifester tardivement avec un pic de fréquence observé dans les 15 à 20 ans suivant l'irradiation.

Arythmies et chimiothérapie

Allongement de l'intervalle QT

Les patients atteints de cancer peuvent être exposés à un risque d'allongement de l'intervalle QT et potentiellement de torsades de pointes *via* de multiples mécanismes. L'administration de thérapeutiques de support tels que les antiémétiques, antibiotiques, psychotropes, antihistaminiques, combinée aux anomalies ioniques fréquemment observées chez les patients atteints de cancer (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) peut être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT indépendamment de l'administration d'une chimiothérapie. Parallèlement, les chimiothérapies administrées en lien direct avec les projets oncologiques peuvent être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Les ITK, les inhibiteurs de l'histone-déacétylase (vepsopeptide, vorinostat), l'arsenic, les hormonothérapies (agonistes [leuprolide, goséréline] et antagonistes [dégarélix]) de l'hormone lutéinisante et les anthracyclines sont les principaux agents thérapeutiques pouvant aboutir à un allongement de l'intervalle QT (tableau 13.8) [91].

Tableau 13.8

Incidence de l'allongement de l'intervalle QT en fonction du type de chimiothérapie.

Chimiothérapie	Incidence (%)
Arsenic trioxyde, bostunib, capécitabine, cédiranib, enzataurin, vadimézan, vorinostat	< 10
Bélinostat, dasatinib, lenvatinib, sorafénib, sunitinib, vandétanib	5-10
AfliberceptI, matinib, lapatinib, nilotinib, nintédanib, paclitaxel, ponatinib, vémurafénib	1-5
Anthracycline, fluoro-uracile, afatinib, céritinib, crizotinib, fludarabine, pazopanib	< 1

D'après [91].

La réduction du courant I_{Kr} par blocage direct du canal Kv11.1 et un blocage indirect des canaux ioniques cardiaques sont les deux principaux mécanismes potentiels évoqués pour expliquer l'allongement de l'intervalle QT associés à la prescription des ITK.

Fibrillation atriale

L'ibrutinib a été approuvé dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, du lymphome du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström. La prescription d'ibrutinib est associée à une majoration du risque de fibrillation atriale. La méta-analyse des 4 essais randomisés évaluant l'intérêt de l'ibrutinib, a montré une multiplication du risque de fibrillation atriale d'un facteur 4 (RR = 3,9, IC 95 % : 2,0-7,5, p < 0,0001). L'inhibition de la voie de signalisation de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-AKT du tissu cardiaque semble jouer un rôle prépondérant et favoriser la survenue de fibrillation atriale.

Complications cardiaques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Franck Boccara, Ariel Cohen

Plus de 30 ans après le début de la pandémie par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'infection par le VIH potentiellement mortelle est devenue une maladie chronique dans les pays ayant accès au traitement antirétroviral. Les progrès du traitement antirétroviral ont permis de diminuer de façon drastique les complications liées à l'immunodéficience sévère (infections opportunistes). Dans le même temps, on a vu apparaître des complications cardiovasculaires et carcinologiques liés au vieillissement de la population VIH et à une infection chronique maîtrisée et traitée. Ces deux dernières complications sont devenues les

causes principales de morbimortalité dans la population VIH traitée. Les complications cardiovasculaires actuelles sont dominées par le processus d'athérosclérose principalement au niveau coronaire mais aussi artériel périphérique. Les complications cardiométaboliques sont aussi fréquentes, telles que la dyslipidémie, le diabète et l'hypertension artérielle. Enfin, l'insuffisance cardiaque est devenue rare, liée à la disparition des myocardites aiguës associées à un état d'immunodépression sévère mais il semblerait que la prévalence de la dysfonction ventriculaire diastolique soit fréquente et de mécanisme complexe.

Les médecins prenant en charge les patients infectés par le VIH doivent maintenant faire face à de nouveaux challenges, en particulier ce qu'on appelle les maladies chroniques non transmissibles et qui incluent les maladies cardiovasculaires qui dépassent maintenant, en termes de fréquence, les infections opportunistes chez les patients VIH traités. Il est donc nécessaire d'avoir une collaboration étroite entre cardiologues et infectiologues pour améliorer la prise en charge et la prévention des maladies cardiovasculaires dans cette population vieillissante.

Maladie athérosclérotique

Épidémiologie et physiopathologie de la maladie coronaire

De nombreuses études ont montré que l'infection par le VIH confère un surrisque d'environ 50 % d'infarctus du myocarde et de maladie coronaire par rapport à la population générale. Il en va de même pour le risque d'athérome périphérique. Les facteurs de risque associés à ce surrisque incluent les facteurs de risque traditionnels mais aussi des facteurs de risque liés à l'inflammation chronique et à l'activation immune. Il est bien difficile de faire la part des choses entre le risque propre lié au virus VIH lui-même qui reste quiescent dans les lymphocytes T malgré une éradication du virus circulant et les complications cardiométaboliques rencontrées avec les antirétroviraux de 1re et 2e générations (anciens inhibiteurs de protéase). L'avènement de nouveaux traitements, en particulier les anti-intégrases, et l'absence reconnue actuellement d'effet métabolique ou direct sur le vaisseau laissent espérer une diminution du risque d'infarctus du myocarde dans cette population. Ceci est contrebalancé par le vieillissement de la population vivant avec le VIH. En effet, les données observationnelles les plus récentes suggèrent que le risque absolu d'infarctus du myocarde commence à diminuer ces dernières années, soulignant le progrès qui a été fait dans la prévention des facteurs de risque des maladies coronaires [92]. Plusieurs études antérieures ont montré au cours du temps que l'infection par le VIH confère un surrisque d'environ 1,5 à 2 de maladie coronaire [93]. Il est à noter que ce risque est plus important chez les patients qui présentent un taux de lymphocytes CD4 faible et ceux qui ont une charge virale détectable, en particulier chez les femmes, soulignant le rôle de l'immunité dans le développement de l'athérothrombose. Cette augmentation du risque de maladie coronaire serait aussi associée à l'activation immune rencontrée chez les patients infectés par le VIH et traités par antirétroviraux. Les données récentes montrent que cette différence de risque d'infarctus du myocarde entre la population VIH et la population générale commence à diminuer au cours du temps, suggérant que l'initiation du traitement antirétroviral à des taux plus importants de CD4 et l'amélioration de la prévention cardiovasculaire ont des effets positifs sur le risque d'infarctus du myocarde [94].

Des études récentes ont, de façon spécifique, évalué les caractéristiques angiographiques des patients VIH + présentant un infarctus du myocarde. On note que l'infarctus du myocarde de type II, c'est-à-dire sans rupture de plaque ou sténose coronaire, est plus fréquent chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale, en particulier chez les sujets de moins de 40 ans avec un faible niveau de CD4 et un nombre de facteurs de risque traditionnels moins important [95]. Nous avons observé que les patients VIH + présentaient un syndrome coronarien aigu à un âge plus jeune que les patients non VIH avec plus fréquemment davantage de facteurs traditionnels et de facteurs non traditionnels, en particulier l'utilisation de drogues illicites telles que la cocaïne, le cannabis et les amphétamines.

Les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, en particulier le tabagisme, la dyslipidémie, le diabète et l'hypertension artérielle, surviennent à une fréquence plus importante chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale [93]. À côté de la prédominance des facteurs traditionnels, on trouve des facteurs spécifiques à l'infection par le VIH et au traitement antirétroviral. Plusieurs antirétroviraux spécifiques sembleraient contribuer à l'excès de risque de maladie coronaire dans la population infectée par le VIH. Les études de cohorte internationale DAD et française FHDH (*French Hospital Database on HIV*) ont observé une association positive entre l'exposition cumulée d'antiprotéase et le risque d'infarctus du myocarde [93]. En effet, il a été montré que l'indinavir et l'association lopinavir/ritonavir étaient associés à un surrisque d'infarctus du myocarde. Ces molécules ne sont plus utilisées actuellement. En ce qui concerne la classe des analogues nucléotidiques de la transcriptase inverse (autre famille d'antirétroviraux très souvent utilisée en association), l'exposition récente d'abacavir a été initialement associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans l'étude DAD. D'autres

analyses ont été réalisées ensuite, méta-analyse, analyse rétrospective, prospective, qui ont montré des résultats discordants. De façon plus récente, une étude du Kaiser-Permanente a montré que l'abacavir était associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'évènements cardiovasculaires après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire et l'insuffisance rénale. De même, des nouveaux résultats avec la cohorte DAD montrent qu'il existe toujours un risque multiplié par deux entre le risque d'infarctus du myocarde et l'utilisation d'abacavir [96].

La compréhension du rôle de l'inflammation chronique et de l'activation immune liées au VIH sur le surrisque cardiovasculaire paraît critique pour guider la stratification du risque cardiovasculaire, la prévention et la stratégie de prise en charge de ces patients. En ce qui concerne l'inflammation, il a bien été montré que dans l'étude SMART qu'après interruption du traitement antirétroviral, il existait « naturellement » une diminution du taux de lymphocytes CD4 et une augmentation de la charge virale, associées à une augmentation des marqueurs inflammatoires, en particulier l'interleukine-6 et les D-dimères qui seraient des facteurs prédictifs d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Depuis cette étude, de nombreux travaux ont lié l'inflammation systémique chronique et l'activation immune avec le risque des évènements cardiovasculaires. En effet, les données récentes montrent que plus la mortalité dans la population VIH augmente, plus le taux d'interleukine-6, de facteur soluble CD14 et de D-dimères s'élève. Ces mêmes facteurs inflammatoires sont associés à une augmentation de la dysfonction microvasculaire, ainsi qu'à une prévalence accrue de plaques coronaires sévères et de calcifications coronaires. Le traitement antirétroviral entraîne le plus souvent une suppression de la charge virale généralement associée à une diminution de l'inflammation et de l'activation immune, mais malgré cela, il persiste chez les patients infectés par le VIH une inflammation chronique et une activation immune résiduelle qui augmentent à long terme le risque cardiovasculaire [97]. Les résultats de l'étude récente START, qui évaluait l'instauration initiale d'un traitement antirétroviral immédiate chez les patients qui ont des lymphocytes CD4 à plus de 500/mm^3 ou différée chez des patients qui ont des lymphocytes CD4 à moins de 350/mm^3, n'a pas montré de réduction du risque cardiovasculaire chez les patients bénéficiant de l'instauration précoce du traitement [98]. Dans cette étude, l'instauration immédiate, même si le patient avait plus de 500 lymphocytes CD4/mm^3, du traitement antirétroviral, était associée à un bénéfice très important en termes de réduction des évènements liés au VIH. L'absence d'effet positif sur les évènements cardiovasculaires de cette instauration précoce du traitement antirétroviral dans cette étude est probablement en rapport avec l'âge jeune des participants et surtout avec un manque de puissance de l'étude pour démontrer une réduction à moyen terme des évènements cardiovasculaires.

Il existe aussi un surrisque de maladie artérielle périphérique, tant cérébrale que des membres inférieurs, qui semble être favorisé par les mêmes facteurs que pour la maladie coronaire. On insistera sur le tabagisme plus fréquent dans cette population, associé à une utilisation plus importante de drogues illicites pouvant favoriser elles-mêmes le développement d'une artériopathie spécifique. Enfin, le rôle spécifique du virus de l'hépatite C (25 % des sujets VIH sont co-infectés) semble important dans le développement de l'athérosclérose périphérique.

Actuellement, dans les pays ayant accès au traitement antirétroviral, il semble que le surrisque d'infarctus du myocarde de la population VIH diminue par rapport à la population générale, probablement en rapport avec une meilleure prévention cardiovasculaire (impact du sevrage tabagique, traitement par statines) et l'accès à de nouveaux antirétroviraux sans impact cardiométabolique prouvé pour le moment.

Prise en charge

La prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH est devenue une priorité. Il est important de modifier les facteurs de risque traditionnels modifiables, en particulier le tabagisme qui est très important dans cette population. Les études récentes montrent qu'il est plus difficile d'obtenir un sevrage tabagique chez les patients VIH qui ont aussi un alcoolisme chronique, une charge virale détectable et un âge avancé. De nombreuses études ont montré une sous-utilisation et une prescription moindre des traitements hypolipémiants, en particulier les statines, des antihypertenseurs et de l'aspirine dans la population VIH.

Il existe d'autre part des disparités en termes de prise en charge des patients après un infarctus du myocarde. Une étude récente a montré que les patients VIH qui présentaient un infarctus du myocarde bénéficiaient moins souvent que les patients non VIH de procédure invasive ou de pontage aortocoronaire. De même, il existe des disparités en termes de sexe avec une diminution des interventions cardiovasculaires, des procédures invasives, de l'utilisation d'hypolipémiant, d'antihypertenseur, plus faible chez les femmes que chez les hommes vivant avec le VIH.

Les statines sont le traitement de choix de la dyslipidémie et de la prévention cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH comme pour la population générale. Des études ont montré que chez les

patients VIH +, les statines ralentissaient la progression de l'épaisseur intima – média – carotide, réduisaient le nombre de plaques coronaires non calcifiées et étaient associées à une réduction de la mortalité chez les patients traités par antirétroviraux (étude rétrospective) [99]. Une étude en cours aux États-Unis évalue en prévention primaire l'efficacité de la pitavastatine (statine non disponible en France, qui n'interfère pas avec le cytochrome P450 3A4) pour réduire le risque d'évènement cardiovasculaire contre placebo spécifiquement dans la population VIH (étude REPRIEVE. http://www.reprievetrial.org/).

En ce qui concerne l'aspirine en prévention primaire, il existe très peu de données dans la population VIH +. Comme pour la population générale, son utilisation en prévention primaire évolue continuellement, en particulier chez les femmes, et la décision de l'instauration d'un traitement par aspirine chez un patient n'ayant jamais présenté d'évènement cardiovasculaire doit être guidée par les recommandations internationales et nationales avec une prise en charge individualisée et une discussion avec le patient sur les risques potentiels et les bénéfices de cette thérapie. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses potentiellement létales entre certains antirétroviraux et plusieurs drogues cardiologiques (statines, inhibiteurs de $P2Y_{12}$, anticoagulants oraux directs) qu'il est nécessaire de connaître (tableaux 13.9 et 13.10). Il existe un site internet (mise à jour régulière) qui permet de vérifier l'absence d'interaction entre tous les médicaments et antirétroviraux (www.hiv-druginteractions.org).

Tableau 13.9

Recommandations pour le choix de la double antiagrégation antiplaquettaire (DAPT) après un syndrome coronarien aigu ou une angioplastie coronaire en fonction des antirétroviraux reçus par le patient.

Quel est le traitement anti-VIH ?	Quelle DAPT ? Aspirine +
Inhibiteurs de protéase : ritonavir (Norvir®), darunavir (Prezista®), lopinavir (Kaletra®), atazanavir (Reyataz®) **Cobicistat** (Tybost®, Stribild®, Genvoya®)	Prasugrel
Analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse Efavirenz (Sustiva®, Atripla®), étravirine (Intelence®)	Ticagélor Prasugrel
Analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse Névirapine (Viramune®), rilpivirine (Edurant®, Eviplera®)	Clopidogrel Ticagélor Prasugrel
Anti-intégrases Raltégravir (Isentress®), elvitégravir (Stribild®, Genvoya®), dolutégravir (Tivicay®, Tirumeq®), bictégravir (Biktarvy®)	Clopidogrel Ticagélor Prasugrel
Antagoniste de CCR5 Maraviroc (Celsentri®)	Clopidogrel Ticagélor Prasugrel

Tableau 13.10

Interactions médicamenteuses entre médicaments cardiovasculaires et antirétroviraux anti-VIH.

Antirétroviraux Médicaments cardiologiques	Inhibiteurs de protéase Cobicistat	Anti-intégrases	Analogues non nucléosidiques
Statines	– Simvastatine contre-indiquée – Atorvastatine : faible augmentation de l'AUC (débuter à dose faible) – Rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine : pas d'interaction	Pas d'interaction connue	– Simvastatine : risque d'interaction avec éfavirenz (Sustiva®) – Autres statines : faible interaction
AVK	Précaution d'emploi car les IP et le cobicistat diminuent l'AUC des AVK	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue
NACO	Association contre-indiquée sauf pour le dabigatran (faible interaction)	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue
Clopidogrel	Interaction modérée	Pas d'interaction connue	Contre-indiqué avec éfavirenz (Sustiva®) et étravirine (Intelence®)
Ticagrélor	Association contre-indiquée	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue
Prasugrel	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue	Pas d'interaction connue

AUC : *Area Under Curve* ; AVK : antivitamine K ; IP : inhibiteurs de protéase ; NACO : nouveaux anticoagulants oraux.

De nombreuses études sont en cours, évaluant l'intérêt d'une approche d'immunomodulation pour réduire l'inflammation artérielle résiduelle et l'activation immune chez les patients infectés par le VIH (utilisation de canakinumab, méthotrexate, etc.). Pour le moment, il faut adapter les recommandations de la population générale à la population VIH en insistant sur la promotion et l'aide au sevrage tabagique.

Autres complications cardiovasculaires

Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque

L'avènement de traitements antirétroviraux efficaces a complètement modifié les caractéristiques cliniques et les pronostics de l'insuffisance cardiaque chez les patients VIH. En effet, chez les patients non traités, en particulier dans les pays en voie de développement, le risque d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique est important avec une prévalence élevée et ceci est lié à l'état d'immunodépression sévère augmentant le risque d'infection opportuniste, et donc de myocardite. À l'inverse, dans les pays industrialisés, où l'accès au traitement antirétroviral est simple, la dysfonction ventriculaire gauche systolique en rapport avec une myocardite a complètement disparu. L'incidence de la cardiomyopathie associée au VIH a diminué de façon très importante : avant l'ère des traitements antirétroviraux, on recensait 25,6 cas pour 1 000 patients par année contre 3,9 cas actuellement. Dans une étude de cohorte récente comparant des sujets infectés et non infectés par le VIH après un suivi de 7,1 ans, on a constaté que les sujets VIH avaient une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée avec un *hazard ratio* de 1,21 et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite de 1,6 par rapport aux non-VIH. La charge virale élevée et le taux de lymphocytes CD4 bas étaient associés dans cette étude au risque d'insuffisance cardiaque chez les patients VIH.

La physiopathologie de la cardiomyopathie associée au VIH dépend de l'utilisation ou non des antirétroviraux. En l'absence d'accès aux antirétroviraux, la cause principale est la myocardite, pouvant être directement liée à l'infection par le VIH du myocarde, ou à une co-infection à d'autres virus, en particulier le Coxsackievirus B3 et cytomégalovirus mais aussi à d'autres infections opportunistes, et parfois même à des déficits nutritionnels (sélénium). La production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) et l'interleukine 1β, serait associée à la dysfonction ventriculaire gauche systolique en rapport avec l'immunodépression. D'autre part, en Afrique subsaharienne et dans d'autres pays en voie de développement, les déficits nutritionnels pourraient contribuer à la cardiomyopathie liée au VIH.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquente chez les patients infectés par le VIH en comparaison aux sujets non VIH. Une étude nord-américaine a montré que les sujets VIH avaient en moyenne une masse indexée du ventricule gauche plus importante de 8 g/m^2 comparativement à des sujets contrôles. L'augmentation de l'index de masse ventriculaire gauche était associée de façon indépendante à un taux de faible de nadir de lymphocyte CD4, suggérant que l'immunodéficience pourrait jouer un rôle dans ce processus. Après ajustement sur l'âge et les facteurs de risque traditionnels, les patients VIH présentaient dans cette étude 2,4 fois plus de dysfonction diastolique que les sujets témoins. Dans cette même étude, 50 % des patients VIH comparativement à 29 % des patients contrôles présentaient une dysfonction diastolique.

À l'inverse de l'insuffisance cardiaque survenant chez les patients VIH sans traitement antirétroviral, l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez les patients traités apparaît chez des sujets plus âgés et présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier une prévalence élevée d'hypertension artérielle, de tabagisme, de dyslipidémie, de diabète et de syndrome métabolique. Récemment, les patients atteints d'insuffisance cardiaque sous inhibiteurs de protéase présentaient un plus mauvais pronostic avec un risque accru de mortalité et de réadmission pour insuffisance cardiaque [100].

La consommation excessive en alcool chez certains patients VIH pourrait aussi être associée à l'insuffisance cardiaque. Il est à noter que la zidovudine, un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse, est connue pour pouvoir entraîner une cardiomyopathie, attribuée à une toxicité mitochondriale pouvant altérer directement la fonction ventriculaire gauche.

Quelques études ont montré que les patients VIH ayant présenté un infarctus du myocarde sont plus souvent hospitalisés que les patients non VIH pour de l'insuffisance cardiaque après un suivi de plus d'un an (3,3 *versus* 1,4 %, $p = 0,02$). Dans cette étude, le statut VIH était un facteur indépendant prédictif de l'apparition de l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus [101].

Des études récentes utilisant l'IRM cardiaque montrent des anomalies chez les patients VIH comparativement à des patients non VIH en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche systolique. Une étude récente a comparé l'IRM cardiaque chez 103 VIH + sans cardiopathie connue, d'âge moyen de 45 ans, à 92 sujets contrôles non VIH d'âge identique. À noter que la fraction d'éjection, alors qu'elle était dans l'intervalle normal, était de 6 % plus basse chez les VIH et la masse ventriculaire gauche était 7 % plus élevée chez les patients VIH comparativement aux sujets témoins. Il existait un rehaussement tardif au gadolinium, qui est un marqueur de la fibrose myocardique, chez 83 % des VIH comparativement à seulement 7 % des sujets contrôles. Une autre étude montre que le contenu en lipides, en particulier en triglycérides, est plus élevé au niveau du myocarde chez les patients VIH que non VIH. La valeur pronostique de ces fibrose et stéatose cardiaques chez les patients VIH reste à déterminer.

Dans une étude nord-américaine ayant inclus plus de 30 000 vétérans VIH suivis en 1996 et 2011, les marqueurs de sévérité de la maladie VIH, plus spécifiquement le taux faible de lymphocyte CD4 et une charge virale élevée, étaient associés de façon indépendante à la survenue d'une fibrillation atriale, de même que l'âge avancé, l'ethnie caucasienne, la présence d'une maladie coronaire, de l'insuffisance cardiaque, d'un alcoolisme, d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale et d'une hypothyroïdie.

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque chez les patients VIH et les recommandations en population générale doivent être utilisées dans cette population spécifique. D'autre part, le traitement mécanique de l'insuffisance cardiaque, comme la resynchronisation, le défibrillateur, peut être utilisé de façon identique à la population générale. Enfin, la transplantation cardiaque est possible en l'absence de contre-indication infectieuse, d'état d'immunodépression ou de mauvaise observance du patient. Depuis l'avènement du traitement antirétroviral efficace, les myocardites aiguës liées à l'état d'immunodépression ont disparu dans les pays ayant un accès simple aux antirétroviraux, laissant place à une atteinte myocardique plus complexe liée au vieillissement, au virus lui-même indirectement, par le biais de l'activation immune entraînant une fibrose et une stéatose cardiaques pouvant favoriser la dysfonction diastolique dont le pronostic reste à déterminer.

Atteinte péricardique

L'épanchement péricardique asymptomatique était très fréquent (prévalence de 11 % par an) avant l'ère du traitement antirétroviral efficace. La survie était diminuée de moitié en cas de péricardite. Dans un tiers des cas, l'atteinte péricardique était associée à une atteinte myocardique. Tous les agents infectieux ont été mis en cause et, notamment dans les pays en voie de développement, les bacilles de la tuberculose. La tuberculose est aujourd'hui la première cause de péricardite aiguë chez les sujets VIH. Depuis l'avènement du traitement antirétroviral, l'incidence de la péricardite a considérablement diminué.

Endocardites infectieuses

L'infection par le VIH est un facteur indépendant de risque d'endocardite infectieuse chez les sujets VIH toxicomanes. À l'inverse, l'infection par le VIH en dehors de cette population particulière ne semble pas être un facteur de risque d'endocardite. Avant les antirétroviraux, la prévalence de l'endocardite infectieuse chez les sujets toxicomanes VIH variait en fonction des études de 6,3 à 34 %. Les endocardites du cœur droit sont les plus fréquentes : *staphylocoque doré* (75 %), *Streptococcus pneumoniae* (15-20 %), *Haemophilus influenzae* (10 %), *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus* sont les agents infectieux le plus souvent rencontrés. Le pronostic semble être le même que dans la population générale sauf pour les patients immunodéprimés. Des cas d'endocardite marastique ont été rapportés chez les patients présentant une altération sévère de l'état général (*waisting syndrome*). Enfin, devant une masse végétante endocardique, il ne faut pas méconnaître les diagnostics différentiels de lymphome ou sarcome de Kaposi à location cardiaque.

Hypertension artérielle pulmonaire, vascularites

L'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire avant l'ère du traitement antirétroviral a été évaluée à 0,5 %, ce qui est bien plus important que dans la population générale (1/200 000). Il n'y a pas de relation établie avec l'état d'immunodépression (taux de CD4 ou stade de l'infection). Sa physiopathologie reste complexe (rôle du VIH, des cytokines, endothéline, système HLA, HHV-8, etc.). Sa prévalence actuelle n'a pas été modifiée depuis l'avènement du traitement antirétroviral. Les sujets toxicomanes peuvent développer une hypertension artérielle, en raison des produits injectés (talc, etc.). Le traitement de l'hypertension artérielle comprend, comme dans la population générale, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les anticoagulants, les analogues de la prostacycline et l'anti-endothéline.

De nombreuses atteintes vasculaires inflammatoires ont été décrites au cours de l'infection par le VIH (périartérite noueuse, purpura d'Henoch-Schonlein, *Kawasaki-like syndrome* et syndrome de Takayasu). Certains patients au stade sida peuvent avoir une présentation clinique proche du lupus érythémateux systémique (vascularite, arthralgies, myalgies) associée à la présence d'anticorps antinucléaires et d'anticoagulant circulant type lupique.

Conclusion

L'infection par le VIH est devenue une maladie chronique à l'ère des antirétroviraux. Les complications cardiovasculaires sont à présent une des premières causes de morbimortalité liées au vieillissement de cette population et probablement aux désordres immunitaires liés à l'infection chronique (activation immune, altération du microbiote) sans faire oublier une prévalence accrue de facteurs de risque vasculaire comme le tabagisme et l'utilisation de drogues illicites. Il est devenu aujourd'hui nécessaire de prévenir ce risque cardiovasculaire à l'aide des outils disponibles (modification du style de vie, aide au sevrage tabagique, prescription d'une statine et/ou d'un antihypertenseur si nécessaire). Le clinicien doit être informé en permanence du risque d'interactions médicamenteuses potentiellement létales entre les antirétroviraux, qui se renouvellent sans arrêt, et les drogues cardiologiques. D'autre part, la prévalence accrue de dysfonction diastolique probablement secondaire à une stéatose et une fibrose cardiaques accélérées nécessite un suivi cardiologique de cette population spécifique. Enfin, il est nécessaire de réaffirmer que le bénéfice du traitement antirétroviral efficace contrebalance nettement les effets potentiellement délétères de ce dernier qui nécessite une surveillance tout au long de cette infection devenue chronique.

Cœur, vaisseaux et drogues illicites (cannabis, cocaïne et méthamphétamines)

Franck Boccara

L’utilisation de drogues illicites, encore appelées drogues récréatives, en particulier le cannabis, la cocaïne et les amphétamines, est de plus en plus importante. Nous voyons dans cette revue quelles sont les complications cardiaques et vasculaires les plus fréquentes lors de l’utilisation aiguë et chronique de ces drogues (tableau 13.11). Ces complications sont souvent sous-estimées et négligées car la relation avec la prise de toxique n’est généralement pas avouée et très fréquemment non recherchée par le médecin. Il paraît nécessaire, en particulier dans la population de moins de 50 ans, de rechercher la prise de toxiques (interrogatoire et preuve biologique sanguine et/ou urinaire) devant tout événement cardiovasculaire inexpliqué sans facteur favorisant « traditionnel ».

Tableau 13.11

Complications cardiovasculaires et neurovasculaires associées à la prise de drogues illicites.

Substance	Modifications hémodynamiques	Complications cardiaques	Complications vasculaires	Complications neurovasculaires
Cannabis	– Fréquence cardiaque – Pression artérielle systémique, pression pulsée – Consommation en oxygène du myocarde – Spasme artériel – Réactivité plaquettaire ?	– Infarctus du myocarde (relation temporelle) – Mort subite – Troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire – Cardiomyopathie ?	– Artériopathie oblitérante des membres inférieurs – Thromboangéite oblitérante – Hypertension artérielle – Hypotension orthostatique	Accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique
Cocaïne	– Stimulation adrénergique – Fréquence cardiaque – Pression artérielle systémique – Consommation en oxygène du myocarde – Inotrope négatif – Vasoconstriction – Hyperréactivité plaquettaire	– Infarctus du myocarde (relation temporelle) – Dissection coronaire – Spasme coronaire – Cardiomyopathie (hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction systolique, myocardite) – Mort subite – Troubles du rythme supraventriculaire, ventriculaire, allongement du QT, torsade de pointes – Dissection aortique – Endocardite (voie intraveineuse)	– Thrombose artérielle et veineuse – Hypertension artérielle	– Accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique – Abaissement du seuil épileptogène
Amphétamines Méthamphétamines	– Stimulation sympathomimétique – Fréquence cardiaque – Pression artérielle systémique – Vasoconstriction	– Infarctus du myocarde – Mort subite – Cardiomyopathies (dilatée, hypertrophique) – Troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire	– Hypertension artérielle – Hypertension pulmonaire	Accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique, accident ischémique transitoire

Substance	Modifications hémodynamiques	Complications cardiaques	Complications vasculaires	Complications neurovasculaires
		– Dissection aortique – Atteinte valvulaire		

Effets cardiovasculaires du cannabis

La marijuana est un dérivé des feuilles séchées de cannabis aussi appelé ganja ou herbe. C'est la drogue illicite la plus utilisée en France (environ 12 millions de personnes ont déjà expérimenté le cannabis) [102]. La substance principale active de la marijuana est le tétrahydrocannabinol qui affecte les récepteurs cannabinoïdes de type 1 au niveau cérébral et de type 2 en périphérie. Le cannabis peut être utilisé par plusieurs voies mais il est principalement fumé. Les complications principales sont psychiatriques, respiratoires et cardiovasculaires. Il est important que les cardiologues connaissent les effets cardiovasculaires de cette drogue qui, avec une utilisation de plus en plus fréquente, ne fera qu'augmenter en fréquence dans le futur. Les effets cardiovasculaires de cette drogue ont été décrits depuis plus de 40 ans mais les mécanismes sous-jacents aux effets cardiovasculaires sont encore peu connus.

Modifications hémodynamiques

Chez des volontaires sains, la prise de cannabis entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque de l'ordre de 30 % et une élévation modérée de la pression artérielle systolique de 5 à 10 mmHg. Il existe une hausse concomitante du flux sanguin périphérique et de la pression pulsée. Chez les sujets coronariens, la consommation de cannabis est associée à une augmentation de la consommation en oxygène myocardique et à une diminution du temps d'apparition de l'ischémie myocardique à l'effort. Les effets du cannabis sur la réactivité plaquettaire restent encore inconnus.

Risque d'infarctus du myocarde

De nombreuses études rapportent une relation temporelle entre la prise de cannabis et la survenue d'un infarctus du myocarde, d'une cardiomyopathie ou d'une mort subite [103-113]. Les complications cardiovasculaires du cannabis sont souvent difficiles à évaluer en raison de la prise concomitante d'autres drogues, en particulier l'alcool et la cocaïne. Le plus souvent, le cannabis est fumé avec du tabac, rendant là encore difficile la séparation des effets spécifiques cardiovasculaires du cannabis. Le risque d'infarctus du myocarde semble lié à une atteinte de la microcirculation coronaire avec une réduction du flux coronaire lors de la prise de cannabis [114]. La prise de cannabis est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Mittleman et al. en 2001 ont rapporté que le risque de présenter un infarctus du myocarde était environ 5 fois plus élevé dans l'heure qui suit la prise de marijuana [115]. Les différents cas cliniques publiés décrivent tous cette relation temporelle entre la prise de cannabis et la survenue de l'infarctus du myocarde [114]. Il s'agit le plus souvent de sujet jeune entre 20 et 30 ans avec une coronarographie normale ou un athérome minime sans sténose significative, suggérant que le cannabis ne favorise pas le développement ou l'accélération de l'athérosclérose chez l'adulte jeune en bonne santé. À l'inverse, le cannabis pourrait précipiter le risque d'infarctus du myocarde chez des sujets qui ont déjà une maladie coronaire [116, 117]. Enfin, après un infarctus du myocarde, le risque de décès est plus élevé chez les consommateurs de cannabis que dans la population générale [118].

Risque de cardiomyopathie et de mort subite

Des cas de mort subite et de cardiomyopathie ont été rapportés mais moins nombreux que les cas d'infarctus du myocarde. Là encore, le plus souvent dans ces cas de mort subite, d'autres drogues étaient utilisées dans le même temps, rendant difficile l'imputabilité du cannabis seul.

Risque d'accident vasculaire cérébral

Des cas d'accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué ont été rapportés, en particulier chez les gros consommateurs de cannabis, pouvant être liés à un spasme ou une augmentation temporale de la pression artérielle [119, 120].

Risque d'atteinte vasculaire périphérique

Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs a été décrite sous cannabis, appelée artérite au cannabis, que l'on ne peut pas distinguer de la thromboangéite oblitérante secondaire à la prise de cannabis pure. Là encore, la prise concomitante de tabac rend le diagnostic difficile car le chevauchement entre ces deux pathologies existe [121, 122]. L'artérite au cannabis se présente sous la forme d'une claudication intermittente pouvant être associée à un syndrome de Raynaud, des ulcères cutanés ou des nécroses

digitales. L'artériographie peut objectiver des plaques athéromateuses minimes allant jusqu'à des occlusions. Certains patients sont améliorés après l'arrêt de la consommation de cannabis.

Des études sont nécessaires pour mieux comprendre les effets propres du cannabis sur le risque d'athérosclérose mais aussi de cardiomyopathie et d'accident vasculaire cérébral.

Effets cardiovasculaires de la cocaïne

La cocaïne se présente sous deux formes :

- une forme *chlorhydrate* (poudre blanche obtenue à partir de la feuille de coca) destinée à être prisée ou sniffée (voie intranasale) ou injectée (voie intraveineuse) ;
- une forme *base* obtenue après adjonction de bicarbonate de soude ou d'ammoniaque au chlorhydrate de cocaïne (caillou, galette), destinée à être inhalée ou fumée (voie pulmonaire). Ce dernier produit est consommé sous l'appellation « crack ».

La consommation de cocaïne est plus souvent une pratique des jeunes adultes. Entre 2000 et 2014, la consommation de cocaïne a plus que triplé, passant 0,9 à 3,2 % en métropole chez les jeunes de 17 ans [123]. La population consommatrice de cocaïne en France métropolitaine augmente à un rythme soutenu. Cette augmentation est favorisée par la baisse du prix et sa plus grande disponibilité. Le niveau de consommation demeure inférieur à celui relevé chez nos voisins les plus proches, notamment l'Espagne, l'Angleterre et l'Italie [102]. La cocaïne tue 15 000 individus par an aux États-Unis.

En 2014 en France, son expérimentation concernait 5,6 % des 18-64 ans, avec une consommation régulière dans l'année chez 1,1 % de cette population. Dans la tranche d'âge 26-34 ans, son expérimentation concernait 10,2 % des individus [123].

En termes de niveau d'usage, si la cocaïne se place derrière l'alcool, le tabac ou le cannabis, elle précède les stimulants de type amphétaminique et devance les opiacés (environ 360 000 expérimentateurs de l'héroïne en France). La rencontre avec la cocaïne est maximale entre 15 et 29 ans et devient très faible après 34 ans. En moyenne, les hommes sont trois fois plus consommateurs que les femmes [102].

Effets physiopathologiques

Les complications cardiovasculaires de la cocaïne sont sous-tendues par un mécanisme adrénergique et couvrent un spectre de complications très variées. Les effets cardiovasculaires de la cocaïne sont liés à l'accumulation de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des terminaisons présynaptiques adrénergiques, entraînant une accumulation de catécholamines au niveau du récepteur postsynaptique agissant ainsi comme un puissant agent sympathicomimétique [124].

Les modifications hémodynamiques comprennent :

- une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systémique (et donc une augmentation du besoin en oxygène du myocarde) ;
- une action inotrope négative et d'augmentation du stress myocardique télésystolique ;
- une vasoconstriction des artères coronaires qui est accentuée sur les lésions athéromateuses préexistantes ;
- une hyperactivation et une agrégation plaquettaire pouvant induire une thrombose.

Risque d'infarctus du myocarde

Le symptôme cardiovasculaire le plus fréquemment rencontré chez les usagers de cocaïne est la douleur thoracique amenant souvent à consulter et conduisant à une hospitalisation fréquente aux États-Unis [125]. Elle peut être accompagnée de palpitations, dyspnée, anxiété, vertiges et nausées pouvant faire évoquer d'autres complications (dissection aortique, hypertension artérielle pulmonaire). Il existe peu d'études contrôlées prospectives permettant d'évaluer l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde après exposition à la cocaïne, comparativement à des sujets non exposés.

Plusieurs études ont évalué la prévalence de survenue d'infarctus du myocarde chez des sujets ayant présenté une douleur thoracique après une consommation de cocaïne : elle variait entre 0 et 31 % dans les études rétrospectives. Plusieurs auteurs l'ont estimée à environ 6 % [126, 127]. Ces variations peuvent être expliquées par des différences méthodologiques (concernant la mesure de la variable infarctus du myocarde), et par des biais de sélection de l'échantillon.

Une étude prospective multicentrique a évalué la fréquence et les caractéristiques de l'infarctus du myocarde auprès de sujets admis dans les services d'urgence pour douleur thoracique faisant suite à un usage de cocaïne [126]. Parmi les 246 sujets inclus, 14 (5,7 %) répondaient aux critères d'infarctus du myocarde. Il n'existait pas de différences en termes de facteurs de risque avec les sujets ne présentant pas d'infarctus du myocarde. Une étude rétrospective a porté sur 3 946 patients recrutés dans 64 centres médicaux en moyenne 4 jours après un infarctus du myocarde [128]. Parmi ces patients, 1 % rapportait un usage de cocaïne dans l'année précédant l'infarctus du myocarde. Cette étude évaluait le risque relatif de survenue d'infarctus du myocarde après exposition à la cocaïne ; ce risque était supérieur chez les usagers d'environ 25 fois pendant les 60 minutes qui suivaient la prise de cocaïne et diminuait rapidement par la suite.

Une étude rétrospective portant sur un échantillon représentatif de la population américaine entre 18 et 45 ans (n = 10 085) avait pour objectif d'évaluer l'association entre usage de cocaïne et infarctus du myocarde [129]. L'usage de cocaïne était recueilli par données auto-rapportées avec information sur la fréquence ; les antécédents d'infarctus du myocarde étaient recueillis par données auto-rapportées. Les usagers réguliers présentaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde que les non-usagers (*odds ratio* : 6,9), alors que les usagers non réguliers (< 10 fois sur toute une vie) présentaient un risque plus faible (*odds ratio* : 0,1). La part de risque attribué à l'usage fréquent de cocaïne était de 25 % chez les sujets âgés de 18 à 45 ans. Les usagers réguliers étaient plus souvent des hommes, de couleur noire, de faible niveau d'éducation, fumeurs actifs et hypertendus.

Le risque de survenue d'un événement ischémique n'est pas fonction de la quantité consommée, ni du mode d'administration ni de la fréquence [130, 131]. Des évènements ischémiques ont été rapportés pour des doses variables, quel que soit le mode d'administration. Cette association a été décrite aussi bien chez des usagers réguliers que chez des usagers occasionnels. Une vasoconstriction coronaire a été décrite, même avec de très faibles doses de cocaïne intranasale. L'étude de Qureshi et al. a retrouvé que l'infarctus du myocarde était plus souvent associé à l'usage régulier qu'à l'usage occasionnel [129].

Le risque d'infarctus du myocarde est le plus élevé dans les heures qui suivent la consommation, sans lien avec la quantité ou le mode d'administration. Dans l'étude d'Hollander, deux tiers des infarctus du myocarde survenaient dans les 3 heures après l'usage de cocaïne (variations allant de 1 minute à 4 jours) [126].

La consommation associée d'alcool et de tabac pourrait exacerber la toxicité cardiaque de la cocaïne et augmenter le risque d'infarctus du myocarde, même si aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué l'association des polyconsommations avec l'infarctus du myocarde.

L'association avec le tabac augmente le risque d'ischémie, en accroissant les besoins du myocarde en oxygène et en diminuant le diamètre des artères coronaires. Des études ont également montré que l'association avec l'alcool était associée à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde et de décès que celui de la cocaïne seule.

Les caractéristiques des sujets présentant un infarctus du myocarde induit par la cocaïne sont concordantes dans les différentes études. La majorité étaient des hommes jeunes, fumeurs de tabac, sans autre facteur de risque d'athérosclérose, une histoire d'usage répété de cocaïne, et membre d'une minorité ethnique [125, 126]. Les différentes voies d'administration étaient représentées. À la coronarographie, plusieurs études observent que la moitié des sujets ne présentaient pas de signe d'athérosclérose des artères coronaires [126]. Un spasme coronaire est possible avec la cocaïne. Un thrombus intracoronaire a été fréquemment dacrit et, plus rarement, un vasospasme isolé.

Risque de cardiomyopathie

La cocaïne entraîne des altérations aiguës des performances systoliques et diastoliques du ventricule gauche. Pitts et al. ont montré qu'une administration intracoronaire de cocaïne – à dose permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques similaires à celles des sujets décédés par intoxication aiguë à la cocaïne – avait des effets délétères sur la fonction diastolique et systolique du ventricule gauche chez l'animal [132].

Des cas d'hypertrophie ventriculaire gauche et de dysfonction systolique ont été décrits chez des sujets usagers au long cours de cocaïne. Plusieurs cas ont décrit des cardiomyopathies dilatées chez des usagers au long cours, ou une dysfonction myocardique profonde après un usage aigu et massif de cocaïne. Bertolet et al. ont décrit chez 7 % de sujets asymptomatiques, usagers au long cours de cocaïne, des signes de dysfonction systolique du ventricule gauche à la ventriculographie [133]. D'autres données retrouvent des résultats similaires, suggérant que l'usage au long cours peut induire un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche. Dans tous les cas, si une dysfonction ventriculaire gauche sans cause ischémique est retrouvée, il est nécessaire de réaliser une imagerie par résonance magnétique cardiaque afin d'éliminer le diagnostic de myocardite [134].

Risque de trouble du rythme

L'usage de cocaïne peut entraîner de multiples troubles du rythme ou de la conduction. Des cas de tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, blocs de branche, rythme idioventriculaire accéléré, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, asystolie, et torsade de pointes ont été rapportés [124]. Cependant, le potentiel arythmogène propre de la cocaïne est insuffisamment défini et exploré dans la littérature. Une étude expérimentale réalisée auprès de 29 sujets usagers de cocaïne a montré que la consommation de cocaïne induisait un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant et significativement supérieur au placebo [135]. Des cas d'allongement du QT à l'origine de torsade de pointes ont également été rapportés. Enfin, Levin et al. ont montré que le QTc revient à la normale durant la 1re semaine après l'arrêt de l'usage de cocaïne [136]. Les cas rapportés chez l'homme d'arythmie grave ou de mort subite occasionnée par une arythmie survenaient le plus souvent chez des sujets présentant un infarctus du myocarde. Le risque de mort subite lié à l'utilisation de cocaïne est probablement sous-estimé car le plus souvent non recherché.

Risque de dissection aortique

Des cas cliniques de dissection aortique ont été décrits secondaires à l'usage de cocaïne [137]. Rachid et al. ont rapporté 12 cas de dissection aortique (83 % d'hommes, âge moyen 43 ans) survenus après un usage de cocaïne et ayant occasionné la mort pour 4 patients [137]. La plupart de ces patients étaient jeunes avec des antécédents d'hypertension artérielle mal stabilisée. Une étude rétrospective des cas de dissection aortique recensés à l'hôpital de San Francisco sur une période de 20 ans (1981-2001) a identifié 38 cas de dissection aortique, dont 14 (37 %) survenus après usage récent de cocaïne [138]. Parmi ces 14 cas, 13 concernaient un usage de crack et 4 avaient entraîné un décès. L'intervalle moyen entre l'usage de cocaïne et le début des symptômes était de 12 heures. La majorité des patients avait des antécédents d'hypertension artérielle mal équilibrée. Comparativement à des sujets ayant présenté une dissection aortique sans usage de cocaïne durant la même période, ces personnes étaient plus jeunes (41 *vs* 59 ans), plus souvent fumeurs (100 *vs* 53 %), plus souvent d'origine afro-américaine (79 *vs* 41 %). Il n'existait pas de différence sur les autres variables, notamment les caractéristiques cliniques et le type de dissection aortique.

Des cas de dissection des artères coronaires, de rupture aortique, d'anévrismes cérébraux ou mycotiques ont également été rapportés après un usage de cocaïne.

Risque d'endocardite infectieuse

La cocaïne utilisée par voie intraveineuse est associée à une augmentation du risque de développer une endocardite bactérienne, plus que d'autres substances injectées [139]. Le mécanisme demeure inconnu. Des lésions valvulaires à médiation hémodynamique pourraient favoriser l'invasion bactérienne en association avec des effets immunosuppresseurs de la cocaïne.

Risque de thrombose veineuse et artérielle

Des cas de thrombose veineuse ont été rapportés chez des usagers de cocaïne par voie intraveineuse. Les patients étaient tous des hommes, se présentant avec de la fièvre, une douleur après injection. Tous les cas étaient confirmés par angiographie révélant une thrombose des veines brachiale, axillaire ou subclavière.

Quelques rapports de cas de thrombose artérielle périphériques ont été décrits. Chen et al. ont rapporté de multiples thromboses artérielles (poplitée, hépatique, cœliaque, splénique) chez un sujet 8 heures après un usage intranasal de cocaïne [140]. Deux cas de thrombose aortique ont également été décrits après usage de crack. Chez ces deux sujets, aucun facteur de risque de thrombose n'avait été retrouvé. Zhou et al. ont évalué dans une étude rétrospective tous les cas de sujets hospitalisés dans trois hôpitaux de la ville de Houston sur une période de 10 ans pour une thrombose des artères périphériques [141]. Parmi les 382 patients recensés, 5 cas de thrombose avaient été précédés d'un usage de cocaïne. La présentation clinique était une ischémie aiguë d'un membre et une douleur abdominale sans pouls fémoral. Les sujets étaient le plus souvent des hommes (4/5), d'un âge moyen de 38 ans. Deux cas concernaient un usage intranasal et 3 l'inhalation de crack. Le délai moyen entre l'usage et le début de la thrombose était de 9 heures. Tous les sujets avaient consommé d'autres substances avec la cocaïne. On ne retrouvait pas d'antécédents personnels ou familiaux d'évènements thromboemboliques, ni d'autres facteurs de risque de thrombose. Le diagnostic de thrombose avait été confirmé pour ces 5 cas à l'angiographie.

Risque d'accident vasculaire cérébral

Des accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques ont été décrits chez les usagers de cocaïne [142]. Tout accident vasculaire cérébral chez un sujet jeune (moins de 50 ans) doit faire évoquer une consommation de cocaïne. Il est à noter que la cocaïne abaisse le seuil épileptogène.

Il est nécessaire de sensibiliser les médecins urgentistes et cardiologues concernant la prise en charge des usagers de cocaïne présentant une douleur thoracique. La question doit être posée systématiquement chez tout sujet présentant un syndrome coronarien aigu, d'autant plus qu'il est jeune, s'il existe des antécédents d'usage de drogues et/ou s'il existe un doute sur la prise de produits illicites. Dans tous les cas, un test de dépistage urinaire d'usage de cocaïne (benzoylecgonine) peut être réalisé à l'aide d'une technique d'immunoenzymologie (automate) permettant une réponse qualitative en 15 minutes avec un diagnostic tardif possible jusqu'à la 48^{e} heure après la dernière prise de cocaïne.

Conduite à tenir devant une douleur thoracique chez un usager de cocaïne

La Haute autorité de santé a proposé en 2010, dans les recommandations de prise en charge des usagers de cocaïne, un arbre décisionnel de prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique aux usagers de cocaïne présentant une douleur adaptée des recommandations nord-américaines publiées en 2008 (fig. 13.9) [102]. Ces recommandations nord-américaines reposent principalement sur une seule étude prospective nord-américaine ayant inclus 344 usagers de cocaïne, présentant des douleurs thoraciques [105]. Les auteurs subdivisent cette population en sujets à haut risque (élévation de la troponine, modification ECG évoquant un infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire, instabilité hémodynamique) et sujets à risque intermédiaire ou faible (aucun des critères suscités). Ensuite, une prise en charge thérapeutique spécifique est instituée en fonction de ces deux groupes. Après avoir interrogé le patient sur son usage de cocaïne (date de dernière prise, voie d'administration [intraveineux, inhalation, sniff], type : poudre, crack, associée à d'autres produits, en particulier l'alcool), on confirme l'usage par un test urinaire de dépistage. Puis, si l'électrocardiogramme percritique et/ou postcritique, ainsi que le dosage de deux troponines prélevées à 6 heures d'intervalle sont normaux et de plus, s'il n'existe pas d'arythmie supraventriculaire ou ventriculaire (groupe à faible risque d'infarctus du myocarde), le patient doit être surveillé 12-24 heures avec un nouveau dosage de la troponine et un ECG le lendemain, puis une sortie à domicile est organisée avec une aide au sevrage de la cocaïne et la réalisation optionnelle d'un test d'ischémie myocardique (épreuve d'effort ou échocardiographie de stress ou scintigraphie myocardique d'effort). Dans ce groupe de 256 patients à faible risque, on note que 4 (2 %) ont présenté un infarctus du myocarde non fatal. Parmi les patients qui ont bénéficié d'un test d'ischémie avant la sortie, 4 patients avaient un test positif (3 %) et ont bénéficié d'une coronarographie. Les auteurs soulignent que cette stratification est utile pour identifier les sujets à haut risque et à une valeur pronostique car dans le groupe de sujets à risque faible ou intermédiaire, le risque de présenter un infarctus du myocarde à un an était inférieur à 1 %.

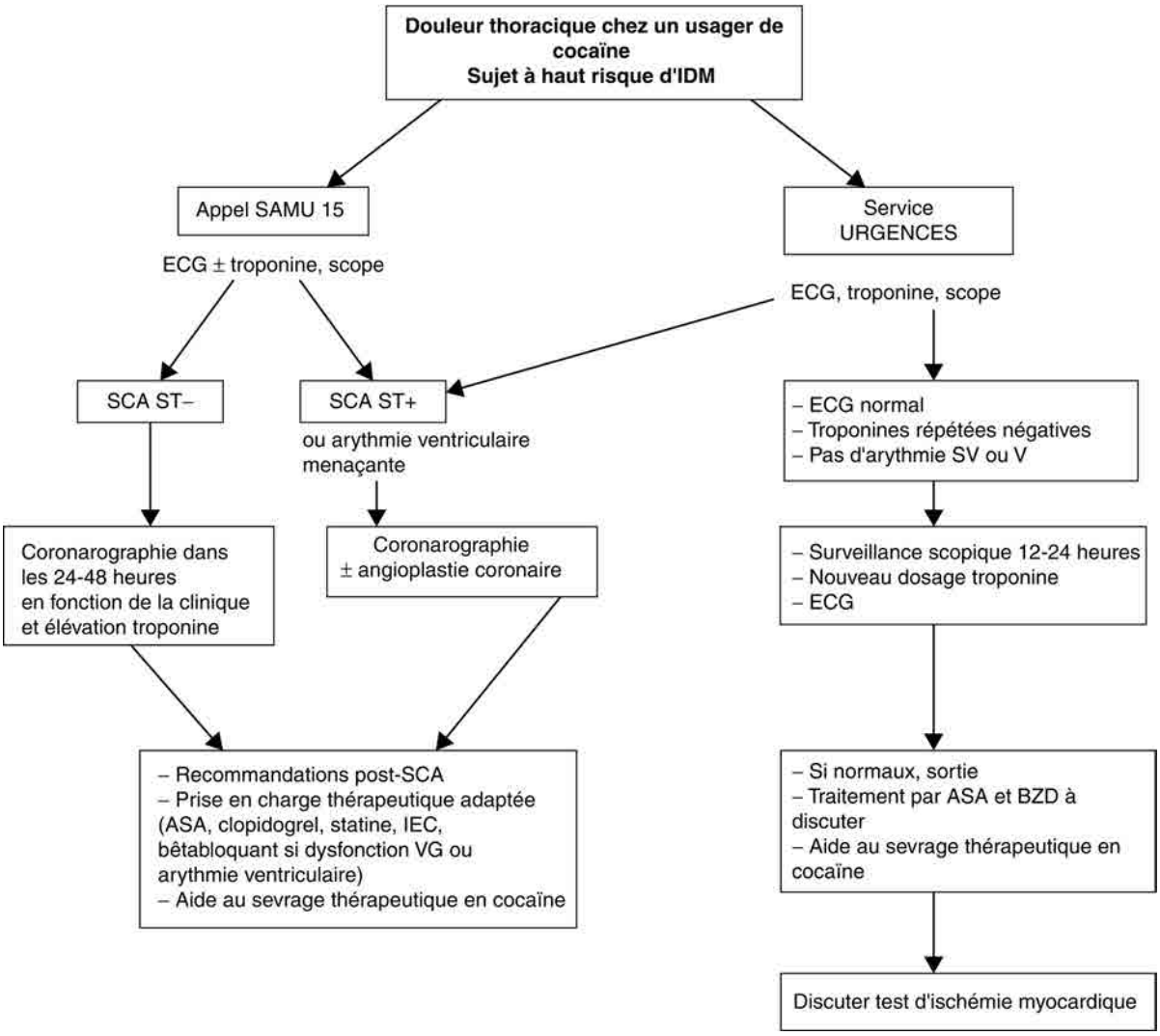


FIG. 13.9 Arbre décisionnel de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la douleur thoracique chez un usager de cocaïne [102].
ASA : aspirine ; BZD : benzodiazépines ; ECG : électrocardiogramme ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; NTG : trinitrine ; SCA ST : *syndrome coronarien aigu segment ST– ou +* ; SV : supraventriculaire ; V : ventriculaire ; VG : ventricule gauche. Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ce schéma. Il est également consultable sur le site www.has-sante.fr rubrique Toutes nos publications.

Dans le groupe de patients à haut risque présentant un ECG anormal et/ou une élévation de la troponine ou une arythmie ventriculaire, il est nécessaire d'instaurer un traitement par aspirine à faible dose associée à des dérivés nitrés par voie intraveineuse et des benzodiazépines. Pour le reste du traitement, il faut utiliser les recommandations de la population générale associant un traitement anticoagulant, antiagrégant plaquettaire, statine et inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il existe un débat quant à l'utilisation des bêtabloquants à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les usagers de cocaïne. En effet, étant donné qu'ils exacerbent la vasoconstriction coronaire, il est actuellement recommandé de les utiliser à distance de la phase aiguë du syndrome coronarien aigu chez un usager de cocaïne.

Le principal objectif de la prévention secondaire dans cette population reste l'arrêt de l'usage de cocaïne. Plusieurs études observent que les récurrences de douleur thoracique, d'infarctus du myocarde ou de décès sont moins fréquentes chez les sujets qui ont arrêté l'usage de la cocaïne [143, 144]. L'utilisation de bêtabloquants en prévention secondaire doit être réservée aux sujets présentant un infarctus du myocarde documenté, une dysfonction ventriculaire gauche systolique ou une arythmie ventriculaire, en particulier chez ceux ayant arrêté l'usage de cocaïne. Le choix d'utiliser des bêtabloquants chez l'usager de cocaïne doit être individualisé en évaluant la balance bénéfice/risque et les interactions potentiellement négatives entre l'utilisation de cocaïne et les bêtabloquants (exacerbation du spasme coronaire).

Effets cardiovasculaires des amphétamines et méthamphétamines

Les dérivés amphétaminiques sont des drogues de synthèse dont le chef de file est l'amphétamine. Le terme amphétamine désigne une substance psychotrope aux propriétés stimulantes de la famille des phényléthylamines, appelée alpha-méthyl-phényléthyamine dont on a retenu que les lettres du début de chaque mot pour donner le terme amphétamine.

Les autres substances dérivées sont la méthamphétamine (méthylamphétamine), et la MDMA (méthylène-dioxy-méthamphétamine ou ecstasy), la DOM (2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine) ou encore le benfluorex plus connu sous le nom de Médiator®. Un ancêtre commun de toutes les amphétamines est l'alcaloïde du Ma-Huang, une plante utilisée depuis plusieurs millénaires en Chine. L'éphédrine, aux vertus stimulantes, est extraite du Ma-Huang depuis le début du XX^{e} siècle pour ses effets stimulants, puis utilisée en thérapeutique vers les années 1930 à partir de la synthèse de la benzédrine, première d'une longue série d'amphétamines. Comme la phényléthylamine, l'éphédrine a une structure similaire aux amphétamines. L'éphédrine peut être utilisée dans la synthèse de méthamphétamines par réduction chimique de la fonction alcool.

En raison de leur pouvoir stimulant, les amphétamines étaient utilisées pour améliorer les capacités mentales et physiques et utilisées largement dans les années 1980 et 1990 ; leurs dérivés étaient utilisés comme des médicaments anorexigènes et progressivement retirés du marché en 2000. Initialement, les amphétamines étaient utilisées comme produit de substitution de la cocaïne en raison de leurs effets proches, mais aussi en traitement de l'asthme, de la narcolepsie et de l'obésité. En France, la plupart des amphétamines ont été classées comme stupéfiants suite à l'arrêté du 2 octobre 1967.

En 2014, 2,8 % des jeunes de 17 ans (2,3 % des filles et 3,2 % des garçons) déclaraient avoir consommé au moins une fois des amphétamines contre 2,4 % en 2011 [145]. L'expérimentation de MDMA/ecstasy à 17 ans se révèle nettement à la hausse, passant de 1,9 % en 2011 à 3,8 % en 2014, et concerne 4,2 % des garçons et 3,5 % des filles [123]. Les amphétamines peuvent être utilisées sous la forme de poudre (speed) mais aussi sous forme de cristaux (méthamphétamine) ou sous la forme de cachets (YABA).

L'amphétamine ou speed est un psychostimulant très puissant se présentant sous la forme de poudre destinée à être sniffée, voire plus marginalement injectée. Elle est très présente dans l'espace festif où son moindre prix par rapport à la cocaïne, pour des effets relativement proches, lui assure une certaine popularité.

La méthamphétamine, dérivé synthétique appelé aussi YABA, *Ice* ou *crystal meth*, se distingue par ses effets particulièrement puissants et durables et par son potentiel additif. La consommation demeure marginale en France et circule dans des micromilieux qui l'ont obtenue en général soit par des vecteurs internet, soit lors de déplacements touristiques à l'étranger. La méthamphétamine a une durée de vie plus longue que la cocaïne (11 à 12 heures *versus* 45-90 minutes), entraînant donc des effets prolongés de cette drogue. De façon générale, la méthamphétamine et la cocaïne entraînent des toxicités cardiovasculaires quasi identiques.

La MDMA, comme l'amphétamine, est une drogue de synthèse. La MDMA – appelée ecstasy sous sa forme comprimés – en est l'élément le plus connu. Sa diffusion en France a suivi l'essor du mouvement festif techno, et elle est en autres recherchée plus spécifiquement pour ses effets empathogènes (le terme empathogène a été inventé dans les années 1980 pour désigner des agents chimiques induisant des sentiments d'empathie). À forte dose, c'est un produit hallucinogène qui peut entraîner des modifications des perceptions sensorielles. La forme en comprimés (ecstasy) semble depuis quelques années connaître un reflux au profit d'autres formes comme la poudre dite MDMD et le *crystal* (à ne pas confondre le *cristal* de la méthamphétamine), plus onéreux mais plus concentré en principe actif. La MDMA est avalée mais aussi sniffée, plus rarement fumée ou injectée. Après le cannabis, la MDMA est la substance illicite la plus répondue en France dans l'espace festif.

En 2012, une substance amphétaminique a été impliquée dans au moins 15 décès liés à la prise de toxiques en France. Les débuts de l'effet du produit dépendent du mode de consommation : sniffé après environ 10 à 20 minutes, avalé après 30 à 45 minutes, fumé et injecté après quelques secondes. La durée des effets varie de 6 à 30 heures.

Modifications hémodynamiques

Les effets cardiovasculaires des amphétamines sont une accélération de la fréquence cardiaque, une hypertension artérielle avec risque d'hémorragie intracérébrale et intrapulmonaire, les troubles des rythmes

supraventriculaire et ventriculaire. Elles ont une action vasoconstrictrice, ce qui aggrave l'hypertension artérielle.

Le mécanisme d'action cardiovasculaire des amphétamines et de l'ecstasy est principalement médié par une activité sympathomimétique indirecte en rapport avec la libération de noradrénaline, de dopamine et sérotonine au niveau du système nerveux central et du système nerveux autonome [146, 147].

Cet effet est associé à une inhibition de l'activité de la monoamine-oxydase contribuant également à l'augmentation des concentrations de sérotonine et dopamine, et participe à l'effet cardiovasculaire général de ses substances.

L'utilisation en aigu de dérivés amphétaminiques peut entraîner un tableau clinique souvent rencontré tel qu'une douleur thoracique associée à une tachycardie ou une arythmie ou une dyspnée et une poussée hypertensive, les deux principaux symptômes étant le plus souvent tachycardie et hypertension chez l'homme. La sévérité des effets cardiovasculaires de ces dérivés amphétaminiques est le plus souvent reliée à la dose ; en effet, plus la dose utilisée est importante, plus la toxicité cardiaque et vasculaire est grande. Les symptômes comme la tachycardie, les palpitations et l'arythmie ont été décrits le plus souvent avec des doses importantes de méthamphétamines. Les complications cardiovasculaires liées à la prise de méthamphétamines peuvent être associées à n'importe quelle voie d'administration : intranasale, orale, fumée et injectée. Plusieurs études ont montré que les sujets utilisant de la méthamphétamine consommaient souvent d'autres drogues associées, en particulier l'alcool, la cocaïne ou les opiacées et que l'association à une autre drogue augmentait la toxicité de la méthamphétamine.

Risque d'infarctus du myocarde

En raison de l'activation du système sympathique, les amphétamines entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction parfois associée à des troubles du rythme cardiaque ventriculaire ou supraventriculaire, ces phénomènes pouvant aboutir à une ischémie myocardique.

En comparaison à la cocaïne, les cas rapportés d'infarctus du myocarde avec les amphétamines et l'ecstasy sont moins fréquents mais existent [148, 149]. Les mécanismes sous-jacents à cette atteinte coronaire sont souvent multifactoriels : augmentation de la demande myocardique en oxygène liée à l'activation sympathique et la possibilité de la survenue d'un spasme coronaire. Une rupture de plaques athéromateuses et une augmentation des agrégations plaquettaires ont été décrites. Ce mécanisme peut s'expliquer par l'excès de catécholamines pouvant entraîner la formation d'un thrombus intracoronaire. Plusieurs cas de syndromes coronariens aigus ont été décrits dans la littérature après l'utilisation de méthamphétamine. Les patients étaient relativement jeunes, âgés d'environ 40 ans ; ils n'avaient pas de maladie coronaire préexistante connue. Dans les cas rapportés d'infarctus du myocarde, la coronarographie retrouve dans deux tiers des cas un réseau coronaire normal. Dans les cas où il existait une pathologie coronaire, on retrouve soit une sténose, soit une thrombose ; le plus souvent, ces patients sont fumeurs.

Risque de mort subite

Des cas de mort subite liés à l'utilisation d'amphétamines, à dose variable, ont été décrits dans la littérature [150].

Risque de cardiomyopathie

Des cas de dysfonction ventriculaire gauche liée à une exposition chronique aux amphétamines ont été décrits. L'utilisation chronique d'amphétamines pourrait conduire à une infiltration inflammatoire myocardique pouvant évoluer vers une authentique cardiomyopathie avec infiltration cellulaire, hypertrophie myocardique et fibrose [151]. Les cas de cardiomyopathie secondaire à l'utilisation chronique de méthamphétamines sont peu nombreux et moins bien documentés que ceux liés à l'utilisation de cocaïne. Les cardiopathies dilatées sont la forme la plus fréquemment rencontrée des cardiopathies associées à l'utilisation chronique de méthamphétamines.

Risque de trouble du rythme

Les troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire ont été également décrits et sont assez fréquents en rapport avec l'usage d'amphétamine et d'ecstasy [152].

Risque valvulaire

Plusieurs études ont mis en évidence un risque nettement supérieur de développer des anomalies valvulaires plus fréquemment aortiques lors d'utilisations de médicaments anorexigènes, surtout si les durées des traitements excèdent 4 mois [152, 153].

Risque vasculaire

L'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'utilisation chronique de ces drogues, parfois sous la forme de pics hypertensifs sévères. L'effet hypertensif est associé à la dose de méthamphétamine utilisée alors que l'effet sur la fréquence cardiaque semble plus complexe. En effet, à forte dose il a été observé une diminution initiale de la fréquence cardiaque suivie de son augmentation.

Une hypertension artérielle pulmonaire est associée à la prise d'anorexigène (fenfluramine) mais aussi des amphétamines quand ils sont utilisés plus de 3 mois [154]. Des cas cliniques de dissection aortique ont été rapportés après utilisation d'amphétamine et d'ecstasy [155, 156].

Conclusion

La compréhension des complications cardiovasculaires liées à la prise de méthamphétamine comporte de nombreuses carences à ce jour mais il existe aussi bien sûr beaucoup d'opportunités pour des recherches dans le futur. En effet, les complications concernent le plus souvent des cas cliniques isolés ou des séries de cas cliniques associés à l'utilisation aiguë de méthamphétamine.

En France, aucune étude évaluant l'incidence des problèmes cardiovasculaires liés à la prise de méthamphétamines n'a été menée. En l'absence d'étude sur la prévalence des complications cardiovasculaires, il semble difficile de pouvoir déterminer le risque des complications chez les utilisateurs de méthamphétamines.

En raison du peu d'études mécanistiques expliquant les effets cardiovasculaires de la méthamphétamine, des études physiopathologiques doivent être réalisées. Il existe de nombreux arguments cliniques et expérimentaux pour suggérer que la méthamphétamine a des effets cardiovasculaires potentiellement fatals.

Cœur et grossesse

Cardiopathie et grossesse

Jean-Jacques Monsuez

La grossesse expose les femmes atteintes de cardiopathie à un risque dont l'importance dépend de la nature de la cardiopathie, de son retentissement et de la prise en charge, qui a considérablement progressé au cours des dernières décennies, avec la stratification du risque, la standardisation de la prise en charge et le recours à des centres d'expertise, où les femmes les plus exposées sont suivies dans des *Heart Teams* spécifiques. Les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2011 puis de 2018 ont largement contribué aux progrès réalisés aujourd'hui [157].

La répartition des cardiopathies prises en charge en cardiologie au cours d'une grossesse dépend de la région dans laquelle la patiente est suivie. Dans les pays industrialisés, les cardiopathies congénitales sont les plus fréquentes, les valvulopathies rhumatismales sont minoritaires, et inversement dans les pays à revenus limités. Ainsi, dans une étude espagnole portant sur 179 cardiopathies chez des femmes enceintes, 68 % ont une origine congénitale, 16 % une origine rhumatismale, 7 % sont dues à une arythmie et 5 % à une cardiomyopathie [158], tandis qu'un travail sénégalais montre que la prise en charge de femmes enceintes cardiaques porte essentiellement sur des valvulopathies rhumatismales [159]. De façon similaire, la plupart des cardiaques enceintes atteintes de valvulopathies incluses dans le registre *Pregnancy and Cardiac Disease* (ROPAC) sont originaires de pays à revenus limités (75 %) [160].

Évaluation du risque maternel et fœtal

Le risque maternel et fœtal de la grossesse chez une femme ayant une cardiopathie a été stratifié dans les registres CARPREG (*Cardiac Disease in Pregnancy*) [161], ZAHARA pour les cardiopathies congénitales [162], ROPAC [160] et la classification utilisée dans les recommandations de l'ESC pour conseiller (ou déconseiller)

et programmer le suivi de la grossesse et l'accouchement est celle de l'Organisation mondiale de la santé, dans sa version actualisée mWHO (tableau 13.12) [157].

Tableau 13.12

Catégories de risques et prise en charge des femmes enceintes atteintes de cardiopathie [157].

Classification	mWHO I	mWHO II	mWHO II-III	mWHO III	mWHO IV
Diagnostic	Forme peu sévère de sténose pulmonaire, canal artériel, prolapsus mitral Cardiopathie congénitale simple opérée (CIA, CIV, canal artériel, retour veineux pulmonaire anormal) Extrasystoles atriales ou ventriculaires isolées	CIA ou CIV non opérées Tétralogie de Fallot réparée Arythmies supraventriculaires Syndrome de Turner sans dilatation aortique	Dysfonction VG modérée (FE > 45 %) Cardiomyopathie hypertrophique Sténose mitrale minime, sténose aortique moyenne Syndrome de Marfan sans dilatation aortique Bicuspidie aortique avec aorte < 45 mm Coarctation réparée Canal atrioventriculaire	Dysfonction VG moyenne (FE 30-45 %) Antécédent de cardiopathie du péripartum sans dysfonction VG résiduelle Prothèse cardiaque mécanique VD systémique avec fonction ventriculaire conservée ou peu altérée Circulation de Fontan sans dégradation cardiaque ni de la malade Cardiopathie cyanogène non réparée Autres malformations complexes Sténose mitrale moyennement serrée Sténose aortique serrée asymptomatique Dilatation aortique moyenne (Marfan et bicuspidie 40-45 mm, Turner 20-25 mm/m^2, tétralogie de Fallot < 50 mm) Tachycardie ventriculaire	HTAP Dysfonction ventriculaire systémique sévère (FE < 30 % ou classe NYHA III-IV) Antécédent de cardiopathie du péripartum avec dysfonction VG résiduelle Sténose mitrale serrée Sténose aortique serrée symptomatique VD systémique avec altération modérée ou sévère de la fonction ventriculaire Dilatation aortique sévère (Marfan > 45 mm, bicuspidie > 50 mm ; Turner > 25 mm/m^2 ; tétralogie de Fallot > 50 mm) Ehlers-Danlos vasculaire (Re)coarctation sévère Fontan avec complication

Classification	mWHO I	mWHO II	mWHO II-III	mWHO III	mWHO IV
Complications maternelles (%)	2,5-5	5,7-10,5	10-19	19-27	40-100
Prise en charge	Suivi (1 ou 2 visites) et accouchement hôpital local	Suivi (1 visite/3 mois) et accouchement hôpital local	Suivi (1 visite/ 2 mois) et accouchement hôpital de référence	Suivi (1 visite/mois) et accouchement en centre expert	Suivi (1 visite/mois) et accouchement en centre expert en cardiopathie et grossesse

CIA : communication interatriale ; CIV : communication interventriculaire ; FE : fraction d'éjection ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; NYHA : *New York Heart Association* ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Les facteurs prédictifs d'événements chez la mère et chez le fœtus et le nouveau-né doivent être recherchés avant et pendant la grossesse (encadré 13.2).

Encadré 13.2

Facteurs de risque chez les femmes enceintes atteintes de cardiopathie [157]

Facteurs prédictifs de complications maternelles

- Antécédent cardiaque (insuffisance cardiaque, AIT, AVC, arythmie)
- Classe NYHA III-IV
- Obstacle éjectionnel VG moyen à sévère
- Dysfonction systolique du ventricule systémique (moyenne à sévère)
- Régurgitation de la valve atrioventriculaire systémique moyenne à sévère
- Régurgitation de la valve atrioventriculaire pulmonaire moyenne à sévère
- HTAP
- Traitement cardiaque médicamenteux avant la grossesse
- Cyanose (saturation O_2 < 90 %)
- NT-proBNP > 128 pg/mL à la 20e semaine
- Prothèse valvulaire mécanique
- Cardiopathie cyanogène réparée ou non

Facteurs prédictifs de complications néonatales

- Classe NYHA III-IV ou cyanose à la visite prénatale
- Obstacle éjectionnel VG maternel
- Tabagisme pendant la grossesse
- Saturation O_2 maternelle < 90 %
- Traitement cardiaque médicamenteux avant la grossesse
- Cardiopathie cyanogène maternelle à la naissance
- Prothèse valvulaire mécanique
- Complication cardiaque maternelle pendant la grossesse
- Diminution du débit cardiaque maternel au cours de la grossesse
- Flux utéroplacentaire anormal au doppler

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTAP ; hypertension artérielle pulmonaire ; NT-proBNP : *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* ; NYHA : *New York Heart Association* ; VG : ventricule gauche.

Prise en charge

Suivi

Une analyse de la cardiopathie est recommandée avant la grossesse, avec explications et conseil (y compris génétique selon les cas) à la patiente, échographie fœtale à la 19-22e semaine (les cardiopathies congénitales sont plus fréquentes chez les enfants dont les mères en sont atteintes elles-mêmes), suivi clinique (*cf.* tableau 13.12 et encadré 13.2), ECG, échocardiographie devant un symptôme inexpliqué ou pour suivi de dysfonction ou anomalie autre.

Le suivi maternel est couplé à celui du fœtus. Les progrès de la chirurgie des cardiopathies congénitales, qui affectent 1 % des enfants à la naissance, expliquent qu'un nombre croissant de femmes ayant été

opérées dans leur enfance entreprennent une grossesse, dont le risque de complications cardiovasculaires (en l'absence de contre-indication formelle) se situe autour de 10 %. À ce risque maternel s'ajoute celui de l'enfant, dont il a été montré qu'il était corrélé à l'importance de l'altération de la fonction cardiaque maternelle. Les mécanismes qui rendent compte de cette corrélation ne sont cependant pas bien compris, même si l'on sait que le processus de placentation est lié à l'hémodynamique maternelle et qu'il est altéré, même en l'absence de cardiopathie, par l'hypertension artérielle. Le processus de placentation peut être surveillé par l'emploi du doppler utéroplacentaire, approche qui s'est généralisée dans la surveillance obstétricale au cours des dernières années.

Une cohorte de suivis de 209 femmes enceintes atteintes de cardiopathie congénitale a été comparée à 70 femmes indemnes de cardiopathie avec recueil de paramètres cardiaques (NT-proBNP, fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique, fonction ventriculaire droite en échographie) et du doppler utéroplacentaire (doppler des artères utérine et ombilicale) à la 20e et à la 32e semaine de grossesse. Dans cette cohorte (ZAHARA-II), 27,3 % des femmes avaient une cardiopathie gauche (sténose aortique/bicuspidie, coarctation aortique), 30,6 % une lésion du cœur droit (tétralogie de Fallot, sténose pulmonaire, anomalie d'Ebstein) et 28,7 % un shunt (communication interatriale, communication interventriculaire, canal atrioventriculaire, retour veineux anormal). Les patientes avec cyanose étaient exclues. La majorité des cardiopathies (78,5 %) ont été corrigées chirurgicalement auparavant. L'âge moyen de conception (29 ans), le degré de parité (64 % de nullipares), l'origine ethnique et sociale, l'indice de masse corporelle (23,5 kg/m^2) ne différaient pas entre les deux groupes. Le NT-proBNP et les index de pulsatilité et de résistance aux dopplers utérin et ombilical étaient plus élevés chez les femmes ayant une cardiopathie congénitale à la 20e et à la 32e semaine. La fréquence cardiaque maternelle, la prise de médicaments cardiotropes et l'excursion systolique de l'anneau tricuspide étaient corrélées à l'altération du flux utéroplacentaire, de même que l'élévation de NT-proBNP et la présence d'une fuite mitrale ou pulmonaire. Les complications obstétricales étaient plus fréquentes chez les femmes atteintes de cardiopathie (58,9 *vs* 32,9 %, p < 0,0001), de même que les complications atteignant le nouveau-né (35,4 *vs* 18,6 %, p = 0,008). Les anomalies du flux doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale étaient régulièrement observées à la 20e et/ou la 32e semaine de grossesse chez les femmes atteintes de cardiopathie congénitale, y compris réparée chirurgicalement. Elles exposent à un risque accru de complications maternelles et néonatales [162].

Accouchement

La présence d'une cardiopathie contribue à une part notable des indications d'accouchement par césarienne programmée, pour un large panel de cardiopathies, alors que les recommandations européennes limitent son recours à la prise d'anticoagulants en préterme lorsque le travail a débuté, aux malades ayant un syndrome de Marfan avec un diamètre aortique supérieur à 45 mm (voire > 40 mm seulement), à celles ayant une dissection aortique chronique ou aiguë, ou une insuffisance cardiaque non contrôlable par le traitement. Dans les autres situations, les recommandations de l'ESC préconisent l'accouchement par voie basse, naturelle, sous épidurale. Malgré cela, nombre de césariennes sont pratiquées chez les femmes cardiaques, sur la base d'arguments sécuritaires d'expérience clinique, mais sans qu'aucune étude n'ait encore comparé le pronostic materno-fœtal des femmes ayant une cardiopathie en fonction du mode d'accouchement, par voie basse ou par césarienne.

Le registre européen ROPAC a inclus 1 262 accouchements de femmes cardiaques [163]. Une césarienne était programmée chez 393 femmes (31 %), dont 172 (44 %) pour raison cardiaque et 221 (56 %) pour raison obstétricale, dont 53 en urgence. L'accouchement par voie basse était programmé chez 869 femmes (69 %), dont 726 effectivement réalisés par voie basse (84 %) et 143 (16 %) convertis en césarienne d'urgence.

Lorsqu'on compare le pronostic après césarienne ou accouchement par voie basse, la mortalité périnatale (1,1 *vs* 2,7 %, p = 0,14) et le pourcentage d'enfants nés avec un score d'Apgar bas (11,9 *vs* 10,1 %, p = 0,45) étaient identiques, mais l'âge gestationnel (37 *vs* 38 semaines) et le poids à la naissance (2 870 *vs* 3 073 g, p < 0,001) étaient plus bas dans le groupe césarienne (tableau 13.13).

Tableau 13.13

Pronostic materno-fœtal et obstétrical chez des femmes cardiaques en fonction du type d'accouchement programmé et de sa raison [163[1]].

Caractéristiques	Accouchement programmé			Césarienne programmée		
	Par voie basse	Par césarienne	p	Pour raison obstétricale	Pour raison cardiaque	p
Patientes (N)				221	172	
Prééclampsie (%)	2,3	5,9	0,001	7,7	3,5	0,078
Anticoagulants (%)	9,1	14,5	0,004	6,5	25	< 0,001
Mortalité maternelle (%)	0,6	2	0,03	0	4,7	0,001
IC post-partum (%)	3,9	8,4	0,001	7,2	9,9	0,35
Hémorragie du post-partum (%)	4,8	5,9	0,45	4,5	7,6	0,20
Mortalité périnatale (%)	1,6	1,5	0,91	0,9	2,3	0,41
Mortalité néonatale (%)	0,5	0,8	0,68	1,4	0	0,26
Durée de la grossesse (semaines)	38	37	< 0,01	37,4	36,8	0,02
Poids (g) à la naissance (corrigé selon le terme)	3 395	3 323	0,013	3 208	3 207	0,99

Du point de vue maternel, on n'observe pas de différence de pronostic entre les femmes qui ont eu un accouchement par césarienne programmée, ou réalisée en urgence de façon non prévue. La mortalité maternelle (1,8 *vs* 1,5 %, p = 1,0), la survenue d'une insuffisance cardiaque post-partum (8,8 *vs* 8,2 %, p = 0,79) et les hémorragies obstétricales (6,2 *vs.* 5,1 %, p = 0,61) ne différaient pas (*cf.* tableau 13.13).

Les données du registre ROPAC confirment donc l'absence de bénéfice maternel de l'accouchement par césarienne chez les femmes ayant une cardiopathie et montrent parallèlement le moins bon pronostic fœtal après césarienne [163]. En aval, les recommandations de l'ESC préconisent l'accouchement par voie basse chaque fois qu'il est possible, c'est-à-dire dans une majorité de cas [157].

Valvulopathies

Valvulopathies mitrales

La sténose mitrale non serrée est relativement bien tolérée. En revanche, la moitié des femmes dont la sténose est inférieure ou égale à 1,5 cm^2 en surface décompensent en insuffisance cardiaque à l'occasion d'une grossesse. Les complications maternelles sont associées au caractère serré de la sténose, à l'âge plus avancé, à une classe NYHA supérieure ou égale à II, à une pression artérielle pulmonaire supérieure à 30 mmHg [157]. Dans ces cas, un retard de croissance intra-utérin est observé dans 5-20 % des cas, une prématurité dans 20-30 % et une mortalité fœtale ou néonatale dans 1 à 5 % [157]. Le traitement associe repos, bêtabloquants β1-sélectifs (métoprolol, bisoprolol), diurétiques à petite dose en cas de persistance des symptômes, traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale, d'antécédent thromboembolique, si un contraste spontané est constaté dans une oreillette gauche dilatée (> 60 mL/m^2) et en cas d'insuffisance cardiaque. Les sténoses mitrales serrées de surface inférieure à 1 cm^2 (recommandation de classe I, niveau C) ou 1,5 cm^2 (classe IIa, niveau C) doivent être traitées avant la grossesse. Lorsque la découverte a lieu pendant la grossesse, une commissurotomie mitrale percutanée est indiquée si la sténose est serrée, la patiente en classe NYHA III-IV et la pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 50 mmHg malgré le traitement médical [157].

Les femmes enceintes ayant une insuffisance mitrale symptomatique ou avec dysfonction ventriculaire gauche ont un risque de décompensation important, 25 à 30 % d'entre elles passant en insuffisance

cardiaque. Ces situations nécessitent le traitement chirurgical de la valvulopathie avant la grossesse (recommandation de classe I, niveau C) [157].

Le registre ROPAC a inclus, parmi ses 2 966 femmes enceintes avec cardiopathie, 390 patientes ayant une valvulopathie mitrale [160]. L'âge moyen des femmes était de 28,9 ans, et 103 d'entre elles étaient primipares (26,4 %). La majorité des patientes vivaient dans des pays en voie de développement. La valvulopathie était connue avant la grossesse dans 75 % des cas. Il s'agissait d'une sténose mitrale (avec ou sans insuffisance mitrale) chez 273 femmes (sans insuffisance mitrale chez 117 patientes). Le rétrécissement mitral (RM) était peu important chez 57 femmes (20,9 %), moyen chez 107 (39,2 %), sévère chez 54 (19,8 %). La sévérité de l'insuffisance mitrale chez les patientes sans rétrécissement mitral était peu importante chez 43 patientes (36,8 %), moyenne chez 35 (29,9 %), sévère chez 30 (25,6 %).

La principale complication au cours de la grossesse était la survenue d'une insuffisance cardiaque, en particulier chez les malades ayant une sténose mitrale (15,8 % si modérée, 23,4 % si moyennes, 48,1 % si sévères), à l'origine d'une hospitalisation chez 23,1 % des femmes. Une insuffisance cardiaque compliquait aussi la grossesse de 23,1 % des femmes ayant une insuffisance mitrale moyenne ou sévère. Une seule femme, atteinte de sténose mitrale sévère, est décédée au cours de la grossesse. Une intervention a été réalisée avant la grossesse chez 16 malades, commissurotomie mitrale percutanée au ballon chez 14, remplacement valvulaire chirurgical chez 2 autres. Un suivi au décours de la grossesse a pu être documenté à 6 mois chez 53 malades, avec 3 décès supplémentaires.

La mortalité relativement faible des patientes suivies dans ce registre (1,9 %) a été commentée dans l'éditorial satellite, à partir de trois constatations :

- la première est d'ordre géographique, la majorité des malades étant suivies en Égypte, dont l'épidémiologie (*Global Burden of Disease* 2015) indique que les valvulopathies rhumatismales y reculent et que la morbimortalité associée aux maladies est plus faible que dans d'autres pays en voie de développement. Cette particularité explique probablement l'importante différence avec le travail de Diao et al., au Sénégal, qui souligne la mortalité importante des femmes enceintes atteintes de valvulopathie rhumatismale [159] ;
- la deuxième est que les auteurs du registre ont exclu de cette étude les patientes ayant déjà été opérées ;
- la troisième est que 56 % des femmes incluses seulement ont eu un suivi au-delà d'une semaine après l'accouchement.

Valvulopathies aortiques

La survenue de complications chez les femmes enceintes ayant une sténose aortique dépend de la symptomatologie avant la grossesse. Elles sont rares lorsque la sténose est asymptomatique et non serrée, avec moins de 10 % de risque d'insuffisance cardiaque. Les sténoses serrées sont également souvent non problématiques lorsque la tolérance à l'effort prégrossesse est normale. Les risques du fœtus dépendent aussi de la sévérité de la sténose aortique. Lorsqu'elle est serrée ou symptomatique, 20 à 25 % des enfants ont un retard de croissance intra-utérin ou une prématurité [157].

Les femmes enceintes ayant une insuffisance aortique symptomatique ou avec dysfonction ventriculaire gauche ont 25 à 30 % de risque d'insuffisance cardiaque pendant la grossesse. Le traitement chirurgical de la valvulopathie est alors préconisé avant la grossesse (recommandation de classe I, niveau C) [157]. La recherche d'une bicuspidie aortique et la mesure du diamètre aortique sont recommandées dans le bilan, en raison des risques de dissection aortique (*cf. infra*).

Prothèses valvulaires

Le risque gravidique des femmes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique est particulièrement important. À partir des données du registre ROPAC, la probabilité de grossesse indemne de complications maternelles et néonatales n'est que de 58 %, alors qu'elle est de 79 % chez les porteuses de bioprothèse et de 78 % chez les femmes ayant une cardiopathie sans prothèse valvulaire [157]. Le pronostic est dominé par le risque de thrombose de prothèse [157, 164, 165], qui est de 4,7 % parmi les 202 malades de ROPAC, avec une mortalité de 20 % [164].

Le traitement anticoagulant optimal à proposer aux porteuses de prothèses valvulaires mécaniques au cours d'une grossesse reste controversé, en raison de son double risque, maternel, dominé par les thromboses de prothèse, et fœtal, lié principalement aux embryopathies associées à la prise d'antivitamines K.

L'exposition fœtale aux antivitamines K entre la 6e et la 12e semaine expose à un risque d'atteinte osseuse épiphysaire et d'hypoplasie nasale par ce mécanisme. Il s'y ajoute un surrisque hémorragique, en particulier intracrânien, lié à l'anticoagulation fœtale, observé aux 2e et 3e trimestres, notamment au cours de l'accouchement, raison pour laquelle les AVK sont remplacés par l'héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) en prévision de l'accouchement.

Des alternatives ont été proposées pour réduire le risque d'embryopathie et de fœtopathie lié aux AVK au cours du 1er trimestre, en les remplaçant par une HBPM pendant cette période. Malheureusement, les HBPM sont moins efficaces que les AVK dans la prévention des thromboses de prothèse, y compris lorsque le traitement est administré en 2 injections sous-cutanées par jour et que la posologie est adaptée par le dosage de l'activité anti-Xa.

Une méta-analyse comparant les trois approches thérapeutiques, AVK pendant toute la grossesse, traitement séquentiel avec une HBPM initiale relayée par AVK à la fin du 1er trimestre, ou HBPM seule a porté sur 2 468 grossesses rapportées dans 46 publications. La mortalité maternelle est de 0,9 % dans le premier cas, de 2 % dans le deuxième et de 2,9 % dans le troisième. Le taux d'accidents thromboemboliques maternels a la même répartition : 2,7, 5,8 et 8,7 %, respectivement. Inversement, le taux d'embryopathie et fœtopathie est plus élevé avec les AVK (2 et 2,2 %) que sans (0 %). Le pourcentage d'enfants vivants à la naissance est de 65 % pour AVK seules, de 80 % pour le traitement séquentiel et de 92 % avec l'HBPM seule. La méta-analyse de D'Souza retrouve aussi une donnée déjà observée, à savoir que le pourcentage de naissances viables au décours d'une grossesse traitée par AVK lors du 1er trimestre dépend de la dose de warfarine administrée : 84 % lorsqu'elle est inférieure ou égale à 5 mg/j, 44 % lorsqu'elle est supérieure. De ce point de vue, la méta-analyse vient conforter les recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA, qui préconisent l'emploi des AVK chez les malades dont la dose est inférieure à 5 mg/j et le traitement séquentiel dans le cas opposé [166].

En aval de ces difficultés, les recommandations de l'ESC préconisent le suivi hospitalier des adaptations d'anticoagulation pendant la grossesse (recommandation I, C), l'emploi des AVK au cours des 2e et 3e trimestres jusqu'à la 36e semaine pour les patientes sous faible (I, C) ou forte (IIa, C) dose d'AVK, le contrôle de l'INR tous les 15 jours (I, C). La poursuite des AVK pendant le 1er trimestre peut être envisagée après information et accord de la malade lorsque la dose d'AVK permettant l'obtention d'un INR adapté est basse (warfarine < 5 mg/j, acénocoumarol < 2 mg/j). Inversement, lorsque la dose d'AVK doit être supérieure, l'HNF (TCA ≥ 2 fois le témoin) ou une HBPM en 2 prise/j est préconisée avec adaptation très stricte des posologies à la mesure de l'activité anti-Xa, qui doit être supérieure à 0,6 UI/mL [157].

L'accouchement doit être planifié, avec relais préalable par HNF s'il est fait par voie basse. L'anesthésie péridurale, qui nécessite une interruption prolongée d'anticoagulation, n'est souvent pas possible et une césarienne est programmée après relais par HNF pour réduire au maximum la fenêtre sans anticoagulant lorsque le risque de thrombose de prothèse est élevé [157].

Cardiopathies congénitales

Les aspects spécifiques de la grossesse chez les femmes atteintes de cardiopathie congénitales sont exposés par Magalie Ladouceur, Marielle Gouton et Jacky Nizard dans le chapitre 10.

Maladies de l'aorte

Les affections de l'aorte thoracique exposent pendant la grossesse à un risque de dilatation et de dissection, toutes deux majorées par la coexistence d'une hypertension artérielle et d'un âge plus avancé. Si ces complications sont rares, leur pronostic est sévère. Le risque de dissection est plus important au cours du dernier trimestre (50 %) et en post-partum (33 %). Il dépend aussi de l'affection causale (tableau 13.14).

Tableau 13.14

Grossesse et pathologie de l'aorte [157].

Caractéristiques	Marfan	Bicuspidie aortique	Loeys-Dietz	Turner	Ehlers-Danlos vasculaire
Risque de dissection (%)	1-10	< 1	1-10	1-10	1-10
Comorbidités	Malformations durales Insuffisance mitrale Insuffisance cardiaque Arythmies	Sténose ou insuffisance aortique	Malformations durales Insuffisance mitrale	Petite taille Infertilité Hypertension Diabète Bicuspidie ou coarctation aortique	Malformation durale Rupture utérine
Contre-indication à la grossesse	Aorte ascendante > 45 mm (40 mm si antécédent familial de dissection ou de mort subite)	Aorte ascendante > 50 mm	Aorte ascendante > 45 mm (40 mm si antécédent familial de dissection ou de mort subite)	Aorte (indexée) > 25 mm/m^2	Tous

Cardiomyopathies

Cardiomyopathies du péripartum

Les aspects spécifiques de la cardiomyopathie du péripartum sont traités par Frédéric Mouquet et Pascal de Groote dans le chapitre 8.

Cardiomyopathies dilatées

Le danger que représente une grossesse chez une femme atteinte de cardiomyopathie dilatée a été quantifié à partir du suivi de 36 grossesses chez 32 femmes atteintes (âge moyen 32 ans, NYHA I : 67 %, II : 17 %, III : 17 %) [167]. La dysfonction ventriculaire gauche était peu importante (50 %), moyenne (22 %) ou sévère (28 %). La grossesse ou le post-partum ont été émaillés d'une complication cardiaque dans 39 % des cas (9 insuffisances cardiaques, 7 troubles rythmiques, 1 accident vasculaire cérébral), dont les principaux déterminants étaient la classe fonctionnelle NYHA III ou IV et une dysfonction ventriculaire gauche importante (tableau 13.15).

Tableau 13.15

Facteurs prédictifs du mauvais pronostic de la grossesse au cours des cardiomyopathies dilatées.

Facteur	Avec complication cardiaque (n = 14)	Sans complication cardiaque (n = 22)	p
Âge (ans)	34	31	0,98
Antécédent de complication cardiaque (%)	43	14	0,05
Classe NYHA III ou IV avant grossesse (%)	36	4	0,03
Dysfonction ventriculaire gauche moyenne à sévère (%)	86	22	0,001
IM sévère (%)	36	5	0,04

D'après [11].

Les 36 grossesses se sont terminées par 37 naissances (terme médian : 38 semaines), un avortement thérapeutique et une mort fœtale. Une complication fœtale ou néonatale est survenue dans 7 cas (20 %), avec les mêmes facteurs prédictifs que sont la classe fonctionnelle NYHA III ou IV et l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche.

Maladie coronaire

Athérosclérose

La maladie coronaire est relativement rare au cours de la grossesse, mais un certain nombre d'observations sont rapportées, en particulier du fait de l'âge plus avancé auquel les grossesses sont entreprises, de la plus forte prévalence du tabagisme, du surpoids, de l'obésité et du diabète chez les femmes jeunes en âge de procréer.

Une étude coopérative multicentrique rétrospective a répertorié 45 grossesses menées par 43 femmes ayant des antécédents coronaires dans 4 centres académiques [168]. L'âge moyen des femmes incluses était de 35 ± 5 ans à l'accouchement, 80 % ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, principalement le tabac (60 %), puis l'hypertension artérielle (36 %), l'obésité (10 %), le diabète (8 %). Les atteintes coronaires se répartissaient en deux catégories : celles liées à l'athérosclérose (n = 20) et celles liées à une thrombose coronaire (n = 18), les secondes étant un peu plus jeunes que les premières. Un désordre de la coagulation était mis en évidence chez 7 femmes : mutation Leiden du facteur V (n = 3), syndrome des antiphospholipides (n = 3), déficit en protéine S (n = 1). Six femmes étaient sous anticoagulants.

Les complications survenaient dans ces grossesses à risque avec une fréquence notable, comprenant 10 % d'événements cardiovasculaires chez la mère (1 arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire, 3 infarctus du myocarde/syndrome coronarien aigu, 1 insuffisance cardiaque), 16 % de complications obstétricales (4 prééclampsies, 4 hémorragies du post-partum dont 2 sous anticoagulants) et 30 % de complications fœtales et néonatales (3 avortements spontanés, 1 mort *in utero*, 1 mort fœtale post-partum).

Les complications fœtales et néonatales étaient plus fréquentes que les accidents maternels, mais ces deux types de complications prédominaient chez les femmes ayant des antécédents d'athérosclérose coronaire (fig. 13.10).

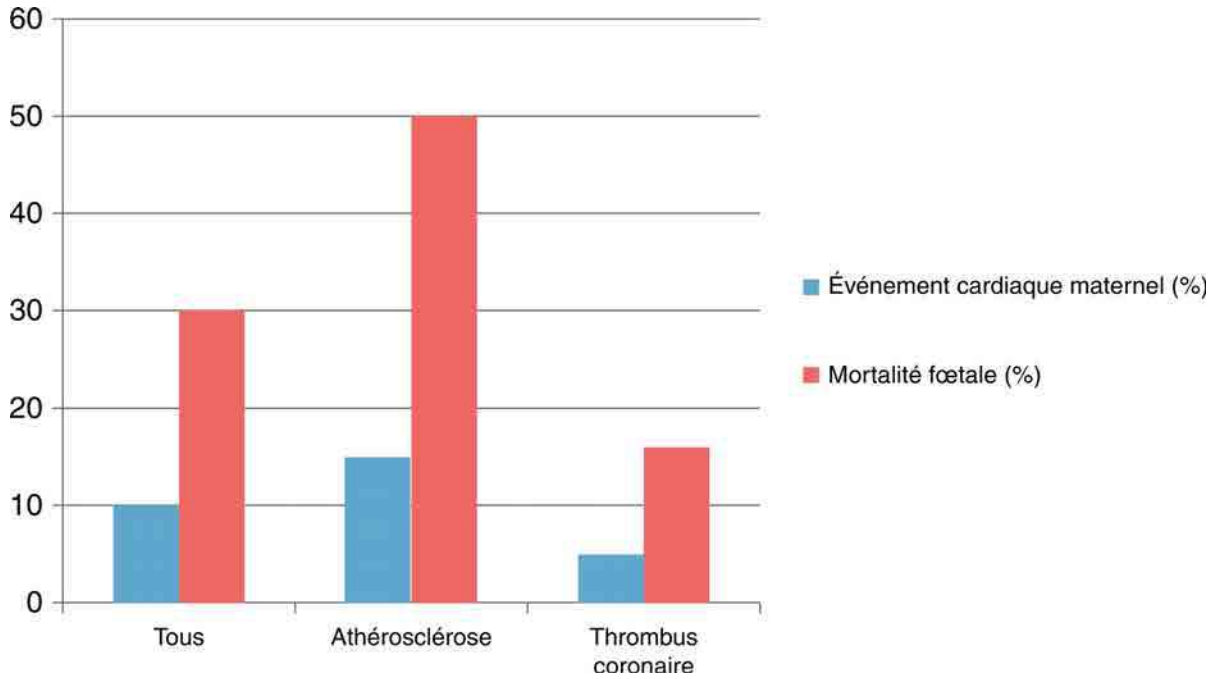


FIG. 13.10 **Complications maternelles, obstétricales et fœtales de 50 grossesses chez des femmes ayant une atteinte coronaire, athérome ou thrombus [168[1]].**

Les conclusions de cette étude soulignent l'impact pronostique qu'a la présence d'antécédents coronaires chez la femme enceinte et le facteur de risque que représente la grossesse dont les modifications hémodynamiques favorisent l'ischémie myocardique.

Dissections coronaires

Les dissections coronaires spontanées, sans atteinte athéromateuse, atteignent plus fréquemment les femmes, en particulier présentant une dysplasie fibromusculaire artérielle, soit environ deux tiers des cas dans la série des 323 cas de la Mayo Clinic [169].

La grossesse expose elle aussi à un risque de dissection coronaire, qui survient le plus souvent dans le post-partum, dans 70 % des 54 cas de la Mayo Clinic. Comparativement aux 269 dissections hors grossesse, les 54 survenant pendant la grossesse étaient plus sévères, se manifestant plus souvent par un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage de ST (57 *vs* 36 %), une atteinte du tronc coronaire gauche (24 *vs* 10 %) ou tritronculaire (33 *vs* 14 %), une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35 % (26 *vs* 10 %). La dysplasie fibromusculaire était moins fréquente (42 *vs* 64 %). Les récidives de dissection spontanée sont fréquentes dans les années qui suivent [169].

Prise en charge

Les recommandations de l'ESC indiquent une classe I pour la nécessité de vérifier les dosages de troponine en cas de douleurs thoraciques chez une femme enceinte et, d'autre part, de recourir à une approche interventionnelle pour la revascularisation d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage de ST et de ceux sans sus-décalage mais à haut risque [157].

Troubles du rythme

Les troubles du rythme les plus fréquents au cours de la grossesse sont les tachycardies supraventriculaires et la fibrillation atriale, cette dernière étant d'autant plus fréquente qu'il existe une cardiopathie sous-jacente et que les femmes entreprennent leur grossesse à un âge plus avancé. Les arythmies ventriculaires sont plus rares.

Tachycardies supraventriculaires

Les crises de tachycardie réciproque paroxystique peuvent être exacerbées lors de la grossesse. Elles peuvent être interrompues par manœuvres vagales, adénosine intraveineuse ou cardioversion en cas d'échec (patiente allongée sur le côté gauche, anesthésie brève si elles surviennent au-delà de la 20e semaine). Si les crises sont rares, le traitement est limité aux crises. Si elles se répètent et sont mal supportées, un traitement préventif par bêtabloquants peut être proposé.

Le flutter et la fibrillation atriale doivent faire rechercher une cardiopathie sous-jacente, une thrombose atriale gauche, et débuter un traitement anticoagulant. La cardioversion est également possible. L'ablation d'une voie accessoire ou de la fibrillation atriale est à envisager avant la grossesse ou si l'arythmie est résistante au traitement [157, 170].

Arythmies ventriculaires

Les troubles rythmiques ventriculaires avec retentissement hémodynamique nécessitent une cardioversion et avis spécialisé, la plupart d'entre eux étant associés à une cardiopathie sous-jacente. Les bêtabloquants sont privilégiés pour la prévention des récidives [157, 170].

Le défibrillateur implanté ne contre-indique pas la grossesse, et ses décharges ne compromettent pas le cours de la grossesse et n'ont pas de retentissement fœtal. L'accouchement doit être programmé dans un centre voisin d'une équipe de rythmologie [157, 170].

Hypertension artérielle au cours de la grossesse

Jean-Jacques Monsuez

L'hypertension artérielle est la complication cardiovasculaire la plus fréquente de la grossesse, atteignant 5 à 10 % des femmes enceintes. Elle expose à une morbimortalité maternelle, fœtale et néonatale, au retard de croissance intra-utérin, à la prématurité, voire à la mort *in utero*, en particulier dans les formes graves que représentent la prééclampsie et l'éclampsie [171].

Classification

Chez une femme enceinte, l'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle (PA) systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une PA diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. Elle est dite légère à modérée pour des valeurs de PAS de 140-159 mmHg et de PAD de 90-109 mmHg. Elle est sévère pour une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg ou une PAD supérieure ou égale à 110 mmHg [171].

L'hypertension artérielle est observée dans trois situations bien différentes :

- la première variété débute avant la 20e semaine et concerne les femmes qui étaient déjà hypertendues avant la grossesse. Elle est favorisée par l'âge plus avancé du début de grossesse et le surpoids ;
- la deuxième, dite hypertension artérielle gravidique, est le fait de femmes qui n'étaient pas hypertendues et dont l'hypertension artérielle apparaît de la 20e semaine de grossesse à la 6e semaine du post-partum, mais sans protéinurie associée ;
- la troisième variété, la prééclampsie, apparaît après la 20e semaine, associée à une protéinurie.

La grossesse s'accompagne de modifications vasculaires, avec vasodilatation systémique maternelle, baisse des résistances et haut débit dans les vaisseaux utéroplacentaires. Le remodelage de la circulation utéroplacentaire (invasion par le trophoblaste endovasculaire des artères spiralées) assure l'augmentation de débit utérin. Inversement, les anomalies de la vascularisation utéroplacentaire impactent le pronostic maternel et le développement fœtal. Les paramètres d'index de résistance et de pulsatilité mesurés au doppler utéroplacentaire permettent de surveiller cette adaptation circulatoire [172].

La recherche mensuelle d'une protéinurie est systématique au cours de la grossesse, positive si supérieure à 1 +, ou à 300 mg/24 h. On l'exprime aussi en rapport protéinurie/créatininurie supérieur ou égal à 30 mg/mmol ou 300 mg/g.

Grossesse des hypertendues chroniques et hypertension artérielle gravidique

La prévalence de l'hypertension artérielle chronique chez les femmes débutant une grossesse augmente, en raison de l'âge plus tardif auquel les femmes entreprennent de procréer, mais aussi du fait de la prévalence croissante du surpoids dans la population générale. Aujourd'hui, 3 % des femmes enceintes, hypertendues avant la grossesse, sont dans cette situation, définie par des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg avant la grossesse ou au cours de ses 20 premières semaines.

Si la majorité des femmes atteintes de cette hypertension chronique au cours de la grossesse ont un pronostic favorable, elles sont néanmoins exposées à un risque maternel et fœtal accru. Les complications gravidiques sont d'autant plus fréquentes et sévères que les chiffres tensionnels avant la grossesse sont élevés et que le retentissement sur les organes cibles est marqué. Le risque de prééclampsie est plus important chez les femmes hypertendues que chez les non hypertendues (17 à 25 *vs* 3 à 5 %) et a pu être corrélé à la durée d'évolution de l'hypertension artérielle. Les décollements placentaires, les retards de croissance fœtale, la prématurité et le taux de césariennes sont également majorés chez les hypertendues. Dans une série de 861 femmes hypertendues suivies au cours d'une grossesse, la survenue d'une prééclampsie est observée chez 22 % d'entre elles, souvent tôt (dans la moitié des cas avant la 34e semaine de gestation, c'est-à-dire plus tôt que les prééclampsies survenant chez les femmes indemnes d'hypertension artérielle auparavant) [173]. Le risque évolutif n'est pas limité à la seule survenue d'une prééclampsie, dans la mesure où l'hypertension s'aggrave au cours de la grossesse chez environ 20 % des femmes hypertendues indemnes de prééclampsie. La surveillance de la femme enceinte hypertendue doit donc être plus fréquente (progression des chiffres tensionnels, protéinurie comparée aux valeurs de référence avant ou au début de la grossesse, uricémie, thrombopénie, transaminases).

Le traitement de l'hypertension aggravée pendant la grossesse limite le risque d'hypertension artérielle sévère, mais les 28 essais randomisés dont nous disposons n'ont pas montré qu'il réduisait les risques de prééclampsie, de retard de croissance fœtale, de décollement placentaire. Les traitements antihypertenseurs les plus utilisés sont la méthyldopa, le labétalol, le métoprolol, la nifédipine (à libération prolongée), l'hydralazine. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et ceux des récepteurs de l'angiotensine 2 sont contre-indiqués. Administrés au cours du 3e trimestre, ils peuvent induire des oligohydramnios, une anurie néonatale, un retard de croissance fœtal et le décès fœtal. En début de grossesse, ils majorent le risque de malformations cardiaques et neurologiques. Dans la mesure où près de la moitié des grossesses ne sont pas programmées, il est donc préférable d'éviter les inhibiteurs du système rénine – angiotensine chez les femmes en âge de procréer, ou du moins de les avertir du risque que représente la survenue d'une grossesse sous traitement [173].

Le traitement dépend de la sévérité de l'hypertension artérielle et de son contexte. Le consensus de traitement de l'hypertension artérielle de la femme enceinte de la Société française d'hypertension artérielle de 2015 préconise de débuter le traitement de le l'hypertension artérielle chronique sans protéinurie à partir d'un seuil supérieur ou égal à 150/95 mmHg, celui de l'hypertension artérielle gravidique sans protéinurie à partir d'un seuil supérieur ou égal à 140/90 mmHg et de considérer le seuil supérieur à 169/109 mmHg comme une urgence hypertensive [174].

L'objectif tensionnel à cibler chez la femme enceinte a récemment été précisé. En effet, si jusqu'à présent l'indication du traitement était formelle pour une PAS supérieure à 160 mmHg, une PAD supérieure à 105 mmHg ou en présence d'une atteinte rénale ou cardiovasculaire, les indications sont restées plus controversées en dessous de ces valeurs, la plupart des essais cliniques réalisés chez les femmes enceintes n'ayant pas permis d'atteindre des seuils de significativité suffisants.

L'étude CHIPS a inclus 987 femmes enceintes et hypertendues entre la 14e et la 33e semaine de grossesse, 74,6 % étant hypertendues avant la grossesse, et comparé le pronostic maternel et fœtal en fonction du degré de contrôle de leur pression artérielle, avec une cible de pression artérielle diastolique sous traitement de 100 mmHg (contrôle moins étroit) ou de 85 mmHg (contrôle étroit) [175]. Le critère de jugement principal était un composite de grossesse n'ayant pas été menée jusqu'au terme (fausse couche) et de réanimation néonatale de plus de 48 heures. Le critère secondaire était la survenue d'une complication maternelle sévère dans les 6 semaines du post-partum. L'étude ne montre pas de différence significative de pronostic fœtal et maternel entre les deux traitements, intensif ou moins intensif (tableau 13.16). Une hypertension artérielle sévère était cependant plus fréquemment observée dans le groupe traitement moins intensif (40,6 *vs* 27,5 %, $p < 0,001$) et les complications maternelles étaient plus fréquentes, essentiellement biologiques : baisse des plaquettes, cytolyse hépatique, HELLP syndrome et transfusion. La mortalité maternelle ne différait pas entre les deux groupes.

Tableau 13.16

Pronostic maternel et fœtal selon le degré de contrôle de la pression artérielle diastolique (PAD) chez la femme enceinte.

Facteur	PAD cible sous traitement		*Odds ratio*
	100 mmHg	85 mmHg	
Patientes	493	488	
Fausse couche ou réanimation néonatale > 48 heures[1]	155 (31,4 %)	150 (30,7 %)	1,02
Fausse couche	15 (3 %)	13 (2,7 %)	1,14
Réanimation néonatale > 48 heures	141 (29,4 %)	139 (29 %)	1
Complication maternelle sévère[2]	18 (3,7 %)	10 (2 %)	1,74

1. Critère primaire de jugement (composite).

2. Critère secondaire de jugement.

D'après [175].

Cette étude apporte donc deux types de renseignements, du reste opposés [175] :

- le premier, c'est que le traitement intensif n'expose pas à un surrisque fœtal, comme quelques études l'avaient fait craindre en raison de l'hypoperfusion utéroplacentaire qu'il induit ;
- le second, inversement, c'est que le traitement moins intensif ne conduit pas à un pronostic fœtal différent et impacte le pronostic maternel de façon moins sévère qu'on le redoutait précédemment, avec principalement chiffres tensionnels plus élevés et anomalies biologiques mais sans surcroît de morbimortalité maternelle.

En aval, le seuil de traitement préconisé par les recommandations de l'ESC est supérieur à 140/90 mmHg pour l'hypertension artérielle gravidique (isolée ou surimposée à une hypertension artérielle chronique), l'hypertension artérielle avec atteinte des organes cibles et 150/90 mmHg dans les autres cas [171]. L'hypertension artérielle sévère, supérieure ou égale à 170/110 mmHg, est une urgence, devant être hospitalisée [171]. Son traitement prévient les risques graves de prééclampsie, d'accident vasculaire cérébral, d'encéphalopathie hypertensive, d'hémorragie cérébrale, d'œdème pulmonaire et vise à permettre la poursuite de la grossesse et à améliorer le pronostic néonatal. Néanmoins, la diminution des chiffres tensionnels ne doit pas être trop brutale, au risque de souffrance fœtale. Il faut aussi considérer que chaque diminution de 10 mmHg de pression artérielle systolique de la mère est associée à une diminution d'environ 170 g du poids de l'enfant à la naissance [171].

Prééclampsie

Une prééclampsie complique 3 à 5 % des grossesses. Elle est définie par une hypertension artérielle débutant après la 20e semaine (> 140/90 mmHg constatée à deux occasions), avec protéinurie (> 300 mg/j), accompagnée souvent d'œdème des membres inférieurs et d'une hyperuricémie.

La prééclampsie associe un désordre vasculaire systémique avec vasoconstriction et réduction de la compliance artérielle, une endothéliose glomérulaire rénale avec podocyturie, un risque d'atteinte hépatique et cérébrale. Elle peut se compliquer d'un syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie, douleurs abdominales) associé à une coagulation intravasculaire dans 20 % des cas. L'atteinte hépatique peut être sévère, avec ascite, rupture hépatique, hémorragie intra-abdominale, insuffisance rénale aiguë.

L'éclampsie elle-même se manifeste par des convulsions, un œdème cérébral, une leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES), un accident vasculaire cérébral, une hémorragie cérébrale. Dans 20 % des cas environ, une éclampsie peut survenir sans qu'une prééclampsie ne l'ait précédée. Enfin, il faut aussi noter que dans un tiers des cas environ, la prééclampsie survient chez une femme déjà hypertendue avant d'être enceinte.

La présence d'une hémolyse infraclinique est bon marqueur du risque évolutif défavorable de la prééclampsie. Dans une étude de 8 645 femmes enceintes, dont 1 188 ayant une hypertension artérielle pendant la grossesse (13,7 %), les 812 d'entre elles (68,4 %) qui avaient des taux de LDH élevés, supérieurs à 400 UI/L (> 1,6 fois la normale) avaient un risque supérieur de prééclampsie sévère (9,8 *vs* 2,3 %), de pronostic maternel défavorable (41,7 *vs* 15,3 %) et de pronostic néonatal défavorable, en particulier de prématurité (52,4 *vs* 22,5 %) [176].

Physiopathologie

Deux types de facteurs de risque sont associés à la prééclampsie [177] :

- des facteurs maternels personnels :
  - âge > 40 ans,
  - obésité,
  - insulinorésistance,
  - diabète,
  - hypertension artérielle,
  - néphropathie ;
- des facteurs d'ordre possiblement génétique ou immunologique, tels que :
  - antécédent de prééclampsie dans la famille maternelle ou paternelle,
  - antécédent de prééclampsie personnel,
  - grossesse multiple (3 > 2),
  - masse placentaire élevée,
  - nulliparité,
  - paternité différente,
  - contraception par barrière utérine,
  - intervalle prolongé entre les grossesses.

La physiopathologie du syndrome associe un défaut de vascularisation de la circulation placentaire, une inflammation vasculaire et une dysfonction endothéliale vasculaire maternelle accompagnée d'un stress oxydatif et de relargage de facteurs dérivés du trophoblaste. Les 30 à 60 artères spiralées à la terminaison de la circulation utéroplacentaire délivrent le sang maternel aux espaces intervilleux placentaires. Dans le placenta normal, les cytotrophoblastes d'origine fœtale (lignée cellulaire épithéliale) envahissent l'endothélium de l'extrémité des artères spiralées maternelles et s'y différencient en cellules endothéliales (hémiallogreffe de cellules portant 50 % de HLA paternels + dédifférenciation cellulaire). Cette pénétration est à l'origine de la vasodilatation des artères spiralées qui évoluent d'une fonction d'artère de petit calibre à résistance élevée à celle d'une artère de plus gros calibre à résistance basse. Au cours de ce processus, le trophoblaste libère des fragments cellulaires dans la circulation maternelle, sous forme de vésicules, corps apoptotiques et exosomes [177].

Le placenta libère également un facteur de croissance endothélial placentaire, le *Placenta Growth Factor* (PlGF), voisin du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) avec une homologie de 53 %. Le PlGF a deux récepteurs, le VEGFR-1, ou *Fms-Like tyrosine kinase-1* (sFlt-1), et le VEGF-2, ou KDR.

Au cours de la prééclampsie, ce processus de vasculogenèse est altéré. La colonisation de l'endothélium et la vasodilatation des artères spiralées sont défectueuses. La libération de vésicules extracellulaires trophoblastiques est à la fois augmentée et modifiée. Les vésicules portent en surface de nombreuses molécules de Flt-1 solubles ou sFlt-1 et d'endogline, qui se comportent en récepteurs circulants du VEGF dans la circulation maternelle, réalisant une activité anti-VEGF circulante anormale. On retrouve ces vésicules extracellulaires portant le Flt-1 dans le placenta et les élutions de placenta de femmes ayant eu une prééclampsie [177]. Ces vésicules extracellulaires portent aussi une NO-synthase d'action réduite, qui elle aussi peut contribuer à la dysfonction endothéliale maternelle. Une étude récente a confirmé ce second mécanisme associé à cette libération de vésicules extracellulaires placentaires, en montrant qu'elles contiennent et expriment la NO-synthase endothéliale (eNOS), qui pourrait participer à la vasodilatation gravidique. La comparaison de l'activité eNOS de ces vésicules chez 8 femmes enceintes avec prééclampsie et 11 autres en étant indemnes montre que le plasma et l'efflux placentaire des premières contiennent des

vésicules dont l'expression d'eNOS est très réduite, ajoutant ce mécanisme supplémentaire à la dysfonction vasculaire observée au cours des prééclampsies [178].

Plusieurs études ont montré la présence d'autoanticorps antirécepteur AT1 de l'angiotensine 2 dans le plasma des femmes atteintes de prééclampsie. Les cellules endothéliales exposées à ces autoanticorps se comportent biologiquement de façon identique aux cellules endothéliales de patientes prééclamptiques. L'administration d'autoanticorps anti-AT1 extraits de plasmas de femmes atteintes à des souris gestationnelles déclenche une prééclampsie expérimentale.

Les taux d'un second composé plasmatique, une forme soluble d'endogline (sEng) que l'on retrouve dans le plasma des femmes pré-éclamptiques et pas dans celui des femmes enceintes non hypertendues, sont corrélés à la sévérité clinique de la prééclampsie. L'endogline est un récepteur de surface exprimé sur les cellules endothéliales et les syncytiotrophoblastes du placenta, sur lequel se fixent les TGF-β1 et β3. Son administration à des animaux gravidiques entraîne hypertension artérielle et protéinurie.

Les liens entre ces deux mécanismes ont pu être établis chez l'animal (souris gravidiques). Les autoanticorps anti-AT1 entraînent la production de TNF-α et, en aval, de sEng chez les souris gravidiques, mais pas chez celles non gravidiques. Cette production est le fait des syncytiotrophoblastes placentaires. L'administration d'autoanticorps entrave l'angiogenèse placentaire. Inversement, l'injection d'hémine, qui inhibe la signalisation du TNF-α sur les cellules endothéliales, limite la production de sEng induite par les anticorps. Enfin, l'altération de l'angiogenèse observée sur des placentas humains exposés aux autoanticorps anti-AT1, est abolie par un prétraitement anti-TNF-α (récepteurs solubles ou anticorps neutralisants), ou un prétraitement par hémine [179].

Prévention

Une trentaine d'essais cliniques ont porté sur le bénéfice potentiel du traitement des femmes enceintes à risque de prééclampsie par l'aspirine à faible dose. La méta-analyse qui en a été faite récemment a confirmé que le traitement réduit de 10 % sa survenue. On a aussi montré que l'efficacité de cette prévention supposait de la débuter avant la 16e semaine de grossesse et avec au moins 100 mg quotidiens d'aspirine.

Les critères de suspicion de risque de prééclampsie diffèrent selon les études. Les plus utilisés jusqu'à présent, qui combinent 10 facteurs cliniques liés à la mère, aux antécédents médicaux et obstétricaux, ne prédisaient que 40 % des cas de prééclampsie avant terme et 33 % à terme. On y adjoint de plus en plus souvent actuellement l'apport du doppler utérin (index de pulsatilité de l'artère utérine) et des dosages biologiques (facteur de croissance placentaire, protéine plasmatique A associée à la grossesse) contrôlés de la 11e à la 13e semaine. Une étude britannique portant sur 1 776 femmes à risque de prééclampsie estimé supérieur à 1 % en utilisant cette approche a comparé le risque de survenue d'une prééclampsie avant terme (jusqu'à la 37e semaine) selon qu'elles reçoivent 150 mg quotidiens d'aspirine ou non depuis le bilan initial jusqu'à la 36e semaine de gestation. La grossesse se complique d'une prééclampsie avant terme chez 1,6 % des femmes traitées par aspirine et 4,3 % de celles du groupe placebo (p = 0,004), correspondant à une réduction de 62 % du risque (un bénéfice supérieur à celui des autres études). Le nombre de femmes à risque à traiter pour éviter une prééclampsie est de 38 [180].

Des tests biologiques se sont développés utilisant le rapport sFlt1/PlGF circulant pour prédire le risque de survenue d'une prééclampsie chez les femmes à risque. Un travail récent montre qu'un rapport sFlt1/PlGF inférieur à 38 a une très forte valeur prédictive négative de survenue à court terme (1 semaine) de prééclampsie [181].

Les recommandations de l'ESC préconisent un traitement préventif de 100 à 150 mg d'aspirine par jour de la 12e à la 36e semaine chez les femmes à risque intermédiaire ou élevé de prééclampsie. Le risque élevé comprend [171] :

- hypertension artérielle au cours d'une grossesse antérieure ;
- néphropathie ;
- maladie auto-immune (lupus) ;
- diabète ;
- hypertension artérielle chronique.

Le risque intermédiaire comprend au moins deux des facteurs suivants :

- primiparité ;
- âge > 40 ans ;

- intervalle > 10 ans depuis la grossesse précédente ;
- IMC > 35 kg/m^2 ;
- histoire familiale de prééclampsie ;
- grossesse multiple.

La ménopause : une période décisive Le traitement hormonal peut-il être encore prescrit et comment ?

Geneviève Plu Bureau, Brigitte Raccah-Tebeka, Lorraine Maitrot-Mantelet, Justine Hugon-Rodin

La ménopause est une période clé de la vie des femmes. Elle correspond, en effet, à la cessation définitive de l'activité endocrine ovarienne consécutive à l'épuisement du capital folliculaire. Ainsi, la production d'œstrogènes chute. La ménopause survient en France en moyenne à l'âge de 51 ans environ. Elle a comme conséquence principale l'arrêt définitif des menstruations spontanées. Sa définition est rétrospective après 12 mois d'aménorrhée. Cette absence de sécrétion des œstrogènes a pour conséquence des symptômes souvent très invalidants, regroupés sous le terme de syndrome climatérique [182]. L'encadré 13.3 résume l'ensemble de ces symptômes qui, pour certaines femmes, peuvent débuter en période de périménopause. Les hormones ont permis une avancée majeure dans la prise en charge de ces symptômes. Mais leur utilisation nécessite d'en connaître les avantages et surtout les risques potentiels afin d'optimiser la balance bénéfice/risque et de proposer des thérapeutiques adaptées en fonction du risque individuel de chaque femme. En France, de nombreuses molécules hormonales sont disponibles et utilisables selon plusieurs voies d'administration, permettant de s'adapter au profil clinique de chaque femme. C'est dans le domaine cardiovasculaire que des précautions doivent être particulièrement prises avant chaque prescription. Il est indispensable de connaître l'ensemble des facteurs de risque vasculaire et l'impact des différentes thérapeutiques sur ce risque.

Encadré 13.3

Principaux symptômes du syndrome climatérique[157]

- Bouffées vasomotrices nocturnes et/ou diurnes
- Sueurs nocturnes et/ou diurnes.
- Douleurs articulaires
- Troubles de l'humeur : anxiété, dépression, irritabilité
- Troubles du sommeil
- Baisse de la libido
- Asthénie
- Frilosité
- Troubles génito-urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, etc.)

Les traitements hormonaux de ménopause

Le traitement hormonal de ménopause comporte le plus souvent une association d'œstrogène et de progestérone ou de progestatif. Cette deuxième molécule permet de compenser l'effet prolifératif de l'œstrogénothérapie et ainsi d'éviter la survenue de pathologie endométriale (hyperplasie de l'endomètre, voire cancer de l'endomètre). Si la femme a subi une hystérectomie, l'adjonction d'une molécule progestative n'est donc pas nécessaire.

Œstrogènes

Plusieurs molécules d'œstrogènes existent [183]. Les œstrogènes conjugués équins constituent la thérapeutique la plus utilisée dans les pays anglo-saxons mais seul le 17β-œstradiol est disponible sur le marché français. Cette molécule peut être administrée selon différentes voies d'administration. Le tableau 13.17 synthétise les différentes molécules et voies d'administration de l'œstradiol commercialisées en France.

Tableau 13.17

Les différents traitements d'œstrogènes et leur voie d'administration.

Molécules	Doses disponibles
Voie transdermique	
Gel de 17β-œstradiol – Estreva® – Oestrodose® – Delidose®	 0,5 mg par pression 0,75 mg par pression 0,5 mg par dosette ou 1 mg par dosette
Patch de 17β-œstradiol – Dermestril® – Oesclim® – Thais® – Vivelledot®	5 dosages délivrant par 24 heures suivant les patchs : 25, 37,5, 50, 75, 100 µg
Patch de 17β-œstradiol – Dermestril septem® – Femsept® – Thais sept®	4 dosages délivrant par 24 heures : 25, 50, 75, 100 µg
Patch de 17β-œstradiol – Estrapatch®	3 dosages délivrant par 24 heures : 40, 60, 80 µg
Voie orale	
17β-œstradiol – Estrofem® – Oromone® – Provames® – Estradiol®	 1 ou 2 mg par comprimé 1 ou 2 mg par comprimé 1 ou 2 mg par comprimé 1 ou 2 mg par comprimé
Œstradiol valérate – Progynova®	 1 ou 2 mg par comprimé
Voie vaginale	
17β-œstradiol – Estring®	 2 mg/anneau (7,5 µg/24 h)

Molécules

Œstrogènes conjugués équins

Ils sont issus de l'urine de juments gravides. Ils sont composés de différentes molécules œstrogéniques sous forme de sels sodiques de sulfates d'œstrogènes hydrosolubles. La préparation est constituée d'un mélange d'œstrone sodique et de sulfate d'équiline sodique, ainsi que de différents composés : sulfates sodiques, 17β-dihydroéquiline, 17β-œstradiol et 17α-dihydroéquiline. Globalement, le potentiel œstrogénique des œstrogènes conjugués équins est plus puissant que celui de l'œstradiol, notamment en ce qui concerne les effets hépatiques lors de l'administration par voie orale de ces deux thérapeutiques. Cet impact est probablement expliqué par les conversions des dérivés β équins composant l'œstrogène conjugué équin. Ils

ne sont plus commercialisés en France mais font l'objet de nombreuses études épidémiologiques ou essais randomisés.

17β-œstradiol

Il est commercialisé et constitue la seule molécule disponible en France pour le traitement hormonal de ménopause. Il s'agit de l'œstrogène naturel, produit en période d'activité génitale par les ovaires, permettant un traitement le plus proche de la physiologie. Des processus de micronisation sont nécessaires afin de permettre une meilleure absorption intestinale de la molécule. Par ailleurs les mécanismes d'estérification produisant le valérate d'œstradiol (ester d'œstradiol) permettent une meilleure absorption digestive de cette molécule. Ainsi, le valérate d'œstradiol est transformé en œstradiol au niveau intestinal, permettant une meilleure absorption. Il existe un système de conversion dynamique entre les différentes molécules d'œstrogènes naturels faisant appel notamment au groupe des hydroxy-déshydrogénases. L'œstradiol se métabolise en œstrone, œstriol et sulfate d'œstrone.

Œstriol

C'est un œstrogène naturel peu puissant ayant surtout un effet trophique sur le vagin et la vulve sans action démontrée sur l'endomètre à très faibles doses. Son utilisation par voie orale est peu fréquente en ménopause. Cette molécule est surtout utilisée par voie vaginale pour traiter les éventuels troubles trophiques locaux.

Voies d'administration de l'œstradiol

Voie orale

L'œstradiol peut être administré par voie orale. La molécule est rapidement métabolisée au niveau hépatique, entraînant des modifications métaboliques et des facteurs de la coagulation souvent délétères.

Voie transdermique

Cette dernière a été développée en France. Les professeurs Félix Jayle et Pierre Mauvais-Jarvis ont conceptualisé l'administration de 17β-œstradiol par voie percutanée à l'aide d'un gel (17β-œstradiol) dont la commercialisation débutera en 1975 [184]. L'essor de la voie percutanée sera poursuivi par la création de dispositifs transdermiques (patchs). Le traitement des bouffées vasomotrices des femmes françaises a donc toujours été préférentiellement préconisé par cette voie d'administration. L'œstrogénothérapie utilisée en France est donc très différente de celle préconisée aux États-Unis.

Voie vaginale

Elle a été récemment commercialisée et a comme principale indication le traitement de l'atrophie vulvovaginale.

Doses

La dose d'œstrogène utilisée est très variable selon les femmes. Ainsi, de faibles posologies suffisent parfois à corriger les symptômes vasomoteurs, mais certaines femmes auront besoin de plus fortes doses. Les doses habituelles sont de 1 à 2 mg de 17β-œstradiol par voie orale ou de 50 µg par voie transdermique. Le début du traitement s'effectue en général à petites doses puis il est adapté (augmentation ou diminution des doses) en fonction des symptômes essentiellement vasomoteurs (persistance des bouffées de chaleur), mais aussi parfois d'hyperœstrogénie tels que les mastodynies.

Progestatifs

Molécules

La famille des progestatifs inclut à la fois les progestatifs de synthèse et la progestérone [183]. La progestérone est le progestatif sécrété physiologiquement. Les progestatifs de synthèse sont des stéroïdes qui ont été développés pour leur utilisation notamment en contraception et en substitution à la ménopause. Il s'agit d'une famille pharmacologique hétérogène où il existe plusieurs classes en fonction du stéroïde dont les molécules dérivent. Ces progestatifs ont des propriétés différentes dépendantes de leurs interactions avec les récepteurs des divers stéroïdes. Les différentes molécules progestatives actuellement sur le marché sont présentées dans le tableau 13.18.

Tableau 13.18

Les différentes molécules progestatives disponibles en France.

Classes thérapeutiques	Molécules	Nom commercial
Progestérone ou assimilée	Progestérone naturelle micronisée	Utrogestan® Estima® Progestan® Progestérone®
	Dydrogestérone	Duphaston®
Dérivés de la 17-OH-progestérone : groupe des pregnanes	Acétate de chlormadinone	Luteran® Chlormadinone®
	Médrogestone	Colprone®
	Acétate de cyprotérone*	Androcur®
Dérivés de la 19-nor progestérone : groupe des norpregnanes	Acétate de nomégestrol	Lutenyl® Nomegestrol®
	Promégestone	Surgestone®

* Non recommandé après la ménopause.

Progestérone naturelle et rétroprogestérone

La micronisation de la progestérone (progestérone micronisée) permet son utilisation par voie orale et améliore sa biodisponibilité [183]. Elle est métabolisée, au niveau du foie et du tube digestif, en une trentaine de métabolites différents. L'administration par voie vaginale évite la conversion entérohépatique et limite la transformation en dérivés pregnanolones, susceptibles d'induire des effets secondaires. L'administration percutanée est également possible. L'effet est alors uniquement local après métabolisation cutanée de la progestérone.

Ces deux molécules sont à privilégier du fait de leur moindre risque, notamment mammaire, évalué grâce aux études épidémiologiques françaises.

Dérivés pregnanes (dérivés de la 17-OH-progestérone)

L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est le progestatif le plus utilisé pour le traitement hormonal de ménopause dans les pays anglo-saxons. Cette molécule est peu utilisée en France en raison de ses propriétés androgéniques et glucocorticoïdes. L'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (CPA) appartiennent à cette même famille mais diffèrent du MPA. En effet, l'acétate de chlormadinone possède une action faiblement antiandrogénique, correspondant à environ 20-30 % de celle du MPA et sans effet glucocorticoïde. Le CPA est quant à lui un puissant antiandrogène. Cet effet est lié à l'inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. L'utilisation des dérivés pregnanes peut se justifier secondairement chez les femmes ayant des pathologies utérines ou nécessitant un progestatif plus puissamment anti-œstrogénique. Le CPA ne doit pas être utilisé après la ménopause en raison de l'augmentation du risque de méningiome. Le MPA n'est plus commercialisé seul en France. Cependant, il fait partie d'un des composants de traitements combinés commercialisés.

Dérivés norpregnanes (dérivés de la 19-norprogestérone)

Ils se lient avec une forte affinité au PR [185]. En revanche, ils ne se lient que très peu, voire pas du tout, aux récepteurs des androgènes, des œstrogènes et des minéralocorticoïdes. La promégestone a une action progestative, anti-œstrogène et faiblement glucocorticoïde. L'acétate de nomégestrol est caractérisé par l'absence d'un groupe méthyl en C19. Il possède une action progestative et se lie peu, voire pas aux autres récepteurs stéroïdiens. Chez la femme, il n'est pas inhabituel d'observer des effets androgéniques après administration de ce type de progestatif. Globalement, ils sont à éviter en 1re intention en raison de leur suspicion de risque potentiellement augmenté de pathologies vasculaires (veineuses ou d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques) [186].

Dérivés norstéroïdes (dérivés de la 19-nortestostérone)

Trois molécules de cette classe thérapeutique sont utilisées dans les combinaisons commercialisées. Il s'agit de l'acétate de noréthistérone, du diénogest et du lévonorgestrel. Ce dernier progestatif est administré par voie transdermique uniquement. Ils n'ont que peu de place dans le traitement hormonal de ménopause lorsqu'ils sont utilisés par voie orale en raison de leurs effets délétères métaboliques et vasculaires.

Doses

Une posologie adaptée et une durée minimale (au moins 12 jours) sont nécessaires pour contrebalancer, au niveau endométrial, l'effet de l'œstrogénothérapie. Les doses sont variables en fonction des différentes molécules et de la façon d'administrer les deux molécules (*cf.* tableau 13.18).

Schémas d'administration

Différents schémas d'administration peuvent être proposés pour répondre à la demande de chaque femme selon son désir de conserver des saignements ou pas, et selon sa symptomatologie.

- **Le schéma séquentiel discontinu** est celui qui est proposé le plus souvent lorsque la femme désire conserver des saignements mensuels. Il consiste en l'administration de l'œstradiol sur 25 jours associé à la progestérone ou une molécule progestative au moins les 12 derniers jours. Ce schéma entraîne le plus souvent des hémorragies de privation lors de la phase d'interruption des hormones.
- **Le schéma séquentiel continu** consiste à modifier légèrement le schéma précédent avec l'utilisation en continu de l'œstrogénothérapie. L'hémorragie de privation survient alors habituellement en début de mois.
- **Le schéma combiné discontinu** repose sur l'administration conjointe des deux hormones (œstrogène et progestérone ou progestatif) 25 jours/mois, laissant une période libre de traitement de 5 à 6 jours selon les mois. Ce schéma, le plus utilisé en France, permet d'éviter les saignements inopinés souvent associés à l'utilisation continue (sans pause) des hormones.
- **Le schéma combiné continu** est habituellement réservé aux femmes ayant une recrudescence de leurs symptômes lors des 5 jours d'interruption du traitement hormonal de ménopause. Il associe tous les jours la molécule d'œstrogène et la molécule progestative. Il est également utile chez les femmes ayant des migraines lors de l'interruption des œstrogènes. Cependant, il peut également être à l'origine de saignements aléatoires.

La gestion du syndrome climatérique des femmes françaises a toujours été très différente de celle préconisée aux États-Unis. Les molécules et leur combinaison employées en France ne sont pas les mêmes qu'aux États-Unis. Enfin, la voie d'administration du 17β-œstradiol est préférée, évitant le premier passage hépatique source de modifications métaboliques et des facteurs de la coagulation. La molécule progestative, indispensable chez les femmes non hystérectomisées, est différente en France du fait des nombreuses molécules progestatives disponibles contrairement aux pays anglo-saxons, où seules quelques molécules particulières existent, la plus utilisée étant l'acétate de médroxyprogestérone. Ainsi, la combinaison 17β-œstradiol utilisée par voie transdermique et progestérone naturelle utilisée par voie orale constitue donc le traitement hormonal de ménopause le plus largement utilisé par les femmes françaises. Il diffère radicalement de celui utilisé dans les pays anglo-saxons qui a fait l'objet d'un grand nombre d'études épidémiologiques (œstrogènes conjugués équins associés à l'acétate de médroxyprogestérone).

Risque vasculaire des traitements hormonaux de ménopause

Le risque cardiovasculaire a fait l'objet de nombreuses publications chez les femmes ménopausées utilisant un traitement hormonal de ménopause. En effet, la prévention du risque coronaire a été longtemps le principal bénéfice escompté de ce traitement en raison des résultats favorables de l'ensemble des études de cohorte et cas-témoins. La publication des essais randomisés et surtout de la *Women's Health Initiative* (WHI) a induit une diminution majeure de l'utilisation des différents traitements hormonaux de ménopause, laissant probablement beaucoup de femmes souffrant de bouffées vasomotrices invalidantes sans traitement efficace. En effet, les premiers résultats montraient une balance bénéfice/risque non favorable du traitement hormonal de ménopause évalué dans cette étude (œstrogènes conjugués équins associés à l'acétate de médroxyprogestérone) [187]. Ces premiers résultats ont été très discutés et différentes analyses ultérieures émettent des hypothèses intéressantes quant à l'utilisation de certains traitements hormonaux de

ménopause. En dehors des évènements veineux dont l'utilisation de la voie transdermique des œstrogènes combinée à la progestérone semble neutre sur le risque thromboembolique veineux, les études analysent principalement le risque d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'infarctus du myocarde.

Risque d'infarctus du myocarde

La publication des essais randomisés, initialement en prévention secondaire (étude HERS), puis secondairement en prévention primaire (étude WHI), a remis en cause l'effet supposé cardioprotecteur du traitement hormonal de ménopause. Ces essais analysent principalement l'utilisation d'œstrogènes conjugués équins utilisés par voie orale associée (ou non) à l'acétate de médroxyprogestérone [187]. Ils montrent une augmentation significative du risque de récidive coronarienne ou de premier évènement coronarien au cours de la 1re année d'utilisation du traitement hormonal de ménopause (RR : 1,52, IC 95 % : 1,01-2,29) et un risque non significatif les années suivantes. L'excès de risque observé la 1re année a été attribué à l'effet prothrombotique de l'œstrogénothérapie utilisée par voie orale.

Impact de la voie d'administration des œstrogènes

Il n'existe que très peu d'essais randomisés ou d'études de cohorte analysant l'impact de la voie d'administration des œstrogènes.

L'essai PHASE (*Papworth HRT Atherosclerosis Study Enquiry*) a analysé l'effet de 80 µg d'œstradiol par voie transdermique et n'a pas montré de bénéfice dans la prévention secondaire des maladies coronariennes [188]. Mais cet essai n'avait probablement pas la puissance nécessaire pour observer un effet.

L'équipe danoise de Lidegaard a publié les résultats d'une étude de cohorte nationale réalisée à partir des données de registres [189]. Toutes les femmes danoises en bonne santé âgées de 51 à 69 ans (n = 698 098) ont été suivies pendant la période 1995-2001. Sur la base de croisement de registres (prescriptions, pathologies, traitements), les auteurs ont pu analyser l'impact des traitements hormonaux de ménopause utilisés par voie transdermique. Ils montrent une association non délétère de cette voie d'administration. Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence en raison à la fois de leur caractère observationnel et surtout de l'absence de prise en compte des facteurs classiques de risque vasculaire compte tenu de la méthodologie propre de ce type d'étude (croisement de registres).

Une méta-analyse récente analysant quatre études publiées permettant une comparaison directe de la voie d'administration (oral *versus* transdermique) ne montre pas de différence significative entre ces deux voies d'administration [190]. Des études épidémiologiques sont en cours en France pour déterminer plus précisément le risque d'infarctus du myocarde dans une population de forte utilisation de voie transdermique comme l'est la France.

Impact de la fenêtre d'intervention

Secondairement, ce concept dénommé *Timing Hypothesis* dans la littérature anglo-saxonne a émergé. Ainsi, la méta-analyse de l'ensemble des essais randomisés publiés a bien distingué l'utilisation d'un traitement hormonal de ménopause immédiatement après l'installation de la ménopause ou à distance [191]. Les résultats issus d'essais randomisés suggèrent un effet cardioprotecteur d'une œstrogénothérapie (associée ou non à une molécule progestative) lorsque le traitement hormonal de ménopause est utilisé moins de 10 ans après la ménopause. La figure 13.11 résume les résultats de cette méta-analyse. Le risque d'infarctus du myocarde, dans ce contexte d'utilisation précoce après la ménopause, est estimé à 0,52 (IC 95 % : 0,29-0,96). De plus, l'essai récent Elite a inclus 643 femmes en bonne santé, stratifiées sur le délai de ménopause et randomisées entre un traitement hormonal de ménopause associant 1 mg d'œstradiol + 45 mg de progestérone vaginale ou un traitement placebo [192]. Les auteurs ont analysé, dans ces 4 groupes, les changements de l'épaisseur intima – média (IMT) de la carotide. Après 5 années de suivi, les femmes traitées par traitement hormonal de ménopause avaient une augmentation annuelle de l'IMT moins importante seulement si elles avaient débuté le traitement moins de 6 ans après la ménopause (p interaction = 0,007). Ce résultat est en accord avec celui de la méta-analyse analysant cette fenêtre d'intervention.

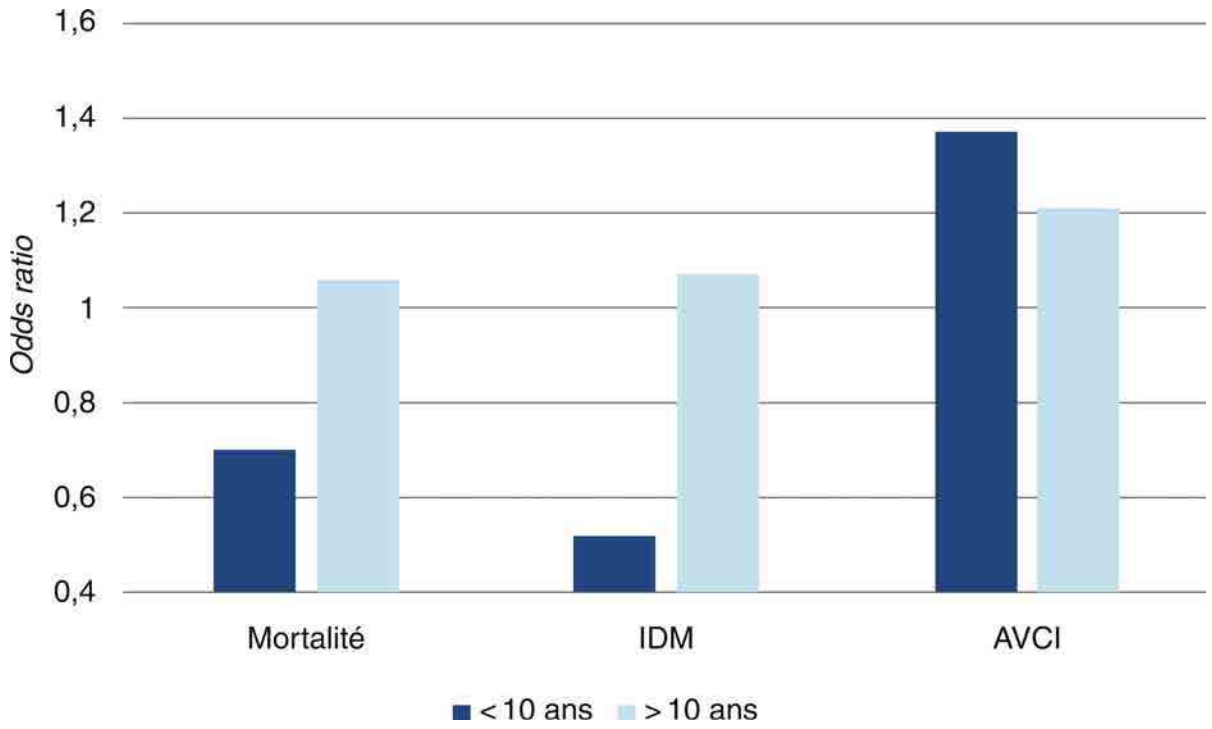


FIG. 13.11 **Impact de la fenêtre d'intervention sur le risque vasculaire.**
AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique ; IDM : infarctus du myocarde. D'après [191].

Ces résultats s'expliquent très probablement à la fois biologiquement (modifications favorables de certains paramètres métaboliques), mais aussi vis-à-vis de l'impact des œstrogènes sur l'endothélium et sur le système inflammatoire.

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

Concernant ce risque, les études, quel que soit le niveau de preuve, sont concordantes. Elles montrent une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique associé à l'utilisation d'un traitement hormonal de ménopause par voie orale. Le niveau de risque est estimé à 1,21 (IC 95 % : 1,06-1,38) sans différence significative en fonction du délai depuis la ménopause (*cf.* fig. 13.11).

Seules deux études épidémiologiques ont analysé le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique lié à l'utilisation des œstrogènes par voie transdermique.

La première a été publiée en 2010 grâce à l'utilisation des données des généralistes anglais entre 1987 et 2006 [193]. Ainsi, 15 710 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique appariés à 59 958 femmes témoins âgées de 50 à 79 ans ont permis d'estimer des risques d'accident vasculaire cérébral ischémique en fonction de la voie d'administration des œstrogènes. Les auteurs confirmaient l'augmentation de ce risque associée à la voie orale (OR = 1,28, IC 95 % : 1,15-1,42 comparativement à l'absence d'utilisation) sans effet de la dose d'œstrogène utilisée. En revanche, aucune modification de ce risque n'était observée avec des petites doses d'œstradiol utilisées par voie transdermique comparativement à l'absence de traitement hormonal de ménopause (RR : 0,81, IC 95 % : 0,62-1,05), tandis que les fortes doses l'augmentaient (1,89, IC 95 % : 1,15-1,42).

Plus récemment, à partir des données de l'Assurance maladie françaises (données ex-SNIRAM, SNDS en 2019), l'impact de la voie d'administration mais aussi du type de progestatif a pu être analysé [186]. Ainsi, à l'aide d'une étude cas-témoins emboîtée, 3 144 accidents vasculaires cérébraux ischémiques hospitalisés de femmes âgées de 51 à 62 ans survenus entre 2009 et 2011 ont été comparés à 12 158 femmes témoins appariées sur l'âge et la région. Comparées aux femmes non utilisatrices, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les utilisatrices d'œstradiol par voie orale était de 1,58 (IC 95 % : 1,01-2,49), confirmant les résultats de l'ensemble des études publiées précédemment. La voie transdermique semble neutre puisque le risque estimé est de 0,83 (IC 95 % : 0,56-1,24). Il existe un net effet dose associé à la voie orale (p tendance < 0,01) tandis que cet effet n'est pas observé avec la voie transdermique (fig. 13.12). Enfin, comme pour les évènements thromboemboliques veineux, l'utilisation d'œstradiol associé à un progestatif

de type norpregnane augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (OR = 2,25, IC 95 % : 1,05-4,81) tandis que les autres molécules progestatives seraient neutres.

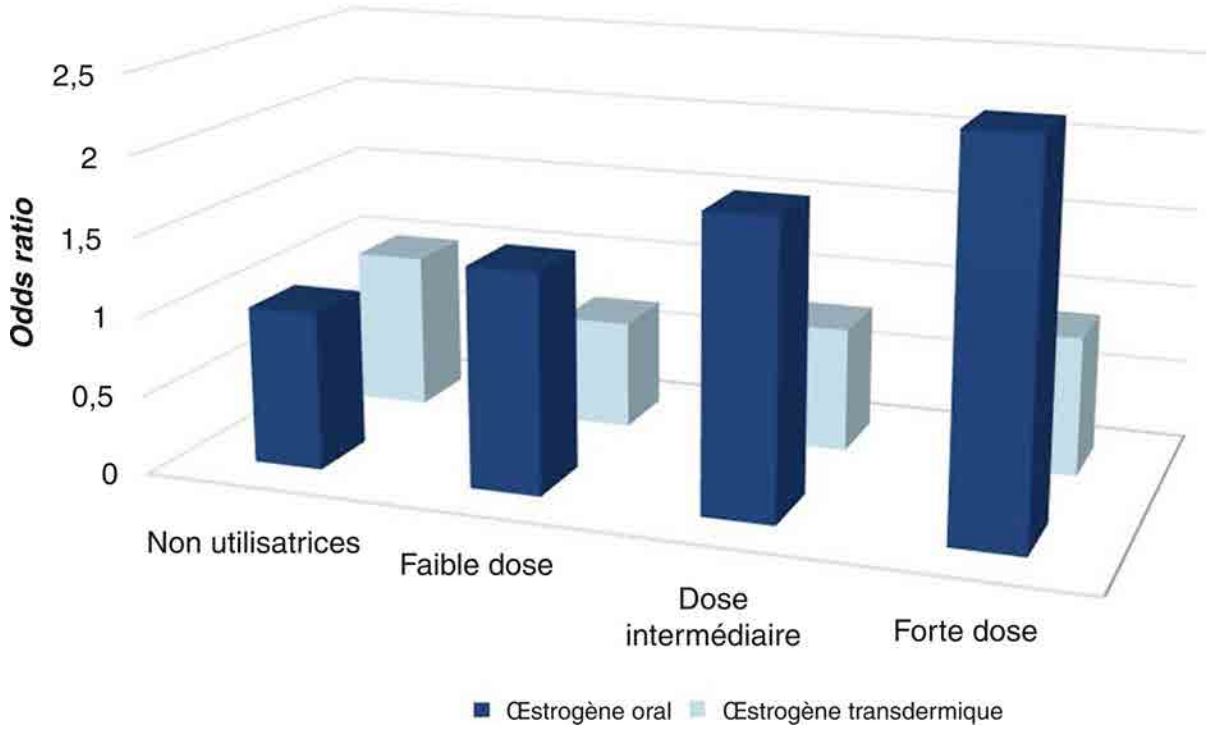


FIG. 13.12 Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique en fonction des doses de traitement hormonal de ménopause et de la voie d'administration. D'après [186].

Ces données nécessitent bien sûr d'être confirmées par d'autres études, notamment en ce qui concerne le type de progestatif combiné à l'œstrogénothérapie. Il existe cependant une très probable plausibilité biologique. En effet, les œstrogènes par voie orale, en raison du premier passage hépatique, induisent une augmentation de la production hépatique d'angiotensinogène (substrat de la rénine), puis une augmentation secondaire des taux plasmatiques d'angiotensine 1 et 2 [194].

En pratique : peut-on encore prescrire le traitement hormonal de ménopause en 2019 ?

Trop de femmes souffrent de symptômes invalidants du syndrome climatérique non pris en charge par peur d'utilisation d'un traitement hormonal de ménopause. En l'absence de contre-indication d'ordre non vasculaire, l'utilisation d'un tel traitement doit être discutée pour les femmes symptomatiques.

Sur le plan vasculaire, avant toute prescription d'un traitement hormonal de ménopause, il est fondamental de déterminer le risque cardiovasculaire de chaque femme. La recherche de l'ensemble des facteurs de risque vasculaire doit être minutieusement réalisée.

Les interactions cardiologues – gynécologues doivent donc se renforcer afin de pouvoir décider conjointement les stratégies thérapeutiques optimales (hormonales ou non hormonales) des femmes à haut risque vasculaire.

Ainsi, s'il est aujourd'hui bien établi que les œstrogènes par voie orale augmentent le risque de pathologies vasculaires, qu'elles soient artérielles ou veineuses, l'impact de la voie d'administration transdermique de l'œstradiol évalué uniquement à l'aide d'études observationnelles semble neutre vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Des études sont encore nécessaires pour évaluer cet impact sur le risque d'infarctus du myocarde. Ces données sont fondamentales pour évaluer la balance bénéfice/risque à court terme qui semble, sur les données disponibles actuelles, favorable à la voie transdermique.

Cœur et sport

François Carré, Richard Brion[†]

Vu les risques sanitaires de la sédentarité et de l'inactivité physique et les preuves qui s'accumulent des bienfaits de la pratique d'une activité physique ou sportive régulière et modérée, celle-ci doit toujours être recommandée et le praticien doit le plus souvent possible la prescrire et non la limiter ou, pire, l'interdire ! Mais il est aussi vrai qu'une pratique sportive intense peut révéler, souvent par un accident arythmogène aigu, une cardiopathie méconnue dont le dépistage est donc essentiel. Pour remplir au mieux ce double rôle, le praticien doit être capable de dépister une contre-indication cardiovasculaire (CV), de conseiller un pratiquant sur les activités physiques et sportives les plus adaptées individuellement et de l'éduquer sur leur bonne pratique.

Définitions

L'activité physique est l'ensemble des mouvements corporels qui majorent la dépense énergétique par rapport au métabolisme basal. Le sport est souvent défini comme une activité physique réalisée dans un cadre codifié répondant à un règlement. Il peut se pratiquer sous forme de compétition ou de loisir. Cette distinction binaire est classique et un peu artificielle. Normalement, la pratique en compétition repose sur un entraînement structuré pour améliorer une performance ou un classement obtenu lors de confrontations, officielles ou non, avec d'autres pratiquants. Le terme loisir sous-entend une participation ludique et de détente. En France, les épreuves sportives officielles sont considérées comme des compétitions, même si le participant y prend part sans but de performance mais dans un esprit de loisir. À l'inverse, des activités sportives entre amis, *a priori* ludiques, peuvent donner lieu à de véritables joutes où l'esprit de compétition domine. Ainsi, en termes d'exposition aux risques cardiovasculaires, le sport dépend du type d'exercice réalisé, de son intensité, de sa durée, de l'environnement et du niveau d'entraînement du pratiquant.

Réponses cardiovasculaires à l'exercice musculaire

Tous les sports sont un mélange variable d'exercice dynamique ou statique. L'exercice dynamique (aérobie, endurance) est caractérisé par une alternance de contractions et de relaxations de masses musculaires importantes avec ventilation libre. Les participations relatives des métabolismes énergétiques aérobie et anaérobie varient selon son intensité, en pourcentage de la consommation maximale d'oxygène ou VO_2max, et sa durée. L'exercice statique (isométrique), qui repose sur une contraction sans changement de longueur du muscle, est purement anaérobie. La « musculation » (résistance), qui est un exercice dynamique contre résistance, diffère de l'exercice statique pur. L'intensité de ces deux exercices est exprimée en pourcentage de force maximale volontaire. Les exercices mixtes associent de manière variable ces deux composantes (aviron, cyclisme, etc.). La classification des sports initialement proposée par Mitchell pour guider les recommandations pour la pratique sportive en compétition [195] peut aussi être proposée pour les sports de loisir. Cette classification repose sur les composantes dynamique et statique des sports. Le tableau 13.19 propose une classification des principaux sports pratiqués en France.

Tableau 13.19

Classification des principales activités physiques et sportives selon leurs contraintes cardiovasculaires.

DYNAMIQUE STATIQUE	A Faible (< 40 % VO_2max)	B Modérée (40-70 % VO_2max)	C Forte (> 70 % VO_2max)
I Faible (< 20 % FMV)	Bowling, golf, tai-chi (équivalents), pétanque Stretching, body balance	Volley-ball, tennis de table, tennis (double) Marche nordique, longe-côte (sans bras) Danses non acrobatiques, step, body attack	Ski de fond (classique), marche sportive, course à pied (> 800 m), course d'orientation, tennis (simple), squash Danses acrobatiques
II Modérée (20-50 % FMV)	Tir à l'arc, équitation, *sports mécaniques*, volley-ball, *surf, kitesurf,* voile (type laser), *natation synchronisée*, *plongeon*, yoga, pilates, body pump FAC (fesses, abdominaux, cuisses)	Patinage artistique, hockey (gazon-glace) athlétisme (course ≤ 800 m), décathlon, badminton, escrime, trampoline, handball Basket-ball, beach-volley, water-polo, *rugby* (sauf pack avants), planche à voile (sans pumping), plongée subaquatique Aquagym, body-jump, longe-côte (avec bras)	Ski de fond (skating), natation, football, trail, cyclisme (plat), triathlon, *patinage (roller) longue distance* Aquabiking, vélo fixe
III Forte (> 50 % FMV)	*Haltérophilie, musculation, bobsleigh, luge, escalade, gymnastique*, voile, *ski nautique*, athlétisme (lancers, sauts), *judo, autres arts martiaux,* apnée	Lutte, crossfit, rugby (pack avants), ski alpin, patinage (roller), sprint, *planche à voile* (*pumping*)	Boxe tous types, canoë-kayak, *ski de randonnée, ski alpinisme*, cyclisme (avec côtes), aviron Rameur en salle

FMV : force maximale volontaire. Souligné : risque en cas de syncope ; italique : risque de collision.

Les réponses cardiovasculaires observées pendant l'exercice dépendent de ses caractéristiques (type, intensité, durée), et de celles du pratiquant (âge, niveau d'entraînement, pathologie et traitement éventuels) [196]. Lors d'un exercice dynamique progressivement maximal (fig. 13.13), la VO_2 augmente avec l'intensité de l'effort jusqu'à un plateau correspondant à VO_2max. L'augmentation du débit cardiaque est importante avec élévation progressive et permanente de la fréquence cardiaque, et hausse puis plafonnement du volume d'éjection systolique lorsque le premier seuil ventilatoire (50-70 % de la consommation maximale d'oxygène) est atteint. La baisse des résistances vasculaires périphériques explique l'élévation modérée (multipliée par 2) de la pression artérielle systolique malgré l'augmentation marquée du débit cardiaque (multipliée par 4-5). La pression artérielle pulmonaire systolique est multipliée par 3. Donc, proportionnellement, la contrainte sur le ventricule droit dépasse celle imposée au ventricule gauche. Au-delà du premier seuil ventilatoire, l'exercice est classé comme intense et les réponses cardiovasculaires dépendent surtout de la stimulation catécholergique qui a un risque arythmogène en cas de substrat pathologique. Lors d'un exercice dynamique, la « pompe » musculaire favorise le retour veineux et la contrainte cardiaque est surtout « volumétrique ». Au pic de l'effort, la consommation myocardique d'O_2 est multipliée par 10.

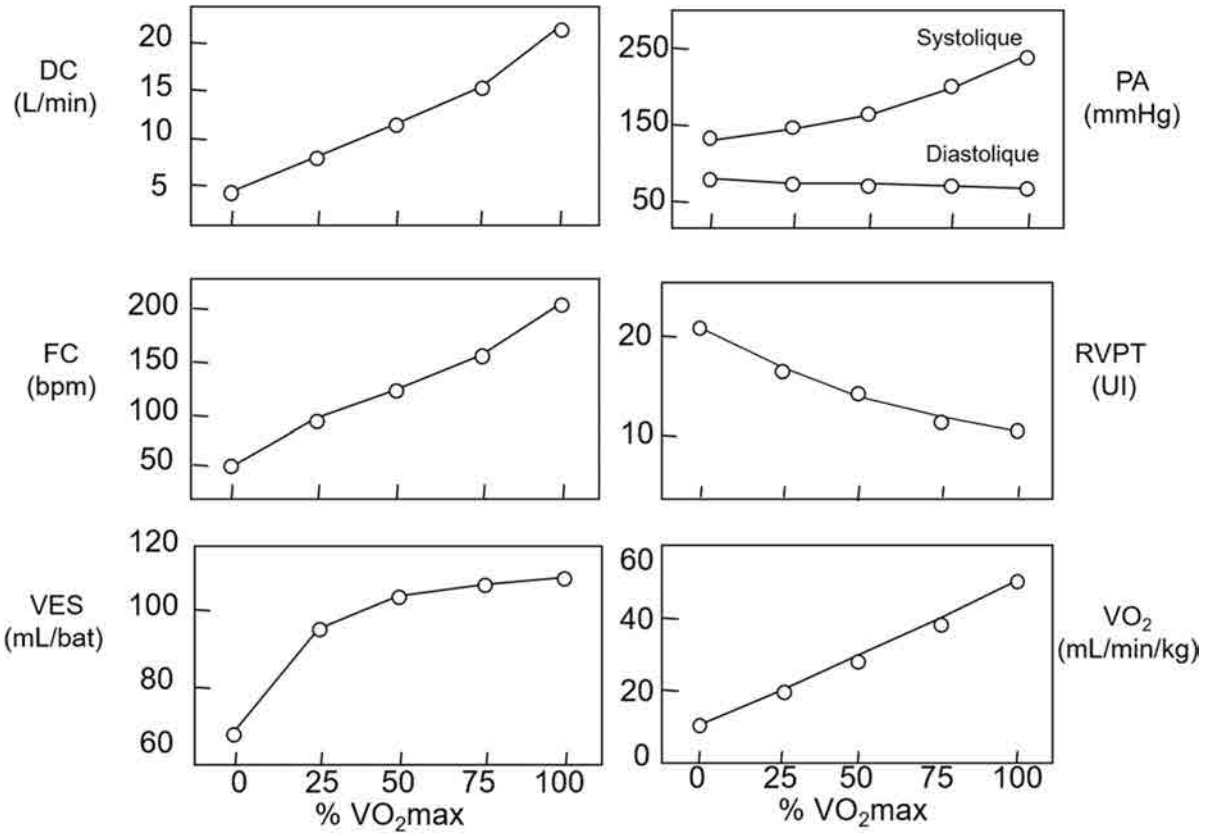


FIG. 13.13 Adaptations cardiovasculaires et de la consommation d'oxygène lors d'un exercice dynamique progressivement maximal réalisé par un sujet sain non entraîné.
DC : débit cardiaque ; FC : fréquence cardiaque ; PA : pression artérielle ; RVPT : résistances vasculaires périphériques totales ; VES : volume d'éjection systolique ; VO_2 : consommation d'oxygène. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol 2017;69:1057–75.

Lors d'un exercice statique (fig. 13.14), le débit cardiaque et la VO_2 augmentent peu alors que les résistances vasculaires périphériques ne varient pas. Les pressions artérielles systolique et diastolique augmentent nettement, imposant une contrainte « barométrique » au myocarde [196].

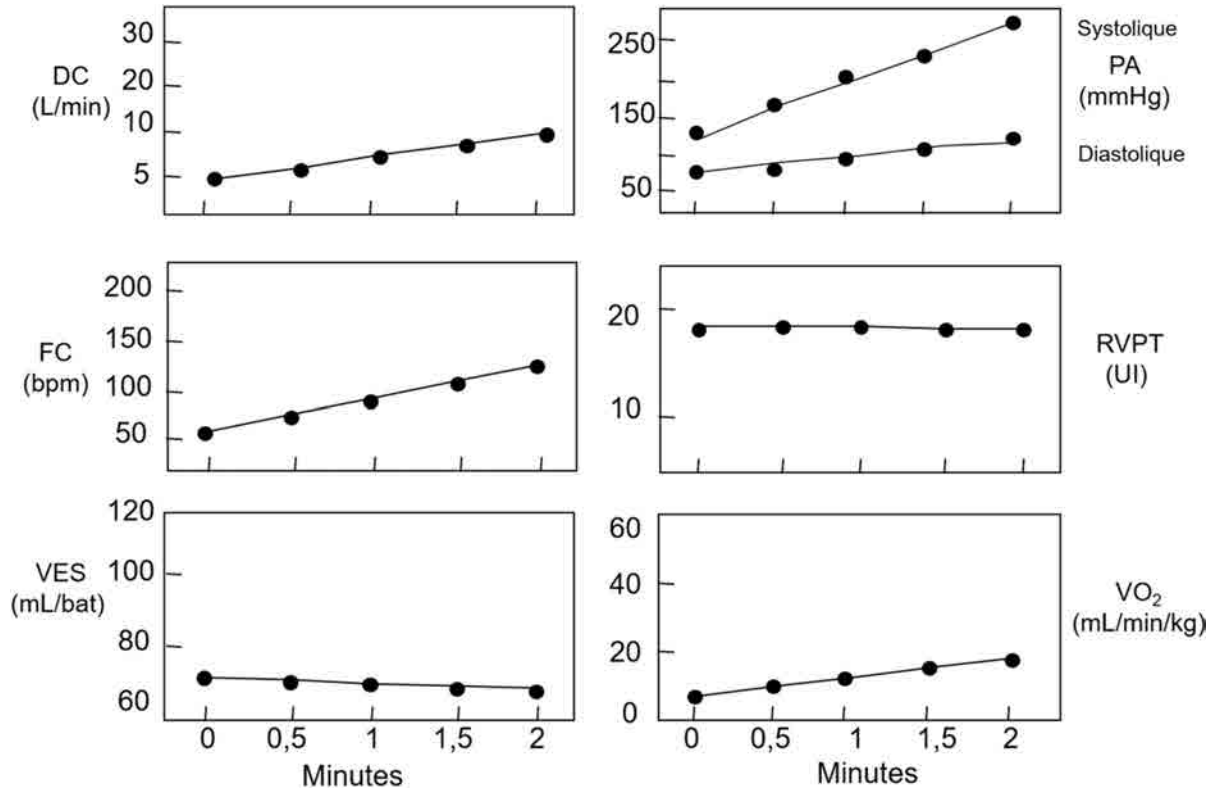


FIG. 13.14 Adaptations cardiovasculaires et de la consommation d'oxygène en fonction du temps de maintien d'un exercice statique d'intensité stable réalisé par un sujet sain non entraîné.
DC : débit cardiaque ; FC : fréquence cardiaque ; PA : pression artérielle ; RVPT : résistances vasculaires périphériques totales ; VES : volume d'éjection systolique ; VO_2 : consommation d'oxygène. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol 2017;69:1057–75.

Risques cardiovasculaires de l'activité physique ou sportive

Le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire, dont le plus dramatique est la mort subite (MS), est transitoirement accru pendant une pratique sportive intense par un « cardiaque » souvent méconnu.

Causes de la mort subite liée au sport

La mort subite liée au sport est définie par un décès naturel, non traumatique, inattendu, survenant pendant la pratique sportive ou dans l'heure qui suit son interruption. Les étiologies cardiovasculaires dominent (75 à 80 %), largement devant le « coup de chaleur » et, plus rarement, les causes neurologiques et pulmonaires [196]. La mort subite cardiovasculaire liée au sport est heureusement rare. Son incidence précise, difficile à établir, est d'au moins 1/50 000 participants. En France, plus de 1 000 sujets décèdent annuellement lors de leur pratique sportive [197]. Les sujets les plus concernés sont les hommes de 40 à 55 ans pratiquant un sport de loisir [197]. Lors de la compétition chez les jeunes, le risque est multiplié par 2,5 à 5 [196, 197].

Mort subite cardiovasculaire liée au sport, étiologies

Le très rare *commotio cordis* (≤ 3 %) est dû à un traumatisme thoracique qui induit le plus souvent une tachycardie ventriculaire dégénérant en fibrillation. Il concerne surtout les jeunes sportifs et sa prévention repose sur le port de matériel de protection adapté [196].

Dans les autres cas, la mort subite est généralement due à une fibrillation ventriculaire sur une pathologie myocardique sous-jacente qui crée un substrat arythmogène. Les perturbations (acidose, déshydratation, catécholamines, etc.) induites par l'exercice intense créent l'environnement favorable à l'apparition et au développement d'une arythmie grave. L'accident est précédé de prodromes dans au moins la moitié des cas.

Après 35 ans, les accidents coronaires aigus sur athérosclérose sont la première cause (85 %) des décès.

Avant 35 ans, les cardiopathies congénitales ou génétiques dominent. Les principales causes sont la cardiomyopathie hypertrophique, la maladie arythmogène du ventricule droit, les anomalies congénitales des coronaires et les canalopathies dont la prévalence est sûrement sous-estimée. Syndrome de Wolff-Parkinson-White, dissection aortique et valvulopathies obstructives sont plus rares. Des pathologies aiguës peuvent aussi être en cause comme les myocardites et les causes toxiques (cocaïne, etc.).

En prévention, il faut imposer une interruption (8-15 jours) de pratique sportive intense en cas de syndrome viral avec courbatures musculaires qui peut être associé à une atteinte myocardique. Il faut savoir penser à la maladie coronaire avant 35 ans car sa fréquence augmente (10-15 %). La fréquence du dopage qui touche tous les niveaux sportifs est mal précisée.

Calendrier et contenu de la visite d'absence de contre-indication à la pratique sportive

Éthiquement, médicalement et légalement, une prévention des accidents cardiovasculaires liés au sport paraît légitime. Elle repose d'abord sur une visite médicale d'absence de contre-indication (VACI).

Données légales actuelles

En France, selon la loi (2016), la pratique sportive en loisir est libre. Pour le sport en compétition, la présentation d'un certificat médical d'absence de contre-indication (CACI) est obligatoire.

Le CACI est valable un an en cas de pratique sans licence et pour la plongée sous-marine, la spéléologie, l'alpinisme, les sports de combat avec risque de KO, les sports automobiles et aéronautiques, les sports avec arme à feu, et le rugby. Pour les licenciés fidèles à leur sport, la validité du CACI est de 3 ans avec obligation de remplir un auto-questionnaire de santé dans l'intervalle. Tout changement de fédération impose l'obtention d'un nouveau CACI. Enfin, la pratique sportive limitée aux compétitions scolaires n'impose pas de CACI. Celui-ci qui peut être rempli par tout médecin sauf spécification fédérale et engage les responsabilités, pénale, civile et ordinale, de son signataire. Légalement, le coût de la VACI doit être supporté par le sportif, sa fédération ou le club concerné.

Contenu et réalisation de la visite médicale d'absence de contre-indication

Seul l'examen cardiovasculaire est abordé ici. Sa place est essentielle car la plupart des restrictions en particulier définitives sont cardiovasculaires.

Les sociétés savantes de cardiologie européenne (2005) et française (2009) ont établi des recommandations dont l'objectif est de proposer le bilan le plus efficace possible pour détecter les cardiopathies à risque potentiel de mort subite et/ou à risque d'aggravation par une pratique sportive intense [196]. Pour tout compétiteur entre 12 et 35 ans, il est recommandé que la VACI associe un interrogatoire familial et personnel, un examen physique et un ECG de repos. La Société française de cardiologie recommande que l'ECG soit réalisé lors de la première VACI et répété tous les 3 ans jusqu'à 20 ans puis tous les 5 ans jusqu'à 35 ans.

La VACI doit associer à l'examen clinique et l'ECG l'éducation du sportif aux règles de bonne pratique du sport intense.

Examen clinique

Il regroupe l'interrogatoire et l'examen physique. L'interrogatoire est essentiel. Il s'appuie sur le questionnaire téléchargeable sur le site internet de la Société française de l'exercice et de médecine du sport (www.sfmes.org). Il est préférable de le faire signer par le pratiquant. Il doit être validé par un interrogatoire personnalisé mené par le praticien. Il recherche un antécédent de mort subite (< 50 ans) et/ou d'une cardiopathie génétique dans la fratrie (1er degré) et, sur le plan personnel, d'une maladie cardiovasculaire et/ou des facteurs de risque. Il précise de manière « policière », car souvent oubliés ou minimisés, des signes fonctionnels anormaux (douleur thoracique, fatigue, essoufflement, palpitations, malaise) liés à l'effort. Un symptôme ne doit jamais être banalisé chez un sportif et impose toujours un bilan cardiovasculaire complémentaire. L'examen physique est classique, auscultation couchée et debout, symétrie des pouls aux membres supérieurs et inférieurs pour éliminer une coarctation aortique, recherche de signes de Marfan et mesure de la pression artérielle aux deux bras à distance d'une séance d'entraînement.

Électrocardiogramme de repos

La réalisation systématique d'un ECG de repos fait encore l'objet d'un débat entre cardiologues nord-américains et européens. Il est pourtant admis par tous que cet examen, de coût relativement faible, associé à l'examen clinique, est très largement supérieur (≥ 80 %) à l'examen clinique seul (≤ 10 %) pour détecter des anomalies cardiaques silencieuses à risque d'accidents cardiovasculaires lors d'une pratique sportive intense. L'ECG a aussi des limites. Sa valeur prédictive négative est très bonne, mais sa valeur prédictive positive est médiocre. La difficulté potentielle pour le médecin généraliste d'interpréter l'ECG est souvent évoquée. Pour aider à l'interprétation de l'ECG chez un sportif, une classification fondée sur un consensus international est proposée (fig. 13.15) [198].

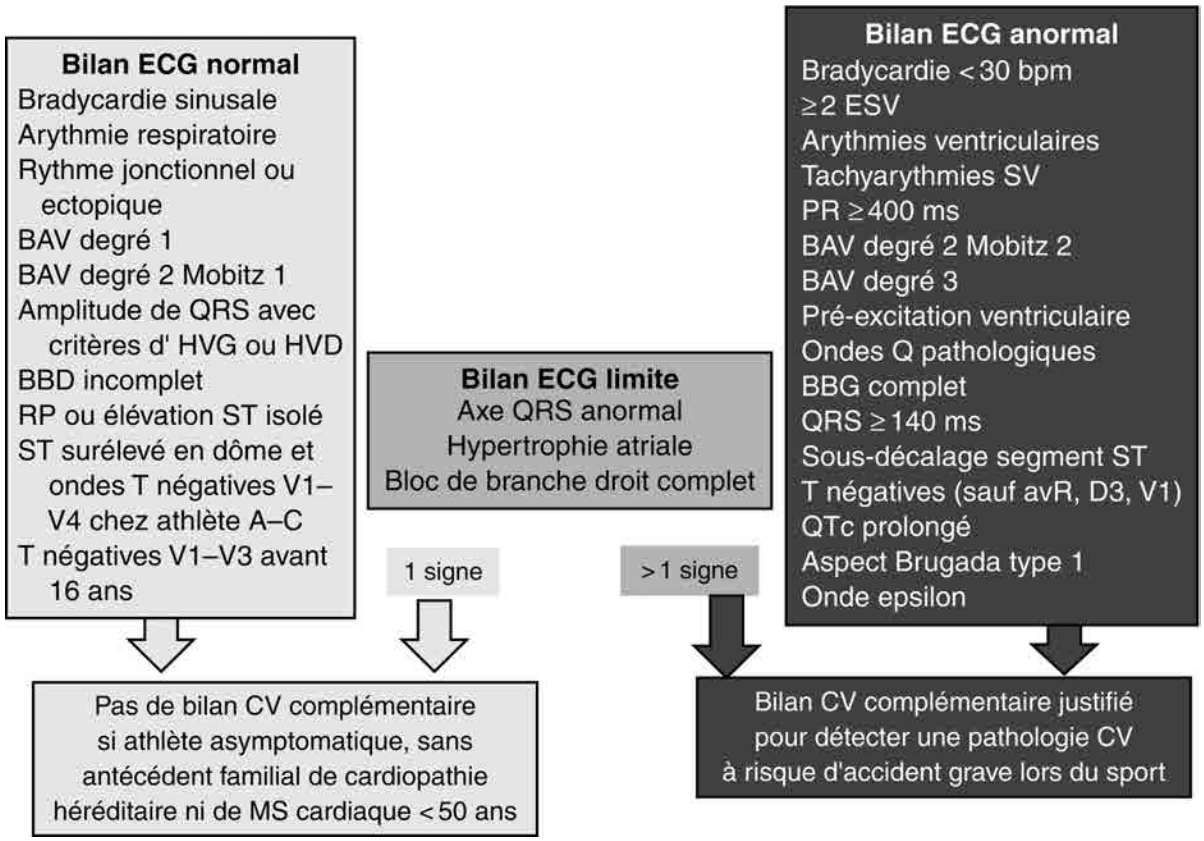


FIG. 13.15 Interprétation de l'ECG chez le sportif [198].
A-C : Afro-Caribéens ; BAV : bloc atrioventriculaire ; BAV : bloc atrioventriculaire ; CV : cardiovasculaire ; BBG : bloc de branche gauche ; ESV : extrasystole ventriculaire ; HVG ou HVD : hypertrophie électrique ventriculaire gauche ou droite ; MS : mort subite ; QTc : durée QT corrigée par la formule de Bazett ; RP : repolarisation précoce.

Examens cardiovasculaires complémentaires en cardiologie du sport

Vu le risque vital potentiel d'une cardiopathie ignorée, aucun doute relevé lors de la visite médicale d'absence de contre-indication n'est acceptable pour autoriser la pratique d'un sport intense. Le temps du bilan, le sport intense et éventuellement scolaire doit être contre-indiqué avec consignation dans le dossier médical, explications claires au sportif et si besoin à sa famille, et remise d'un certificat explicite.

Échocardiographie

L'échocardiogramme transthoracique de repos n'a d'indication qu'à visée diagnostique et non pour suivre un entraînement. Il est essentiel pour explorer un souffle cardiaque potentiellement organique ou des

anomalies électrocardiographiques. Il ne doit pas se limiter à une brève « échoscopie » et son analyse complète doit tenir compte si besoin des signes échographiques du cœur d'athlète.

Épreuve d'effort

Les épreuves d'effort sous-maximales, type tests de Ruffier-Dickson ou du tabouret, n'ont pas de valeur diagnostique. Ils n'ont plus leur place dans la visite médicale d'absence de contre-indication.

L'épreuve d'effort maximale réalisée en milieu cardiologique est à privilégier, mais son indication doit être ciblée et ses limites connues. L'épreuve d'effort est toujours justifiée en cas de pathologie cardiovasculaire connue, de symptôme et/ou d'anomalie à l'examen. L'épreuve d'effort doit être réellement maximale, anomalie limitante ou épuisement du sujet, et ne pas être arrêtée devant l'obtention d'une fréquence cardiaque maximale très théorique. Les objectifs de l'épreuve d'effort diagnostique sont de détecter une pathologie coronaire ou arythmique asymptomatique, de vérifier la normalité des réponses cardiovasculaires à l'exercice et surtout de quantifier la capacité fonctionnelle individuelle.

Chez le sujet asymptomatique, son indication la plus classique reste la détection de la maladie coronaire. Elle n'est pas indiquée avant 35 ans. Après 35 ans, son indication repose sur le niveau d'entraînement du patient (inactif si l'activité physique est < 2 heures/semaine), l'intensité de pratique sportive (faible, modérée ou intense) désirée et le niveau de risque cardiovasculaire du sportif. Ce risque, fondé sur les facteurs de risque classiques, doit être évalué avec des formules validées (Framingham ou SCORE) et sur les antécédents cardiovasculaires éventuels. Des recommandations pour les indications de l'épreuve d'effort à visée cardiologique chez le sportif et le sujet non entraîné désireux de débuter une activité sportive intense ont été très récemment proposées par la Société française de cardiologie (tableau 13.20) [199]. La répétition de l'épreuve d'effort est en règle générale annuelle en cas de cardiopathie. Pour les sportifs asymptomatiques, l'absence d'étude et la diversité d'expression des cardiopathies font que le calendrier de suivi des épreuves d'effort n'est pas précisé. Tout nouvel élément clinique doit faire pratiquer une épreuve d'effort. Après 60 ans, la pratique sportive en compétition présente un risque d'accident coronarien aigu accru dont le sportif doit être averti et à cet âge, une épreuve d'effort annuelle paraît justifiée.

Tableau 13.20

Recommandations de la Société française de cardiologie pour les indications de réalisation d'une épreuve d'effort (EE) à visée cardiologique chez un sportif ou un sujet non entraîné asymptomatique désireux de débuter ou de reprendre une pratique sportive.

Population	Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Sportif	Une EE est indiquée chez les sportifs symptomatiques qui prévoient de poursuivre une activité physique intense (> 6 MET)	I	B
	Une EE doit être envisagée chez les sportifs asymptomatiques avec un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, qui prévoient de poursuivre une activité physique intense (> 6 MET)	IIa	C
	Une EE n'est pas recommandée chez les sportifs asymptomatiques avec un faible risque cardiovasculaire (SCORE < 1 %)	III	C
Sujet asymptomatique	Une EE peut être envisagée chez des sujets asymptomatiques avec un risque cardiovasculaire modéré et exerçant une profession à risque (pompiers, militaires, policiers, pilotes, etc.) ou souhaitant débuter une activité physique intense (> 6 MET)	IIb	C

1 MET (*Metabolic Equivalent Task*) = 3,5 mL O_2/min/kg.

D'après [199].

Les limites de l'épreuve d'effort doivent être bien connues des praticiens, prescripteur et réalisateur, et clairement expliquées au sportif. L'épreuve d'effort n'est pas une assurance tout risque et si elle détecte assez bien la maladie coronaire « installée » qui limite le débit coronaire à l'effort, elle ne peut pas prédire la survenue d'un accident aigu (érosion ou rupture de plaque). Une épreuve d'effort « en laboratoire » ne reproduit jamais les conditions extrêmes de l'exercice réalisé sur le terrain. Le pratiquant, surtout vétéran ou avec un risque cardiovasculaire significatif, bien informé sur les limites de l'examen, doit consulter au moindre symptôme inhabituel, même si une épreuve d'effort a été réalisée récemment sans détection d'anomalie. Quel que soit le résultat de l'épreuve d'effort, il faut prescrire une reprise très progressive (6-8 semaines) au sujet qui veut se « remettre » au sport. Enfin, devant un « faux positif » fréquent (15 %) chez le sportif, les imageries fonctionnelles non invasives complémentaires doivent être privilégiées et, en premier lieu, l'échocardiogramme d'effort. L'épreuve d'effort couplée à l'analyse des échanges gazeux a une place majeure en cardiologie du sport. Elle est à privilégier pour le bilan d'une dyspnée, d'une cardiomyopathie, d'une valvulopathie, en particulier avec discordance échographique et clinique, et pour aider au diagnostic différentiel entre un cœur d'athlète et une cardiomyopathie (cf. infra). Cet examen peut aussi être indiqué pour le suivi et/ou la conduite d'un entraînement, qui ne sont pas traités ici.

Autres examens complémentaires cardiovasculaires

IRM cardiaque et échocardiographie transthoracique d'effort ont une place prépondérante comme examens complémentaires de 2e intention.

L'IRM complète les données parfois insuffisantes de l'échocardiographie transthoracique, en particulier pour l'exploration du ventricule droit et certaines zones du ventricule gauche, et permet de rechercher un rehaussement tardif après injection de gadolinium. Elle est donc toujours indiquée devant certaines anomalies ECG comme des ondes T inversées et en cas de symptômes évocateurs de troubles du rythme.

L'apport de l'échocardiographie transthoracique d'effort est important pour évaluer le retentissement hémodynamique d'une valvulopathie et significative échographiquement mais asymptomatique. Il précise la qualité de la contractilité myocardique à l'effort en cas de doute sur une cardiomyopathie dilatée,

recherche un obstacle éjectionnel, surtout entre ventricule gauche et aorte, et enfin élimine une hypertension artérielle pulmonaire d'effort inadaptée.

Parmi les autres examens cardiovasculaires, score calcique et coroscanner gardent leurs indications classiques. Le Holter est d'un grand apport à condition d'inclure des séances d'entraînement intenses et surveillées. Le test de verticalisation (*tilt-test*) peut être utile dans l'exploration des syncopes post-effort en sachant que les faux positifs sont fréquents chez le sportif. L'exploration électrophysiologique doit être utilisée surtout en cas de symptôme d'arythmie non prouvée ou mal étiquetée et potentiellement grave.

Cœur d'athlète

Les signes et les limites du cœur d'athlète doivent être connus du cardiologue pour ne pas laisser un patient avec une cardiopathie potentiellement à risque pratiquer intensivement un sport mais aussi pour ne pas abusivement interdire le sport intense à quelqu'un dont cela peut être le métier.

Le terme d'athlète concerne un sportif qui s'entraîne au moins 6-8 heures/semaine, à une intensité supérieure au premier seuil ventilatoire (60-70 % de la VO_2max ou 70-80 % de la fréquence cardiaque maximale) depuis plus de 6 mois. Le cœur d'athlète regroupe les modifications cardiovasculaires cliniques, électriques et échographiques induites par cet entraînement. Les signes du cœur d'athlète sont facultatifs avec de grandes variations interindividuelles et sont les plus marqués chez les sportifs d'endurance.

Physiologie

Le cœur d'athlète est la traduction des adaptations physiologiques, morphologiques et fonctionnelles aux contraintes aiguës et répétées de l'exercice intense. Parfois, l'importance des adaptations observées peut surprendre le praticien ; il faut alors se rappeler que ce qui est anormal n'est pas forcément pathologique [200]. Les déterminants de ces adaptations sont génétiques, hémodynamiques et neurohormonaux. Le patrimoine génétique explique les différences interindividuelles observées pour un même niveau et type d'entraînement. Les contraintes volumétriques et barométriques ont un impact hémodynamique. Les adaptations neurohormonales concernent essentiellement le système nerveux autonome, les stimulations catécholergiques et les autres modifications hormonales. D'autres facteurs interviennent comme le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le type d'entraînement et, malheureusement, le dopage.

Le système cardiovasculaire de l'athlète s'adapte pour être plus performant à l'effort. L'augmentation majeure (40 à 60 % de plus qu'un sujet non entraîné) de la consommation d'oxygène maximale chez l'athlète est due une augmentation du débit cardiaque maximal (35-40 *vs* 20-25 L/min chez le sujet non entraîné) et à une meilleure extraction musculaire squelettique de l'oxygène circulant. Cette amélioration n'est pas due à une augmentation de la fréquence cardiaque maximale qui peut être un peu (4-6 bpm) diminuée chez l'athlète, mais à une augmentation majeure du volume d'éjection systolique (maximale 150-180 mL chez l'athlète *vs* 110-130 mL). Celle-ci est due à l'augmentation de la volémie, à la dilatation des cavités cardiaques et à une meilleure capacité de relaxation et de contraction myocardique à l'effort. Pour un même niveau d'effort sous-maximal, la fréquence cardiaque de l'athlète est plus basse que celle du sujet non entraîné. Les adaptations vasculaires associées, capacité de vasodilatation accrue avec baisse majorée des résistances périphériques chez l'athlète, permettent de maintenir un couplage ventriculoartériel optimal.

Signes cliniques

Un athlète doit être asymptomatique. L'interrogatoire recherche des symptômes négligés par ce sportif persuadé, à tort, que sa pratique sportive l'immunise contre les maladies cardiovasculaires. La bonne corrélation entre niveau d'entraînement et performance sportive est aussi vérifiée. L'examen physique retrouve un cœur plutôt lent et une pulsatilité artérielle marquée. À l'auscultation, des bruits surajoutés sans caractère organique sont assez fréquents. Le réseau veineux des membres sollicités par l'entraînement est souvent marqué. La pression artérielle mesurée avec un brassard adapté aux masses musculaires est plutôt basse avec tendance à l'hypotension orthostatique. Des chiffres tensionnels limites chez un endurant, souvent vétéran, doivent interpeller vu l'effet hypotenseur habituel de sa pratique sportive [196].

Signes électriques

L'ECG de repos a une place centrale pour détecter une pathologie silencieuse mais n'a aucun intérêt validé pour guider un entraînement ni vérifier son effet. L'ECG est normal chez 75 % des athlètes féminines et chez 55 % de leurs homologues masculins. Chez l'endurant, il n'est strictement normal que dans 30 % des cas [196]. L'interprétation classique de l'ECG est mal adaptée aux modifications liées au sport, ce qui explique

la présence de trop nombreux « faux positifs ». Il convient donc d'utiliser une classification validée chez les athlètes [198]. Celle-ci différencie trois groupes de particularités ECG (*cf.* fig. 13.15) :

- celles liées au sport qui n'imposent pas de bilan complémentaire en l'absence de symptôme ;
- celles non liées au sport et évocatrices d'une pathologie avec potentiel arythmogène adrénergique qui imposent toujours un bilan complémentaire cardiovasculaire ;
- enfin, les particularités non liées au sport et non évocatrices d'une pathologie à risque en cas de pratique sportive intense.

L'association d'au moins deux de ces particularités impose un bilan cardiovasculaire.

En résumé, par rapport à un sujet non entraîné, l'ECG de l'athlète montre un rythme sinusal avec une arythmie respiratoire marquée, une fréquence cardiaque plus lente, un intervalle PR un peu allongé, un complexe QRS ample avec un axe frontal un peu dévié à droite, un peu élargi mais inférieur à 0,12 secondes et avec très souvent (> 60 %) un bloc de branche droite incomplet, des ondes T amples parfois un peu déformées mais positives, et une durée de l'intervalle QT un peu allongée (limites supérieures du QT corrigé par la formule de Bazett de 480 ms pour les femmes et 470 ms pour les hommes). La bradycardie du sportif est le plus souvent modérée, entre 50 et 55 bpm, inférieure à 50 bpm chez 10 % et à 40 bpm chez moins de 5 % des athlètes, mal corrélée à la durée du PR. Elle ne préjuge pas du niveau de performance. Une bradycardie inférieure ou égale à 50 bpm sous-estime la durée de QT corrigée par la formule de Bazett. Toutes ces adaptations électriques ont une composante génétique et s'expliquent par les modifications de la balance autonomique, hypo-sympathicotonie plus qu'hyper-parasympathicotonie, par l'hypertrophie myocardique et par des modifications de la densité et/ou de la sensibilité des canaux ioniques impliqués dans la genèse du potentiel d'action cardiaque, qui expliquent la baisse de la fréquence cardiaque intrinsèque, la morphologie « bizarre » des ondes T, les syndromes de repolarisation précoce marqués et l'allongement du QT.

Chez l'endurant, des arythmies « vagales », *wandering pacemaker*, rythme du sinus coronaire ou fonctionnels et plus rarement idioventriculaire accéléré, peuvent se voir. Les extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires ne font pas partie des signes du cœur d'athlète. Les blocs atrioventriculaires de 1er degré (limite chez l'athlète > 220 ms) et de type Mobitz 1 avec périodes de Lucianni-Wenckebach ne sont pas rares. La limite acceptable des pauses sinusales est de 3 secondes. Tous ces aspects asymptomatiques qui disparaissant rapidement en orthostatisme ou à l'effort ne nécessitent pas de bilan complémentaire.

Les hypertrophies ventriculaires électriques isolées sans déviation axiale, ni onde Q anormale, ni hypertrophie atriale, ni trouble de repolarisation sont banales et n'imposent pas d'avis cardiologique. C'est la principale cause des « faux positifs ». Chez un athlète, c'est plutôt l'observation de complexes QRS peu amples qui doit interpeller.

L'analyse de la repolarisation, point J, segment JT (ou ST) et onde T, pose le plus de problèmes d'interprétation chez l'athlète. Les particularités de repolarisation sont plus fréquentes chez l'athlète afro-caribéen. Les formes classiques de repolarisation précoce et les aspects de *slurring* et *notching* du point J sont plus fréquents chez les athlètes que chez le sujet non entraîné. Les ondes T de l'athlète ont souvent une morphologie inhabituelle, très amples, pointues, bifides, arrondies, fréquemment associées à un sus-décalage du point J et du segment JT, ascendant ou horizontal, et parfois à une onde U marquée (fig. 13.16). Rappelons que les ondes T doivent rester positives sauf toujours en aVR et souvent en D3 et V1. Les particularités de repolarisation sont plus fréquentes chez l'athlète afro-caribéen avec, chez 25 % d'entre eux, un aspect particulier de repolarisation précoce caractérisé par un sus-décalage de plus de 2 mm du point J suivi d'un segment JT en dôme et d'une onde T négative qui doit rester limitée aux dérivations précordiales jusqu'à V4 (fig. 13.17). Chez ces athlètes, aucun bilan cardiologique complémentaire n'est justifié. La pratique sportive, même très intense, ne négative pas les ondes T, l'observation d'ondes T exclusivement et franchement négatives (> 2 mm) dans au moins deux dérivations concordantes est toujours considérée comme anormale. Leur prévalence est plus élevée chez l'athlète afro-caribéen (5-6 %) que chez le Caucasien (2-3 % comme dans la population générale). Les ondes T négatives « juvéniles », jusqu'à V3, ne sont pas plus fréquentes chez l'enfant ou l'adolescent athlète. Chez l'athlète pubère, on ne doit pas accepter des ondes T négatives au-delà de V2. Un sous-décalage du segment ST (< 1 %) est anormal chez l'athlète.

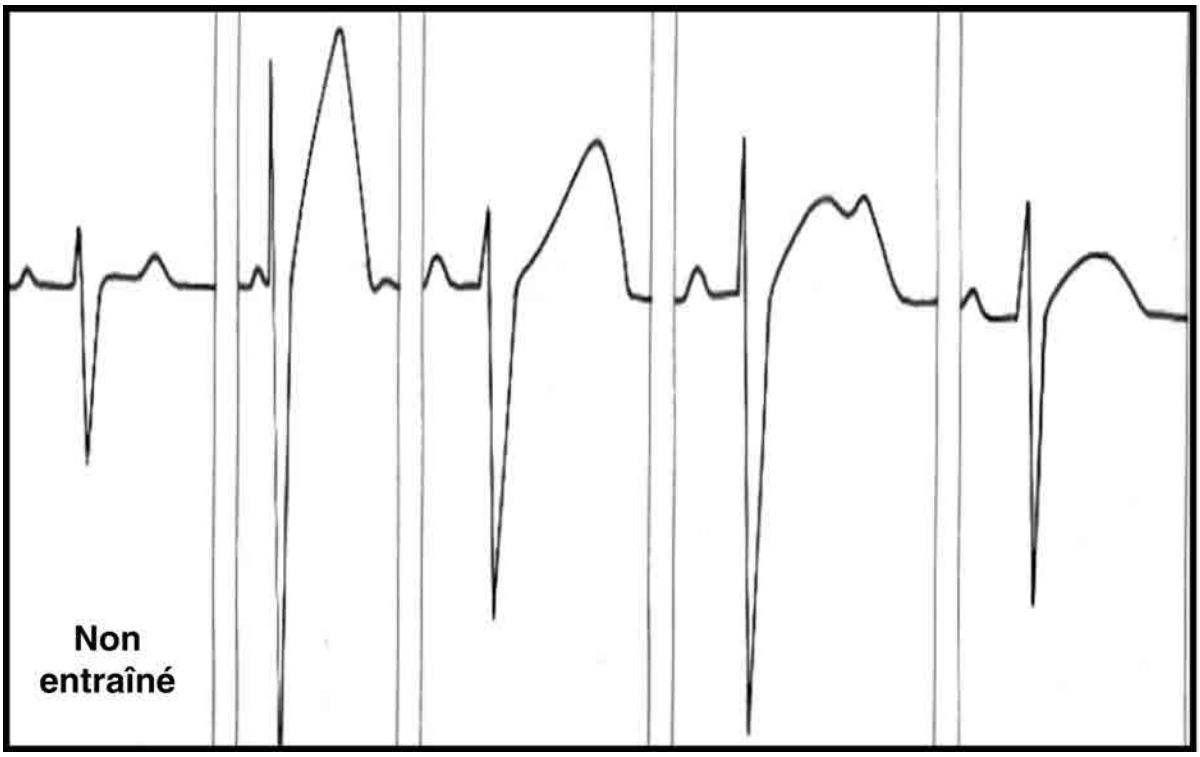


FIG. 13.16 **Exemple de particularités de repolarisation observées chez l'athlète.**
Noter la positivité conservée des ondes T.

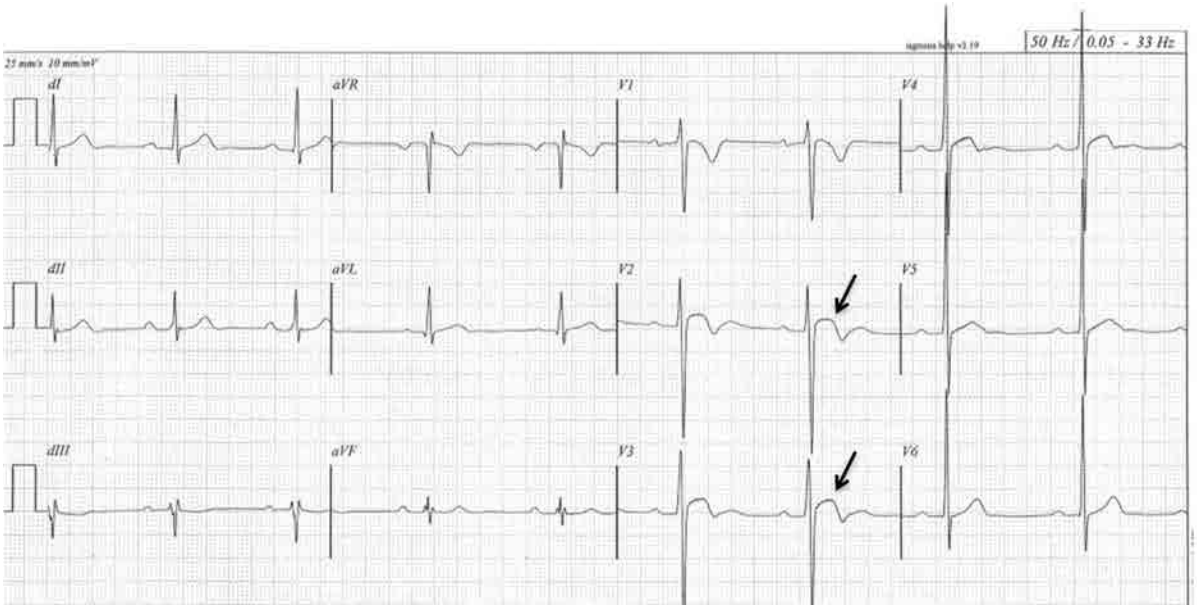


FIG. 13.17 **Exemple de syndrome de repolarisation précoce (flèches) fréquent chez l'athlète afro-caribéen.**

La normalisation des troubles de repolarisation à l'effort n'est pas synonyme de bénignité. Une échocardiographie transthoracique normale doit toujours être complétée par une IRM avec recherche de foyers de fibrose potentiellement arythmogènes. L'échocardiogramme d'effort peut révéler un gradient intraventriculaire gauche ou ventricule gauche – aorte, et parfois une dysfonction diastolique non observée

au repos. L'épreuve d'effort et le Holter recherchent une capacité physique inadaptée au niveau d'entraînement et/ou des arythmies.

La normalité de tous les examens chez un athlète asymptomatique sans antécédent familial autorise la poursuite de la pratique sportive au même niveau sans éliminer formellement une pathologie latente [201]. Une surveillance cardiologique annuelle est justifiée tout au long de la carrière sportive [196].

Signes échographiques

L'interprétation de l'échocardiographie transthoracique chez l'athlète ne doit pas être isolée mais doit toujours tenir compte des données de l'examen clinique, de l'ECG de repos et du niveau de performance. L'échocardiogramme doit être complet avec analyses TM, 2D et doppler conventionnel et tissulaire. Les données chiffrées doivent être exprimées en valeurs absolues et indexées par la taille ou la surface corporelle. Les nouvelles méthodes d'analyse (*strain*, 3D) ont une place croissante (FEVG plus précise, détection des dysfonctions myocardiques). Certaines parois du ventricule gauche et surtout le ventricule droit sont difficiles à explorer et la réalisation d'une IRM est justifiée au moindre doute.

Morphologiquement, le cœur d'athlète est caractérisé par une dilatation harmonieuse des 4 cavités associée à une hypertrophie pariétale réactionnelle (loi de Laplace) proportionnellement moins marquée. Ces adaptations facultatives restent modestes et moins marquées que celles induites par une pathologie. La théorie de Morganroth et al. (1977) du cœur dilaté de « l'endurant » et épaissi du « résistant », proposée à partir d'une petite population, n'a pas été confirmée. Il est préférable de retenir que l'entraînement intense dilate avant tout les cavités cardiaques [196]. Les fonctions systoliques et diastoliques chez l'athlète sont au moins normales au repos et supranormales à l'exercice [196].

Les limites chiffrées actuelles sont résumées dans les tableaux 13.21 et 13.22. Les adaptations cavitaires et pariétales les plus marquées s'observent dans les sports mixtes comme le cyclisme sur route, l'aviron, le canoë-kayak.

Tableau 13.21

Limites supérieures pour les paramètres échographiques les plus étudiés de l'athlète masculin.

Paramètre	Caucasiens adultes	Afro-Caribéens adultes	Caucasiens adolescents	Afro-Caribéens adolescents
TM				
DTDVG	> 62 mm – 32 mm/m^2	> 32 mm/m^2	> 60 mm – 32 mm/m^2	> 32 mm/m^2
Paroi VG (mm)	> 13	> 14	> 11	> 12
Masse VG	< 500 g – 250 g/m^2	< 280 g/m^2		
Diamètre OG (mm)	> 45	> 45	> 40	> 40
Aorte (mm)	> 40			
2D				
VTDVG	> 330 mL – 170 mL/m^2			
FEVG	< 45 %			
VTDVD	> 365 mL – 185 mL/m^2			
FEVD	< 45 %			

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; VTDVD : volume télédiastolique du ventricule droit ; VTDVD : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Tableau 13.22

Limites supérieures pour les paramètres échographiques les plus étudiés de l'athlète féminine.

Paramètre échographique	Caucasiennes adultes	Afro-Caribéennes adultes	Caucasiennes adolescentes
TM			
DTDVG	> 55 mm – 32 mm/m^2	> 55 mm – 32 mm/m^2	> 50 mm – 32 mm/m^2
Paroi VG (mm)	> 11	> 12	> 10
Masse VG	> 300 g – 150 g/m^2	> 320 g/m^2 – 170 g/m^2	
Diamètre OG (mm)	> 40	> 40	> 35
Aorte (mm)	> 34		
2D			
VTDVG	> 260 mL – 140 mL/m^2		
FEVG	< 45 %		
VTDVD	> 280 mL – 145 mL/m^2		
FEVD	< 45 %		

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; VTDVD : volume télédiastolique du ventricule droit ; VTDVD : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Pour le ventricule gauche, en TM, par rapport à des sédentaires appariés, le diamètre télédiastolique est le plus souvent compris entre 55 et 60 mm (10-15 % > 60 mm). La limite supérieure retenue est 32 mm/m^2. La dilatation est moins nette chez l'Afro-Caribéen. Comme la dilatation doit aussi concerner les autres cavités, les rapports interventriculaires et atrioventriculaires doivent être conservés. Les fonctions ventriculaires sont conservées ou à la limite inférieure de la normale pour la systolique.

L'épaisseur pariétale moyenne chez l'athlète est comprise entre 10 et 11 mm (10 % > 11 mm). Chez l'adulte masculin caucasien, la limite supérieure proposée est 13 mm. Entre 13 et 15 mm, on parle de « zone grise » et au-delà de 15 mm, le diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique doit être suspecté. Chez les femmes et les adolescents caucasiens, les limites sont respectivement de 11 et 12 mm. Chez les femmes et hommes afro-caribéens, les limites supérieures sont respectivement de 12 et 15 mm.

L'observation de valeurs supérieures ne signe pas la nature pathologique de l'adaptation mais impose la réalisation d'examens cardiologiques complémentaires.

Limites

Bien que rares (< 5 %), ces limites posent des problèmes diagnostiques et/ou induisent des symptômes de gravité variables [196].

Certains symptômes, comme l'intolérance à l'orthostatisme et les arythmies atriales « vagales » modérées, peuvent disparaître avec le rééquilibrage de l'entraînement. La fibrillation atriale de l'endurant vétéran, plus fréquente que dans la population générale, requiert un traitement classique associé à une diminution de l'entraînement. Des arythmies ventriculaires, parfois complexes, le plus souvent issues du ventricule droit, sont exceptionnellement liées à une pratique trop intense de l'endurance et peuvent imposer son arrêt.

Les données de l'échocardiographie transthoracique peuvent rarement prêter à confusion avec une cardiomyopathie, hypertrophique plus que dilatée, à une maladie arythmogène du ventricule droit ou à une non-compaction du ventricule gauche. Des examens complémentaires d'imagerie, de repos et si besoin d'effort, sont alors nécessaires et la décision, parfois collégiale, doit être prise sur un faisceau d'arguments. La prise de produits interdits doit parfois être évoquée. La figure 13.18 résume les arguments en faveur d'un cœur d'athlète en cas de doute diagnostique.

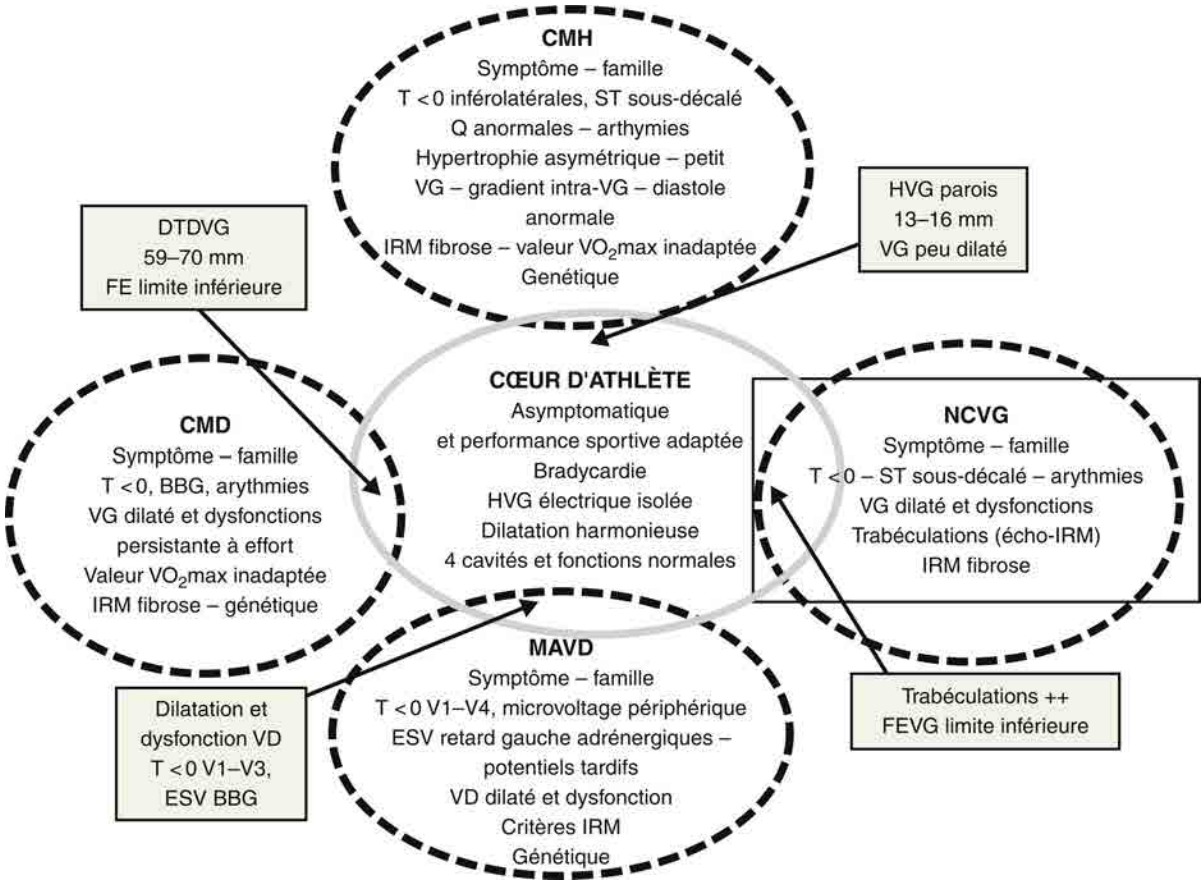


FIG. 13.18 **Limites du cœur d'athlète.**
BBG : bloc de branche gauche ; CMD : cardiopathie dilatée ; CMH : cardiopathie hypertrophique ; DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche en TM ; ESV : extrasystoles ventriculaires ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MAVD : maladie arythmogène du ventricule droit ; NCVG : non-compaction du ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VO_2max : consommation d'oxygène maximale.

Pathologies cardiovasculaires et pratique sportive

Recommandations pour la pratique sportive par un patient cardiaque

Quelle que soit la pathologie, les classifications de gravité, les indications thérapeutiques, les surveillances et les mesures préventives classiques sont justifiées comme chez tout patient. En cas de cardiopathie avérée, des restrictions adaptées à la gravité de la pathologie pour la pratique sportive intense avec ou sans compétition sont parfois justifiées. Aucune pathologie cardiovasculaire n'interdit totalement et définitivement toute pratique d'activité physique modérée, c'est-à-dire à une intensité ne provoquant pas d'essoufflement désagréable.

Les recommandations proposées en 2015 (nord-américaines) et 2018 (européennes) aident le praticien dans sa décision. Elles reposent essentiellement sur des consensus d'experts et sur le risque absolu de survenue d'accident cardiovasculaire. Le terme compétition utilisé dans le cadre de ces recommandations s'applique aux sportifs qui s'imposent un entraînement structuré et intense dans le but de performer le mieux possible.

L'impact d'un changement brutal des conditions de pratique (environnementales par exemple) sur un patient avec une « réserve » cardiaque diminuée et les niveaux individuels de motivation et technique interviennent aussi dans la décision. La question éventuelle du sport à l'école doit aussi être traitée en accord avec l'encadrement scolaire. Les sports concernés par les restrictions individuelles éventuelles sont précisés (*cf.* tableau 13.19). Le praticien doit se rappeler que le plus simple reste d'interdire. Il doit explorer le sujet

à l'effort, s'aider si nécessaire de l'avis de collègues, résister à la pression possible de l'entourage et, enfin, expliquer clairement oralement et par écrit les raisons de sa décision au sportif.

Les prérequis indispensables pour autoriser une pratique sportive intense à un « cardiaque » sont résumés dans l'encadré 13.4. Sur le plan thérapeutique, quelques données générales peuvent être précisées. Le choix de l'implantation d'un défibrillateur cardiaque ne peut être dicté par la volonté de poursuivre le sport en compétition. Pour les porteurs de défibrillateur, le plus souvent, seuls les sports classés IA (*cf.* tableau 13.19) sont autorisés en compétition. Pour les porteurs de stimulateur cardiaque, certains sports avec risques de collision (basket-ball, volley-ball, football, etc.) peuvent être autorisés avec une protection adaptée. La prise d'anticoagulants contre-indique les sports avec risque de collision. L'effet antistress des bêtabloquants a imposé leur interdiction en compétition par certaines fédérations. Vu leur pouvoir masquant vis-à-vis des substances dopantes, les diurétiques sont toujours interdits en cas de compétition.

Encadré 13.4

Prérequis indispensables pour autoriser un patient porteur d'une cardiopathie à pratiquer un sport intense en compétition ou non

- Pathologie stable et équilibrée
- Pathologie ne risquant pas d'être aggravée par la pratique sportive
- Pathologie sans risque arythmogène potentiellement létal
- Absence d'antécédent familial de mort subite due à la même pathologie
- Patient asymptomatique au repos et à l'effort éventuellement sous traitement
- Absence d'arythmies s'aggravant à l'effort
- Pas d'altération des fonctions cardiaques à l'échographie
- Adaptations de la pression artérielle à l'effort normales
- Capacité physique au moins comprise entre 90 et 100 % de la valeur théorique

Arythmies et sport

Trois questions se posent devant une arythmie cardiaque :

- existe-t-il une cardiopathie organique ?
- le patient est-il symptomatique ?
- l'arythmie s'aggrave-t-elle à l'effort ?

Une réponse positive impose une restriction vis-à-vis du sport intense qui pourra être revue au cas par cas, après mise en place d'un traitement efficace. Les syncopes vagales confirmées sans cardiopathie ne contre-indiquent pas la pratique sportive à condition de respecter les règles classiques de prévention de leur survenue. Les troubles de conduction atrioventriculaires de haut degré, organiques et symptomatiques peuvent imposer des restrictions. Les tachycardies supraventriculaires rares, brèves, non ou paucisymptomatiques, non aggravées par l'effort, ne contre-indiquent aucune pratique sportive. Fréquentes et limitantes, elles peuvent nécessiter une ablation. La découverte d'une pré-excitation impose une exploration électrophysiologique pour la pratique sportive intense. En cas de fibrillation atriale, le plus souvent idiopathique, la pratique sportive ne majore pas le risque emboligène. Les crises paroxystiques brèves (≤ 15 secondes), asymptomatiques et sans majoration à l'effort ne contre-indiquent aucune pratique sportive. Dans les autres formes, le sport intense est contre-indiqué tant que la fréquence ventriculaire est inadaptée au niveau d'effort. L'indication de l'ablation plus large chez l'athlète doit rester réfléchie et discutée avec le sportif. Le flutter atrial sur cœur sain ne contre-indique pas le sport intense après ablation. Les tachycardies ventriculaires non soutenues, monomorphes, lentes (< 150 bpm), asymptomatiques ne contre-indiquent pas le sport intense. Après ablation efficace, les tachycardies ventriculaires bénignes, fasciculaires ou infundibulaires, ne contre-indiquent aucune pratique sportive. Les tachycardies ventriculaires malignes, soutenues, très rapides, polymorphes, torsades de pointes, flutter et fibrillation

ventriculaires sont plus restrictives. Après 35 ans, la cause principale est la cardiopathie ischémique et chez les jeunes, ce sont les cardiomyopathies arythmogènes souvent héréditaires qui dominent. Le sport intense est contre-indiqué même sous traitement médicamenteux et/ou avec un défibrillateur implanté [202].

Concernant les canalopathies, la publication récente de résultats rassurants lors de la pratique sportive a permis de proposer une attitude moins restrictive que précédemment [203]. Soulignons cependant l'ambiance très prudente et sécurisée qui entoure ces nouvelles recommandations avec nécessité absolue d'un avis collégial avec participation de spécialistes de la canalopathie en cause.

Un avis rythmologique spécialisé, une éducation du sportif et de son entourage sur la pathologie en cause, les règles (médicaments interdits) de bonne pratique sportive (hydratation, éviter chaleur marquée, fièvre, etc.) et sur les gestes de réanimation sont indispensables. Une discussion avec participation effective du patient et si besoin de sa famille est justifiée pour une décision commune vis-à-vis du sport. Le sport en compétition est autorisé en cas de syndrome de repolarisation précoce, de Brugada et de QT court traités si besoin et asymptomatiques depuis au moins 3 mois. En cas de QT long traité et asymptomatique depuis au moins 3 mois, le sport en compétition peut être autorisé sous réserve d'information du staff qui doit être formé aux gestes de réanimation et d'un défibrillateur automatique externe qui suive le sportif. La natation reste formellement interdite en cas de QT long de type 1. En cas de tachycardie ventriculaire polymorphe adrénergique, le sport en compétition est contre-indiqué. Pour les patients à génotype positif et phénotype négatif, la pratique sportive en compétition peut être autorisée mais l'éducation des sujets reste essentielle avec encadrement sécurisé. Pour les patients scolarisés, un plan de sécurité en accord avec la famille doit être mis en place sur les lieux d'enseignement.

Cardiomyopathies et sport

Les cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées et la maladie arythmogène du ventricule droit, traitées ou non, contre-indiquent le sport intense. Une non-compaction du ventricule gauche chez un sujet asymptomatique et sans facteur de gravité ne contre-indique aucun sport sous couvert d'un suivi au moins annuel. En cas de péricardite (3 mois) ou de myocardite (6 mois), une interruption temporaire de pratique sportive intense est justifiée jusqu'à normalisation complète de toutes les anomalies. L'observation d'une cicatrice de myocardite asymptomatique requiert un suivi prolongé, vu le risque de survenue d'arythmie grave [201].

Maladies valvulaires et sport

Le retentissement hémodynamique et rythmique de la valvulopathie et de l'éventuelle cardiopathie sous-jacente secondaire dicte l'attitude vis-à-vis du sport. L'épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux et l'échocardiographie thoracique d'effort occupent une place majeure dans le bilan de gravité. L'indication opératoire repose sur les critères de gravité classiques. Les recommandations proposées restent très restrictives, en particulier pour les valvulopathies opérées. Une valvulopathie légère ne contre-indique aucune pratique sportive. Une valvulopathie modérée impose souvent des restrictions avec un suivi cardiologique périodique rapproché. Une valvulopathie importante interdit la pratique sportive intense dans la plupart des sports [204].

L'épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux est essentielle en cas de rétrécissement aortique et de fuite mitrale significatifs et asymptomatiques. L'échocardiographie transthoracique d'effort peut aussi être utile, surtout en cas de suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire. Un prolapsus mitral sans caractère de gravité ne contre-indique aucun sport. Les fuites pulmonaires et tricuspides sont le plus souvent minimes et bénignes. Les rares rétrécissements pulmonaire ou tricuspide doivent être explorés à l'effort. La bicuspidie aortique impose un suivi échographique annuel ou semestriel selon le degré de gravité. Non compliqués, tous les sports sont autorisés. En cas de complication, c'est le degré de celle-ci qui dictera les restrictions sportives. Une maladie de Marfan impose des restrictions sévères et la pratique sportive intense est déconseillée, sauf parfois pour les sports de type IA et IIA (*cf.* tableau 13.19) [205]. Les maladies d'Ehlers-Danlos et de Rendu-Osler contre-indiquent en règle générale les sports intenses. Un anévrisme abdominal significatif mais non chirurgical doit logiquement limiter l'intensité des activités sportives en évitant les sports de contact.

Après la chirurgie, au mieux après réadaptation avec programme d'entraînement adapté, la reprise sportive doit être progressive (3 à 12 mois) et adaptée au niveau de pratique antérieure ainsi qu'à la pathologie en cause. Bien qu'il n'y ait pas actuellement d'argument pour une altération prématurée des prothèses, la pratique intense des sports de type IIIC (*cf.* tableau 13.19) reste contre-indiquée. Enfin, la prévention de l'endocardite infectieuse est la même chez les sportifs que dans la population générale.

Maladie coronaire et sport

Seule la maladie coronaire est abordée ici, bien qu'il existe d'autres causes d'accidents coronariens. Le risque transitoire de rupture d'une plaque athéromateuse coronaire, jusque-là silencieuse, pendant un effort intense est bien prouvé. Il est très difficile de proposer une attitude générale simple vis-à-vis de la pratique sportive par un coronarien. Les recommandations proposées vis-à-vis du sport en compétition ne reposent que sur des cas cliniques et l'avis d'experts avec un niveau de preuve C [205, 206]. La pratique sportive de loisir doit toujours être encouragée.

La découverte de lésions coronaires chez un sportif asymptomatique sans ischémie lors des tests fonctionnels ne doit contre-indiquer aucune pratique sportive en compétition à la condition d'un traitement optimal des facteurs de risque éventuels et d'un suivi annuel [206]. Pour les patients coronariens, le traitement de la maladie coronaire et des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimal. Le niveau, loisir ou compétition, autorisé de pratique sportive dépend de la probabilité individuelle d'avoir un accident per-effort intense (fonction ventriculaire gauche, ischémie/arythmie d'effort, risque cardiovasculaire, niveaux d'entraînement et de technique) et du type de sport et du niveau de compétition souhaités. La revascularisation doit être privilégiée en cas d'indication pour la poursuite d'un sport en compétition [206]. Chez un patient traité de manière optimale (revascularisation ou non), la probabilité du risque est faible en cas d'absence de sténoses significatives, de dysfonction ventriculaire gauche globale (fraction d'éjection ventriculaire ≥ 50 %) ou segmentaire, de symptômes, d'ischémie et/ou d'arythmie ventriculaire sévère à l'épreuve d'effort et capacité physique supérieure ou égale à la théorique. À l'inverse, la probabilité du risque est élevée si un des éléments décrits précédemment est objectivé et/ou en cas de cicatrice myocardique marquée sur l'IRM. Les patients avec une faible probabilité peuvent poursuivre leur sport en compétition. Pour la pratique des sports de classe III, C et chez les patients de plus de 60 ans, les autorisations doivent être discutées au cas par cas [206]. Les patients avec une forte probabilité malgré un traitement optimal de la pathologie et des facteurs de risque cardiovasculaire doivent se limiter à leur pratique sportive en loisir pour les Européens [206] ou aux sports IA et IIA en compétition pour les Nord-Américains [205]. Un séjour en réadaptation avec adaptation des programmes de réentraînement est recommandé après une revascularisation [206]. La reprise du sport ne pourra se faire au mieux que 3 mois après un accident aigu ou une revascularisation par angioplastie [205, 206]. Un suivi au moins annuel est recommandé [206].

Hypertension artérielle et sport

L'hypertension artérielle est définie par les chiffres de repos et au mieux par la mesure ambulatoire de la pression artérielle chez l'athlète [207, 208]. L'hypertension artérielle d'effort isolée est mal définie, n'impose pas de traitement ni de limitation spécifique à la pratique sportive. Les critères de gravité classiques sont utilisés. Épreuve d'effort et échocardiographie transthoracique et suivi au moins annuel sont recommandées par les Européens [208]. Le choix du traitement privilégie inhibiteurs calciques et/ou du système rénine – angiotensine pour aboutir au meilleur équilibre sécurité/bonne observance qui repose ici sur l'absence de limitation des performances. Une hypertension artérielle bien équilibrée sans ou avec facteurs de risque cardiovasculaire bien contrôlés ne contre-indique aucun sport en compétition [207, 208]. Pour les hypertensions artérielles bien équilibrées mais de gravité plus élevée, les sports à forte composante statique en compétition sont contre-indiqués [208].

Cardiopathies congénitales et sport

Vu les progrès thérapeutiques de ces pathologies, les cardiologues consultent aujourd'hui de jeunes adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale désireux de faire du sport. Après exploration à l'effort, les autorisations reposent sur une capacité physique adaptée au sport souhaité sans symptôme avec une bonne tolérance hémodynamique et rythmique à l'effort. Des symptômes, une capacité physique objective inadaptée, une élévation anormale de la pression artérielle pulmonaire et/ou des arythmies complexes à l'effort sont des facteurs restrictifs pour la pratique sportive intense.

Références

[1] Authors/Task Force Members L., Ryden, Grant P.J., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD : The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035–3087.

[2] Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure : the Framingham study. Am J Cardiol. 1974;34:29–34.
[3] Maack C., Lehrke M., Backs J., et al. Heart failure and diabetes : metabolic alterations and therapeutic interventions : a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association – European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;48:4243–4254.
[4] Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R., Brown J.B. Congestive heart failure in type 2 diabetes : prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. 2001;24:1614–1619.
[5] Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P., et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly : the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2000;35:1628–1637.
[6] de Simone G., Devereux R.B., Chinali M., et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. J Hypertens. 2010;28:35–60.
[7] Marwick T.H., Ritchie R., Shaw J.E., Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71:339–351.
[8] Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233–271.
[9] Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1321–1360.
[10] Ernande L., Rietzschel E.R., Bergerot C., et al. Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus : a speckle-tracking imaging study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:1266–1272.
[11] Ernande L., Thibault H., Bergerot C., et al. Systolic myocardial dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus : identification at MR Imaging with cine displacement encoding with stimulated echoes. Radiology. 2012;265:402–409.
[12] Ernande L., Audureau E., Jellis C.L., et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1704–1716.
[13] Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy : a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36:1718–1727.
[14] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016. 2016;2129–2200.
[15] Zhang X., Zhao Q. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2016;18:342–351.
[16] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997.
[17] Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension : The Systolic Hypertension

in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. Arch Intern Med. 1998;158:741–751.
[18] Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol. 2005;95:29–35.
[19] Shen L., Shah B.R., Reyes E.M., et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance : reanalysis of data from the NAVIGATOR study. BMJ. 2013;347:f6745.
[20] Ueda S., Morimoto T., Ando S.I., et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics : Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. BMJ Open. 2014;4: e004576.
[21] Scheen A.J. Type 2 Diabetes and Thiazide Diuretics. Curr Diab Rep. 2018;18:6.
[22] Pollare T., Lithell H., Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med. 1989;321:868–873.
[23] Fajans S.S., Floyd J.C., Knopf R.F., Rull J., Guntsche E.M., Conn J.W. Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man. J Clin Invest. 1966;45:481–492.
[24] Zillich A.J., Garg J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes : a quantitative review. Hypertens Dallas Tex 1979. 2006;48(2):219–224.
[25] Helderman J.H., Elahi D., Andersen D.K., et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes. 1983;32:106–111.
[26] Ong K.L., Barter P.J., Waters D.D. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. Am Heart J. 2014;167:421–428.
[27] Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. N Engl J Med. 2000;342:905–912.
[28] Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. Lancet Lond Engl. 2002;359:995–1003.
[29] Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007;100:1254–1262.
[30] Mason J.M., Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., Ford G.A., Williams B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. J Hypertens. 2005;23:1777–1781.
[31] DeFronzo R.A., Thorin D., Felber J.P., et al. Effect of beta and alpha adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. J Clin Invest. 1984;73:633–639.
[32] Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol : a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. BMJ. 1989;298:1152–1157.
[33] Rössner S., Taylor C.L., Byington R.P., Furberg C.D. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. BMJ. 1990;300:902–903.
[34] Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. Curr Med Res Opin. 2010;26:615–629.
[35] Sattar N., Preiss D., Murray H.M., et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet Lond Engl. 2010;375:735–742.

[36] Thakker D., Nair S., Pagada A., Jamdade V., Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes : a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25:1131–1149.
[37] Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A., et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin : results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1535–1545.
[38] Preiss D., Seshasai S.R.K., Welsh P., et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. JAMA. 2011;305:2556–2564.
[39] Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 2004;364:685–696.
[40] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) CollaboratorsKearney P.M., Blackwell L., et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2008;371:117–125.
[41] Aiman U., Najmi A., Khan R.A. Statin induced diabetes and its clinical implications. J Pharmacol Pharmacother. 2014;5:181–185.
[42] LeFevre ML. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015;162:641–650.
[43] Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7:167–186.
[44] Vorperian V.R., Havighurst T.C., Miller S., January C.T. Adverse effects of low dose amiodarone : a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 1997;30:791–798.
[45] Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018;7:55–66.
[46] Harjai K.J., Licata A.A. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med. 1997;126:63–73.
[47] Tomisti L., Rossi G., Bartalena L., Martino E., Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. Eur J Endocrinol. 2014;171:363–368.
[48] Bogazzi F., Tomisti L., Rossi G., et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis : a matched retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3757–3762.
[49] Castellano G., Affuso F., Conza P.D., Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. Curr Cardiol Rev. 2009;5:203–215.
[50] Damjanovic S.S., Neskovic A.N., Petakov M.S., et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. Am J Med. 2002;112:610–616.
[51] Maison P., Tropeano A.-I., Macquin-Mavier I., Giustina A., Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly : a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1743–1747.
[52] Dulac Y., Pienkowski C., Abadir S., Tauber M., Acar P. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome : what prevention. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101:485–490.
[53] Mulatero P., Monticone S., Bertello C., et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:4826–4833.
[54] Amar L., Baguet J.P., Bardet S., et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus : Introduction and handbook. Ann Endocrinol. 2016;77:179–186.

[55] Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. The management of primary aldosteronism : case detection, diagnosis, and treatment : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 jc20154061.
[56] Lenders J.W.M., Duh Q.Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A.P., Grebe S.K.G., Murad M.H., et al. Pheochromocytoma and paraganglioma : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915–1942.
[57] Giavarini A., Chedid A., Bobrie G., Plouin P.F., Hagège A., Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with phaeochromocytoma or functional paraganglioma. Heart Br Card Soc. 2013;99:1438–1444.
[58] Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism : European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur J Echocardiog. 2010;11:461–476.
[59] Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Stroke. 1993;24:35–41.
[60] Putaala J., Tatlisumak T. Prime time for dissecting the entity of cryptogenic stroke. Stroke. 2014;45:950–952.
[61] Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., et al. Embolic stroke of undetermined source : a systematic review and clinical update. Stroke. 2017;48:867–872.
[62] Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med. 2018;378:2191–2201.
[63] Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S., et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:1–42.
[64] Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R., et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation. 2014;129:2094–2099.
[65] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962.
[66] Delgado V., Di Biase L., Leung M., et al. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage. J Am Coll Cardiol. 2017;70:3157–3172.
[67] Healey JS, Israel CW, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. N Engl J Med 12 ; 366 : 120-9.
[68] Dussault C., Toeg H., Nathan M., Wang Z.J., Roux J.F., Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack : systematic review and meta-analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:263–269.
[69] Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160–2236.
[70] Almekhlafi M.A., Wilton S.B., Rabi D.M., Ghali W.A., Lorenzetti D.L., Hill M.D. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. Neurology. 2009;73:89.
[71] Almekhlafi M.A., Wilton S.B., Rabi D.M., et al. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. Neurology. 2009;73:89–97.
[72] Søndergaard L., Kasner S.E., Rhodes J.F., et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2017;377:1033–1042.
[73] Mas J.L., Derumeaux G., Guillon B., et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N Engl J Med. 2017;377:1011–1021.
[74] Saver J.L., Carroll J.D., Thaler D.E., et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med. 2017;377:1022–1032.

[75] Goldstein S.A., Evangelista A., Abbara S., et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults : from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:119–182.
[76] Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis : The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36:3075–3128.
[77] Goldblatt F., O'Neill S.G. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. Lancet. 2013;382:797–808.
[78] Mason J.C., Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation : mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015;36:482 9c.
[79] Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders : 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76:17–28.
[80] Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis : state of the art and future perspectives. Ann Rheum Dis. 2011;70:8–14.
[81] Avouac J., Meune C., Chenevier-Gobeaux C., et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis : contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Arthritis care & research. 2015;67:1022–1030.
[82] Mavrogeni S.I., Sfikakis P.P., Dimitroulas T., et al. Can cardiovascular magnetic resonance prompt early cardiovascular/rheumatic treatment in autoimmune rheumatic diseases ? Current practice and future perspectives. Rheumatology international. 2018;38:949–958.
[83] Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Turriel M., Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14:683–686.
[84] Lee K.S., Kronbichler A., Eisenhut M., Lee K.H., Shin J.I. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases : An integrated view for the treating physicians. Autoimmun Rev. 2018;17:201–214.
[85] Elhai M., Meune C., Boubaya M., et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1897–1905.
[86] Meune C., Touze E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis : Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis. 2010;103:253–261.
[87] Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., et al. Cardio-Oncology Services : rationale, organization, and implementation : A report from the ESC Cardio-Oncology council. Eur Heart J. 2019;40:1756–1763.
[88] Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines : The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:2768–2801.
[89] Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:911–939.

[90] Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J., Savoia C., Touyz R.M. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors : understanding and managing a new syndrome. Can J Cardiol. 2014;30:534–543.
[91] Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavendiranathan P. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies : a systematic review. J Am Heart Assoc. 2017;6: pii : e007724.
[92] Hatleberg C.I., Ryom L., El-Sadr W., et al. Improvements over time in short-term mortality following myocardial infarction in HIV-positive individuals. AIDS. 2016;30:1583–1596.
[93] Boccara F., Lang S., Meuleman C., Ederhy S., Mary-Krause M., Costagliola D., et al. HIV and coronary heart disease : time for a better understanding. J Am Coll Cardiol. 2013;61:511–523.
[94] Klein D.B., Leyden W.A., Xu L., et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. Clin Infect Dis. 2015;60:1278–1280.
[95] Crane H.M., Paramsothy P., Drozd D.R., et al. Types of myocardial infarction among human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. JAMA Cardiol. 2017;2:60–267.
[96] Sabin C.A., Reiss P., Ryom L., et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV ? A cohort collaboration. BMC Medicine. 2016;14:61.
[97] Hsue P.Y., Hunt P.W., Schnell A., et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. AIDS. 2009;23:1059–1067.
[98] INSIGHT START Study Group J.D., Lundgren, Babiker A.G. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015;373:795–807.
[99] Moore R.D., Bartlett J.G., Gallant J.E. Association between Use of HMG CoA Reductase Inhibitors and Mortality in HIV-Infected Patients. PLoS ONE. 2011;6: e21843.
[100] Alvi R.M., Neilan A.M., Tariq N., Awadalla M., Afshar M., Banerji D., et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2018;72:518–530.
[101] Boccara F. Cardiovascular health in an aging HIV population. AIDS. 2017;31:S157–S163.
[102] HAS. Recommandations de bonne pratique. Stratégies de prise en charge des consommateurs de cocaïne. In: Février. 2010.
[103] Arora S., Goyal H., Aggarwal P., Kukar A. ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries-it is not always cocaine. Am J Emerg Med. 2012;30:2091–2095.
[104] Caldicott D.G., Holmes J., Roberts-Thomson K.C., Mahar L. Keep off the grass : marijuana use and acute cardiovascular events. Eur J Emerg Med. 2005;12:136–144.
[105] Charles R., Holt S., Kirkham N. Myocardial infarction and marijuana. Clin Toxicol. 1979;14:433–438.
[106] Kocabay G., Yildiz M., Duran N.E., Ozkan M. Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man. J Cardiovasc Med. 2009;10:669–670.
[107] Kotsalou I., Georgoulias P., Karydas I., Fourlis S., Sioka C., Zoumoulidis A., et al. A rare case of myocardial infarction and ischemia in a cannabis-addicted patient. Clin Nucl Med. 2007;32:130–131.
[108] Safaa A.M., Markham R., Jayasinghe R. Marijuana-induced recurrent acute coronary syndrome with normal coronary angiograms. Drug Alcohol Rev. 2012;31:91–94.
[109] Ting J.Y. Reversible cardiomyopathy associated with acute inhaled marijuana use in a young adult. Clin Toxicol. 2007;45:432–434.

[110] Kaushik M., Alla V.M., Madan R., Arouni A.J., Mohiuddin S.M. Recurrent stress cardiomyopathy with variable regional involvement : insights into etiopathogenetic mechanisms. Circulation. 2011;124:556–557.
[111] Montisci M., Thiene G., Ferrara S.D., Basso C. Cannabis and cocaine : a lethal cocktail triggering coronary sudden death. Cardiovasc Pathol. 2008;17:344–346.
[112] Daisley H., Jones-Le Cointe A., Hutchinson G., Simmons V. Fatal cardiac toxicity temporally related to poly-drug abuse. Vet Hum Toxicol. 1998;40:21–22.
[113] Bachs L., Mørland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. Forensic Sci Int. 2001;124:200–203.
[114] Thomas G., Kloner R.A., Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation : what cardiologists need to know. Am J Cardiol. 2014;113:187–190.
[115] Mittleman M.A., Lewis R.A., Maclure M., Sherwood J.B., Muller J.E. Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation. 2001;103:2805–2809.
[116] Lindsay A.C., Foale R.A., Warren O., Henry J.A. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. Int J Cardiol. 2005;104:230–232.
[117] Gaziano J.M. Marijuana use among those at risk for cardiovascular events. Am Heart J. 2008;155:395–396.
[118] Frost L., Mostofsky E., Rosenbloom J.I., Mukamal K.J., Mittleman M.A. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2013;165:170–175.
[119] Yeung M., Bhalla A., Birns J. Recreational drug misuse and stroke. Curr Drug Abuse Rev. 2011;4:286–291.
[120] Ducros A., Boukobza M., Porcher R., Sarov M., Valade D., Bousser M.G. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain. 2007;130:3091–3101.
[121] Martin-Blondel G., Koskas F., Cacoub P., Sène D. Is thrombangitis obliterans presentation influenced by cannabis addiction ?. Ann Vasc Surg. 2011;25:469–473.
[122] Noël B., Ruf I., Panizzon R.G. Cannabis arteritis. J Am Acad Dermatol. 2008;58:S65–S67.
[123] Observatoire Français des Drogues et toxicomanies. Drogues, chiffres clés. In: 6e édition. 2015. www.ofdt.fr.
[124] Lange R.A., Hillis L.D. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med. 2001;345:351–358.
[125] Hollander J.E., Hoffman R.S., Burstein J.L., Shih R.D., Thode Jr. H.C. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. Arch Intern Med. 1995;155:1081–1086.
[126] Hollander J.E., Hoffman R.S., Gennis P., et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Acad Emerg Med. 1994;1:330–339.
[127] Weber J.E., Chudnofsky C.R., Boczar M., Boyer E.W., Wilkerson M.D., Hollander J.E. Cocaine-associated chest pain : how common is myocardial infarction ?. Acad Emerg Med. 2000;7:873–877.
[128] Mittleman M.A., Mintzer D., Maclure M., Tofler G.H., Sherwood J.B., Muller J.E. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation. 1999;99:2737–2741.
[129] Qureshi A.I., Suri M.F., Guterman L.R., Hopkins L.N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke : data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2001;103:502–506.
[130] Kloner R.A., Rezkalla S.H. Cocaine and the heart. N Engl J Med. 2003;348:487–488.
[131] Lange R.A., Cigarroa J.E., Hillis L.D., Theodore E. Woodward award : cardiovascular complications of cocaine abuse. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2004;115:99–111.

[132] Pitts W.R., Vongpatanasin W., Cigarroa J.E., Hillis L.D., Lange R.A. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. Circulation. 1998;97:1270–1273.
[133] Bertolet B.D., Freund G., Martin C.A., Perchalski D.L., Williams C.M., Pepine C.J. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. Clin Cardiol. 1990;13:323–328.
[134] Restrepo C.S., Rojas C.A., Martinez S., Riascos R., Marmol-Velez A., Carrillo J., Vet al. Cardiovascular complications of cocaine : imaging findings. Emerg Radiol. 2009;16:11–19.
[135] Haigney M.C., Alam S., Tebo S., Marhefka G., Elkashef A., Kahn R., et al. Intravenous cocaine and QT variability. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:610–616.
[136] Levin K.H., Copersino M.L., Epstein D., Boyd S.J., Gorelick D.A. Longitudinal ECG changes in cocaine users during extended abstinence. Drug Alcohol Depend. 2008;95:160–163.
[137] Rashid J., Eisenberg M.J., Topol E.J. Cocaine-induced aortic dissection. Am Heart J. 1996;132:1301–1304.
[138] Hsue P.Y., Salinas C.L., Bolger A.F., Benowitz N.L., Waters D.D. Acute aortic dissection related to crack cocaine. Circulation. 2002;105:1592–1595.
[139] Chambers H.F., Morris D.L., Täuber M.G., Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med. 1987;106:833–836.
[140] Chen J.C., Hsiang Y.N., Morris D.C., Benny W.B. Cocaine-induced multiple vascular occlusions : a case report. J Vasc Surg. 1996;23:719–723.
[141] Zhou W., Lin P.H., Bush R.L., Nguyen L., Lumsden A.B. Acute arterial thrombosis associated with cocaine abuse. J Vasc Surg. 2004;40:291–295.
[142] Daras M., Tuchman A.J., Koppel B.S., Samkoff L.M., Weitzner I., Marc J. Neurovascular complications of cocaine. Acta Neurol Scand. 1994;90:124–129.
[143] Cunningham R., Walton M.A., Weber J.E., O'Broin S., Tripathi S.P., Maio R.F., et al. One-year medical outcomes and emergency department recidivism after emergency department observation for cocaine-associated chest pain. Ann Emerg Med. 2009;53:31 20.
[144] Hollander J.E., Hoffman R.S., Gennis P., Fairweather P., Feldman J.A., Fish S.S., et al. Cocaine-associated chest pain : one-year follow-up. Acad Emerg Med. 1995;2:179–184.
[145] Beck F., Richard J.B., Guignard R., Le Nézet O., Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014. Tendances. 2015;99:.
[146] Ghuran A., Nolan J. Recreational drug misuse : issues for the cardiologist. Heart. 2000;83:627–633.
[147] Green A.R., Mechan A.O., Elliott J.M., O'Shea E., Colado M.I. The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « Ecstasy ». Pharmacol Rev. 2003;55:463–508.
[148] Castelain V., Lavigne T., Jaeger A., Schneider F. Cardiovascular manifestations of recreational drugs : alcohol, cocaine, amphetamines, ecstasy, heroin and cannabis. Réanimation. 2005;14:186–195.
[149] Waksman J., Taylor Jr. R.N., Bodor G.S., Daly F.F., Jolliff H.A., Dart R.C. Acute myocardial infarction associated with amphetamine use. Mayo Clin Proc. 2001;76:32.
[150] Frishman W.H., Del Vecchio A., Sanal S., Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse : part 2 : alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. Heart Dis. 2003;5:253–271.
[151] Yu Q., Larson D.F., Watson R.R. Heart disease, methamphetamine and AIDS. Life Sci. 2003;73:129–140.
[152] Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D., et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med. 1997;337:581–588.

[153] Abenhaim L., Moride Y., Brenot F., et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;335:609–616.
[154] Jick H., Vasilakis C., Weinrauch L.A., Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E.A. Population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med. 1998;339:719–724.
[155] Dihmis W.C., Ridley P., Dhasmana J.P., Wisheart J.D. Drug points : Acute dissection of the aorta with amphetamine misuse. BMJ. 1997;314:1665.
[156] Duflou J., Mark A. Aortic dissection after ingestion of « ecstasy » (MDMA). Am J Forensic Med Pathol. 2000;21:261–263.
[157] Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;30:3165–3241.
[158] Pijuan-Domenech A., Gallan L., Goya M., et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicteed with the modified WHO risk score. Int J Cardiol. 2015;195:149–154.
[159] Diao M., Kane A., Ndiaye M.B., et al. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:370–374.
[160] van Hagen I.M., Thorne S.A., Taha N., et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease. Circulation. 2018;137:806–816.
[161] Siu S.C., Sermer M., Colman J.M., et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 2001;104:515–521.
[162] Pieper P.G., Balci A., Aarnoudse J.G., et al. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. Circulation. 2013;128:2478–2487.
[163] Ruys T.P., Ross-Hesselink J.W., Pijuan-Domenech A., et al. Is planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial ?. Heart. 2015;101:530–536.
[164] van Hagen I.M., Roos-Hesselink J.W., Ruys T.P.E., et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve. Circulation. 2015;132:132–142.
[165] Nishimura R.A., Warnes C.A. Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves : evidence, guidelines and unanswered questions. Heart. 2015;101:430–435.
[166] D'Souza R., Ostro J., Shah P.M., et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves : a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2017;38:1509–1516.
[167] Grewal J., Siu S.C., Ross H.J., et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009;55:45–52.
[168] Burchill L.J., Lameijer H., Ross-Hesselink J.W., et al. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease or following acute coronary syndrome. Heart. 2015;101:525–529.
[169] Tweet M.S., Haves S.N., Codsi E., et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2017;70:426–435.
[170] Emmanuel Y., Thorne S.A. Heart disease in pregnancy. Pract Res Clin Obstetr Gynecol. 2015;29:579–597.
[171] Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;30:3165–3241.
[172] Valdiviezo C., Garovic V.D., Ouyang P. preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy : their contribution to cardiovascular risk. Clin Cardiol. 2012;35:160–165.
[173] Seely E.W., Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 2011;365:439–446.
[174] SFHTA. HTA et grossesse. Consensus d'experts. In: décembre. 2015.

[175] Magee L.A., von Dadelszen P., Rey E., et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 2015;372:407–417.
[176] Burwick R.M., Rincon M., Beeraka S.S., et al. Evaluation of hemolysis as a severe feature of preeclampsia. Hypertension. 2018;72:460–465.
[177] Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A., et al. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. Circulation. 2011;123:2856–2869.
[178] Motta-Mejia C., Kandzija N., Zhang Wei, et al. Placenta vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia. Hypertension. 2017;70:372–381.
[179] Zhou C.C., Irani R.A., Zhang Y., et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody-mediated tumor necrosis factor-α induction contributes to increased soluble endoglin production in preeclampsia. Circulation. 2010;121:436–444.
[180] Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377:613–622.
[181] Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive value of the sFlt1 : PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016;374:13–22.
[182] Nelson H.D. Menopause. Lancet. 2008;371:760–770.
[183] Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens : influence of different routes of administration. Climacteric. 2005;8:3–63 Suppl 1.
[184] Mauvais-Jarvis E., Mauvais-Jarvis P. Per- and transcutaneous estrogen administration systems. Rev Prat. 1993;43:2651–2655.
[185] Sitruk-Ware R. Progesterone and related progestins : potential new health benefits. Climacteric. 2013;16(Suppl 1):69–78.
[186] Canonico M., Carcaillon L., Plu-Bureau G., et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke : Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. Stroke. 2016;47:1734–1741.
[187] Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., et al. Writing group for the Women's Health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321–333.
[188] Clarke S.C., Kelleher J., Lyoyd-Jones H., et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischemic heart disease : the Papworth HRT atherosclerosis study. BJOG. 2002;109:1056–1062.
[189] Lokkegaard E., Andreasen A.H., Jacobsen R.K., et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. Eur Heart J. 2008;29:2660–2668.
[190] Mohammed K., Abu Dabrh A.M., Benkhadra K., et al. Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events : A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:4012–4020.
[191] Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A., et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015;3: CD002229.
[192] Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W., et al. ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016;374:1221–1231.
[193] Renoux C., Dell'aniello S., Garbe E., Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. BMJ. 2010;340:c2519.
[194] Schunkert H., Danser A.H.J., Hense H.W., et al. Effects of estrogen replacement therapy on the rennin-angiotensin system in postmenopausal women. Circulation. 1997;95:39–45.

[195] Levine B.D., Baggish A.L., Maron M.S., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 1 : classification of sports : dynamic, static, and impact A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. JACC. 2015;66:241.
[196] Carré F. Cardiologie du sport. Louvain-la-Neuve : De Boeck. 2013.
[197] Marijon E., Tafflet M., Celermajer D.S., et al. Sports-related sudden death in the general population. Circulation. 2011;124:672–681.
[198] Sharma S., Drezner J.A., Baggish A., et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1057–1075.
[199] Marcadet D.M., Pavy B., Bosser G., et al. French Society of Cardiology guidelines on exercise tests (part 2) : Indications for exercise tests in cardiac diseases. Arch Cardiovasc Dis. 2018;2019(112):56–66.
[200] Prior D.L., La Gerche A. The athlete's heart. Heart. 2012;98:947–955.
[201] Maron B.J., Nishimura R.A., Cooper L.T., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 3 : Hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis. JACC. 2015;66:2362–2371.
[202] Zipes D.J., Link M.S., Myerburg R.J., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 9 : Arrhythmias and conduction defects. JACC. 2015;66:2412–2423.
[203] Ackerman M.J., Zipes D.J., Kovacs R.J., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 10 : The cardiac channelopathies. JACC. 2015;66:2424–2428.
[204] Bonow R.O., Nishimura R.A., Thompson P.D., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 5 : Valvular heart diseases. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2385–2392.
[205] Braverman A.C., Harris K.M., Kovacs R.J., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 7 : Aortic diseases, including Marfan syndromes. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2398–2405.
[206] Thompson P.D., Myerburg R.G., Edulson J.E., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 8 : Coronary artery disease. JACC. 2015;66:2406–2411.
[207] Black H.R., Sica D., Ferdinand K., et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 6 : Hypertension. JACC. 2015;66:2393–2397.
[208] Niebauer J., Borjesson M., Carre F., et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension : a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2018;39:3664–3671.

[1] Avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.

CHAPITRE 14

Affections de l'aorte

Coordination : Emmanuel Messas

PLAN DU CHAPITRE

Pathologie aortique
- Anévrisme de l'aorte thoracique ascendante
- Anatomie, physiopathologie et base génétique
- Épidémiologie
- Étiologies
- Mode de découverte et diagnostic
- Prise en charge
- Syndrome de Marfan et apparentés : formes familiales des anévrismes de l'aorte thoracique
- Syndrome de Marfan
- Syndromes apparentés : différentes formes d'anévrismes de l'aorte ascendante génétique
- Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire
- Conclusion
- Aortopathie associée à la bicuspidie aortique valvulaire
- Épidémiologie
- Histologie de la paroi aortique
- Physiopathologie
- Prise en charge
- Prise en charge thérapeutique de l'anévrisme de l'aorte abdominale
- Anévrismes « de petite taille »
- Étapes communes du traitement
- Conclusion

Pathologie artérielle des membres inférieurs
- Artériopathie oblitérante
- Évaluation clinique – Pronostic
- Terrains particuliers
- Ischémie
- Ischémie critique (chronique)
- Ischémie aiguë

Pathologie des troncs supra-aortiques
- Dissection des artères cervicoencéphaliques intra et extracrâniennes
- Épidémiologie
- Physiopathologie
- Facteurs associés ou prédisposants

Clinique
Imagerie
Pronostic
Traitement
Conclusion
Sténose de la carotide interne extracrânienne liée à l'athérosclérose
Risque d'infarctus cérébral
Traitement
Conclusion

Les maladies artérielles et aortiques ont bénéficié récemment de l'apport de l'imagerie et de la biologie moléculaire pour leur diagnostic. Ce sont des pathologies de plus en plus fréquentes car liées à l'âge, au diabète et au tabac dans leur forme classique. Leur prise en charge moderne inclut une stratégie thérapeutique de contrôle des facteurs de risque et un traitement antithrombotique multiple pour la pathologie artérielle périphérique. Pour la pathologie aortique, elle bénéficie des progrès considérables des endoprothèses aortiques et de la cardiologie interventionnelle. Ces pathologies peuvent aussi avoir une origine non athéromateuse, dite rare, incluant la plupart du temps le collagène et les fibres élastiques. Là encore, de nombreux progrès ont été faits dans la détection précoce de ces maladies avec des gènes identifiés sur la voie du TGF-β ouvrant la porte à de nouvelles voies thérapeutiques.

Pathologie aortique

Anévrisme de l'aorte thoracique ascendante

Charles Cheng, Emmanuel Messas

Anatomie, physiopathologie et base génétique

Rappel anatomique de l'aorte thoracique

L'aorte thoracique est divisée en quatre segments :

- la racine aortique comprenant l'anneau aortique, les sigmoïdes et les sinus de Valsalva ;
- l'aorte ascendante incluant la jonction sinotubulaire et le manchon ascendant, portion de l'aorte allant jusqu'au tronc artériel brachiocéphalique ;
- la crosse aortique allant du tronc artériel brachiocéphalique à l'artère subclavière gauche ;
- l'aorte descendante allant de l'isthme jusqu'à la portion diaphragmatique.

La taille d'une aorte thoracique saine n'excède pas 40 mm et dépend de l'âge, du sexe, de la surface corporelle et de la pression artérielle. La vitesse moyenne de progression du diamètre d'une aorte thoracique normale est estimée chez l'homme à 0,9 mm et à 0,7 mm chez la femme par décennie [1]. Il existe plusieurs définitions pour caractériser un anévrisme de l'aorte thoracique. La plus consensuelle le définit par une dilatation focale et permanente supérieure ou égale à 50 % par rapport au diamètre normalement attendu pour l'artère considérée [2]. Toutefois, dans de nombreuses études, l'anévrisme de l'aorte est défini par une valeur chiffrée qui peut varier selon les auteurs (le plus souvent > 40 mm).

Physiopathologie

L'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante est le résultat d'une altération de la média de l'aorte qui se traduit sur le plan histologique par :

- une diminution progressive des cellules musculaires lisses remplacées par des zones de dégénérescence mucoïde riches en vacuoles et en polysaccharides ;
- une désorganisation et une perte des fibres élastiques de la matrice extracellulaire.

Ces processus aboutissent à une fragilisation de la paroi aortique, responsable à son tour de sa dilatation [3]. À noter que certains facteurs de croissance, dont le TGF-β, dans la maladie de Marfan ou dans la bicuspidie valvulaire aortique) ou encore certaines cellules de l'inflammation semblent jouer également un rôle dans ce processus [4].

Il est admis que les anévrismes de l'aorte thoracique ascendante sont significativement différents de ceux qui touchent l'aorte abdominale en termes de facteurs de risque, de physiopathologie et d'histoire naturelle et ce, malgré un phénotype semblant dans un premier temps similaire. En effet, ceux atteignant l'aorte ascendante, d'origine dégénérative, ne sont pas liés à l'athérosclérose (contrairement aux anévrismes de l'aorte abdominale et de l'aorte thoracique descendante) mais plutôt à une part génétique. De plus, on sait que les aortes thoraciques ascendante et descendante, séparées anatomiquement par le *ligamentum artériosum*, sont deux entités bien distinctes. Ce constat semble reposer en partie sur la différence de leur origine embryonnaire. En effet, les cellules musculaires lisses de l'aorte thoracique ascendante et de la crosse aortique sont issues des cellules de la crête neurale tandis que celles constituant l'aorte thoracique descendante proviennent du mésoderme para-axial. Or, en fonction de la localisation anatomique de l'anévrisme, les cellules musculaires lisses de la média ne sécrètent pas les mêmes enzymes protéolytiques (dont font partie les métalloprotéinases matricielles ou MMP) qui ont un rôle dans la constitution de ce dernier [5]. À noter que les anévrismes de l'aorte thoracique descendante ont une vitesse de progression plus importante que ceux de l'aorte ascendante [6]. Toutefois, l'anévrisme de l'aorte thoracique et l'anévrisme de l'aorte abdominale sont très souvent associés, rendant cette dichotomie plus floue qu'il n'y paraît [1].

Localement, la fragilisation de la média associée au stress pariétal généré par le flux sanguin systolique (responsable des forces de cisaillement) favorise la constitution, puis la progression de l'anévrisme. En effet, la croissance de ce dernier suit la loi de Laplace : $\Delta P = 2R/r$, où P est la pression en un point, T la tension superficielle et r le rayon de courbure de l'artère au point considéré. Ceci implique que plus le diamètre de l'anévrisme augmente, plus la tension exercée sur sa paroi est importante. On sait que chez les patients présentant un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante non opéré, la vitesse de progression du diamètre de l'aorte est entre 4,7 et 6 fois plus importante que celle de la population générale [6]. La vitesse de croissance moyenne annuelle de l'anévrisme de l'aorte thoracique est estimée entre 1 et 4,2 mm par an. Toutefois, ces valeurs sont issues d'études datant des années 1980-1990, dans lesquelles la population analysée est parfois très hétérogène (sans précision sur la taille, la forme, voire la localisation de l'anévrisme). Certaines études plus récentes concluent à des taux de progression de l'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante plus faibles, de l'ordre de 0,25 à 0,5 mm/an [3, 7]. Toutefois, son histoire naturelle est également conditionnée par différents paramètres dont son étiologie (dans certaines formes familiales, le taux de progression moyen annuel du diamètre de l'aorte peut aller jusqu'à 10 mm/an comme dans le syndrome de Loeys-Dietz [1]), sa localisation, sa taille, sa forme ou encore le sexe (le sexe féminin semble être associé à une progression plus rapide de l'anévrisme de l'aorte thoracique [5]).

Épidémiologie

L'anévrisme de l'aorte thoracique est la seconde maladie la plus fréquente de l'aorte après l'athérosclérose [1]. Son incidence est estimée entre 3 et 6 pour 100 000 personnes-années [8] même si elle est probablement sous-estimée compte tenu de son caractère souvent asymptomatique. Par ailleurs, sa prévalence est en augmentation comme l'atteste le registre suédois ayant relevé le nombre de cas d'anévrismes ainsi que le nombre d'interventions réalisées sur l'aorte thoracique entre 1987 et 2002, montrant une augmentation de 50 et de 100 % respectivement [8]. Elle reste toutefois difficile à apprécier mais est estimée aux alentours de 3 % sur des données d'autopsie [7].

Mondialement, le taux de mortalité global imputé aux anévrismes de l'aorte et à ses complications est passé de 2,49 à 2,78 pour 100 000 personnes entre 1990 et 2010 [1]. L'anévrisme de l'aorte (thoracique et abdominale) représentait en 2016 la 17^{e} cause de décès chez les plus de 65 ans et la 20^{e} cause de mortalité, tout âge confondu aux États-Unis [5], responsable ainsi de plus de 16 415 décès par an. Les anévrismes de l'aorte intéressent sa portion thoracique dans 10 % des cas (contre 90 % des cas pour sa région abdominale). L'aorte thoracique ascendante et/ou sa racine sont atteintes dans près de 60 % des cas contre 35 % pour sa portion descendante et moins de 10 % des cas pour sa crosse [3].

Les anévrismes de l'aorte thoracique ascendante épargnant la racine sont moins fréquents et touchent essentiellement les hommes (sex ratio de deux hommes pour une femme) [7, 8] dont la moyenne d'âge au

moment du diagnostic oscille entre 59 et 69 ans. Pour ceux intéressant la racine aortique, le sex ratio est d'un homme pour une femme avec un âge au moment du diagnostic plus jeune (entre 30 et 50 ans). Dans tous les cas, il s'agit d'une pathologie potentiellement grave, principalement du fait de sa complication la plus redoutée ayant un impact direct sur le pronostic vital, à savoir la dissection aortique et/ou la rupture de l'aorte. Le pronostic en cas d'anévrisme de l'aorte thoracique chez la femme est moins bon que chez l'homme avec un risque de mortalité majoré de 40 % et un risque multiplié par trois de dissection et/ou de rupture [9].

Étiologies

Formes familiales

Chez près de 21 % des patients présentant un anévrisme de l'aorte thoracique, on retrouve un antécédent familial d'anévrisme de l'aorte. Ces formes familiales sont détaillées dans le texte suivant.

Forme syndromique

La plus connue est le syndrome de Marfan. D'autres syndromes peuvent également être associés à un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante comme le syndrome de Turner, le syndrome de Loeys-Dietz, le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire ou encore la polykystose rénale autosomique dominante.

Forme familiale monogénique

Il s'agit d'un groupe hétérogène incluant un certain nombre de mutations génétiques encore mal définies, prédisposant à l'apparition d'un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante. On peut citer à ce titre les mutations de TGFBR1, TGFBR2, FBN1, ACAT2 ou encore MYH11.

Bicuspidie valvulaire aortique

Maladie congénitale cardiaque la plus fréquente et retrouvée dans 9 % des cas chez un apparenté du 1er degré, elle est souvent associée à une dilatation de l'aorte thoracique ascendante.

Formes inflammatoires

Formes plus rares, elles regroupent les pathologies au cours desquelles la destruction de la média est en rapport avec une inflammation chronique. Parmi elles, les deux causes les plus fréquentes sont la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton) [1].

- La maladie de Takayasu est une pathologie rare dont l'incidence est estimée à 2,6 cas/million/an. Il s'agit d'une artérite inflammatoire des vaisseaux de gros calibre, dont l'étiologie reste incertaine, qui atteint avec prédilection l'aorte et ses principales branches. Cette pathologie concerne principalement les femmes jeunes (entre 20 et 40 ans) avec une incidence plus importante dans la population asiatique. L'inflammation de la paroi artérielle provoque un épaississement de l'intima pouvant aboutir à des sténoses, des thromboses mais également, dans 15 % des cas, au développement d'un anévrisme par destruction de la média [1, 3].
- L'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton) est également une artérite des gros troncs artériels dont l'étiologie reste inconnue. Elle atteint les personnes de plus de 50 ans et touche principalement les femmes. Une atteinte de l'aorte (principalement de la racine et de l'aorte ascendante) est présente dans un cas sur trois et peut aboutir à un anévrisme, voire à une rupture.
- Plus rarement, la maladie de Behçet, la maladie de Kawasaki, la polyarthrite rhumatoïde ou encore la spondylarthrite ankylosante peuvent être responsables d'une inflammation de l'aorte [1].
- Beaucoup plus rarement, la cause de l'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante d'origine inflammatoire peut être en rapport avec une infection bactérienne (staphylocoque, salmonelle, mycobactérie et, loin derrière, *Treponema pallidum*), voire fongique [1].
- L'anévrisme mycotique de l'aorte est extrêmement rare mais grave (risque d'embolisation et de rupture de l'aorte). Sa principale cause reste bactérienne et il est souvent rencontré dans le cadre d'endocardite infectieuse.

- Par le passé, la syphilis était l'une des causes les plus fréquentes d'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante. Elle est devenue de nos jours rarissime. Le délai entre la primo-infection par le tréponème et l'apparition de l'anévrisme de l'aorte thoracique ascendante était le plus souvent compris entre 10 et 30 ans. En effet, c'est pendant la seconde phase de la maladie que les spirochètes infectent directement la média de l'aorte, causant une destruction du collagène et des fibres élastiques aboutissant à sa dilatation, puis à sa fibrose et, enfin, à sa calcification [3].

Forme dégénérative

Étiologie plus rare, touchant le patient plus âgé présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire dont le plus souvent une hypertension artérielle, ces anévrismes sont volontiers plus diffus avec une évolution beaucoup plus lente que celle liée aux facteurs génétiques.

Mode de découverte et diagnostic

Clinique

Longtemps asymptomatique, le diagnostic est souvent réalisé de façon fortuite par un examen d'imagerie effectué pour une autre indication ou dans le cadre d'un dépistage familial d'anévrisme de l'aorte. En cas de découverte d'un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante, un examen clinique approfondi à la recherche d'une maladie vasculaire périphérique concomitante, de séquelles d'embolisation périphérique [3] ou encore de la présence de signes cliniques pouvant faire suspecter une forme syndromique ou une étiologie spécifique doit être conduit. Toutefois, cet examen est relativement peu contributif et seuls 5 % des anévrismes de l'aorte thoracique sont symptomatiques [7]. Il peut être également révélé par une de ses complications. Localement, la compression du sternum par l'anévrisme peut induire une douleur thoracique chronique aspécifique qui est le premier signe dans 25 à 75 % des cas. Par ailleurs, la pression exercée par l'aorte sur les structures de voisinage peut provoquer une toux bronchique par compression trachéale ou encore une hémoptysie par érosion bronchique, une dysphagie par compression de l'œsophage, une dysphonie par compression du nerf laryngé récurrent gauche ou un syndrome de la veine cave supérieure par compression de la veine cave supérieure et/ou de l'oreillette droite. En cas d'anévrisme de la racine aortique, une insuffisance aortique est souvent associée et peut être responsable d'un souffle cardiaque diastolique ou encore de signes d'insuffisance cardiaque en fonction de sa sévérité. L'apparition de symptômes sous la forme d'une douleur aiguë intense et déchirante doit faire craindre une rupture imminente ou une dissection. Cette douleur est présente dans 75 % des cas et peut être également précordiale ou encore dorsale.

Imagerie

Les valeurs normales des diamètres de l'aorte proviennent principalement d'études échocardiographiques et plus récemment d'études faisant appel au scanner et à l'IRM. Différents nomogrammes ont été proposés afin de définir au mieux la dilatation aortique (nomogramme de Roman chez l'adulte et de Gautier chez l'enfant) [2]. Les diamètres aortiques mesurés doivent donc être rapportés en valeurs brutes mais également normalisés (à l'âge, au sexe et à la surface corporelle) et exprimés en Z-scores. On parle de dilatation aortique quand le Z-score est supérieur ou égal à 2.

Radiographie standard du thorax

En cas de dilatation de l'aorte sur une radiographie de thorax de face, le contour du médiastin supérieur droit peut devenir convexe. De profil, la perte de l'espace rétrosternal est possible. Les anévrismes limités à la racine de l'aorte peuvent être masqués par la silhouette cardiaque donnant alors un cliché faussement rassurant. Il s'agit d'un examen peu sensible et peu spécifique et qui a comme principal intérêt d'éliminer certains diagnostics différentiels de douleur thoracique (pneumopathie, épanchement pleural, pneumothorax) [2].

Échocardiographie transthoracique

L'échocardiographie, technique facile d'accès et d'utilisation, non irradiante, permet le plus souvent, *via* son mode 2D, d'appréhender les différents diamètres de l'aorte dont les trois principaux sont les sinus de Valsalva, la jonction sinotubulaire et le manchon ascendant.

Ces trois paramètres sont mesurés :

- en télédiastole (valve aortique fermée) du fait d'une meilleure reproductibilité (pression aortique plus stable en télédiastole et meilleure identification de cette dernière sur l'ECG) ;
- sans zoom ;
- de bord d'attaque à bord d'attaque (incluant la paroi antérieure et excluant la paroi postérieure de l'aorte) ;
- perpendiculairement à l'axe longitudinal de l'aorte ;
- en incidence parasternale gauche grand axe, en montant si besoin d'un espace intercostal pour mieux visualiser l'aorte tubulaire.

Par ailleurs, l'incidence suprasternale permet de mesurer les diamètres de la crosse aortique, de l'aorte descendante et d'éliminer une coarctation associée. L'échocardiographie a également l'avantage de pouvoir évaluer l'anatomie de la valve aortique (bicuspide valvulaire aortique) et de rechercher, quantifier et apprécier le retentissement d'une éventuelle valvulopathie aortique associée (sténose aortique et/ou régurgitation) [1, 2]. Dans la maladie de Takayasu, elle recherche (tout comme le scanner et l'IRM) un épaississement circonférentiel et homogène de la paroi aortique associé à une surface endoluminale lisse (critère la différenciant de l'athérosclérose). Les deux principales limitations rencontrées sont les conditions d'échogénicité du patient (justifiant qu'en cas de mise en évidence d'un anévrisme aortique et en l'absence de visualisation de plus de 4 cm d'aorte à partir du plan de l'anneau, il est recommandé d'avoir recours à une autre technique d'imagerie, comme le scanner ou l'IRM) et la présence d'artefacts linéaires pouvant être confondus avec un flap intimal [1, 2].

Échocardiographie transœsophagienne

Pour l'analyse de l'aorte ascendante et descendante, voire d'une valvulopathie associée, l'échocardiographie transœsophagienne a l'avantage d'avoir une qualité d'image supérieure à l'échocardiographie transthoracique en raison de la proximité de l'œsophage et de l'aorte thoracique et de l'utilisation de sonde à plus hautes fréquences [1, 2]. Elle est également plus performante pour le diagnostic des complications aortiques (dissection et hématomes intramuraux). Toutefois, il s'agit d'une technique semi-invasive dont la présence d'artefact de réverbération (image miroir de la paroi postérieure de l'aorte ascendante ou de la paroi postérieure de l'artère pulmonaire droite, représentée par une image hyperéchogène, endoluminale, linéaire et ayant un mouvement parallèle par rapport à la structure dont elle est le reflet) peut faire porter à tort le diagnostic de dissection aortique [4].

Angioscanner thoracique

C'est un des examens de choix pour l'étude de l'aorte. En pratique, c'est l'examen le plus utilisé pour analyser l'ensemble de l'aorte car il a l'avantage d'être accessible, d'avoir un temps acquisition court et de permettre la réalisation de reconstructions en trois dimensions.

Les dernières générations de scanners multibarrettes permettent d'obtenir une sensibilité diagnostique de 100 % avec une spécificité de 98 à 99 %. Ils permettent par ailleurs de s'assurer de l'intégrité de l'aorte et de ses branches, de préciser les caractéristiques (localisation, taille, extension, aspect, diamètre maximal) de l'anévrisme, de dépister d'éventuelles complications (dissection, thrombus, ulcère pénétrant ou hématome intramural) et d'évaluer l'anatomie et le fonctionnement de la valve aortique et des coronaires (en cas de synchronisation à l'ECG). Par rapport à l'IRM, il a l'avantage de mieux quantifier et de mieux caractériser d'éventuelles calcifications (présentes notamment dans la phase chronique de la malade de Takayasu), de mieux préciser les lésions d'athérosclérose, d'avoir une meilleure résolution spatiale et d'être accessible pour les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur. Afin d'obtenir une meilleure qualité d'acquisition et de réduire les artefacts en rapport avec le mouvement de la paroi aortique, il est indispensable de réaliser une synchronisation à l'ECG. Les critères de reproductibilité utilisés pour effectuer les mesures des diamètres de l'aorte au scanner sont beaucoup moins consensuels qu'en échocardiographie et peuvent varier en fonction des centres. Habituellement, les mesures sont faites en télédiastole (même s'il n'existe pas de consensus), de bord interne à bord interne ou de bord externe à bord externe. Cependant, son caractère irradiant limite son utilisation, notamment pour la surveillance des diamètres de l'aorte chez les jeunes patients. L'injection de produit de contraste iodé rend parfois son utilisation difficile (notamment chez le patient insuffisant rénal) et expose au risque d'allergie [1, 2].

Angio-IRM

Sa sensibilité et sa spécificité diagnostique sont excellentes, équivalentes, voire supérieures à celles de l'angioscanner et à celles de l'échocardiographie transœsophagienne. L'IRM évalue l'anatomie de l'aorte

thoracique (localisation, extension, etc.) et de ses branches tout en recherchant une éventuelle complication (ulcère, dissection). Elle peut analyser l'aspect de la valve aortique et rechercher une éventuelle valvulopathie associée (en contraste de phase, l'IRM quantifie avec précision une régurgitation aortique ainsi que son retentissement *via* la mesure des volumes ventriculaires gauches) tout en évaluant la fonction myocardique et sa perfusion. Elle peut également orienter sur le diagnostic étiologique de l'anévrisme (recherche d'un épaississement pariétal ou d'un œdème de paroi synonyme de maladie inflammatoire active, donnée recherchée dans la maladie de Takayasu, Horton ou dans les causes d'aortites infectieuses). De plus, elle a l'avantage de pouvoir offrir une étude fonctionnelle et dynamique des flux en analysant entre autres les forces hémodynamiques turbulentes régnant au sein de l'aorte ascendante (*via* les modes 3D [*3 dimensional time*] et contraste de phase [*4 dimensions flow*]).

Ainsi, sont précisées la nature (caractéristiques, distribution spatiale et quantification) des flux d'éjection, tout comme les forces de cisaillement (direction et intensité) qu'ils génèrent sur l'aorte ascendante [1, 2]. Comme pour le scanner, il n'existe pas de consensus concernant l'attitude à adopter pour réaliser la mesure des diamètres de l'aorte ascendante. Le plus souvent, ils sont mesurés en télédiastole, perpendiculairement au flux aortique et répétés à tous les niveaux de l'aorte, soit de bord interne à bord interne (valeurs se rapprochant le plus de celles obtenues en échographie), soit de bord externe à bord externe. À noter que le plus souvent, les valeurs obtenues en IRM ou au scanner sont 1 à 2 mm plus importantes que celles obtenues par échocardiographie.

L'IRM a l'avantage de n'exposer à aucune irradiation, raison pour laquelle il est recommandé de privilégier cet examen pour le suivi de l'aorte chez le patient jeune.

Ses inconvénients sont essentiellement liés à ses contre-indications, à son coût, à son accessibilité, à la durée de ses acquisitions, à sa moins bonne résolution spatiale et à son analyse des calcifications moins fine.

En conclusion, il semble raisonnable de réaliser une imagerie en coupe (scanner ou IRM) dès lors que la mesure par échocardiographie de l'aorte ascendante est supérieure à 40 mm ou encore en cas de mauvaise visualisation de l'aorte en échographie [1, 2, 4].

TEP-scanner au ^{18}FDG

La tomographie par émission de positon (TEP) couplée au scanner est devenue un outil intéressant dans le cadre du bilan étiologique de l'anévrisme de l'aorte dont l'origine inflammatoire est suspectée (maladie de Takayasu, maladie de Horton, anévrisme mycotique, etc.). Le radiotraceur utilisé est ici le 18-fluorodésoxyglucose, molécule captée avec une haute affinité et non dégradée par les cellules ayant un hypermétabolisme, reflétant ainsi le caractère inflammatoire et actif de la paroi aortique [1].

Angiographie

À visée diagnostique, l'angiographie aortique n'est plus pratiquée en 1re intention et a largement été supplantée par les techniques d'imagerie non invasive. En effet, le scanner et l'IRM sont beaucoup plus sensibles et spécifiques pour détecter les anévrismes de petite taille, les complications pariétales de l'aorte (dissection, thrombus) ou d'autres complications (épanchement péricardique et pleural). Il s'agit par ailleurs d'une procédure invasive nécessitant l'injection d'un produit de contraste iodé et qui demeure beaucoup moins accessible que l'échocardiographie ou le scanner [1]. Toutefois, elle a l'avantage de mieux visualiser la lumière de l'aorte, de ses branches et de ses collatérales. Elle renseigne sur la forme et la taille de l'anévrisme, sur le fonctionnement de la valve aortique, du ventricule gauche et des coronaires. Sur le plan thérapeutique, elle permet de guider la réalisation de gestes endovasculaires.

Prise en charge

Généralités

Correction des facteurs de risque cardiovasculaire

Elle doit être réalisée, incluant le sevrage tabagique, une optimisation du profil lipidique et un contrôle rigoureux de la pression artérielle.

Pratique du sport

Des recommandations ont été émises en 2005 par Maron et al. et mises à jour en 2015 [10], en 2010 par l'*American Heart Association* (AHA) [4] et en 2014 par l'*European Society of Cardiology* (ESC) [1] pour décrire, au cas par cas et en fonction de l'étiologie de l'anévrisme de l'aorte thoracique, les activités sportives

conseillées, autorisées ou prohibées. Les activités entraînant une augmentation de la post-charge (exercices isométriques, port de charge lourde) ou augmentant la pression intrathoracique qui aboutit à une majoration importante de la pression artérielle systolique (effort violent à glotte fermée, épreuve de Valsalva) et donc, *in fine*, à une majoration des contraintes pariétales pouvant aboutir à une dissection et/ou rupture aortique ou favoriser l'accélération du diamètre de l'anévrisme aortique doivent être proscrites. Par ailleurs, les sports de combat, à risque de collision ou ayant une composante statique moyenne à forte (en raison du risque de poussée tensionnelle) ne sont pas permis. Ainsi, seuls les sports à faible intensité statique et dynamique (IA) sont autorisés (hors contexte de forme syndromique). À noter que la plupart des experts s'accordent à dire que les exercices aérobies (surtout quand la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont bien contrôlées avec un traitement) sont bénéfiques.

Prise en charge médicale

Bêtabloquants et inhibiteurs du système rénine – angiotensine

En cas de dilatation de l'aorte dans le syndrome de Marfan, il a été prouvé que les bêtabloquants permettaient de diminuer la progression de l'anévrisme aortique tout en améliorant l'espérance de vie et c'est en ce sens que ces derniers ont été intégrés dans les recommandations européennes (sans niveau de recommandation donné) et nord-américaines (classe IB) [1, 4].

En effet, par leur effet inotrope et chronotrope négatif, ils diminuent la pression artérielle moyenne appliquée sur la paroi aortique et améliorent ainsi ses propriétés élastiques. Par analogie et ce, malgré l'absence de données publiées, les recommandations nord-américaines et européennes ont tendance à extrapoler l'indication des bêtabloquants à l'ensemble des patients présentant un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante.

En cas d'intolérance ou d'insuffisance aortique sévère, on peut proposer un inhibiteur calcique, même si peu d'études concernant leur efficacité ont été publiées [1].

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (notamment ceux du récepteur de type 1 comme le losartan), seuls ou en association avec les bêtabloquants avant ou après chirurgie de l'aorte, ont été inclus dans les recommandations européennes de 2014 [1] et américaines de 2010 (classe IIa, B) [4]. En effet, des données animales et humaines (nécessitant encore d'être confirmées) semblent montrer que le losartan pourrait ralentir la progression de la dilatation de l'aorte ascendante et d'éviter les complications qu'elle peut générer.

Statines

L'effet protecteur des statines a été prouvé dans le cadre de l'anévrisme de l'aorte abdominale. Il semblerait qu'elles aient également un effet bénéfique sur les anévrismes de l'aorte thoracique, notamment sur sa portion ascendante, en diminuant sa vitesse de progression [1] même si le recul n'est pas encore suffisant pour pouvoir conclure de façon définitive. L'effet protecteur évoqué par certains serait davantage lié à son action anti-inflammatoire (*in vitro* et *in vivo*, les statines diminuent l'expression des métalloprotéines qui sont impliquées dans le processus de dilatation).

Prise en charge chirurgicale

Fondée sur les recommandations ESC de septembre 2017 et AHA de 2014, la prise en charge chirurgicale n'est abordée ce chapitre.

Surveillance échographique

Elle se fait au cas par cas et dépend principalement de l'étiologie, des antécédents familiaux, de la taille de l'anévrisme au moment du diagnostic et de sa vitesse de progression. Le plus souvent, elle s'effectue entre 1 à 2 fois/an, voire 1 fois tous les 2-3 ans en cas d'anévrisme stable [1, 2, 4].

Quoi qu'il en soit, le suivi doit se faire idéalement dans le même centre, par le même type d'imagerie et par le même opérateur afin d'optimiser la comparaison des examens et d'obtenir ainsi la valeur la plus fiable de la progression des diamètres de l'aorte.

Syndrome de Marfan et apparentés : formes familiales des anévrismes de l'aorte thoracique

Guillaume Jondeau, Olivier Milleron, Ludivine Eliahou, Florence Arnoult, Catherine Boileau

Le syndrome de Marfan est la pathologie aortique génétique la plus fréquente. Les syndromes apparentés rassemblent les différentes étiologies des anévrismes aortiques génétiques, les formes familiales d'anévrismes ; ce sont des pathologies génétiques transmises sur le mode dominant autosomique en règle. Ce domaine évolue rapidement et en particulier au cours des dernières années. Nous verrons d'abord le syndrome de Marfan classique, puis les syndromes apparentés. Enfin, nous verrons le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, qui est plus responsable de rupture vasculaire que d'anévrismes.

Initialement décrite comme un morphotype essentiellement squelettique particulier, par Marfan, l'atteinte aortique a été associée des années plus tard, à la découverte de la mutation dans le gène de la fibrilline, *FBN1*, en 1991. Sa fréquence est estimée à 1/5 000. Le syndrome de Marfan se caractérise par une atteinte ophtalmologique (ectopie pouvant conduire à la cécité), squelettique (aspect particulier avec grande taille, scoliose, longs bras et grandes jambes, arachnodactylie, etc.), vergetures cutanées, ectasie durale à des degrés variables. Le risque vital est la conséquence de l'atteinte aortique qui se traduit par une dilatation progressive de la partie initiale avant la dissection et la rupture. À côté de la forme typique du syndrome de Marfan, existent de nombreuses formes frontières, qui ont en commun une atteinte aortique, souvent des signes squelettiques, parfois des signes malformatifs (syndrome de Loeys-Dietz). Ce sont les syndromes apparentés ou formes syndromiques de pathologies aortiques.

Enfin, ces différentes pathologies sont remarquables par la variabilité de la présence des signes cliniques comme de leur sévérité et de l'atteinte aortique. Ainsi, les formes familiales d'anévrismes aortiques peuvent être en rapport avec une mutation du gène *FBN1* (ou en rapport avec les autres signes que nous verrons plus loin) comme un syndrome de Marfan classique présentant tous les signes cliniques dans les différents appareils.

Les recommandations européennes les plus récentes datent de 2014 mais sont assez succinctes sur ces pathologies [11].

Syndrome de Marfan

Symptomatologie

Il associe des signes cardiovasculaires, squelettiques, une ectopie du cristallin et un pneumothorax.

Signes cardiovasculaires

Ils font toute la gravité pronostique de la pathologie du fait du risque de dissection aortique et de rupture.

Signes aortiques

La **dilatation aortique** prédomine au niveau des sinus de Valsalva. Elle progresse en moyenne de 0,5 mm/an dans l'ensemble de la population Marfan (mais certains patients se dilatent moins vite que d'autres) et peut se révéler tout au long de la vie. Ceci justifie une surveillance des diamètres aortiques tous les ans, tout au long de la vie, même lorsque les diamètres sont dans les valeurs normales. Cette surveillance est généralement réalisée par échocardiographie et on demande une confirmation au moins une fois par une autre technique (généralement scanner) du diamètre mesuré afin de s'assurer de sa fiabilité chez les patients adultes (fig. 14.1).

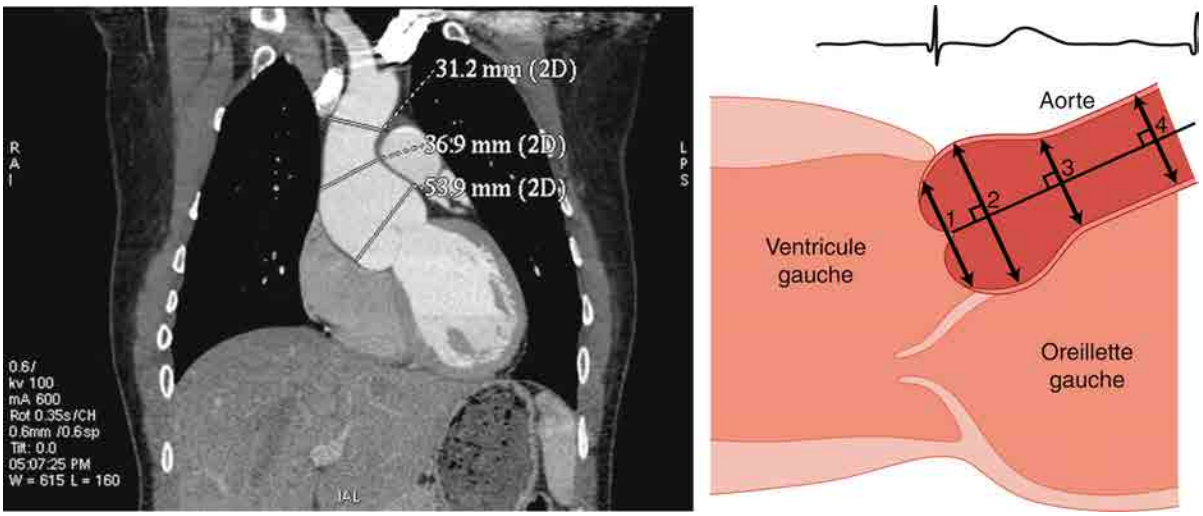


FIG. 14.1 **Dilatation aortique chez un patient présentant un syndrome de Marfan, et méthode de mesure du diamètre aortique à l'échocardiographie (en télédiastole, le diamètre comprend la paroi antérieure et pas la paroi postérieure, bord d'attaque à bord d'attaque)**. Ao : aorte ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche. Dessin : Eléonore Lamoglia.

Même si le risque principal se situe sur l'aorte ascendante, l'atteinte aortique est diffuse, si bien qu'il existe également un risque de **dissection de l'aorte descendante** [12]. Cette dissection peut survenir alors que le diamètre de l'aorte ascendante est normal et ceci justifie de proposer le traitement bêtabloquant et de proscrire les sports violents quel que soit le diamètre de l'aorte ascendante. De même, le traitement est à poursuivre après remplacement de l'aorte ascendante. On ne sait pas prédire le risque de dissection de l'aorte descendante et on ne fait pas d'intervention prophylactique.

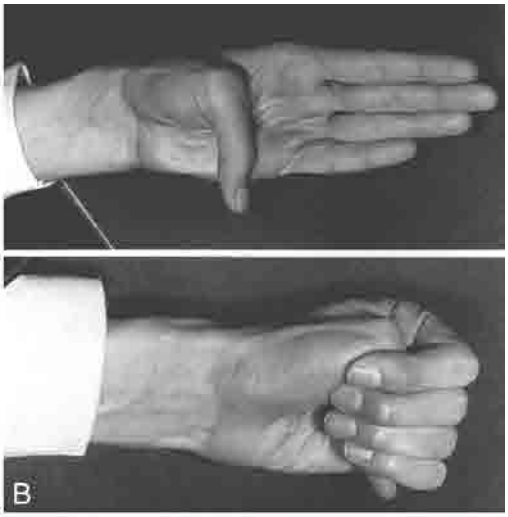
Signes mitraux

Le **prolapsus valvulaire mitral** est fréquent, souvent bivalvulaire équilibré avec une fuite modérée qui nécessite rarement la chirurgie. La chirurgie est généralement une plastie, parfois délicate du fait de l'étendue du prolapsus, de l'importance de la dilatation de l'anneau mitral.

Signes squelettiques, responsables de l'aspect classique (fig. 14.2)

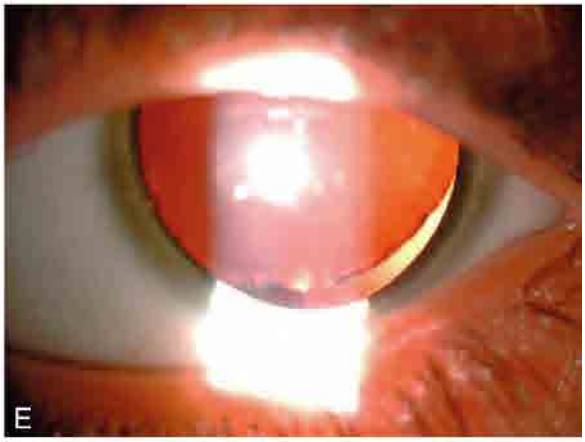
La croissance excessive des os longs peut entraîner *pectus excavatum* ou *recurvatum*, arachnodactylie, scoliose, des pieds plats dont les conséquences sont essentiellement fonctionnelles avec des douleurs difficiles à soulager, et des problèmes esthétiques qui peuvent conduire les patients à demander une chirurgie esthétique. Une intervention orthopédique peut être requise pour la scoliose et les pieds plats.

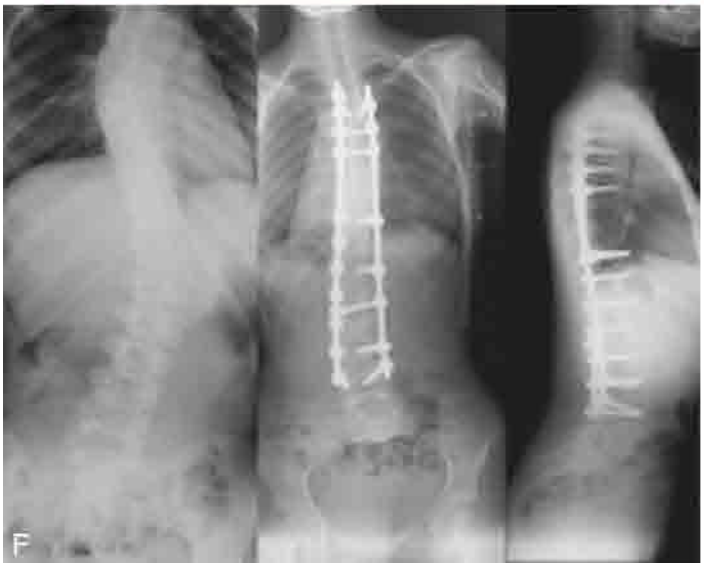

A


B


C


D


E


F


G

FIG. 14.2 Quelques signes du score systémique : signe du poignet (A) et signe du pouce (B), *pectus excavatum* (C), pied plat (D), ectopie du cristallin (E), scoliose avec sa correction (F) et ectasie durale (G). Les figures 14.2 A, B, D ont été transmises avec la courtoisie de Lavoisier. C Cormier B, Lansac E, Obadia JF, Tribouilloy C. Cardiopathies valvulaires de l'adulte. Paris : Lavoisier ; 2015. ISBN : 978-2-257-20596-4.

Le scanner ou l'IRM peut objectiver une déformation des vertèbres par une ectasie du sac dural, en général sans symptôme associé (rares céphalées). Aucun traitement n'est à prévoir.

Signes ophtalmologiques

- L'**ectopie du cristallin** (fig. 14.2E), signe majeur (comme l'anévrisme aortique), souvent supérieure et temporale, généralement incomplète, justifie une dilatation soigneuse pour sa recherche.
- Les autres signes ophtalmologiques sont :
  - une cornée plate ;
  - une myopie secondaire à une longueur axiale augmentée, sans indication de chirurgie.

Pneumothorax

On peut également observer un **pneumothorax**, qui est en fait assez rare dans cette population.

Autres signes

Des vergetures peuvent être présentes sur tout le corps et la localisation sur le devant des épaules est évocatrice.

Étant donné la multiplicité des signes possibles, la variabilité des signes que les patients présentent effectivement, des critères diagnostiques ont été proposés qui ont évolué avec le temps. Les derniers ont mis l'accent sur la génétique et peuvent servir de guide (tableau 14.1) [13].

Tableau 14.1

Critères diagnostiques du syndrome de Marfan (2010).

En l'absence d'antécédent familial		
Dilatation aortique (Z ≥ 2) **et**	Mutation *FBN1*	Syndrome de Marfan
	Ectopie du cristallin	Syndrome de Marfan
	Score systémique ≥ 7	Syndrome de Marfan
EC avec ou sans score systémique **et**	Mutation *FBN1* avec problème aortique	Syndrome de Marfan
	Mutation *FBN1* sans problème aortique connu ou pas *FBN1*	*Ectopia Lentis Syndrome*
Aorte (Z < 2) **et**	Score systémique ≥ 7 sans EC	*Muscle Aorta Skin Skeletum*
PVM **et**	Aortique (Z < 2) Score systémique < 5 sans EC	Syndrome PVM
En cas d'antécédent familial		
Dilatation aortique (Z ≥ 2 si > 20 ans, ≥ 3 si < 20 ans)		Syndrome de Marfan
EC		
Score systémique ≥ 7		
Score systémique maximum : 20 Score ≥ 7 significatif		
Pectus	*Carinatum*	2
	Excavatum ou asymétrie thoracique	1
Signe du poignet *et* du pouce		3
Signe du poignet *ou* du pouce		1
Scoliose ou cyphose thoracolombaire		1
Pas de scoliose sévère et rapport US/LS (*Upper Segment/Lower Segment*) **et** rapport envergure/taille* bas		1
Protrusion acétabulaire		2
Extension du coude possible		1
Déformation de l'arrière-pied		2
Pied plat		1
Signes faciaux (3/5) : dolichocéphalie, énophtalmie, fentes palpébrales en bas et dehors, hypoplasie malaire, rétrognathisme		1
Ectasie durale		2
Pneumothorax		2
Vergetures		1
Myopie > 3 dioptries		1

Prolapsus valvulaire mitral	1

EC : ectopie du cristallin ; PVM : prolapsus valvulaire mitral.

* Envergure/taille : envergure (longueur du bout d'un majeur à l'autre, bras tendus à l'horizontale) mesurée en mètres, rapportée à la taille, également mesurée en mètres.

D'après [13].

Ainsi, la prise en charge d'un patient suspect de présenter le syndrome de Marfan doit comprendre un examen ophtalmologique, un examen cardiologique avec échocardiographie, et un examen systémique à la recherche des autres signes ; ceci est réalisé au mieux dans le centre de référence ou les centres de compétences, mis en place par le plan maladies rares.

Prise en charge

Prise en charge génétique, familiale

L'**origine génétique de la pathologie**, secondaire à une mutation du gène *FBN1* codant pour la fibrilline de type 1, explique la transmission selon le mode dominant autosomique. Un des deux parents est atteint sauf si la mutation apparaît pour la première fois (néomutation), ce qui est le cas chez 25 % des patients et un patient atteint a une chance sur deux de transmettre la pathologie sans préférence de sexe.

Ceci a deux conséquences :

- la justification de rechercher la présence des signes cliniques et échocardiographiques chez les apparentés d'un patient atteint, notamment dans le but de dépister un anévrisme aortique avant qu'une dissection ne survienne. Ce dépistage familial ne peut reposer sur le seul interrogatoire ;
- la possibilité de réaliser une **étude de biologie moléculaire** à la recherche d'une mutation causale (variant pathogène dit on maintenant) dans le gène *FBN1.* Elle est réalisée de plus en plus souvent lorsque les signes évocateurs le justifient. Elle permet de confirmer le diagnostic dans les formes douteuses d'une part et par ailleurs facilite l'enquête familiale. Elle reste néanmoins soumise au filtre du laboratoire de biologie moléculaire, du fait de sa difficulté (le gène est long et chaque famille a une mutation qui lui est propre) et du faible rendement de la recherche de mutation en l'absence de signes cliniques suffisants. En pratique, on demande à avoir soit une atteinte nette de deux systèmes, soit à ce que la forme familiale soit attestée pour que la recherche de biologie moléculaire soit effectuée [14].

Prise en charge cardiovasculaire

Elle comporte des recommandations d'hygiène de vie, un traitement médicamenteux et l'intervention prophylactique de remplacement de l'aorte ascendante. La grossesse pose des problèmes particuliers.

On recommande de limiter les **efforts physiques** lors desquels la pression artérielle s'élève trop : éviter la compétition, éviter les efforts isométriques (dont l'archétype est l'haltérophilie, mais que l'on retrouve dans le basket, le badminton, le hand-ball, le football, etc.). Les efforts d'endurance comme la natation, la course à pied, le vélo sans compétition sont autorisés. On s'appuie volontiers sur la classification américaine des sports en fonction de leur composante dynamique et statique [15].

Le **traitement médicamenteux** est plus discuté : il est également recommandé de mettre en place un traitement bêtabloquant chez ces patients, avec l'idée que la diminution de la fréquence cardiaque va limiter le nombre de distensions brusques de la paroi aortique au cours de la systole et que la diminution de la force de contraction du cœur va limiter la vitesse de distension aortique (diminution du dp/dt), ce qui va limiter le stress appliqué sur la paroi aortique et, de ce fait, ralentir la dilatation et diminuer le risque de dissection. Ce traitement a été validé dans une étude randomisée ancienne [16]. En l'absence de tolérance des bêtabloquants (essentiellement asthme), on propose un classiquement inhibiteur calcique qui a des effets hémodynamiques similaires (bradycardie et inotrope négatif). Le traitement par le losartan avait été proposé sur la base d'études chez la souris génétiquement modifiée (KI), mais les résultats chez l'homme ont été décevants [17-19]. L'hypothèse initiale selon laquelle la molécule bloque l'anomalie qui était proposée comme étant responsable de la dilatation aortique (voie du TGF-β) semble moins solide aujourd'hui [20]. On a même des arguments pour penser que bloquer la voie du TGF-β est délétère (par exemple certaines des

mutations en cause chez les patients qui présentent des anévrismes diminuent ou bloquent la transmission du signal TGF-β) (*cf. infra*).

Le **remplacement prophylactique de la racine aortique** est le dernier axe du traitement. Le risque de dissection reste très limité tant que le diamètre aortique reste en dessous de 50 mm ou, plus exactement, une attitude qui consiste à remplacer l'aorte initiale lorsque le diamètre atteint ou dépasse 50 mm est associée à un risque très faible de dissection aortique (5 % pour 100 ans de suivi) [21]. Les recommandations sont donc de proposer une intervention chirurgicale de remplacement prophylactique de l'aorte initiale lorsque le diamètre des sinus de Valsalva atteint 50 mm [11]. De plus en plus souvent, la chirurgie aortique préventive permet de conserver les valves natives (plastie de l'aorte ascendante) et le risque opératoire est minimal chez des patients jeunes, dont la fonction ventriculaire gauche est normale. Différentes techniques sont proposées, dont le résultat dépend notamment de l'expérience du chirurgien dans ce type d'intervention.

D'autres situations sont considérées comme à risque et peuvent justifier d'une chirurgie plus précoce : antécédent de dissection dans la famille à un faible diamètre, progression rapide (de 3 mm en 1 an d'après les dernières recommandations – seuil arbitraire –, à vérifier avec deux techniques différentes, en revoyant les examens simultanément).

La prise en charge de la grossesse pose des problèmes particuliers : schématiquement, le risque de dissection est considéré comme augmentant à partir de 40 mm et la chirurgie prophylactique peut être proposée à partir d'un diamètre de 45 mm [11]. Se pose également le problème du mode de délivrance, et l'on recommande habituellement l'accouchement par voie basse si le diamètre aortique reste inférieur à 40 mm et généralement par césarienne au-dessus. Une surveillance échocardiographique étroite doit être mise en place avec une échographie à 3 mois, 6 mois, puis tous les mois au cours du 3^{e} trimestre et au décours de l'accouchement.

Prise en charge des autres atteintes

Le traitement de la luxation du cristallin repose sur son ablation justifiée en cas de conséquence fonctionnelle importante et pose le problème de la pose d'implant qui est parfois difficile et toujours non recommandée chez les enfants. En l'absence d'implant, les lunettes sont nécessaires. Le traitement du décollement rétinien est sans particularité.

Le traitement rhumatologique n'est pas spécifique (traitement de la scoliose, des pieds plats, des douleurs, etc.).

Enfin, du fait de l'origine génétique de la pathologie, il est fondamental de réaliser une enquête familiale pour dépister les parents atteints qui ne le sauraient pas, avant qu'une dissection aortique ne révèle chez eux la maladie [22].

Suivi du patient

Sur le plan cardiovasculaire, une surveillance échocardiographique annuelle est proposée [11]. Ceci a permis de limiter le risque de dissection à des niveaux très faibles aujourd'hui et de réaliser majoritairement une chirurgie préventive de l'aorte et non une chirurgie d'urgence pour dissection, et de plus en plus souvent une chirurgie qui permet de préserver les valves aortiques chez ces patients jeunes. Il est recommandé de réaliser une autre imagerie de l'aorte (au mieux un scanner qui permet des relectures *a posteriori*) lorsque les patients atteignent l'âge adulte afin de valider les mesures réalisées en échocardiographie et lorsqu'il faut confirmer l'évolution du diamètre aortique. Enfin, on peut proposer de rapprocher la surveillance à une surveillance semestrielle lorsque les diamètres aortiques s'approchent des seuils chirurgicaux.

Les autres systèmes doivent être surveillés en fonction de l'existence de signes cliniques ou de complications propres.

Il faut éduquer les patients sur les risques de problèmes ophtalmologiques qui doivent les amener à consulter en urgence lors de la baisse brutale de vision, en cas de douleur thoracique brutale (risque de pneumothorax ou de dissection). Des fiches ont été mises à disposition pour aider à prendre en charge ces patients dans des situations médicales fréquentes et sont disponibles sur le site du centre de référence (http://www.marfan.fr) ou de la filière santé maladies rares (http://www.favamulti.fr).

Syndromes apparentés : différentes formes d'anévrismes de l'aorte ascendante génétique

Les différents types de pathologies découvertes [20]

La compréhension de la physiopathologie des anévrismes de l'aorte ascendante a beaucoup évolué, grâce à la découverte des mutations dans des gènes responsables de formes familiales d'anévrismes/dissection de l'aorte ascendante. On peut regrouper les gènes en cause en grandes familles :

- les gènes codant pour une **protéine de la matrice extracellulaire**. Le gène le plus classique est le gène codant pour la fibrilline de type 1, *FBN1*, qui participe à l'organisation des fibres d'élastine. On comprend simplement qu'une anomalie de l'organisation de la paroi soit responsable d'une fragilité, avec dilatation progressive et risque de dissection ;
- les gènes codant pour des **protéines de la voie du TGF-β**, voie de signalisation de la matrice extracellulaire dont l'effet principal semble être la cicatrisation, la réparation : on pense qu'un défaut de réparation de la paroi, laquelle est soumise à des agressions tout au long de la vie, augmente la vitesse de dilatation (de 0,1 mm/an, elle est de l'ordre de 0,5 mm/an dans la population atteinte). Il est intéressant de noter que cette voie est activée dans toutes les formes d'anévrisme aortique. Les mutations rapportées portent sur les récepteurs cellulaires : *TGFBR2*, puis *TGFBR1*, puis des mutations de *TGFB2*, *TGFB3*, *SMAD3*. Toutes ces mutations sont responsables d'une perte de fonction ;
- les gènes codant pour les molécules qui participent au **système contractile de la cellule musculaire lisse**. La perception de la tension appliquée à la paroi aortique, dans laquelle l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse est impliqué, est nécessaire pour que la cellule musculaire lisse adapte son comportement à l'état de la paroi (sécrétion des métalloprotéinases pour détruire une zone altérée, sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire pour réparer cette zone). Lorsque le signal est perturbé (du fait de la modification de motricité de la cellule musculaire lisse par la mutation, mais également lorsque la matrice extracellulaire est anormale), le comportement de la cellule musculaire lisse est inadapté et la paroi aortique fragilisée se dilate ;
- des mutations rapportées dans le gène *LOXE3*, qui altèrent le **transit des cellules embryonnaires** dans la paroi aortique.

Les différentes formes cliniques et leur particularité de prise en charge

Tableaux cliniques

Chacun de ces gènes mutés est responsable d'une pathologie propre, qui est plus ou moins distincte du syndrome de Marfan classique. Comme pour le gène *FBN1*, la variabilité de l'atteinte clinique et celle de sa sévérité sont des traits communs de ces pathologies qui peuvent donc s'intégrer dans un syndrome précis ou être responsables de formes familiales d'anévrisme aortique sans symptômes extravasculaires au moins chez certains membres de la famille.

Toutes ces pathologies peuvent comprendre des signes squelettiques observés chez les patients Marfan classiques à des degrés variables. Ils sont plus souvent observés lorsqu'une mutation touche la matrice extracellulaire ou la voie du TGF-β. Des tableaux de Marfan classique, y compris correspondant aux critères récents, avec signes squelettiques plus ou moins nets, absence de signe ophtalmologique franc peuvent se voir chez les porteurs de mutation dans les gènes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* et *TGFB2* [23].

L'atteinte vasculaire peut y être plus diffuse et il est recommandé de rechercher des anévrismes en dehors de l'aorte (scanner corps entier chez les adultes), y compris cérébraux, mais la réalité/fréquence de ces atteintes dans ces syndromes nouvellement découverts est encore mal connue.

L'importance des signes rhumatologiques, la survenue précoce d'une arthrose doivent faire évoquer une mutation dans le gène *SMAD3* (*osteo-arthritis syndrome*) [24].

La présence d'une peau fine translucide, d'une luette bifide, d'un hypertélorisme (écartement important des deux yeux) réalise le syndrome de Loeys-Dietz, décrit pour les patients porteurs d'une mutation dans le gène *TGFBR1* ou *TGFBR2* [25].

Un *livedo racemosa* fait évoquer une mutation dans le gène *ACTA2*.

La persistance d'un canal artériel fait évoquer une mutation dans le gène *MYH11*, mais ce signe est peu spécifique.

Une tentative de classification de ces pathologies a été proposée par le consortium international MAC (*Montalcino Aortic Consortium*) (fig. 14.3).

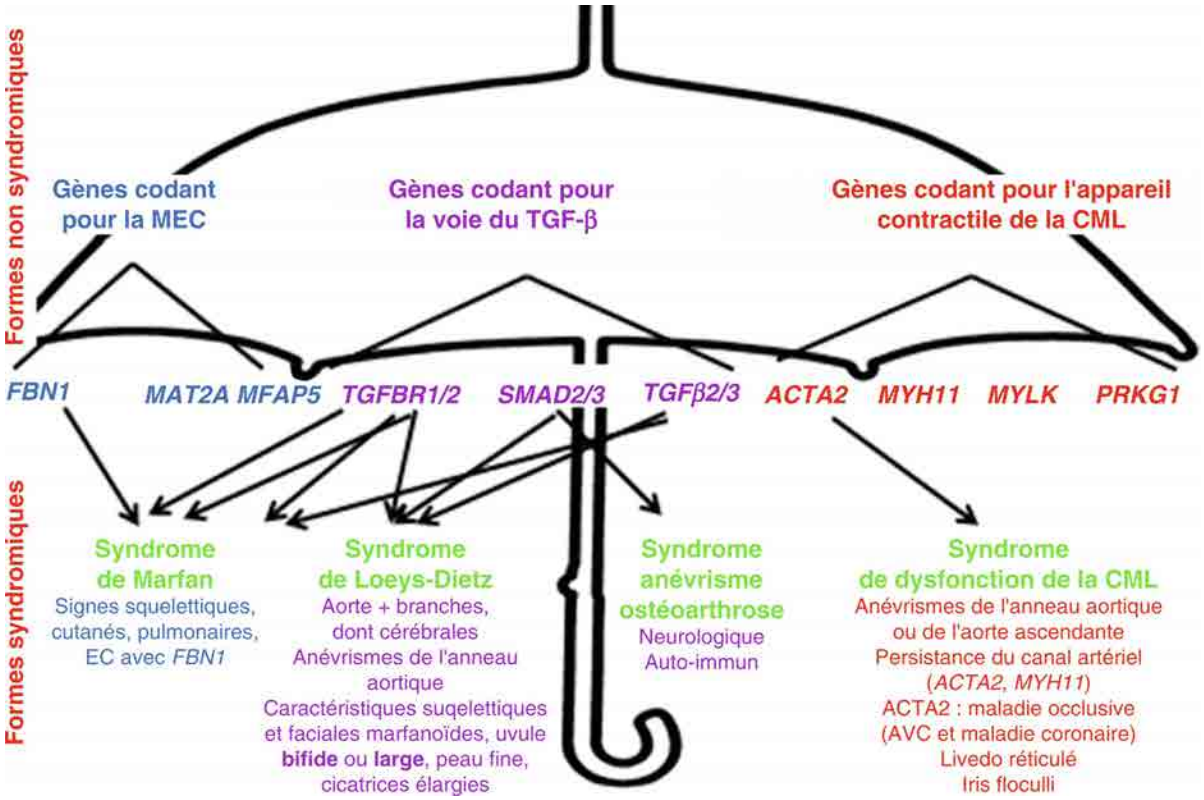


FIG. 14.3 Proposition de classification des différents anévrismes de l'aorte ascendante par le *Montalcino Aortic Consortium*.
AVC : accident vasculaire cérébral ; CML : cellule musculaire lisse ; EC : ectopie du cristallin ; MEC : matrice extracellulaire ; TGF-β : *Transforming Growth Factor β*.

Particularité de prise en charge

La base de la prise en charge est calquée sur celle qui proposée pour le syndrome de Marfan classique : quels que soient le gène en cause et sa traduction clinique, on propose des règles de mode de vie (la limitation des sports isométriques), on prescrit un traitement bêtabloquant et on réalise une surveillance échocardiographique annuelle.

Comme certaines mutations dans ces nouveaux gènes peuvent s'accompagner d'un risque d'anévrisme cérébral (bien que la prévalence soit difficile à préciser pour le moment), on réalise un bilan vasculaire cérébral initial (IRM, voire scanner). Certaines mutations s'accompagnent également d'un risque de dilatation et de dissections d'artères périphériques, qui justifie la réalisation d'une opacification de toutes les artères au moins une fois chez les patients porteurs de ces mutations (généralement un scanner de l'ensemble des vaisseaux).

Les signes extra-aortiques pouvant être révélateurs (arthrose précoce, uvule bifide, peau fine et transparente, hypertélorisme, dissection d'une artère périphérique, etc.) et il faut donc faire un bilan aortique devant ces signes.

Le caractère génétique, avec transmission autosomique dominante de ces pathologies justifie une enquête familiale pour dépister les apparentés qui présentent un anévrisme de l'aorte ascendante asymptomatique, dans le double but de les dépister avant qu'un accident dramatique ne soit survenu et de préciser le diagnostic chez le parent que l'on voit en premier.

Enfin, le diamètre seuil à partir duquel l'indication opératoire de remplacement de l'aorte ascendante est posée dépend dorénavant également du gène muté (le seuil a été abaissé à 45 mm pour les patients porteurs d'une mutation *TGFBR2*), mais aussi du tableau clinique ; les anomalies évocatrices d'anomalies du développement, une tortuosité artérielle marquée, semblent indiquer une pathologie vasculaire plus

agressive [26, 27]. Une prise en charge individualisée en fonction des données de biologie moléculaire et de l'examen clinique est en train d'émerger progressivement. Il est donc important que ces patients soient connus des centres de référence pour augmenter les connaissances et améliorer la prise en charge d'une part, et leur proposer une prise en charge optimale qui varie rapidement d'autre part.

Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire [28]

Il s'agit d'une pathologie très rare (1/100 000 environ) due à une mutation pathogène du gène *COL3A1*, qui code pour les chaînes de collagène de type III. Elle se caractérise par des ruptures tissulaires et vasculaires et non par la survenue d'anévrismes. Étant donné la spécificité de sa prise en charge et de son histoire naturelle, il est impératif de préciser le diagnostic par la démonstration de la présence de la mutation dans le gène *COL3A1* retrouvée dans 98 % des cas. La présentation clinique est variable, et une histoire familiale présente une fois sur deux.

La survenue d'hématomes sans traumatisme, une fragilité cutanée, un saignement excessif lors de la circoncision peuvent faire découvrir la pathologie pendant l'enfance, mais c'est souvent une complication qui révèle la pathologie. Il s'agit de rupture tissulaire ou vasculaire : rupture du côlon plus que du grêle chez un adulte (25 % des patients), pneumothorax (12 %) souvent récidivants, rupture utérine et rupture prématurées des membranes pendant la grossesse. Les ruptures vasculaires qui sont responsables de la surmortalité (espérance de vie de l'ordre de 50 ans) peuvent entraîner une fistule carotidocaverneuse, des saignements gingivaux, des dissections parfois asymptomatiques d'artères de moyen calibre (iliaques, fémorales, mésentériques, cœliaque, rénales, périphériques) ou même de l'aorte. On retrouve parfois un aspect particulier du faciès (nez fin, oreilles sans lobes, yeux proéminents, défaut de graisse sous-cutanée, alopécie y compris chez les femmes), un aspect vieux, notamment des mains (acrogérie), des varices précoces, une luxation des hanches notamment.

Le traitement repose sur l'adaptation du mode de vie (éviter les coups, les sports brutaux, information lors des grossesses), le céliprolol [29], la surveillance régulière, la prise en charge des complications en limitant au maximum la chirurgie qui est dangereuse. La prise en charge a lieu au mieux dans un centre spécialisé. Le centre de référence est situé à l'hôpital européen Georges Pompidou. Des fiches ont été mises à disposition pour aider à prendre en charge ces patients dans des situations médicales fréquentes et sont disponibles sur le site du centre de référence (http://www.maladies-vasculaires-rares.fr) ou de la filière santé maladies rares (http://www.favamulti.fr).

Conclusion

Le syndrome de Marfan a aujourd'hui une prise en charge assez bien standardisée mais a été rejoint par des syndromes « apparentés » qui partagent une possible atteinte aortique. Ils sont tous caractérisés par la grande variabilité des signes cliniques présents, ainsi que de leur sévérité. De grands progrès sont faits et de nouvelles pathologies sont régulièrement découvertes qui justifient que ces patients soient adressés dans des centres de référence où la prise en charge multidisciplinaire par des spécialistes connaissant ces syndromes peut leur être proposée, à part le syndrome d'Ehlers-Danlos, responsable de ruptures vasculaires et tissulaires.

Pour toutes ces pathologies, l'enjeu est de comprendre les facteurs expliquant la variabilité de la sévérité (gènes modificateurs) et de trouver des traitements efficaces.

Aortopathie associée à la bicuspidie aortique valvulaire

Guillaume Goudot, Emmanuel Messas

L'aortopathie associée à la bicuspidie correspond à l'ensemble des modifications structurelles de l'aorte ascendante et de la crosse aortique, se traduisant par un risque plus élevé d'anévrisme aortique ainsi que de complications aiguës, à type de dissection aortique ou de rupture d'anévrisme. Si la bicuspidie valvulaire aortique est la malformation cardiaque la plus fréquente, estimée à 1 % (entre 0,5 et 2 %) de la population générale [30], les complications aortiques potentielles sont souvent peu connues ; leur prise en charge a été particulièrement variable au cours des dernières années. Ce texte a donc pour objectif de résumer l'état actuel des connaissances sur le développement des modifications aortiques en cas de bicuspidie valvulaire aortique et leur prise en charge actuelle.

Épidémiologie

En cas de bicuspidie valvulaire aortique, la dilatation de l'aorte ascendante est très fréquente, évaluée à environ 50 % des patients [31], mais différemment appréciée en fonction de la population et du diamètre seuil définissant la dilatation. Le syndrome aortique aigu est la complication vasculaire redoutée chez les patients atteints de bicuspidie valvulaire aortique. L'augmentation du risque relatif de dissection aortique apparaît cependant modeste dans cette population. Ainsi, dans le registre international des dissections aortiques (IRAD), si la présence d'une bicuspidie valvulaire aortique est relevée dans environ 9 % des dissections aortiques aiguës du sujet jeune (< 40 ans), elle n'est présente que dans seulement 1 % des dissections des personnes plus âgées [32]. De plus, aucune dissection aortique n'a été constatée par Michelena et al. après 15 ans de suivi moyen de 196 patients atteints de bicuspidie valvulaire aortique [33]. À nouveau, si le risque global d'événement aortique aigu reste modéré, le risque individuel est largement influencé par le phénotype aortique sous-jacent, très hétérogène en cas de bicuspidie valvulaire aortique. Ainsi, Il reste encore beaucoup à faire pour améliorer la prédiction individuelle de dissection aortique par le développement de biomarqueurs génétiques, biologiques ou morphologiques.

Histologie de la paroi aortique

Les analyses histologiques de la paroi aortique ascendante des patients atteints de bicuspidie valvulaire aortique ont été largement décrites comme des anomalies non spécifiques. Elles comprennent la perte de cellules musculaires lisses vasculaires, la perte progressive et la fragmentation des fibres élastiques, et enfin l'accumulation de matrices extracellulaires mucoïdes, dénommées MEMA. La MEMA correspond à l'ancienne dénomination de termes multiples, tels que la dégénérescence kystique d'Erdheim, la nécrose kystique de la média, la medianécrose, la cystonécrose. Même si ces anomalies non spécifiques sont présentes dans un large éventail de pathologies aortiques, celles-ci surviennent en cas de bicuspidie valvulaire aortique à un stade précoce et en l'absence de dilatation aortique [34]. Il existe également une hétérogénéité marquée des lésions observées chez les patients porteurs de bicuspidie valvulaire aortique. Le rapprochement entre l'aortopathie associée à la bicuspidie valvulaire aortique et le syndrome de Marfan est fréquent du fait des caractéristiques histologiques aortiques proches et en raison d'un risque accru de dissection aortique dans les deux pathologies. Cependant, les anomalies histologiques de la média sont diffuses et plus sévères dans le cas du syndrome de Marfan. Sur le plan clinique, le syndrome de Marfan est caractérisé par une dilatation aortique plus précoce et un risque majeur d'événement aortique aigu, bien plus élevé que dans la bicuspidie valvulaire aortique [35]. Enfin, les caractéristiques histologiques observées en cas de bicuspidie valvulaire aortique (perte de fibres élastiques, perte de cellules musculaires lisses vasculaires et MEMA) s'avèrent être des marqueurs non spécifiques de la fragilité aortique sans préjuger de l'origine génétique ou hémodynamique causale.

Physiopathologie

Le substrat physiopathologique de l'atteinte aortique a longtemps opposé une théorie de fragilité constitutionnelle à une théorie hémodynamique reposant sur des anomalies aortiques acquises, secondaires aux modifications de flux induites par la valve aortique bicuspide. En raison de la grande variabilité phénotypique de l'atteinte aortique, il est désormais accepté qu'il existe une participation des deux composantes physiopathologiques, mais de manière variable, se complétant pour expliquer les différents types d'atteinte aortique [36].

L'hypothèse d'une fragilité constitutionnelle aortique est liée à l'origine commune de la valve aortique, de l'aorte ascendante et des artères carotides communes par le *troncus arteriosus*, avec une implication des crêtes neurales dans la formation du tissu mésenchymateux. L'argumentaire repose également que sur les mauvaises corrélations entre l'atteinte fonctionnelle valvulaire et l'atteinte aortique, ainsi que sur le surrisque des apparentés (avec valve aortique tricuspide) de développer une dilatation de l'aorte ascendante.

Ces anomalies impliquent des prédispositions génétiques, illustrées par les nombreuses formes familiales de bicuspidie valvulaire aortique (entre 10 et 30 % des cas) et avec les variants génétiques récemment découverts associés à la bicuspidie (*NOTCH1*, *MAT2A*, *GATA4*). La présence d'une forme familiale est ainsi associée à une progression plus rapide de la dilatation aortique [37], mais il n'existe pas encore d'association génotype – phénotype aortique claire selon le variant génétique causal.

Les modifications hémodynamiques induites par la morphologie bicuspide de la valve participent également à la fragilisation de l'arche aortique. En effet, même en l'absence d'anomalie fonctionnelle de la valve, la déviation du flux induite par le caractère bicuspide de la valve modifie fortement la répartition des

contraintes de cisaillement, argumentée par l'hétérogénéité des anomalies pariétales à l'analyse histologique de l'aorte. Selon la classification de Sievers, les sous-types 1NR présentent ainsi une dilatation plus particulièrement marquée vers la crosse aortique, et des corrélations entre les zones de remodelage pariétal et les contraintes de cisaillement ont été récemment démontrées [38].

Prise en charge

Suivi

Le suivi d'un patient porteur de bicuspidie valvulaire aortique dépend du niveau de son atteinte valvulaire et aortique. Les deux examens possibles sont l'IRM et l'échocardiographie transthoracique. Du fait de son accessibilité, de son moindre coût et de la bonne corrélation entre diamètre de l'aorte ascendante en échocardiographie transthoracique et en IRM lorsque l'aorte n'est pas dilatée, le suivi doit être initialement proposé par une échocardiographie transthoracique [39]. L'évaluation par échocardiographie transthoracique permet une évaluation de l'atteinte valvulaire ainsi que de chaque segment de l'aorte ascendante, incluant l'arche aortique par voie suprasternale. L'IRM est l'alternative de choix (par rapport à l'angioscanner et à l'échocardiographie transœsophagienne) lorsque l'ensemble des segments de l'aorte ascendante ne peuvent être dégagés.

Le rythme du suivi n'est fixé qu'en cas de dilatation aortique de plus de 45 mm ou de croissance du diamètre aortique de plus de 3 mm/an : dans ce cas, il est recommandé de réaliser un examen d'imagerie tous les ans. En cas de bicuspidie valvulaire aortique découverte de manière fortuite, sans anomalie valvulaire ou aortique significative, le suivi peut être espacé compte tenu de la faible croissance aortique et de la marge de dilatation présente. Il faut cependant tenir compte des antécédents familiaux et du bon contrôle de la pression artérielle pour déterminer la fréquence de suivi.

Traitement médical

À ce jour, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité dans une étude contrôlée contre placebo dans la prévention de la dilatation aortique et/ou de la dissection en cas de bicuspidie valvulaire aortique. Il n'y a donc aucune recommandation spécifique à ce sujet. À la suite des résultats observés en cas de maladie de Marfan, les bêtabloquants sont considérés comme des candidats potentiels pour limiter la croissance anévrismale. Une étude menée par le consortium bicuspidie valvulaire aortique est en cours en 2018 pour évaluer la pertinence ou non des bêtabloquants dans la prévention de la dilatation aortique en cas de bicuspidie valvulaire aortique.

Traitement chirurgical

Bien que la dilatation aortique apparaisse comme un marqueur de risque médiocre de dissection aortique et que de nombreuses dissections surviennent en l'absence de dilatation, la décision d'un remplacement aortique n'est déterminée que sur la valeur du diamètre aortique. En 2018, les dernières recommandations européennes proposent les indications opératoires suivantes, quel que soit le niveau de dilatation de l'aorte ascendante (incluant le sinus de Valsalva) :

Une indication opératoire est proposée en cas de diamètre supérieur à 50 mm en cas de bicuspidie valvulaire aortique avec facteur de risque et supérieur à 55 mm sinon. Les facteurs de risque de rupture d'anévrisme proposés sont les suivants :

- coarctation aortique associée ;
- hypertension artérielle systémique ;
- croissance du diamètre aortique > 3 mm/an ;
- antécédent familial de dissection aortique.

En cas de chirurgie valvulaire programmée, le remplacement de l'aorte ascendante est proposé au-delà d'un diamètre de 45 mm.

Ces seuils d'intervention ont beaucoup varié au cours des 20 dernières années, passant d'un diamètre de 45 mm sans facteur de risque à 55 mm, traduisant les difficultés d'appréciation du risque de dissection et de rupture d'anévrisme dans cette population. En effet, l'hétérogénéité génétique et phénotypique de la bicuspidie valvulaire aortique rend complexe la fixation d'un diamètre aortique seuil, appelant au développement de marqueurs morphologiques, génétiques ou biologiques qui pourraient permettre une approche personnalisée du risque d'événement aortique aigu.

Prise en charge thérapeutique de l'anévrisme de l'aorte abdominale

Samuel Zarka

La prise en charge des anévrismes de l'aorte abdominale dépend de leur taille, avec une situation spécifique représentée par les anévrismes de petite taille.

Anévrismes « de petite taille »

Selon les recommandations ESC de 2014 [40], le terme « petit » englobe les situations où une thérapie endovasculaire ou une intervention chirurgicale ne sont pas encore considérées.

Les anévrismes sont classés en trois catégories en fonction du diamètre : 30-39, 40-44 et 45-54 mm.

Deux études, ADAM (*Aneurysm Detection And Management*) [41] et UKSAT (*UK Small Aneurysm Trial*) [42], ont comparé les avantages de la chirurgie précoce pour les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) de 40-55 mm de diamètre contre une stratégie de surveillance. Une méta-analyse récente de ces deux études a démontré une meilleure survie à court terme dans le groupe surveillance simple (en raison de la mortalité dans le bras de la chirurgie), sans différence significative dans la survie à long terme (mortalité à 6 ans : *odds ratio* [OR] = 1,11, IC 95 % : 0,91-1,34) [43].

Par ailleurs, l'étude CAESAR, qui étudie la comparaison de la stratégie de surveillance *versus* EVAR (*Endovascular Anevrysm Repair*) dans les anévrismes de petite taille, n'a pas montré de bénéfice de l'EVAR précoce (AAA de 41-54 mm de diamètre), par rapport à la stratégie de surveillance combinant une imagerie régulière et une intervention rapide en cas de critères préalablement définis (AAA symptomatique ou AAA de 55 mm de diamètre ou vitesse de progression de 10 mm/an) [44].

Cependant, la gestion de ces patients ne devrait pas se limiter à une stratégie de « surveillance attentive ». En effet, ils sont plus à risque de décéder d'événements cardiovasculaires majeurs (par exemple d'infarctus du myocarde) que de rupture de l'AAA. Les participants à la *Cardiovascular Health Study* avec un AAA de 30 mm avaient un risque d'infarctus du myocarde à 10 ans de 38 %, comparativement à une mortalité de 2 % liée à l'AAA [45].

Dans l'étude UKSAT, le diamètre de l'AAA était un facteur prédictif indépendant de mortalité de cause cardiovasculaire. Par conséquent, l'objectif du traitement médical de l'AAA doit avoir trois objectifs : prévenir les événements cardiovasculaires, limiter la croissance de l'AAA et préparer le patient de façon optimale afin de réduire le risque périopératoire lorsque l'intervention est indiquée.

Traitement médical

L'objectif principal du traitement des AAA est de réduire la contrainte pariétale au niveau du segment aortique malade en réduisant la pression artérielle.

Les stratégies préventives de l'AAA sont similaires à celles des autres comorbidités dont souffrent, généralement, ces patients (insuffisance coronarienne, insuffisance rénale, diabète, dyslipidémie ou hypertension artérielle).

- L'arrêt du tabac reste un impératif. En effet, en plus de diminuer de façon certaine le risque cardiovasculaire global, certaines études ont montré que l'arrêt total et définitif du tabac permettait de diminuer de façon significative la vitesse de progression des AAA (environ 0,4 mm/an) [46].
- L'activité physique régulière modérée est conseillée mais les données sont pauvres quant à son bénéfice sur la progression de l'anévrisme. Cependant, les sports de compétition sont contre-indiqués chez les patients avec une aorte dilatée dans la mesure où il convient d'éviter, à tout prix, les pics hypertensifs [40].
- Le traitement médical doit également comprendre le traitement optimal de l'hypertension artérielle (objectif tensionnel < 140/90 mmHg) associant les règles hygiénodiététiques, voire thérapie médicamenteuse si nécessaire [47]. Initialement considérés comme pouvant réduire la progression de l'anévrisme, plusieurs méta-analyses ont confirmé l'absence de bénéfice des bêtabloquants dans cette indication [48].
- À propos des statines, en dehors de leurs indications sur la dyslipidémie et le risque cardiovasculaire global, de petites études observationnelles ont suggéré que leur utilisation

permettrait d'inhiber le développement d'un anévrisme (-2,97 mm, IC 95 % : -5,83 à -0,11) [49, 50].

- Concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une étude cas-témoins, avec une grande population, suggère un effet bénéfique de cette classe particulièrement sur le risque de rupture (*odds ratio* = 0,82, IC 95 % : 0,74-0,90) [51]. Cependant, les études sur l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'AAA donnent des résultats contradictoires (dans UKSAT [52], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient associés à une augmentation de la croissance des AAA tandis que dans l'étude CHICESTER, ils étaient plutôt bénéfiques) [53].
- Dans la mesure où la croissance d'un AAA est liée à la constitution d'un thrombus mural, l'utilisation de l'aspirine a été suggérée [54]. Dans une étude suédoise, l'utilisation concomitante d'aspirine et de statines était associée, de façon significative, à des croissances d'AAA moins importantes [55]. Cependant, comme pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les résultats des différentes études sont contradictoires. Cependant, la plupart des patients avec un AAA sont plus à risque d'autres d'événements cardiovasculaires, ce qui plaiderait en faveur de la prescription d'aspirine chez ces patients surtout s'ils ont d'autres comorbidités cardiovasculaires.

Suivi des patients

De nombreuses études ont tenté de définir la fréquence optimale de surveillance par échodoppler des petits AAA.

Cet examen peut être considéré, après une première imagerie, dans les anévrismes de moins de 25 mm de diamètre avec une nouvelle évaluation à 10 ans, alors qu'une aorte abdominale mesurant entre 26 et 29 mm mérite une nouvelle évaluation après 4 ans [56]. Les recommandations de la Société française de médecine vasculaire proposent la surveillance décrite dans le tableau 14.2.

Tableau 14.2

Modalités de surveillance des anévrismes de petite taille.

Diamètre de l'anévrisme (mm)	Surveillance
30-39	Tous les 1 à 3 ans
40-44	Tous les ans
≥ 45	Tous les 6 mois

La croissance des anévrismes n'est pas linéaire. Après un certain temps, elle devient exponentielle et rapide, ce qui explique la surveillance accrue pour les anévrismes de diamètre supérieur ou égal à 45 mm.

Étapes communes du traitement

Indication d'intervention

L'indication ne dépend pas uniquement du diamètre de l'anévrisme. L'indication d'intervention nécessite d'évaluer la balance bénéfice/risque entre la surveillance simple associée au risque de rupture *versus* les risques liés aux gestes.

Une intervention (chirurgie ou endoprothèse) est indiquée en cas :

- d'anévrisme symptomatique ;
- de diamètre ≥ 50 ou 55 mm ;
- de croissance rapide définie par une croissance > 10 mm/an [40] ;
- d'anévrisme sacciforme.

Un anévrisme symptomatique est un anévrisme compliqué. Les complications sont :

- la rupture ou fissuration de l'anévrisme ;

- les complications emboliques (ischémie aiguë de jambe, syndrome des emboles de cristaux de cholestérol) ;
- la thrombose anévrismale ;
- la lombalgie, la cruralgie (érosion des vertèbres par la coque anévrismale) ;
- la compression des organes de voisinage (veine cave inférieure, uretères, tube digestif) ;
- la rupture dans un organe de voisinage.

Certaines études ont montré que chez les femmes, il a été décrit des ruptures d'AAA pour des diamètres inférieurs à ceux observés chez les hommes. Ainsi, l'indication d'intervention chez les femmes est recommandée pour un diamètre supérieur à 50 mm [41].

Évaluation cardiovasculaire préopératoire

Elle repose sur les recommandations ESC 2014 sur l'évaluation cardiologique en vue d'une chirurgie non cardiaque [57].

La coronaropathie représente la première cause de décès après une chirurgie d'AAA. Une coronarographie préopératoire permet de diagnostiquer une coronaropathie chez environ deux tiers des patients avec un AAA dont un tiers est asymptomatique [58].

La longueur de la procédure chirurgicale, associée à la nécessité de clampage aortique, rend le risque d'infarctus du myocarde élevé en péri ou post-procédure. L'intervention à chirurgie ouverte est associée à un risque élevé (> 5 %) de complications cardiovasculaires périopératoires (décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). La thérapie endovasculaire est, cependant, moins à risque d'événements cardiovasculaires (1-5 %). La nécessité d'une évaluation cardiovasculaire préopératoire dépend donc de la procédure (chirurgie *versus* endoprothèse) et des facteurs de risques du patient [57].

Marqueurs du risque

Cette évaluation doit être réalisée de façon conjointe entre l'anesthésiste, l'opérateur et le cardiologue. Il existe différents indices de risque permettant d'estimer la morbimortalité péri et postopératoire. L'indice de Lee (encadré 14.1) permet de prédire la survenue en postopératoire d'infarctus du myocarde, d'œdème aigu pulmonaire, d'arrêt cardiaque ou de troubles conductifs de haut degré [59].

Encadré 14.1

Indice de risque de Lee

- Présence d'une cardiopathie ischémique (angine de poitrine et/ou antécédent d'infarctus du myocarde)
- Présence d'une insuffisance cardiaque
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire
- Insuffisance rénale (créatininémie > 170 µmol/L ou DFG < 60 mL/min/1,73 m^2)
- Diabète insulino-requérant
- Chirurgie à haut risque

Chaque item est à 1 point. Le score de Lee (*Revised Cardiac Risk Index*) est la somme des points. Le risque de complication cardiaque moyenne passe de 0,4 % pour un score nul à 0,9 % pour un score = 1, à 7 % pour un score = 2 et à 11 % pour un score ≥ 3.

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Un nouveau modèle complémentaire a été élaboré par la NSQIP (*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*). Il peut être réalisé au lit du patient et comprend 6 variables dont : l'âge, la fonction rénale, le score ASA, l'autonomie préopératoire et le type de chirurgie. Ce score est disponible sur le site (http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest). Ces deux scores sont complémentaires mais ne doivent être que de simples éléments supplémentaires à prendre en compte dans l'évaluation globale [60].

Biomarqueurs

Deux biomarqueurs sont disponibles : la troponine et le BNP/NT-proBNP. La troponine est un reflet des dommages myocardiques alors que le BNP/NT-proBNP est plutôt le reflet du stress pariétal ventriculaire et donc de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients à haut risque (indice de Lee > 1 et/ou capacité fonctionnelle < 4 MET correspondant à une fatigue et/ou dyspnée à la montée d'au moins deux étages), le dosage de la troponine peut être envisagé dans les 48-72 heures avant et après la chirurgie [61]. Le BNP/NT-proBNP peut être dosé chez les patients à haut risque et est considéré comme un marqueur indépendant du risque lors de la chirurgie [62].

Cardiologie non invasive

L'électrocardiogramme de repos est recommandé si le patient a des facteurs de risque cardiovasculaire et/ou en cas de chirurgie à risque intermédiaire (endoprothèse aortique) ou élevé (chirurgie de mise à plat – greffe).

Les tests d'ischémie (échocardiographie transthoracique de stress, IRM de stress, scintigraphie myocardique) apportent des informations intéressantes comme la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la présence d'une ischémie significative et, enfin, la présence de valvulopathie (pour l'échocardiographie et l'IRM).

L'évaluation du risque préopératoire pour la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'ischémie dans le cadre d'une chirurgie aortique est la même que pour les patients ayant une insuffisance coronarienne connue ou suspectée.

L'échocardiographie transthoracique et un test d'ischémie sont recommandés en cas de chirurgie à risque élevé (indice de Lee > 2 et/ou capacité fonctionnelle < 4 MET).

Coronarographie et revascularisation

Le contrôle de l'ischémie myocardique est recommandé uniquement si la chirurgie peut être différée.

La principale raison de la revascularisation préopératoire est la prévention de l'infarctus en péri ou postopératoire. Cependant, chez les patients bénéficiant d'une coronarographie préopératoire, le risque d'infarctus du myocarde n'est pas nul et peut être induit par des fissurations ou ruptures de plaques non sténosantes sur la coronarographie préopératoire. Ce phénomène serait lié au stress secondaire à la chirurgie (anémie, jeûne, hypothermie, etc.) [63].

Toutefois, chez les patients aux antécédents de pontage aortocoronaire datant d'au moins 6 ans, la chirurgie peut être réalisée sans test d'ischémie ou contrôle coronarographique. Cette recommandation n'est toutefois pas applicable en cas de dysfonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle pulmonaire, chez le patient dialysé ou nécessitant un support ventilatoire.

Il est recommandé d'attendre au moins 12 mois pour réaliser une chirurgie non cardiaque après une angioplastie coronaire et stent actif, mais le délai peut être raccourci à 6 mois en cas de stent de nouvelle génération. En cas d'angioplastie au ballon seul, un délai de 2 semaines est nécessaire.

Concernant les indications de revascularisation, elles sont identiques à celles de l'angor stable ou du syndrome coronarien aigu [64-66].

En résumé, c'est seulement si une revascularisation coronaire est indiquée indépendamment de la chirurgie aortique que la coronarographie doit être réalisée en préopératoire.

Types de procédures

Il existe deux types de procédures en vue d'une réparation aortique : le traitement chirurgical avec la mise à plat – greffe de l'anévrisme et la pose d'une endoprothèse aortique permettant l'exclusion du sac anévrismal.

Traitement chirurgical

La mise à plat – greffe chirurgicale a, pendant longtemps été, le seul traitement de l'AAA [67].

Le déroulement de la chirurgie est le suivant : à travers une cicatrice abdominale verticale ou transversale, ouverture de l'anévrisme après clampage aortique, puis ablation du thrombus et ligature des collatérales, après quoi, rétablissement de la continuité par un tube prothétique tubulaire ou bifurquée et, enfin, fermeture de la poche anévrismale sur la prothèse afin de la séparer du tube digestif (risque d'érosion, voire de perforation digestive ou de fistule aortodigestive). Si les artères iliaques sont anévrismales, la prothèse doit être anastomosée au niveau des artères iliaques externes et donc, la revascularisation iliaque interne se fait par l'intermédiaire de pontage.

Cette intervention n'est cependant pas dénuée de risque, notamment d'ordre cardiovasculaire avec une mortalité périopératoire de l'ordre de 3 à 5 % [68].

De nombreux auteurs ont essayé d'identifier des facteurs prédictifs de mauvaise évolution postopératoire parmi lesquels la présence d'une insuffisance rénale chronique ou respiratoire (BPCO), d'une cirrhose et un âge supérieur ou égal à 80 ans.

La présence d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiopathie ischémique, d'une insuffisance rénale, d'une dysfonction pulmonaire, un âge élevé et le sexe féminin sont des facteurs de risque indépendants de mortalité hospitalière.

L'expérience de l'opérateur est également un facteur prédictif non négligeable [69].

Enfin, le caractère urgent de la chirurgie est également été identifié comme étant de mauvais pronostic (mortalité postopératoire en cas de chirurgie en urgence estimée entre 50 et 80 *versus* 3 à 5 % en cas de chirurgie programmée) [70].

Les complications de cette procédure sont liées à la laparotomie avec comme complications les plus fréquentes : l'hémorragie, l'occlusion sur bride et l'éventration.

Les complications liées à la prothèse sont :

- les anévrismes anastomotiques ;
- la thrombose ;
- la fistule.

Traitement endovasculaire

L'endoprothèse permet d'exclure le sac anévrismal, donc de limiter la croissance de l'AAA et ainsi, d'empêcher sa rupture infrarénale.

Plusieurs prothèses sont disponibles mais elles comprennent en général un squelette auto-expansible en nitinol recouvert d'une membrane de polytétrafluoroéthylène (PTFE).

Le choix du type d'anesthésie est à évaluer au cas par cas.

Une évaluation par angio-TDM (fig. 14.4) est nécessaire avant la procédure qui doit réunir certaines conditions anatomiques (encadré 14.2).

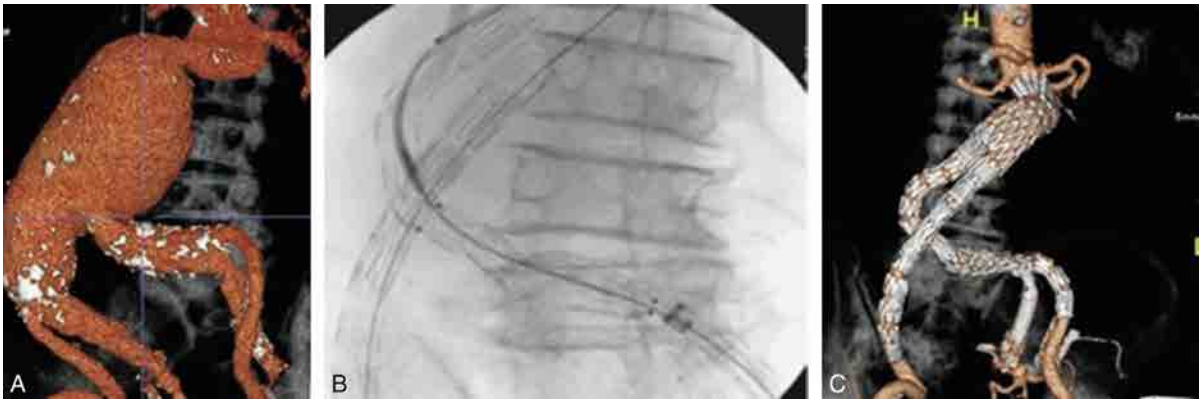


FIG. 14.4 Procédure d'implantation de l'endoprothèse aortique.
A. Angio-TDM d'évaluation préprocédure mettant en évidence un anévrisme de l'aorte abdominale de 55 mm. B. Implantation de l'endoprothèse et contrôle angiographique post-procédure immédiat. C. Angio-TDM post-procédure.

Encadré 14.2

Critères anatomiques nécessaires à la pose d'une endoprothèse aortique d'après [1]

- Collet sans thrombose circonférentiel ni calcifications majeures
- Collet proximal à bords parallèles et à au moins 15 mm des artères rénales

- Angle du collet proximal < 40° ou entre 40 et 60° si la longueur du collet est > 20 mm
- Longueur de l'anévrisme < longueur de la prothèse (< 38 mm)
- Axes iliaques éligibles à l'introduction de dispositif mesurant entre 14 et 24 F

Certains facteurs pathologiques contre-indiquent ou font discuter l'opportunité de la pose d'endoprothèses :

- la présence d'un rein en fer à cheval ;
- les anévrismes infectieux ;
- la maladie de Behçet (risque de faux anévrisme car la paroi artérielle est trop fragile) ;
- les maladies du tissu élastique (syndromes de Marfan, d'Elhers-Danlos vasculaire) en raison du risque de dissection lié à la fragilité pariétale également.

La procédure débute par un abord fémoral avec introduction d'un guide rigide qui permet l'implantation de l'endoprothèse. Le côté controlatéral est utilisé pour permettre l'angiographie post-procédure et l'implantation de l'endoprothèse iliaque du même côté. L'implantation des endoprothèses iliaques est réalisée après l'implantation du corps principal.

Une fois l'ensemble implanté, il est réalisé une angiographie de contrôle permettant de vérifier la réussite de la procédure et surtout l'absence d'endofuite.

Les complications sont de différents types et sont assez rares (< 3 %) mais la complication la plus fréquente est l'endofuite (fig. 14.5) [40].

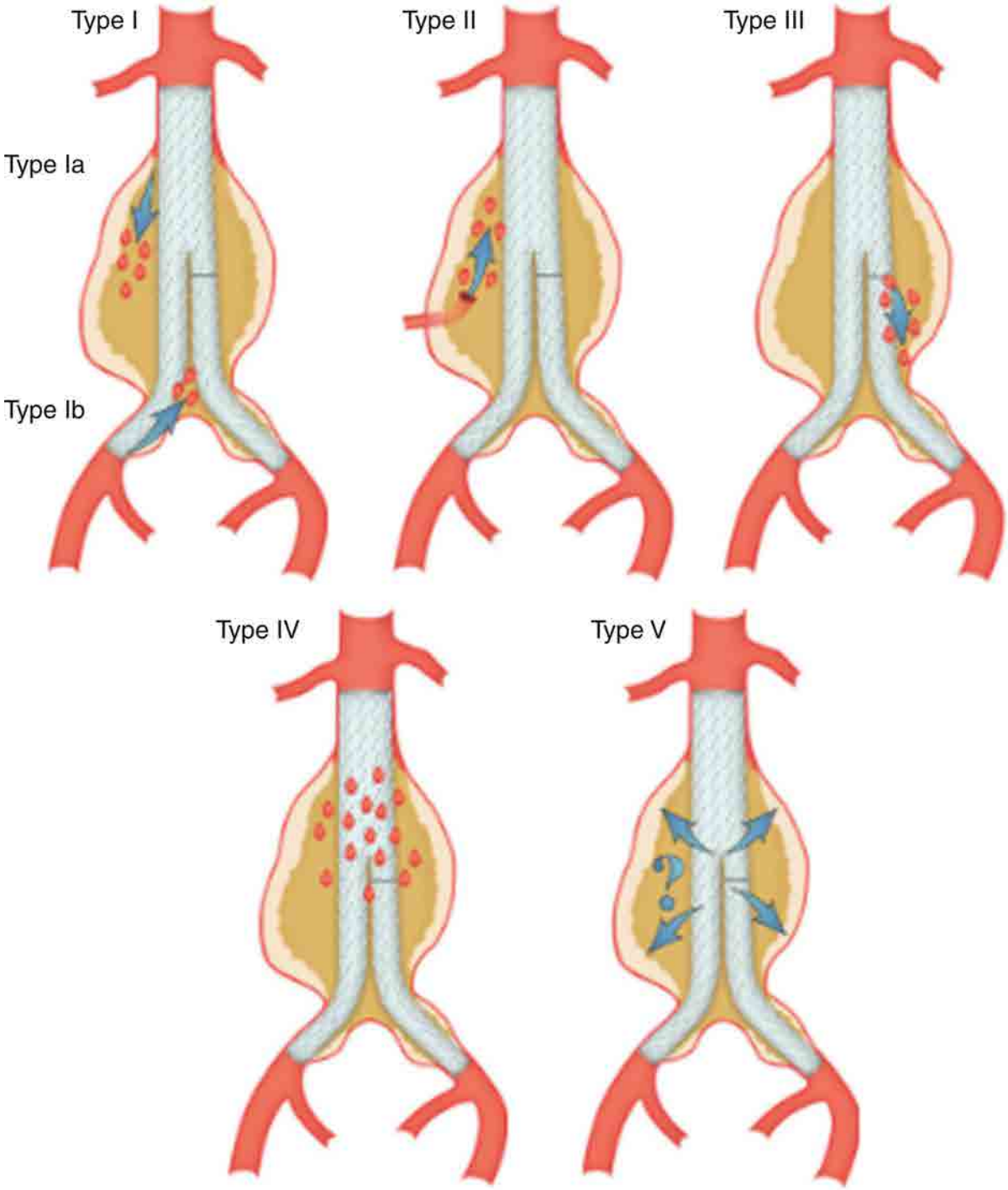


FIG. 14.5 Les différents types d'endofuite [40].
Type I : fuite au niveau de l'encrage proximal (Ia) ou distal (Ib) de la prothèse. Type II : progression du sac anévrismal alimenté par un ou plusieurs vaisseaux (mésentérique, etc.). Type III : fuite par défaillance mécanique de la prothèse avec séparation de ses différents composants ou fracture. Type IV : défaut d'étanchéité de la prothèse.

L'endofuite de type I et de type III nécessite une reprise mais celle de type II peut régresser dans 50 % des cas.

Les autres complications sont l'hémorragie au point de ponction, la migration de la prothèse (complication prévenue par le contrôle tensionnel per procédure), la dislocation de la prothèse, la thrombose de la prothèse, et enfin l'infection de l'endoprothèse.

Choix de la procédure [71, 72]

Le choix du traitement endovasculaire doit se faire à partir de l'anatomie de l'anévrisme de l'aorte. Les études évaluent à 60 % les anatomies d'anévrismes susceptibles d'être traitées par endoprothèse.

Une méta-analyse récente regroupant entre autres les six principales études randomisées compare les endoprothèses aortiques à la chirurgie à ciel ouvert (étude anglaise EVAR 1 [72], étude hollandaise DREAM [71], étude américaine OVER et une étude française). On retrouve 1 470 patients dans le groupe endovasculaire *versus* 1 429 dans le groupe chirurgie. Les résultats à 30 jours montrent une réduction de 65 % du risque relatif de mortalité en faveur du groupe endovasculaire. Cependant, à 2 ans, les deux courbes se rejoignent du fait d'une augmentation de la mortalité par rupture secondaire du sac anévrismal dans le groupe endovasculaire. Dans le même temps, le risque relatif de réintervention est augmenté de 52 % dans le groupe endovasculaire.

L'étude EVAR II apporte des informations intéressantes en comparant le traitement par endoprothèse aortique à l'abstention thérapeutique chez les patients ne pouvant pas subir une intervention chirurgicale. La mortalité opératoire de l'endoprothèse était de 7,2 %. Celle liée à la rupture d'anévrisme était significativement diminuée dans le groupe endovasculaire mais ne se traduisait pas à long terme à une diminution de la mortalité globale (mortalité à 44 % dans le groupe endoprothèse contre 39,5 % dans le groupe abstention) [73]. Mais ces résultats ne doivent pas être considérés comme définitifs.

À la lumière de ces données, le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), dans son rapport publié en 2009 sur l'évaluation des endoprothèses aortique, recommande que le choix du traitement [74] :

- soit fait de façon conjointe entre le patient et le médecin ;
- dépende de la taille et de la morphologie de l'anévrisme ;
- dépende de l'âge du patient et de son espérance de vie ;
- dépende de la balance bénéfice/risque à court et à long terme de chacune des procédures.

Modalités de surveillance

Après chirurgie de mise à plat – greffe

La surveillance est relativement simple, dans la mesure où les complications à long terme sont rares.

Les modalités se résument à une surveillance postopératoire à 1 et 6 mois, puis de façon annuelle par un examen clinique et par un échodoppler de l'aorte abdominale [40].

Certains auteurs préconisent de réaliser une angio-TDM de l'aorte entière pour dépister une récidive d'anévrisme ou une autre localisation anévrismale (aorte thoracique) [75].

Après endoprothèse aortique

La surveillance est bien codifiée par l'HAS [76] et se doit d'être étroite et bien menée compte tenu des multiples complications à long terme.

L'angio-TDM avant et après injection précoce et tardive constitue l'examen de référence du suivi post-implantation d'endoprothèse, pour surveiller la taille du sac anévrismal et la survenue d'endofuite, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 92 % [77]. Les données de la littérature comparant l'échodoppler artériel à l'angio-TDM dans la surveillance post-implantation d'endoprothèse donnent des résultats mitigés. Des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour valider l'échodoppler vasculaire (plus ou moins couplé à l'injection de produit de contraste) dans la surveillance de l'endoprothèse aortique abdominale.

La surveillance doit comporter dans un premier temps (en dehors du contrôle angiographique post-procédure) en postopératoire immédiat ou dans les 30 jours : la réalisation d'une angio-TDM de l'aorte abdominale (si non réalisable angio-IRM, sinon échodoppler) [76].

En l'absence d'endofuite, une nouvelle angio-TDM (ou angio-IRM ou, si impossible, échodoppler vasculaire) est réalisée à 6 mois puis tous les ans [76].

Si le scanner met en évidence une endofuite, un traitement correctif est à discuter [76].

Une angio-TDM doit être réalisée plus précocement si le patient devient symptomatique [76].

Conclusion

Le traitement des AAA par endoprothèse en cas d'anatomie favorable permet une diminution de 66 % de la mortalité opératoire *versus* chirurgie à ciel ouvert, ce bénéfice étant perdu au cours du suivi du fait du risque secondaire de rupture du sac anévrismal. De plus, l'endoprothèse est associée à une augmentation

significative des réinterventions du fait principalement des endofuites. Enfin, il ne faut pas oublier que tous les AAA dont l'anatomie n'est pas propice aux endoprothèses sont susceptibles d'être traités chirurgicalement après avoir bien évalué le risque opératoire du patient.

Pathologie artérielle des membres inférieurs

Artériopathie oblitérante

Évaluation clinique – Pronostic

Joseph Emmerich

Tout patient atteint d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs doit être considéré comme un sujet à haut risque cardiovasculaire, c'est-à-dire à risque de survenue de morbidité et mortalité cardiovasculaires élevé (> 20 % à 10 ans) [78]. L'épidémiologie de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la diffusion des autres atteintes athéroscléreuses chez ces patients et leur pronostic ont été revus récemment [79]. L'évaluation clinique d'un patient avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs dépend principalement de deux paramètres : le degré de sévérité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la diffusion des atteintes athéroscléreuses dans les autres territoires vasculaires (principalement coronaires et cérébro-vasculaires). Le troisième paramètre est la recherche de comorbidités susceptibles d'aggraver le pronostic des atteintes artérielles périphériques.

Degré de sévérité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Des données épidémiologiques après un suivi de 10 ans, après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire, ont montré que les patients atteints d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, par rapport à des sujets en étant exemptés, multiplient le risque de décès toute cause par 3, les décès cardiovasculaires par 5,9 et les décès coronaires par 6,6 [80]. Dans cette même étude, il est bien démontré que le risque est proportionnel à la sévérité des lésions athéroscléreuses : le risque était plus élevé chez les sujets symptomatiques que chez les patients avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs dépistée par l'index de pression systolique et chez les patients avec une ischémie sévère par rapport aux claudicants. On sait également que le pronostic des patients avec une ischémie critique des membres inférieurs est extrêmement sévère avec une mortalité importante à court terme [81]. Par ailleurs, contrairement à des idées reçues, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs demeure insuffisamment reconnue et sous-traitée chez les femmes [82]. Les femmes présentent souvent une maladie asymptomatique ou atypique et consultent un médecin lorsque la maladie est à un stade avancé. De plus, les taux de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ainsi que les taux de mortalité périopératoires restent élevés chez les femmes comparativement aux hommes.

L'évaluation clinique du degré de sévérité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est facilement effectuée par l'utilisation de la classification de Fontaine ou par celle de Rutherford [78]. L'index de pression systolique est également extrêmement utile pour quantifier la sévérité et donc le pronostic de la maladie. Il est important de noter que l'association entre l'index de pression systolique avec la mortalité coronaire est bien démontrée, mais plus faiblement avec la mortalité cérébro-vasculaire [79].

Dans une méta-analyse de 16 études, la sévérité de l'index de pression systolique apparaît comme clairement proportionnelle à la mortalité cardiovasculaire, à partir d'un seuil inférieur à 0,9 [83]. Dans cette étude de plus de 24 000 hommes et 23 000 femmes, l'index de pression systolique et la mortalité cardiovasculaire ont une forme de courbe en J inversé, l'index de pression systolique étant normal entre 1,11 et 1,40. La mortalité à 10 ans des hommes ayant un index de pression systolique inférieur à 0,9 était de 18,7 *versus* 4,4 % pour ceux avec des valeurs normales. Chez les femmes, les résultats étaient, respectivement de 12,9 *versus* 4,1 %. Après ajustement pour le score de risque de Framingham, cela correspond, chez les hommes comme chez les femmes, à un triplement du risque de mortalité. De plus, par rapport au calcul du risque cardiovasculaire, l'index de pression systolique permet de reclassifier 19 % des hommes et 36 % des femmes.

Des données similaires ont été mises en évidence dans la *Cardiovascular Health Study* [84]. Un index de pression systolique supérieur à 1,40 est également associé à une augmentation du risque de 30 %, soit plus modeste qu'une diminution de l'index de pression systolique [79, 83]. Cette augmentation de l'index de pression systolique paraît bien corrélée au risque coronaire mais pas au risque d'accidents vasculaires

cérébraux [85]. Chez les diabétiques, un index de pression systolique associé à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs authentifiée est lié à une hausse du risque, mais pas la médiacalcose isolée [86].

La progression de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, authentifiée par une aggravation de l'index de pression systolique, est également associée à un pronostic cardiovasculaire défavorable [87]. Dans cette étude, une baisse de l'index de pression systolique supérieure ou égale à 0,15 était corrélée à une augmentation d'un facteur environ 2,5 du risque de morbimortalité cardiovasculaire, indépendamment des valeurs de base et des variables confondantes. Le test de marche de 6 minutes ou les questionnaires sur les capacités fonctionnelles à la marche sont également corrélés au pronostic cardiovasculaire [88, 89].

Atteintes athéroscléreuses autres que l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Compte tenu de leurs facteurs de risque communs, il n'est pas étonnant que les patients avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs aient souvent des atteintes coronaires et carotidiennes associées et *vice versa*. Cela a été bien montré dans le registre REACH [90]. Dans cette étude, l'association artériopathie oblitérante des membres inférieurs + maladie coronaire était quatre fois plus fréquente que l'association artérite oblitérante des membres inférieurs + maladie cérébro-vasculaire, dans le groupe des patients polyvasculaires. Les données épidémiologiques des atteintes artérielles multisites ont été récemment revues [78]. Les atteintes polyvasculaires augmentent principalement avec l'âge, avec une prévalence de 0,04 % en dessous de 40 ans, pour atteindre 3,6 % après 80 ans [91]. L'ordre de fréquence des associations avec les autres sites principaux de l'athérosclérose quand on entre dans la maladie par la maladie coronaire, la présence d'une sténose carotidienne supérieure à 70 % ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont indiqués dans le tableau 14.3.

Tableau 14.3

Fréquence (%) des autres locations d'athérosclérose chez les patients ayant une atteinte artérielle spécifique.*

	Localisation d'entrée dans la maladie athéroscléreuse			
	Athérosclérose	Maladie coronaire	Sténose carotidienne > 70 %	AOMI (IPS < 0,90)
Localisations concomitantes	Sténose des artères rénales > 75 %	4-15	–	10-23
	AOMI (IPS < 0,90)	7-16	18-22	
	Sténose carotidienne > 70 %	5-9		14-19
	Maladie coronaire		39-61	25-70

* Maladie coronaire, sténose carotidienne > 70 % ou avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec un index de pression systolique (IPS) < 0,90.

D'après [78].

Au moins un tiers des patients avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs ont soit des antécédents de maladie coronaire, soit des signes de maladie coronaire à l'ECG [78]. La prévalence de maladie coronaire chez l'artéritique est 2 à 4 fois supérieures à celle du non-artéritique. La prévalence d'une maladie coronaire, définie comme une sténose supérieure ou égale à 50 % à la coronarographie chez les patients avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs est comprise entre 45 et 70 % [92]. Plus l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est sévère, plus la prévalence et la sévérité des lésions coronaires sont importantes. Ainsi, dans l'ischémie critique des membres inférieurs, 90 % des patients ont des lésions coronaires [78]. Le plus souvent, chez l'artéritique, les lésions coronaires et/ou carotidiennes associées sont asymptomatiques et elles sont alors découvertes dans le cadre du bilan de diffusion de la maladie athéroscléreuse. Le fait d'avoir à la fois une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et une atteinte coronaire et/ou carotidienne augmente le risque cardiovasculaire par rapport à une atteinte d'un seul site. Dans l'étude REACH, après un suivi d'un an, le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral était de 3,64 % chez le coronarien isolé, 3,06 % chez l'artéritique isolé, mais 9,21 % chez le polyvasculaire [90]. En revanche, si le risque est augmenté, l'intérêt d'une recherche systématique de maladie coronaire asymptomatique chez l'artéritique n'a pas été démontré en termes de bénéfice clinique [78].

Chez les patients avec un index de pression systolique inférieur à 0,9, la prévalence de sténoses carotidiennes supérieures à 50 % était de 18,8 *versus* 3,3 % chez les sujets avec un index de pression systolique normal [78]. La fréquence des sténoses de plus de 70 % était de 14 % (25 % pour des sténoses > 50 %) dans une méta-analyse de 4 573 patients [93]. De même, la fréquence de sténose des artères rénales supérieure à 60 % est comprise entre 10 et 23 % [78]. La recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale lors du bilan échodoppler d'un artéritique doit être systématique.

Enfin, un tiers environ des patients avec atteinte athéroscléreuse périphérique ont une diminution de la fraction éjection du ventricule gauche (FEVG) à l'échocardiographie. Cette atteinte de la FEVG est un facteur pronostique péjoratif et justifie certainement d'aller plus loin dans les investigations invasives avec notamment la recherche d'une cardiopathie ischémique.

En pratique, la conduite à tenir vis-à-vis de l'évaluation clinique d'un patient avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs est résumée dans la figure 14.6. Les recommandations de l'HAS, qui datent de 2006, indiquent sur la recherche de la diffusion des lésions que : « *l'existence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs définie par un index de pression systolique inférieur à 0,90 implique la recherche d'antécédents, de symptômes ou de signes cliniques cérébro-vasculaires ou coronariens qui auraient pu passer inaperçus. Une échographie de l'aorte abdominale (recherche d'un anévrisme, grade A) et un ECG de repos sont justifiés (grade C). Un échodoppler cervical peut être proposé à la recherche d'une sténose asymptomatique de degré supérieur à 60 % en standard NASCET pouvant relever d'une indication chirurgicale.* » Pour les raisons décrites ci-dessus, une échocardiographie paraît aussi légitime.

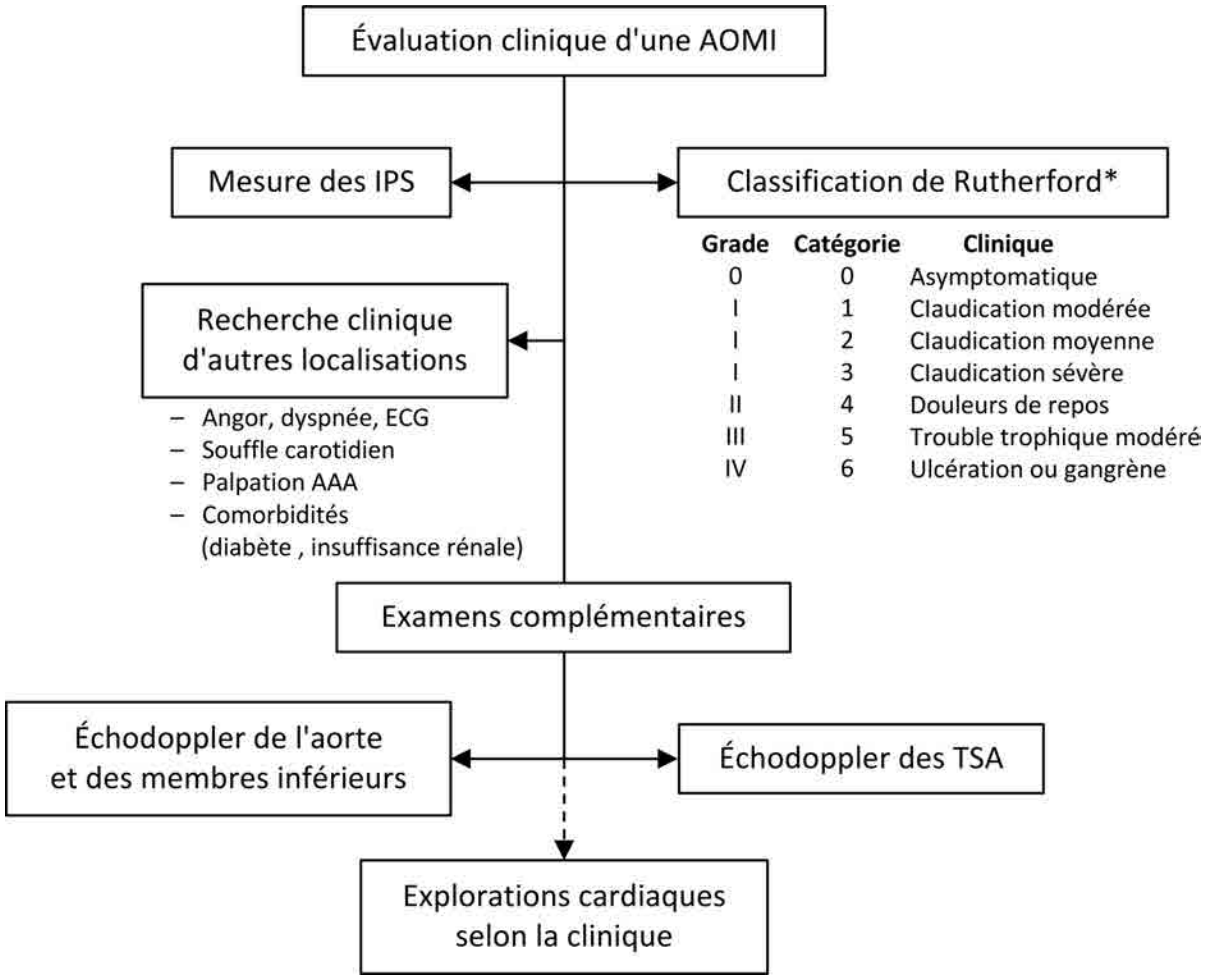


FIG. 14.6 Conduite à tenir pour l'évaluation clinique d'une avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).
AAA : anévrisme de l'aorte abdominale ; ECG : électrocardiogramme ; IPS : index de pression systolique ; TSA : troncs supra-aortiques.
* On préfère utiliser la classification de Rutherford, plus détaillée que celle de Fontaine.

Comorbidités

Le diabète et l'insuffisance rénale sont les deux comorbidités les plus associées aux complications de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et à un pronostic aggravé.

Diabète

Le diabète est fortement associé à la survenue d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec un risque multiplié par 1,9 à 4 dans les études de population [78]. Ce risque augmente avec l'ancienneté du diabète. Le pronostic de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est également plus mauvais chez le diabétique que chez l'artéritique non diabétique, avec notamment un risque plus important d'évolution vers l'ischémie critique et un risque d'amputation multiplié par 5 [78, 79]. Le risque de mortalité est également multiplié par 3. Ce pronostic plus sombre est lié à un profil particulier des atteintes périphériques chez le diabétique, avec des lésions plus distales qui sont de plus associées à un risque d'infection et de troubles trophiques augmentés en raison de la neuropathie associée.

Pour ces raisons, il est fondamental d'éduquer les artéritiques, tout particulièrement en cas de diabète associé, sur la nécessité des mesures préventives des lésions cutanées et de la nécessité de consulter d'urgence, même en cas de survenue d'une plaie minime.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, notamment lorsqu'elle est sévère et tout particulièrement chez les sujets dialysés, est également un facteur de sévérité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [79]. Comme pour le diabétique, l'insuffisance rénale est associée à un risque accru de mortalité (× 1,87) [94]. Le risque de complications post-revascularisation et d'ischémie critique est également élevé.

Conclusion

L'évaluation clinique et les antécédents d'autres localisations patentes d'athérosclérose chez l'artéritique permettent facilement d'estimer le risque de ces patients. Quelle que soit cette évaluation, un traitement de prévention secondaire de l'athérothrombose doit être institué chez ces patients à haut risque de complications cardiovasculaires. Chez les sujets à très haut risque, une intensification des traitements, notamment antithrombotiques, est à discuter compte tenu de données récentes [95].

Terrains particuliers

Alessandra Bura-Riviere, Arthur Thery, François-Xavier Lapebie

L'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs est une pathologie fréquente chez les personnes âgées : au-delà de 70 ans, on estime qu'environ 25 % de la population générale présente une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs symptomatique ou asymptomatique [96].

Les atteintes de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs sont particulièrement sévères dans certaines populations, comme chez les patients diabétiques et les patients en insuffisance rénale. Leur prise en charge nécessite des connaissances spécifiques et l'intervention, en coordination avec le médecin généraliste, de spécialistes de médecine et de chirurgie vasculaire.

Artériopathie du patient diabétique

Un lien étroit existe entre le diabète et les pathologies cardiovasculaires qui sont la cause la plus fréquente de mortalité et morbidité chez les patients diabétiques [97]. Le diabète est un facteur puissant et indépendant de survenue d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs, cette association étant plus forte lorsqu'on étudie les formes graves de la maladie, notamment l'ischémie critique [97-99]. Le risque d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs est globalement multiplié par 4 à 6 [100] et augmente avec la durée du diabète. Dans l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), chaque augmentation de 1 % de l'hémoglobine glycosylée était associée une augmentation de 28 % (IC 95 % : 1,12-1,46) du risque d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs.

Le taux élevé de glycémie des patients diabétiques a un impact majeur sur l'oxydation et glycosylation des protéines de la paroi des cellules endothéliales artérielle. Chez les patients diabétiques, une microangiopathie est toujours présente qui rend plus difficiles les échanges en oxygène au niveau cutané. À celle-ci, s'ajoute une macroangiopathie avec atteinte des artères de grand et moyen calibre et développement d'un athérome plus précoce qu'en l'absence de diabète.

En cas de diabète, une forme anatomoclinique particulière d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs est présente avec une atteinte plus distale et moins accessible à une revascularisation efficace, pouvant être par ailleurs associée à une neuropathie et à un plus grand risque d'infection.

Chez ces patients, il existe aussi une atteinte de la *tunica media* assez typique, avec apparition de calcifications (médiacalcose) qui touchent surtout les artères sous-poplitées. La médiacalcose est une pathologie distincte de l'athérosclérose qui peut cependant y être associée. Les vaisseaux calcifiés, parfois palpables cliniquement, sont visibles à l'échodoppler vasculaire ou même lors d'une radiographie standard.

L'ensemble de ces éléments explique le fait que, alors que 5 % des patients diabétiques présentent une lésion chronique du pied, l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs est le principal facteur de risque d'amputation majeure dans cette population [101], 14 fois supérieur à celui des non-diabétiques [102].

Diagnostic

Les patients diabétiques ayant une atteinte artérielle périphérique ne présentent initialement que peu ou pas de symptômes. Une ischémie sévère distale peut survenir sans être associée à des douleurs, du fait de la présence d'une neuropathie avec atteinte des fibres thermoalgiques. L'interrogatoire recherche néanmoins les signes classiques d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs (claudication intermittente, douleurs de décubitus nécessitant de dormir la jambe pendante).

L'examen clinique est peu sensible dans la recherche d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs dans ce contexte : l'incompressibilité des artères due à la médiacalcose, les troubles vasomoteurs et les infections rendent quasi impossible l'interprétation des données liées à la palpation des pouls, de la coloration et la température cutanée.

Index de pression systolique

Il est considéré à l'heure actuelle comme le pilier du diagnostic de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs. Cette mesure correspond au rapport de la pression systolique de cheville sur la pression systolique humérale. Un index inférieur à 0,90 permet de poser le diagnostic d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs. Une valeur supérieure à 1,40 signe la présence d'une incompressibilité artérielle. La valeur absolue de la pression de cheville, en elle-même, renseigne sur la perfusion artérielle distale et en présence de troubles trophiques et valeurs inférieures à 50 mmHg (70 mmHg chez le diabétique), il est très difficile d'obtenir une cicatrisation en l'absence de revascularisation.

Autres outils diagnostiques

Chez les patients diabétiques, la présence de médiacalcose, rendant les artères progressivement incompressibles, entraîne une surestimation de l'index de pression systolique et des pressions de cheville [102]. Le risque est de conclure à tort à l'absence d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs.

- La **mesure de la pression d'orteil** est sans doute plus fiable que l'index de pression systolique, du fait que les artères digitales sont moins fréquemment calcifiées. Un index orteil/bras inférieur à 0,7 confirme la présence d'une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs [102].
- En présence de trouble trophique ou de douleur, une **pression transcutanée en oxygène** < 30 mmHg est un facteur de mauvais pronostic et fait retenir le diagnostic d'ischémie critique (fig. 14.7). Cependant, cette pression transcutanée peut être sous-estimée par l'œdème local ou l'infection [102]. La mesure de la pression transcutanée en oxygène permet aussi de déterminer les chances de cicatrisation en cas de nécessité d'amputation : elle est dans ce but mesurée de façon étagée sur tout le membre inférieur.



FIG. 14.7 **Mesure de la pression transcutanée en oxygène à l'avant-pied d'un patient avec des nécroses sur artériopathie distale diabétique.**

Imagerie

Lorsque la présence d'une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs a été établie par des mesures hémodynamiques, un état des lieux morphologique est effectué afin de planifier la prise en charge. Un échodoppler est toujours effectué en 1re intention. Lorsqu'un geste de revascularisation est retenu, l'échodoppler est suivi d'une angio-tomodensitométrie (angio-TDM) ou d'une angio-résonance magnétique (angio-IRM) de l'aorte et des membres inférieurs. Dans certaines situations (artériopathie distale), seule une artériographie permet une bonne visualisation des artères jusqu'au pied. Les patients diabétiques nécessitant des examens avec une injection de produit de contraste iodé doivent être préparés par hydratation avant et après la procédure. Les produits de contraste iodés peuvent en effet provoquer des perturbations transitoires de la fonction rénale : un état de déshydratation ou certaines associations médicamenteuses comprenant un diurétique, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion sont aussi des facteurs de risque. Il est donc d'usage de stopper temporairement la metformine le jour de l'examen et pour les 48 heures qui suivent.

- **L'échographie doppler** des artères des membres inférieurs, combinant l'imagerie échographique mode B au doppler pulsé, est l'examen de 1re intention à proposer devant une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs symptomatique ou une plaie de pied, du fait de son caractère non invasif et du faible coût. L'échographie doppler permet un examen artériel morphologique et surtout de détecter les lésions hémodynamiques significatives. Au cours du diabète, l'échodoppler est d'interprétation plus complexe au niveau jambier, notamment du fait de la présence d'atteintes diffuses multisegmentaires, de calcifications artérielles et éventuellement de la présence d'un œdème.
- **L'angio-TDM** est une technique plus sensible pour le dépistage des lésions distales (sensibilité de 92 à 95 %). Elle permet une étude des calcifications qui peut être utile au chirurgien (possibilité de clampage). Il s'agit cependant d'une imagerie radio-ionisante, utilisant des agents de contraste néphrotoxiques, avec un coût élevé.
- **L'angio-IRM** peut être une solution alternative chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère et pour qui l'échodoppler ne permet pas de trancher définitivement sur la nécessité de réaliser une artériographie pour effectuer un geste de dilatation per-artériographie ou à visée diagnostique avant un geste de pontage. L'avantage de l'IRM est l'absence de radiation ionisante, la néphrotoxicité limitée du produit de contraste (il existe tout

de même un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère). Les désavantages sont la résolution spatiale limitée, la présence d'artefacts liés au débit sanguin ou à la présence de stents et les contre-indications habituelles (corps étranger ferromagnétique, claustrophobie).

- **L'artériographie** est l'examen de référence. Elle permet d'avoir une imagerie de haute résolution du système artériel et de réaliser si besoin d'emblée un traitement endovasculaire. Les principaux inconvénients sont les complications locales (hématome du Scarpa, dissection, faux anévrisme, etc.) et les réactions allergiques au produit de contraste, le risque d'insuffisance rénale en particulier chez les patients présentant une néphropathie préexistante et le risque de surcharge vasculaire chez les patients insuffisants cardiaques.

Traitement

Le traitement de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs chez le diabétique comporte une correction stricte des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment avec un objectif de LDL cholestérol inférieur à 0,70 g/L, une pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg et un IMC inférieur à 25 kg/m^2. Une trithérapie comportant un antiplaquettaire, une statine et un inhibiteur du système rénine – angiotensine doit être envisagée chez tous les patients symptomatiques [103]. Chez les patients claudicants, une rééducation à la marche, si possible supervisée, doit être proposée de façon systématique.

En cas de plaie, la prise en charge dépend de la présence ou non d'une ischémie critique à la mesure des pressions ou de pression transcutanée en oxygène. En l'absence d'ischémie critique, il est probable que les déterminants de la plaie soient plutôt d'origine neurologique, microcirculatoire ou infectieuse et il est moins probable qu'une revascularisation chirurgicale apporte un bénéfice significatif au patient.

En cas d'ischémie critique, un geste de revascularisation est proposé systématiquement soit par chirurgie ouverte, soit par voie endovasculaire, en fonction du type de lésion. La revascularisation a montré son efficacité en termes de sauvetage de jambe chez le patient diabétique. La revascularisation est aussi discutée lorsqu'une amputation de membre ou même un geste chirurgical de débridement de parties molles infectées est décidée chez des patients présentant une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs sévère.

En cas d'infection du pied (fréquente et grave), une antibiothérapie adaptée doit être mise en place rapidement. L'infection du pied chez le diabétique peut rapidement s'étendre et atteindre les structures ostéoarticulaires, voire provoquer un sepsis : les patients devraient être référés à des centres spécialisés où une prise en charge multidisciplinaire est possible. En cas d'infection sévère, l'hospitalisation est souvent nécessaire avec décharge et mise au repos.

Dans le cas d'une artériopathie non revascularisable ou d'une ischémie persistante malgré une revascularisation, des techniques alternatives peuvent paraître attractives, comme l'oxygénothérapie hyperbare, la thérapie cellulaire et l'utilisation d'analogues de prostaglandine : ces thérapeutiques ont un rapport bénéfice/risque encore mal établi et nécessitent encore d'études cliniques robustes.

Artériopathie du patient insuffisant rénal

La prévalence de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs chez les personnes en insuffisance rénale (IR) avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1,73 m^2 est de 24 %, soit 6 fois supérieure à celle de la population avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min/1,73 m^2 [104].

Le risque relatif de développer une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs en cas d'insuffisance rénale est de 1,82 (IC 95 % : 1,34-2,47) dans l'étude ARIC lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min/1,73 m^2. Chez les patients dialysés, la prévalence de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs (définie par les index de pression systolique) est de l'ordre de 35 % [105].

La diminution du débit de filtration glomérulaire est associée à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires [106].

Chez les patients atteints d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs, l'insuffisance rénale chronique est associée à un surrisque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires [107, 108]. L'association artériopathie athéromateuse des membres inférieurs et insuffisance rénale augmente le risque de mortalité : elle est de 45 % à 6 ans lorsque les deux pathologies sont présentes, autour de 25-28 % si une seule des pathologies est présente, au sein d'une population à haut risque cardiovasculaire [109].

L'insuffisance rénale chronique apparaît comme un facteur de risque de mortalité après revascularisation artérielle des membres inférieurs [110]. Un score de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs a été élaboré chez les patients hospitalisés pour une artériopathie athéromateuse des membres inférieurs. Il comprend 6 facteurs, dont l'insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) [111]. Les données concernant le risque d'amputation sont controversées.

L'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs. Le risque de survenue d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs augmente quand le DFG diminue. Il est possible que l'insuffisance rénale ait un effet indirect au niveau artériel par les biais des facteurs de risque (âge, hypertension, diabète) qui induisent une micro-albuminurie [112]. Par ailleurs, il est retrouvé chez les patients dialysés un état pro-inflammatoire et une hypoalbuminémie qui augmentent le risque d'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs.

La calciphylaxie est une complication de l'insuffisance rénale qui consiste en une calcification rigide des artérioles et peut être responsable de nécroses cutanées douloureuses. Les facteurs de risque de la calciphylaxie fréquemment retrouvés sont l'obésité, le diabète, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, les calcifications vasculaires diffuses et la dialyse. Sa mortalité est élevée, allant jusqu'à 100 % à 1 an.

Diagnostic

La claudication artérielle est peu fréquente, retrouvée seulement chez 10-15 % des cas d'insuffisance rénale avec artériopathie athéromateuse des membres inférieurs [113].

Souvent, les symptômes apparaissent d'emblée comme les douleurs de décubitus ou d'ulcère cutané. Parfois, les douleurs sont accentuées per les séances d'hémodialyse, notamment en cas de changement de protocole.

Le diagnostic peut être effectué par la mesure de l'index de pression systolique. Comme chez les diabétiques, la présence de médicalcose peut donner lieu à des artères incompressibles, en rendant peu fiable la mesure de pression à la cheville. Dans ce cas, on doit privilégier la mesure de la pression au gros orteil [114]. En présence de douleurs ou de troubles trophiques, une pression au gros orteil inférieure à 30 mmHg ou une pression transcutanée en oxygène inférieure à 30 mmHg permettent d'établir le diagnostic d'ischémie critique.

Imagerie

Échodoppler artériel des membres inférieurs

L'examen morphologique à effectuer en 1re intention est l'échodoppler artériel qui donne des renseignements anatomiques et fonctionnels. Associé à la mesure des pressions distales (cheville ou orteil), il permet de poser un diagnostic lésionnel et de proposer un plan thérapeutique. Il est sans risque pour le patient avec une insuffisance rénale et est aussi systématiquement réalisé dans les bilans prégreffe.

Angioscanner des membres inférieurs

Il est réalisé lorsqu'une prise en charge par revascularisation est envisagée. L'injection de produit de contraste iodé fait courir le risque d'une aggravation de la fonction rénale chez les patients non dialysés [115]. La dose la plus faible d'agent de contraste à basse osmolarité ou iso-osmolaire doit être utilisée avec une hydratation adaptée afin de limiter le risque de toxicité rénale. L'angio-IRM peut être proposée en cas de contre-indication à l'angioscanner. L'injection de gadolinium peut exposer à un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients ayant un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2.

Traitement

Comme pour les patients diabétiques, chez ces patients à très haut risque cardiovasculaire, il est indispensable de mettre en place un traitement à base d'antiplaquettaire et de statine. Les statines cependant n'ont pas montré de bénéfice en termes de morbimortalité chez les patients dialysés.

L'hypertension artérielle doit être contrôlée pour éviter la progression de l'insuffisance rénale et avec une valeur cible de 140/90 ou 130/80 mmHg en fonction du niveau de protéinurie [116].

Chez les patients en insuffisance rénale, il est recommandé de contrôler la glycémie pour baisser l'HbA1c quand celle-ci est supérieure à 8,5 %. La metformine est l'antidiabétique oral recommandé en 1re intention dans les stades peu avancés de l'insuffisance rénale (DFG > 45 mL/min/1,73 m^2). Elle sera interrompue quand le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2. Il est déconseillé de mettre les patients sous antidiabétiques hypoglycémiants.

Un traitement par inhibiteurs du système rénine – angiotensine est prescrit en 1re intention en cas de mise en évidence d'une micro-albuminurie en raison de l'effet protecteur rénal et cardiovasculaire [117]. Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou ARA2 doit être interrompu temporairement en cas d'injection de produit de contraste iodé ou d'intervention chirurgicale. Le traitement doit être

introduit à faibles doses, puis augmenté progressivement, avec un contrôle de l'ionogramme 15 jours après l'introduction et après chaque changement de dose.

Au stade de claudication intermittente, une rééducation à la marche doit être proposée à tous les patients. Des études effectuées à ce stade ont montré une efficacité identique, voire supérieure à celle de la revascularisation [118].

Revascularisation

Elle est proposée systématiquement au stade d'ischémie critique (pression transcutanée en oxygène < 30 mmHg ou pression à l'orteil < 30 mmHg, pression à la cheville < 50 mmHg). Chez les patients en insuffisance rénale terminale et dialysés, la morbimortalité après revascularisation est plus importante que chez les patients non dialysés. Comme chez les sujets diabétiques, la localisation des lésions est plus distale qu'en l'absence d'insuffisance rénale et engendre des difficultés techniques de revascularisation. Il y a tout de même un bénéfice à revasculariser ce type de lésion, avec toutefois une controverse pour les lésions de type TASC C et D (*Trans Atlantic inter-Society Consensus* – type C : sténose multiple ou occlusion, s'étendant pour l'ensemble à plus de 15 cm, sans calcifications extensives – type D : occlusion chronique de la fémorale commune ou superficielle étendue sur plus de 20 cm, ou occlusion de la poplitée et de ses branches de trifurcation) [119].

Conclusion

L'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs chez le patient diabétique ou avec une insuffisance rénale sévère est liée à un pronostic local et général très défavorable. En dehors du traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et des techniques de revascularisation, invasives, coûteuses, d'efficacité parfois limitée ou temporaire, et potentiellement iatrogènes, l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs manque donc cruellement d'un traitement médical efficace.

La place de la thérapie génique (stimulation de la néoangiogenèse par des facteurs de croissance comme le VEGF ou le TGF-1) et de la thérapie cellulaire (formation d'une néoangiogenèse à partir de progéniteurs de cellules endothéliales) pourra être précisée dans les années à venir.

Ischémie

Ischémie critique (chronique)

Joseph Emmerich

L'ischémie critique des membres inférieurs ou ischémie critique chronique est le stade le plus évolué de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [120, 121]. L'ischémie critique des membres inférieurs se caractérise par sa sévérité liée au fait que le membre concerné est menacé en raison d'un risque d'amputation élevé. Cela est dû, outre la diffusion des occlusions et sténoses artérielles, au fait qu'elle est liée au diabète dans 50 à 70 % des cas et que les troubles trophiques peuvent s'associer à une infection grave [120]. Les sujets atteints sont, de plus, souvent âgés et fragiles, avec des comorbidités importantes.

Définition

L'ischémie critique des membres inférieurs est définie par la survenue :

- de douleurs ischémiques répétées de repos, persistantes, nécessitant un traitement antalgique adapté, depuis plus de 2 semaines, avec une pression artérielle systolique à la cheville < 50 mmHg et/ou < 30 mmHg au gros orteil ;
- d'ulcération ou de gangrène du pied ou des orteils avec une pression à la cheville < 50 mmHg et/ou < 30 mmHg au gros orteil.

Diagnostic

Compte tenu du fait que la médiacalcose fréquente chez les diabétiques peut rendre la mesure de l'index de pression systolique invalide, la mesure de la pression artérielle au gros orteil peut être utile.

L'ischémie critique des membres inférieurs correspond aux classes IV, V ou VI de la classification de Rutherford de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et aux phases III et IV de la classification de Fontaine.

L'histoire naturelle de l'ischémie critique des membres inférieurs a été évaluée récemment à partir d'une revue de 13 études [122]. Environ 1 à 3 % des patients avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs évoluent vers l'ischémie critique des membres inférieurs et on estime son incidence annuelle, en Europe ou aux États-Unis, entre 500 et 1 000 nouveaux cas par million d'habitants. La prévalence est en hausse en raison du vieillissement de la population mais aussi de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'obésité. Chez ces patients, la mortalité à 1 an est de 22 %, le pourcentage d'amputation majeure est identique (22 %) et l'aggravation du trouble trophique est observée dans 35 % des cas. Ces données sont principalement observées chez les patients recevant un traitement médical seul, dont l'efficacité reste discutée. La sévérité du pronostic chez ces patients justifie dans tous les cas une prise en charge interventionnelle de revascularisation afin d'obtenir une disparition des douleurs de décubitus et une cicatrisation des troubles trophiques.

Classification

De nombreuses tentatives de stratification de l'ischémie critique des membres inférieurs ont été proposées, mais c'est maintenant la classification WIfI qui prévaut [123]. Elle repose sur une gradation des trois paramètres suivants :

- trouble trophique (***W****ound*) ;
- ischémie (***I****schemia*) ;
- infection du pied (***f****oot* ***I****nfection*).

Cette classification aide à quantifier le risque d'amputation du patient, chez toute personne ayant des douleurs de repos ou une plaie, tout particulièrement en cas de plaie chez le diabétique. Pour chacun des trois items qui composent ce score, quatre catégories sont appliquées (tableau 14.4).

Tableau 14.4

Classification WIfI sur l'évaluation du risque d'amputation en cas de plaie ou d'ischémie du membre inférieur.

WIfI	Score	Description		
W (*Wound*) Plaie	0	Pas d'ulcère		
	1	Petite ulcération distale de la jambe ou du pied sans gangrène		
	2	Ulcère profond, exposant l'articulation ou l'os, avec une		
	3	Ulcère extensif et creusant, en dehors des orteils ± intéressant le calcanéus ± gangrène extensive		
I Ischémie		IPS	Pression à la cheville (mmHg)	Pression au gros orteil ou $TcPO_2$ (mmHg)
	0	> 0,80	> 100	> 60
	1	0,60-0,79	70-100	40-59
	2	0,40-0,59	50-70	30-39
	3	< 0,40	< 50	< 30
fI (*foot Infection*) Infection du pied	0	Absence de symptômes ou de signes d'infection		
	1	Infection locale intéressant la peau et le tissu sous-cutané		
	2	Infection locale plus profonde que la seule peau et le tissu sous-cutané		
	3	Infection systémique		

Pour plus de détails, *cf.* référence princeps de Mills et al. [123].

Examen clinique

L'examen clinique de l'ischémie critique des membres inférieurs permet de faire facilement le diagnostic. La douleur intéresse principalement la distalité du membre atteint, les orteils ou le pied, pouvant inciter le patient à obtenir un soulagement en mettant la jambe pendante, ce qui contribue à augmenter l'œdème et, par voie de conséquence, l'ischémie. Pour soulager le patient, on peut mettre les pieds en légère déclivité, tout en laissant le patient allongé. Les troubles trophiques, d'origine artérielle, sont douloureux, creusant, pouvant exposer les articulations, les tendons, voire les os. Il existe souvent une nécrose périlésionnelle. Une gangrène d'orteil, voire plus étendue, peut également exister. Chez le diabétique, il est de la plus grande importance de faire le diagnostic de gangrène humide car, qu'elle soit ou non associée à une ischémie chronique, il s'agit d'une grande urgence médico-chirurgicale. En effet, l'infection, voire un phlegmon des gaines tendineuses, peut s'étendre extrêmement vite et entraîner des troubles trophiques et une gangrène proximale, quand une prise en charge immédiate (antibiothérapie, mise à plat et/ou amputation limitée d'un orteil) aurait dû circonscrire les dégâts initiaux.

Il faut également bien comprendre qu'il n'y a pas forcément une évolution linéaire de la progression de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs qui passerait de la claudication, puis à la claudication sévère avant d'entraîner une ischémie critique des membres inférieurs. Un patient, asymptomatique ou paucisymptomatique, peut démarrer son histoire artérielle par la survenue d'une ischémie critique des membres inférieurs [121]. Il existe en effet souvent un facteur déclenchant à la survenue d'un trouble trophique ou d'une ischémie critique des membres inférieurs chez un patient ayant jusqu'ici une atteinte artérielle des membres inférieurs bien compensée. C'est notamment le cas de toute blessure entraînant une brèche cutanée, comme une escarre talonnière, une plaie occasionnée par une chaussure ou des soins de pédicure, etc. En effet, le maintien d'une couverture cutanée normale requiert beaucoup moins de perfusion cutanée que la cicatrisation d'une plaie, même minime [124, 125]. L'ischémie et l'inadéquation d'apports sanguins entraînent une dysfonction endothéliale, une inflammation et une infection fréquente par l'incapacité d'entraîner une réaction immunitaire adéquate, cercle vicieux qui aggrave la nécrose et

donc le trouble trophique. On comprend donc bien qu'outre le traitement de l'infection par antibiothérapie adaptée, la revascularisation est le seul moyen de traiter l'ischémie critique des membres inférieurs.

Le diagnostic de l'ischémie critique des membres inférieurs est confirmé par la mesure systématique des pressions distales qui fait partie de la définition clinique. L'index de pression systolique est le rapport entre la plus haute pression mesurée à la cheville, entre l'artère pédieuse et l'artère tibiale postérieure, et la pression humérale du côté le plus élevé [126]. En raison de la médiacalcose, environ 30 % des patients avec ischémie critique des membres inférieurs ont un index de pression systolique normal (> 0,90) ou subnormal. La mesure de pression distale au gros orteil, moins facilement effectuée, permet alors un meilleur reflet de la perfusion distale. La mesure de la pression transcutanée d'oxygène évalue la microcirculation et peut être utile pour évaluer les chances de cicatrisation et l'efficacité de la revascularisation. En revanche, sa fiabilité est mise en défaut en cas d'œdème et d'inflammation importante où elle peut alors apparaître comme faussement normale [121].

Imagerie

La cartographie des lésions artérielles des membres inférieures doit systématiquement et rapidement être effectuée quand le diagnostic d'ischémie critique des membres inférieurs est posé.

- L'échodoppler des membres inférieurs est l'examen à réaliser en 1re intention, compte tenu de sa disponibilité, de son caractère non invasif et non irradiant. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 88 et 96 % par rapport à l'artériographie [127, 128]. L'exploration ultrasonique, outre la cartographie des sténoses ou occlusions artérielles, s'attache à éliminer un anévrisme de l'aorte abdominale et surtout un anévrisme poplité qui peut, par embolies réitérées, entraîner une ischémie critique des membres inférieurs.
- L'angioscanner ou l'angio-IRM ont une sensibilité un peu supérieure à l'échodoppler mais comme elle, peut trouver ses limites en cas de calcifications importantes des axes de jambe. La sensibilité de l'angio-IRM, comme celle de l'angioscanner, est estimée à 91 %, alors que leur sensibilité respective est de 97 et 91 % [127]. L'avantage de l'angioscanner, par rapport à l'IRM, est la bonne visualisation des calcifications artérielles, des clips et des stents, ce qui est bien sûr important notamment pour discuter des sites anastomotiques en cas de chirurgie. L'IRM tend à surestimer les degrés de sténose et la visualisation des stents est mauvaise. Malgré ces limites, l'angio-IRM, dans des centres spécialisés, paraît être l'examen le plus performant par rapport à l'échographie et l'angioscanner [120].
- L'artériographie conventionnelle numérisée reste souvent nécessaire afin d'évaluer au mieux le lit distal avant d'envisager une revascularisation distale. Afin de limiter la néphrotoxicité du produit de contraste, elle peut être effectuée de façon unilatérale, par une simple ponction uni-fémorale, si nécessaire.

L'évaluation de l'extension des lésions athéroscléreuses associées à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est discutée dans le texte précédent. Il reste qu'en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la sévérité de l'atteinte clinique, comme c'est le cas de l'ischémie critique des membres inférieurs, est associée à des atteintes coronaires ou cérébro-vasculaires et à une comorbidité plus importante (insuffisance rénale, diabète, neuropathie, âge élevé) qu'en l'absence d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs asymptomatique. Ainsi, les sujets avec ischémie critique des membres inférieurs sont souvent des sujets fragiles avec des comorbidités plus fréquentes que celles observées chez le sujet claudicant.

La notion d'angiosome, décrite en 1987 par Taylor et Palmer, décrit les territoires cutanés dépendant des trois axes artériels de jambe [121]. On décrit ainsi le territoire antérieur de la jambe et du pied, entre les deux malléoles, qui dépend de l'artère tibiale antérieure, la face externe de la jambe et du pied, qui dépendent de l'artère fibulaire et enfin le talon et la face postérieure du pied, qui dépendent de l'artère tibiale postérieure. Une méta-analyse semble montrer qu'une revascularisation directe de l'angiosome intéressé par un trouble trophique permettrait une meilleure cicatrisation et un meilleur sauvetage de jambe qu'une revascularisation indirecte, c'est-à-dire une artère distale revascularisant un angiosome non intéressé par la lésion cutanée [129].

Prise en charge thérapeutique

Elle a récemment été revue par les recommandations de la Société européenne de cardiologie [120]. Elle est schématisée dans la figure 14.8. Tous les patients avec ischémie critique des membres inférieurs doivent

bénéficier d'un traitement médical optimal en ce qui concerne le contrôle des facteurs de risque, la prescription d'un traitement antithrombotique, hypolipidémiant (statines) et par inhibiteur du système rénine – angiotensine. Cette thérapeutique est celle de toute prévention secondaire de la maladie athéroscléreuse, afin de diminuer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, particulièrement élevée chez les patients avec ischémie critique des membres inférieurs. Si les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués chez l'artéritique stable, il n'est pas recommandé de les introduire chez les patients avec ischémie critique des membres inférieurs avant revascularisation, sauf indication cardiaque impérative. La prise en charge thérapeutique de l'ischémie critique des membres inférieurs est complexe, notamment dans les indications de revascularisation, et nécessite idéalement d'être effectuée par une équipe multidisciplinaire comprenant des médecins et chirurgiens rompus aux techniques de chirurgie vasculaire et de radiologie interventionnelle ainsi qu'aux soins de plaie [121].

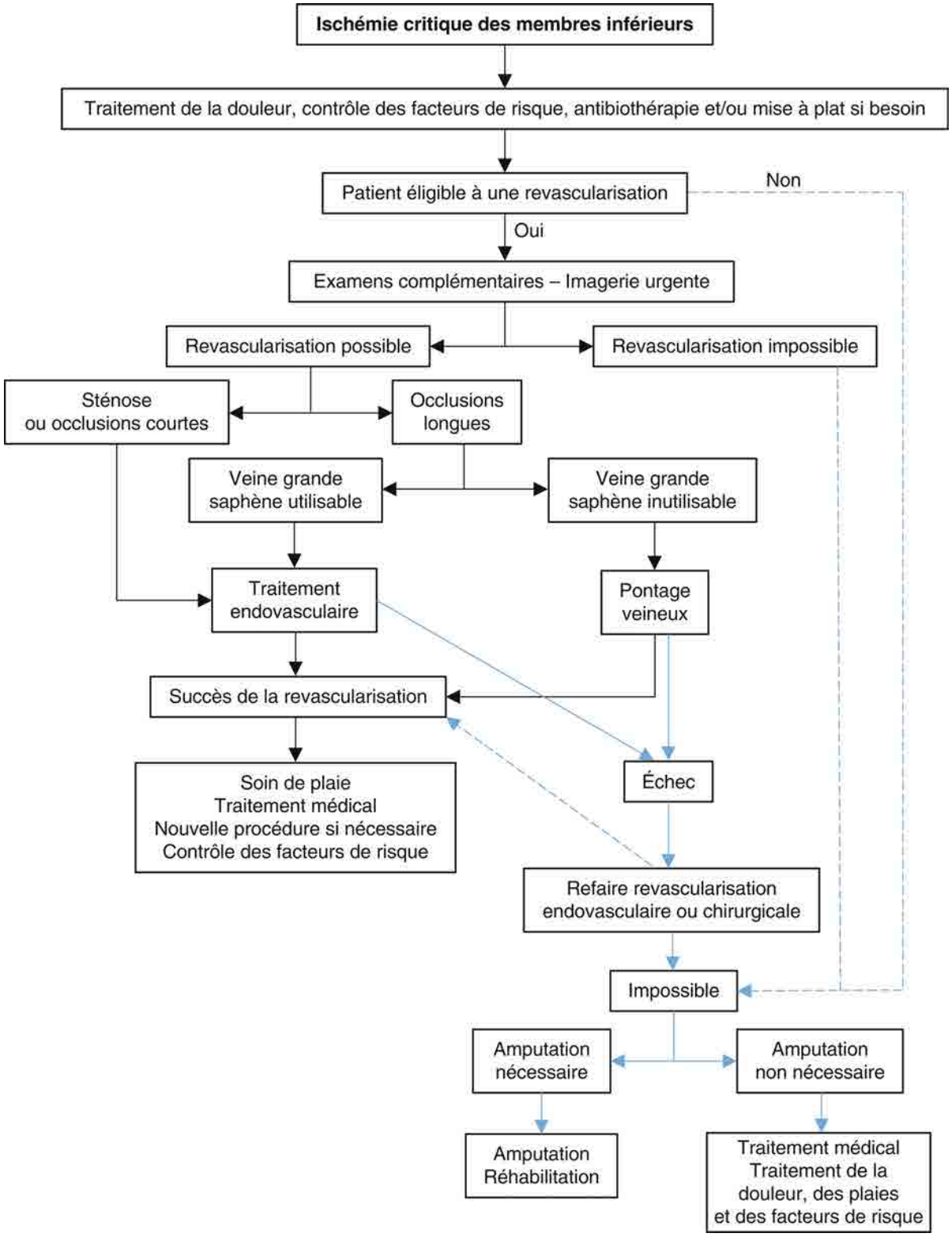


FIG. 14.8 **Prise en charge de l'ischémie critique des membres inférieurs.** D'après les recommandations 2017 de l'ESC sur le traitement des maladies artérielles périphériques [120[1]].

Dans tous les cas, la revascularisation doit être effectuée dès que possible et parfois, une chirurgie doit être effectuée en urgence en cas de gangrène humide chez un diabétique. Il est difficile de résumer la stratégie de revascularisation compte tenu de la variété des tableaux cliniques et des possibilités de revascularisation selon l'anatomie des atteintes. L'étude BASIL (*Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg*) a

comparé la chirurgie à ciel ouvert aux techniques endovasculaires chez des patients avec ischémie critique des membres inférieurs [130]. Après 6 mois de suivi, 55 % des patients étaient en vie sans amputation, 8 % en vie avec amputation, 8 % décédés après amputation et 29 % décédés sans amputation. Cela souligne la gravité du pronostic de cette pathologie. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les taux d'amputation. Après 2 ans de suivi, pour les survivants, il y avait un petit bénéfice en faveur de la chirurgie. Ces données, déjà anciennes, doivent être relativisées par les progrès importants réalisés par les techniques d'angioplastie et de revascularisation du lit distal, avec notamment le développement des stents actifs, des ballons actifs et des doubles abords vasculaires, et en particulier la possibilité de ponction rétrograde sous échographie des artères pédieuses ou tibiales postérieures [120, 131, 132]. À cet égard, les résultats des essais BASIL 2 ainsi que BEST-CLI sont attendus [120].

La stratégie de revascularisation doit prendre en compte le fait que la survenue d'une ischémie critique des membres inférieurs est toujours associée à des sténoses ou occlusions survenant à plusieurs étages, c'est-à-dire iliaque, fémoral et/ou sous-poplité. Pour ces raisons, des stratégies combinées peuvent s'appliquer avec, par exemple, une angioplastie d'une sténose serrée iliaque associée à un pontage fémoropoplité veineux en cas d'occlusion longue de la veine fémorale superficielle. Le risque des revascularisations endovasculaires est l'occlusion secondaire avec la possibilité en revascularisation secondaire de proposer un pontage veineux. Dans ce cas, il est important de préserver les sites d'implantation potentielle de pontage de la mise en place de stents. Chez les patients avec des atteintes diffuses des axes de jambes et/ou d'occlusions de l'artère fémorale superficielle, sans matériel veineux disponible, des revascularisations endovasculaires complexes peuvent être tentées, par ponction antérograde et rétrograde, voire par des revascularisations sous-intimales [132]. La décision de revasculariser peut également prendre en compte la notion d'angiosome, comme discuté auparavant.

Quand la revascularisation est impossible, soit anatomiquement, soit le plus souvent car les tentatives précédentes ont échoué, le traitement médical et l'amputation sont les ultimes recours. Il n'existe pas de traitement ayant réellement démontré son efficacité. La stimulation cordonale postérieure est rarement utilisée mais pourrait être utile dans certains cas, notamment pour le contrôle de la douleur [133, 134].

Les données concernant la thérapie génique ou cellulaire sont en cours d'évaluation et il est encore difficile d'affirmer que ces traitements peuvent diminuer le risque d'amputation [135-137]. La sympathectomie lombaire n'a pas sa place dans le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs [138]. Il en est sans doute de même pour la prostacycline et ses dérivés par voie intraveineuse dont l'efficacité sur les amputations par rapport à un placebo n'est pas démontrée [139]. Notons que l'utilisation des dérivés de la prostacycline n'est pas citée dans les recommandations récentes [120].

Ischémie aiguë

Philippe Lacroix, Francis Pesteil, Gaetano Vitale, Sabrina Ben Ahmed

La situation clinique d'ischémie aiguë représente une urgence dont la prise en charge retardée ou inadaptée est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Les conséquences de cette situation clinique sont non seulement locales mais aussi générales, pouvant conduire au décès du sujet ou à d'importantes séquelles. Si globalement, dans une étude nord-américaine (âge > 65 ans) [140], l'incidence annuelle des ischémies aiguës décroît, passant de 45,7 à 26/100 000 entre 1998 et 2009, la mortalité hospitalière reste à 9 % et celle à 1 an est inchangée à 42,5 %. La localisation aux membres inférieurs est nettement prédominante ; les atteintes des membres supérieurs représenteraient environ 17 % (7-31 %) des cas [141]. Le tableau clinique peut être fonction de l'étiologie sous jacente, rapidement caractéristique dans les formes emboliques, plus progressif dans les formes thrombotiques ou parfois méconnu chez les sujets âgés. Un diagnostic et une prise en charge précoce ont une influence pronostique majeure. En cas d'occlusion complète du réseau artériel, des lésions locales irréversibles apparaissent au terme de 4 à 6 heures. L'évaluation de la situation clinique guide la stratégie thérapeutique qui repose sur une anticoagulation et une revascularisation rapide. Les situations dépassées relèvent d'une chirurgie d'amputation, voire de procédures de soins palliatifs. Au regard de la fréquence des étiologies emboliques, en particulier de la fibrillation atriale, l'identification des sujets à risque et le développement de mesures préventives adaptées sont des objectifs majeurs. Ces différents points sont abordés dans les paragraphes suivants.

Physiopathologie

Les conséquences de l'ischémie aiguë sont tant locales que générales [142]. Sur le plan local, l'hypoxie induit une déplétion de l'ATP et un relargage du calcium dans la cellule musculaire. Ces troubles sont secondaires à une dysfonction des pompes sodium-potassium-ATPase-dépendantes et calcium-sodium. Il en résulte

une augmentation du calcium libre intracytoplasmique qui interagit tant avec les protéases qu'avec les fibres d'actine et myosine, conduisant à une nécrose des fibres musculaires. Durant cette phase anaérobie, les taux de lactates sont augmentés. La reperfusion du territoire majore la diffusion dans la circulation systémique du potassium, du phosphate, de la créatinine-kinase et de la myoglobine. L'apport de sang oxygéné lors de la reperfusion amplifie les désordres au niveau des territoires ischémiques. Il entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires, une activation leucocytaire et du complément, l'expression de facteurs d'adhésion et prothrombotiques, ainsi que la production des espèces réactives de l'oxygène. Tous ces éléments participent à la nécrose des cellules musculaires et à la dysfonction, voire à l'apoptose des cellules endothéliales. Un œdème se constitue au niveau des loges musculaires. L'augmentation de volume secondaire est limitée par les fascias, d'où une majoration des pressions qui altère la perfusion capillaire et majore la souffrance ischémique. Du fait des caractéristiques anatomiques, le syndrome compartimental est plus fréquent au niveau de la jambe ou de l'avant-bras.

Les effets généraux de l'ischémie aiguë sont imputables tant au relargage des constituants des cellules musculaires qu'à la réaction inflammatoire qui, de locale, devient systémique. Sur le plan pulmonaire, l'augmentation de la perméabilité membranaire entraîne le tableau clinique d'œdème. L'élévation du TNF-α ainsi que des lactates participe à la dysfonction cardiaque. L'acidose diminue les réponses aux catécholamines. En dernier lieu, l'hyperkaliémie peut entraîner une arythmie fatale. La rhabdomyolyse est responsable du relargage de myoglobine dont l'effet néphrotoxique direct est à l'origine d'une tubulopathie. Le sujet présente une myoglobinurie. La toxicité rénale de la myoglobine est majorée par l'acidurie et l'hypovolémie.

Les effets locaux de l'œdème, lié aux phénomènes ischémiques, peuvent être limités par la réalisation de fasciotomies. Cependant, ces dernières sont sans grande influence sur les effets généraux.

Diagnostic et évaluation clinique

Le diagnostic de l'ischémie aiguë est clinique. Les signes majeurs sont regroupés en langue anglaise sous l'intitulé des « 6P » : *pain, pallor, pulseless, paralysis, paresthesia, poikilothermia*. La douleur est très intense. Elle est de constitution brutale en cas d'ischémie en rapport avec une embolie, si bien que le sujet se souvient de l'instant exact de l'apparition des troubles. En cas de thrombose, la constitution des symptômes peut être plus progressive. Chez les sujets âgés ou en cas de neuropathie associée, les manifestations sont plus frustes ou parfois méconnues. Les antécédents du patient, en particulier cardiaques et de revascularisation périphérique, les facteurs de risque et les traitements sont pris en compte. Le membre symptomatique est comparé au membre sain. L'aspect cutané est précisé. Les pouls sont palpés à la recherche d'une abolition du côté pathologique ou d'une masse poplitée évocatrice d'anévrisme. Le retentissement neurologique sensitif et moteur est analysé. L'examen est complété par l'utilisation d'un doppler pour préciser la présence d'un signal artériel et d'un signal veineux. Rutherford a proposé une classification qui permet tant d'évaluer le retentissement de l'ischémie que de guider la stratégie thérapeutique [143]. Cette classification comporte quatre catégories de gravité croissante :

- niveau I : le membre est viable, son pronostic n'est pas immédiatement compromis. L'examen neurologique est normal. Des signaux artériels et veineux sont perçus au doppler à la cheville ;
- niveau IIa : le membre est menacé, son pronostic est engagé en l'absence de revascularisation rapide. Le sujet peut présenter des troubles sensitifs mineurs (orteils) sans atteinte motrice. Les signaux distaux au doppler sont abolis pour les artères alors qu'il persiste un flux veineux ;
- niveau IIb : le membre est très menacé. Il peut être sauvé par une revascularisation immédiate. Le déficit sensitif est étendu ; les troubles moteurs apparaissent. L'analyse doppler est superposable à celle du stade précédent ;
- niveau III : les troubles sont irréversibles. Les dégâts tissulaires, l'anesthésie et le déficit moteur sont majeurs, les lésions nerveuses neurologiques irréversibles. Aucun signal doppler n'est perçu.

En cas d'ischémie aiguë aux membres supérieurs, le tableau est souvent moins péjoratif qu'aux membres inférieurs du fait de la richesse de la circulation collatérale et d'un volume musculaire plus faible [144].

Étiologies

Les étiologies des ischémies aiguës sont dominées par les embolies et les thromboses (tableau 14.5). Dans une étude monocentrique incluant 411 sujets, l'étiologie était embolique dans 27 % des cas, en rapport avec une thrombose *in situ* dans 28 %, une thrombose de pontage dans 32 % et une thrombose de stent dans 13 %

[145]. Les embolies sont principalement d'origine cardiaque (80-90 %), dominées par la fibrillation atriale. Les thromboses sont surtout retrouvées chez des sujets avec des antécédents d'artériopathie des membres inférieurs et de revascularisation.

Tableau 14.5

Principales étiologies des ischémies aiguës de membre.

Embolie	Thrombose	Autres
– Cardiopathie : • Troubles du rythme : fibrillation atriale, flutter atrial • Valvulopathie • Infarctus – Athérosclérose – Anévrisme – Iatrogène (coils, cathéters, stents, etc.) – Tumorale (myxome, fibroélastome, tumeur intracardiaque maligne) – Septique	– Athérosclérose – Pontage – Anévrisme poplité – Médicamenteuse (TIH) – Traumatique – Iatrogène (cathétérisme, postopératoire : lésion de clampage, dissection, dispositif d'occlusion percutanée, migration de matériel : coils, stents, cathéters, etc.) – SAPL – Piège poplité	– Dissection artérielle – Traumatique (compression, spasme, rupture artérielle, dissection, corps étranger, etc.)

SAPL : syndrome des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine.

Quelques étiologies présentent des particularités cliniques :

- les ischémies aiguës dans des contextes de traumatisme orthopédique ou lors de dissection aortique sont parfois méconnues lors de la prise en charge initiale, et découvertes à un stade de lésion irréversible après la correction chirurgicale de la pathologie dominante. La palpation systématique de tous les pouls lors de la première évaluation clinique et leur surveillance post-procédure permettent de prévenir cette situation ;
- tout tableau d'ischémie aiguë chez un sujet sous héparine doit faire évoquer une thrombopénie induite par l'héparine de type II et réaliser un comptage plaquettaire ;
- une thrombose aortique aiguë peut entraîner un tableau neurologique à type de paraparésie ou de paraplégie, les signes cliniques d'ischémie passant au second plan. Là encore, l'examen des téguments et la palpation des pouls doivent être systématiques ;
- la *phlegmatia coerulea*, ou phlébite bleue, associe aux signes ischémiques un œdème majeur du membre qui permet d'évoquer le diagnostic.

Prise en charge thérapeutique

Quel que soit le degré d'ischémie, le sujet doit recevoir une anticoagulation par héparine non fractionnée (sauf contre-indication) pour prévenir l'extension du thrombus. Les revascularisations sont réalisées soit par chirurgie ouverte, comme la thromboembolectomie décrite par Fogarty [146], soit par technique endovasculaire avec notamment la thrombolyse *in situ*. D'autres systèmes de revascularisation percutanée ont été développés, pour assurer une thromboaspiration, une rhéolyse ou une fragmentation du caillot. Les performances de ces outils ont rarement été confrontées à celles de la thrombolyse isolée.

La prise en charge locale tient compte de l'étiologie et de l'évaluation du degré d'ischémie [147] :

- niveau I : si une intervention est envisagée, une imagerie complémentaire est réalisée. Dans le deuxième cas de figure, la prise en charge est celle d'une ischémie chronique ;
- niveau IIa : une imagerie complémentaire est réalisée avant le choix de la méthode de revascularisation la plus appropriée (thromboembolectomie ou thrombolyse *in situ*) ;
- niveau IIb : le traitement chirurgical est réalisé d'emblée ;
- niveau III :
  - soit la prise en charge est très précoce et une chirurgie est envisagée,
  - soit elle est tardive et une amputation est réalisée, généralement en semi-urgence après information et accord du patient.

Cette stratégie a évolué avec le développement des techniques d'imagerie au bloc opératoire et l'amélioration des techniques endovasculaires qui permettent de réaliser dans le même temps une imagerie et une revascularisation. Si des lésions résiduelles sont mises en évidence après la désobstruction, une chirurgie complémentaire est effectuée. En cas de lésion courte, les techniques endovasculaires sont privilégiées, contrairement aux lésions longues qui relèvent le plus souvent d'un pontage.

Les thromboses d'anévrisme poplité en situation d'ischémie aiguë de niveau I ou IIa sans lit d'aval identifiable sont prises en charge par thrombolyse *in situ* [148], puis bénéficient secondairement d'un traitement secondaire soit chirurgical avec exclusion-pontage, soit endovasculaire avec mise en place d'une endoprothèse.

Les fasciotomies sont réalisées devant un syndrome compartimental clinique ou lorsque les pressions au niveau des loges musculaires sont supérieures à 30 mmHg. Les amputations sont indiquées en cas d'ischémie très évoluée et étendue, ou lorsque l'ischémie met en jeu le pronostic vital. Les ischémies de niveau III chez des sujets dont l'état général est très altéré relèvent des soins palliatifs.

Complications systémiques

En postopératoire, une surveillance électrocardiographique ainsi que des contrôles de kaliémie sont effectués en prévention des troubles du rythme cardiaque. L'acidose et les désordres électrolytiques sont corrigés. Le retentissement rénal de la rhabdomyolyse et de la myoglobinurie relève d'un maintien de la volémie, de la diurèse et d'une alcalinisation des urines. Le recours aux méthodes d'épuration extrarénale est discuté en fonction du degré d'insuffisance rénale et des complications engageant le pronostic vital à type d'hyperkaliémie, hypercalcémie, hyperazotémie, anurie ou inflation hydrosodée sans réponse aux diurétiques [149].

Prévention

Suivant les études, les cardiopathies emboligènes représentent jusqu'à 40 % des étiologies. L'identification de ces dernières, en particulier de la fibrillation atriale, est un enjeu de prévention majeure. L'utilisation de scores comme le CHA_2DS_2-Vasc et le HAS-BLED permet de préciser les risques emboliques et hémorragiques pour guider la prescription des antithrombotiques.

Résultats et commentaires

Malgré les revascularisations, le taux d'amputation lors de l'hospitalisation est de 10 à 15 % [140, 150, 151]. Entre 1998 et 2009, ce taux est resté stable [140]. Le risque d'amputation précoce est augmenté chez l'homme, ainsi que par l'âge, la présence d'un diabète, d'antécédent d'artériopathie et chez les sujets de phénotype noir [140]. Parmi les autres éléments pronostiques, il faut citer les délais de prise en charge, le succès des procédures de revascularisation [145, 150] et l'héparinothérapie [152]. Dans une méta-analyse de 2017, les résultats des revascularisations en chirurgie ouverte étaient équivalents à ceux des techniques endovasculaires [153] mais ce type de prise en charge pour la thrombolyse s'adresse aux sujets des catégories I et IIa [154]. Les éléments prédictifs d'amputation sur le long terme sont les situations d'ischémie avancée, les thromboses de pontage et les échecs de revascularisation [145].

Les taux de décès per-hospitalisation sont de 9 à 26 % [140, 145, 151, 153] pour s'élever à 26 % à 1 an dans l'étude de Genovese [145] et 42 % dans le registre nord-américain [140]. Les facteurs associés à la mortalité précoce sont l'âge, la présence d'une insuffisance rénale, d'une démence, d'un cancer et d'une fibrillation atriale [140]. En cas d'ischémie des membres supérieurs, le risque d'amputation est faible (1,5 %) mais la mortalité hospitalière reste élevée (9 %) [144].

Dans une étude suédoise incluant 195 sujets hospitalisés pour une ischémie aiguë, le délai médian entre le début des symptômes et la réalisation de la revascularisation était de 23 heures (extrêmes : 10-55 heures)

pour le groupe des 117 sujets transportés en ambulance et s'élevait à plus de 3 jours pour les sujets non transportés en ambulance [155]. Dans une autre étude conduite en Grande-Bretagne [156], le délai médian entre les symptômes et l'hospitalisation était de 11 h 35 (extrêmes : 6,27-72 heures). Les délais étaient paradoxalement plus longs pour les sujets déjà hospitalisés dans d'autres services du même établissement que pour ceux transférés d'autres structures. Ces données suggèrent des pistes d'optimisation de la prise en charge tant à travers l'identification des symptômes que pour la réduction des délais de prise en charge avant la revascularisation.

Conclusion

L'ischémie aiguë de membre reste une situation clinique à haut risque de décès ou de handicap fonctionnel. Une meilleure identification des troubles, le recours précoce à l'héparinothérapie, des délais de revascularisation plus brefs pourraient améliorer son pronostic. En amont de la prise en charge hospitalière, l'éducation des patients, la formation des acteurs médicaux et l'optimisation des transferts représentent des pistes d'amélioration.

Pathologie des troncs supra-aortiques

Dissection des artères cervicoencéphaliques intra et extracrâniennes

Valérie Domigo

Les dissections artérielles sont une des causes les plus fréquentes des infarctus cérébraux chez les patients jeunes. On les distingue en fonction du site atteint, extra ou intracrânien, et de l'axe artériel touché, carotidien ou vertébrobasilaire.

Épidémiologie

Dissections des artères cervicales

Elles sont rares (incidence : 2,3-3/100 000/an) [157]. Elles ne sont responsables que de 2 % de l'ensemble des infarctus cérébraux mais représentent l'une des causes majeures, environ 20 %, des infarctus cérébraux chez les sujets jeunes [158]. Elles touchent les deux sexes avec une prépondérance masculine de l'atteinte vertébrale [159]. L'âge moyen de survenue est autour de 45 ans pour l'atteinte carotidienne et 41 ans pour les dissections vertébrales [158, 159]. Toutefois, plusieurs cas ont été décrits chez des patients de plus de 60 ans, qu'il ne faut pas méconnaître si les signes cliniques initiaux sont évocateurs (cervicalgies, signes focaux) [157].

Les dissections carotidiennes sont plus fréquentes que celles des artères vertébrales (incidence : 1,7 *vs* 1,0/100 000/an) [159].

Le siège des lésions est différent de celui des sténoses athéromateuses. Les sites préférentiellement atteints sont la carotide sus-bulbaire jusqu'en sous-pétreux, le segment intertransversaire (V2) et atloïdoaxoïdien (V3) des artères vertébrales.

Dissections intracrâniennes

Elles semblent plus rares mais elles sont possiblement méconnues en raison de leur diagnostic difficile et de leur mode de présentation initiale sous la forme d'hémorragies méningées [160]. Le site le plus fréquemment touché est la portion terminale de l'artère vertébrale (V4).

Dissections multiples

Elles peuvent survenir dans 13 à 28 % des cas [161]. Il semble qu'elles soient plus fréquentes chez la femme et en cas d'artériopathie sous-jacente. Elles s'associent parfois à des dissections dans d'autres territoires artériels (tronc cœliaque, artère rénale). Elles peuvent être la complication, de façon rare, de dissection aortique spontanée ou per-procédure.

Physiopathologie

La dissection résulte du clivage de la paroi artérielle par un hématome dont l'extension est longitudinale et circonférentielle.

L'hématome de paroi peut être la conséquence d'une brèche intimale au niveau de la lumière du vaisseau ou être primitivement intrapariétale par rupture des vasavasorum. La cavité de la dissection peut communiquer avec la lumière artérielle, donnant un aspect de faux chenal [157].

On distingue deux types de dissection en fonction du siège de l'hématome :

- les **dissections sous-intimales** où l'hématome intrapariétal entraîne une diminution de calibre, voire une occlusion artérielle, qui peut se compliquer dans 70 % des cas d'une thrombose intraluminale, source d'embolies distales (rétiniennes ou cérébrales) ou, moins fréquemment, d'infarctus cérébraux hémodynamiques en aval de l'occlusion ;
- les **dissections sous-adventitielles** où l'hématome élargit le diamètre externe de l'artère (formes ectasiantes anévrismales) et peut entraîner des signes compressifs locaux (nerfs crâniens, sympathique cervical).

Dans les formes sténosantes, l'hématome se résorbe dans plus de 80 % des cas dans l'année qui suit la dissection. Une reperméabilisation apparaît dans deux tiers des formes occlusives [157].

Les dissections intracrâniennes se compliquent dans 60 % des cas d'hémorragies méningées en raison de la modification de la paroi vasculaire après pénétration de la dure-mère (absence de limitante élastique externe, amincissement de l'adventice, appauvrissement en fibres élastiques de la média) [160].

Facteurs associés ou prédisposants

Traumatismes

Des traumatismes directs violents (accident de la voie publique, strangulation), iatrogènes (intubation, chirurgie, fibroscopie) ou le plus souvent mineurs (dissections spontanées) peuvent être à l'origine d'une dissection, notamment lors de mouvements forcés de rotation et d'hyperextension ou de latéroversion cervicale. Ces traumatismes modérés sont à rechercher systématiquement à l'interrogatoire (activité sportive, vomissements itératifs, toux aiguë, etc.). Le rôle potentiellement favorisant ou aggravant des manipulations cervicales reste controversé [157, 162].

Anomalies de la paroi artérielle

- La dysplasie fibromusculaire est l'artériopathie la plus fréquemment associée aux dissections. Des dissections des troncs supra-aortiques surviendraient dans environ 20 % des cas [162] et une dysplasie fibromusculaire serait plus souvent retrouvée dans le cadre de dissections multiples [161].
- Les affections héréditaires du tissu conjonctif (syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, maladie de Marfan, pseudo-xanthome élastique, ostéogenèse imparfaite, polykystose rénale, syndrome de Loeys-Dietz) peuvent se compliquer de dissection [162]. Parmi elles, le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire est la pathologie la plus à risque de dissection. Toutefois, ces pathologies ne rendent compte que d'un nombre très faible des dissections artérielles spontanées (< 1 %) [163] et elles ne sont à rechercher qu'en cas d'anomalies cliniques évocatrices ou d'antécédents familiaux.

Susceptibilité génétique

Les causes de ces dissections sont encore inconnues. L'hypothèse qui prévaut aujourd'hui est celle d'une maladie multifactorielle, possiblement liée à une anomalie préexistante de l'élasticité de la paroi des vaisseaux. Ceci est suggéré par la fréquence d'anomalies artérielles sous-jacentes retrouvées et la présence chez 50 % des patients de l'association à des anomalies du collagène cutané [162].

Dans l'immense majorité des cas, les dissections des artères cervicales surviennent sans contexte familial et sans maladie héréditaire sous-jacente. Toutefois, plusieurs hypothèses sont en faveur d'une susceptibilité individuelle, portée par le génome qui favoriserait la survenue de dissections artérielles.

Une étude récente a montré que la présence de l'allèle rs9349379 [G] de *PHACRT1* était associée à une réduction significative de 25 % du risque de dissection chez les patients jeunes. Cette même forme du gène *PHACTR1* a été associée dans d'autres études à un risque diminué de migraines et à un risque augmenté d'infarctus du myocarde [157].

Autres facteurs

Diverses études cas-témoins ont mis en évidence une association statistique entre la survenue d'une infection récente ou un terrain migraineux mais aucune relation causale n'a été démontrée [157].

Clinique

Les signes cliniques dépendent de l'axe artériel atteint et associent le plus souvent des céphalées et/ou cervicalgies, des signes de compression locale et des signes d'ischémie cérébrale.

Les céphalées et/ou les cervicalgies sont présentes dans 60-90 % des cas. Elles sont typiquement inhabituelles, de survenue brutale mais le plus souvent progressives, résistantes aux antalgiques. Les cervicalgies sont homolatérales à la dissection lorsqu'elle est unique.

Les signes locaux sont liés à la compression des structures voisines par l'hématome.

Les complications ischémiques surviennent dans 70 % des cas [157]. Quatre-vingts pour cent des infarctus se produisent dans la semaine qui suit les signes locaux, les autres dans le 1er mois, les dissections étant exceptionnellement symptomatiques après [158].

Dissections carotidiennes

Dans les dissections carotidiennes [157, 160], les céphalées sont fréquentes, le plus souvent fronto-orbitaires, homolatérales à la dissection. Les cervicalgies, plus rares, peuvent irradier à la mâchoire et mimer une douleur angineuse.

Les signes locaux sont liés à la compression par l'hématome des structures voisines :

- le signe de Claude Bernard-Horner est le plus fréquent (38,5 % des cas) [157]. Il est lié à la compression des fibres sympathiques cervicales péricarotidiennes. Il doit évoquer une dissection carotidienne lorsqu'il est associé à une cervicalgie ou une céphalée inhabituelle homolatérale ;
- l'atteinte des paires crâniennes (5 % des cas) dans l'espace sous parotidien postérieur peut entraîner une paralysie du XII et parfois du X et du IX ;
- des acouphènes pulsatiles unilatéraux peuvent survenir par transmission par le rocher du flux sanguin accéléré dans la zone de sténose.

Des signes ischémiques transitoires ou constitués sont liés à une atteinte rétinienne ou du territoire carotidien.

Dissections vertébrales

Les céphalées sont plutôt postérieures. Les cervicalgies sont deux fois plus fréquentes que dans les atteintes carotidiennes [159]. La douleur peut parfois mimer un torticolis.

Les signes locaux sont rares. Des douleurs radiculaires C5-C6 peuvent survenir, liées à une compression locale ou à une ischémie dans les territoires des artères radiculaires.

Les signes ischémiques concernent le territoire vertébrobasilaire : le syndrome de Wallenberg par atteinte latérobulbaire est un mode de présentation fréquent. De rares atteintes médullaires sont également décrites [162].

Dissections intracrâniennes

Quatre-vingts pour cent des patients ont une céphalée inhabituelle, rarement brutale, dans les 3 jours précédant la survenue d'un infarctus cérébral (30-78 % des cas) ou une hémorragie méningée (60 % des cas) [160].

Imagerie (fig. 14.9 à 14.11) [164]

La recherche de la dissection doit être réalisée le plus tôt possible, dès la suspicion diagnostique, afin d'instaurer rapidement un traitement susceptible de prévenir la survenue d'un infarctus cérébral.



FIG. 14.9 **ARM des troncs supra-aortiques : dissection carotidienne, sténose sus-bulbaire.**

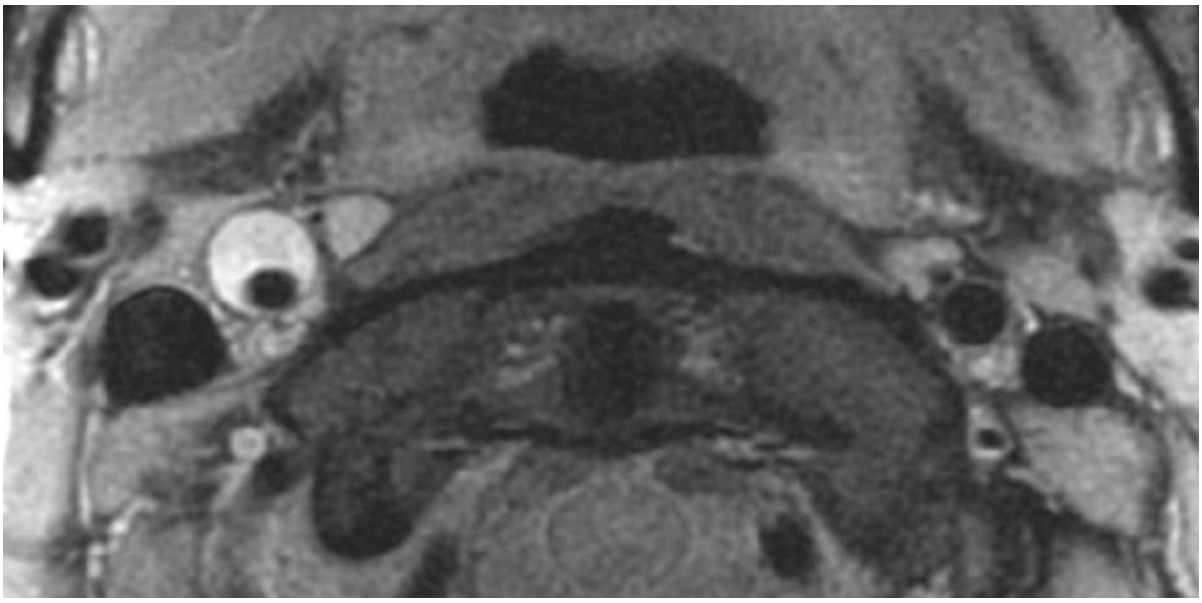


FIG. 14.10 **IRM cervicale, séquence T1 *fat-sat*, coupes axiales : dissection carotidienne droite.**

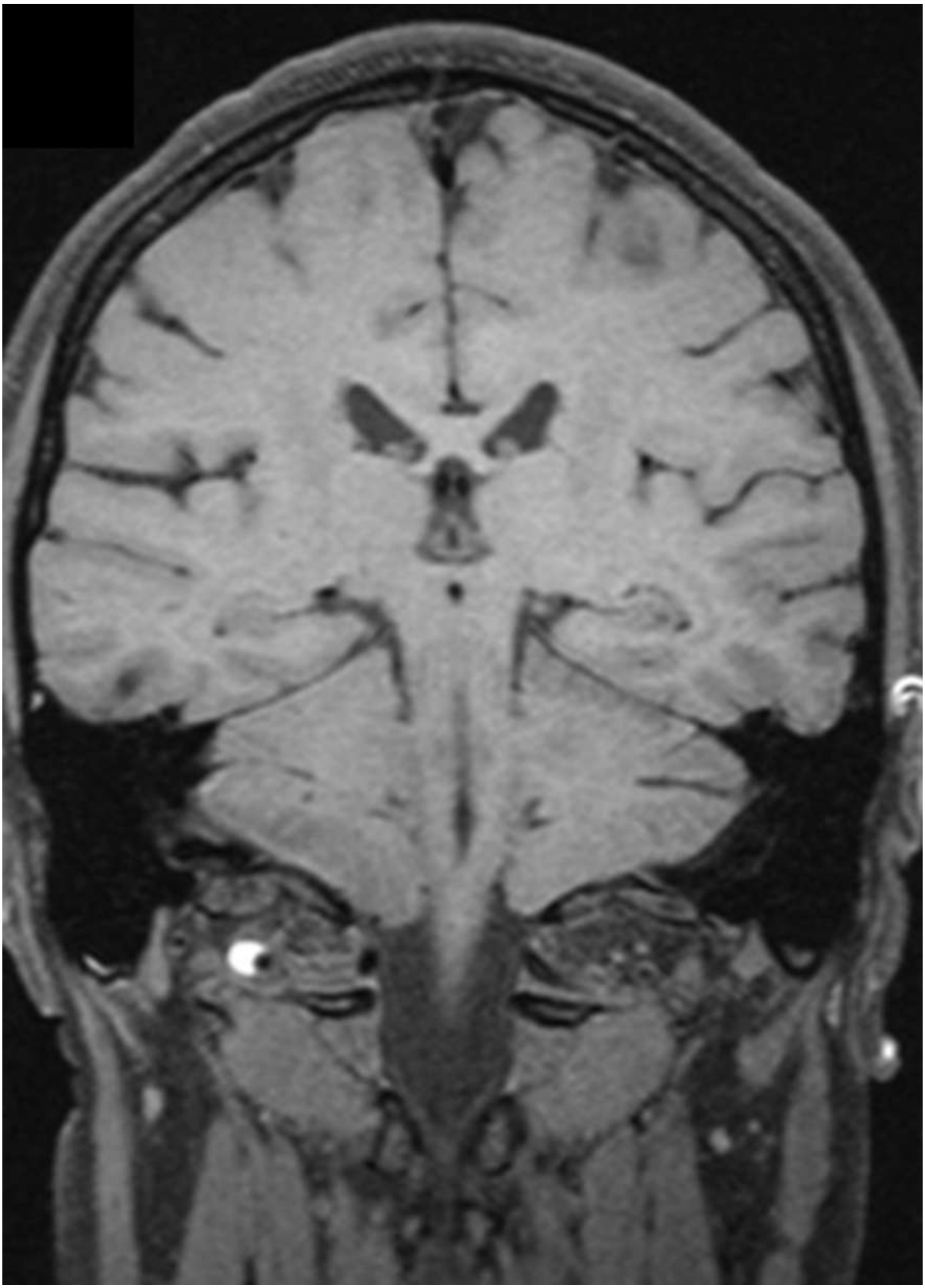


FIG. 14.11 **IRM cube T1 *fast-spin echo* : dissection carotidienne sous-pétreuse droite.**

L'association de différentes techniques permet d'étudier la paroi artérielle (visualisation directe de l'hématome), la lumière vasculaire (retentissement local de l'hématome sous la forme d'une sténose/

occlusion, de faux chenal, de forme anévrismale) et de rechercher, si nécessaire, des complications ischémiques ou hémorragiques.

L'utilisation de différentes techniques s'avère indispensable car ces examens peuvent chacun être normaux selon que la dissection est plutôt sous-intimale, réalisant une forme plus souvent sténosante, ou occlusive ou sous-adventitielle, avec un élargissement de calibre et une lumière parfois normale.

Classiquement, on retrouve sur le bilan d'imagerie 35 % de formes occlusives, 48 % de formes sténosantes et 17 % de formes anévrismales [162].

L'aspect évocateur sur la carotide est une sténose longue débutant 2 à 3 cm en aval du bulbe carotidien (qui peut s'étendre jusqu'en sous-pétreux ou une occlusion dite « en flamme de bougie »). Les dissections vertébrales atteignent le plus souvent les segments V2 (intratransversaire) et V3 (atloïdoaxoïdien) avec, dans 10 % des cas, une extension en intracrânien pour les atteintes les plus distales.

- L'échodoppler des troncs supra-aortiques est en général le premier examen réalisé. Il doit être effectué par un opérateur entraîné et est souvent limité pour explorer certaines zones difficilement accessibles en échographie (la carotide sous et intrapétreuse, les segments V3-V4 des artères vertébrales). L'association à une échographie transcrânienne permet d'évaluer le retentissement hémodynamique intracrânien des formes sténosantes ou occlusives.
- L'IRM en coupes axiales T1 fat-sat a une sensibilité et une spécificité supérieures au scanner dans la détection de l'hématome de paroi. Elle permet de visualiser l'hématome sous la forme d'un croissant en hypersignal excentré élargissant le calibre de l'artère. L'utilisation d'une séquence volumique T1 en IRM 3 T, avec double saturation du signal de la graisse et du sang circulant, permet d'augmenter la sensibilité de cet examen notamment pour les hématomes de petite taille, certains segments artériels difficilement dégagés en échographie (V3-V4, carotide sous-pétreuse) et dans le cadre des dissections intracrâniennes [160].
- L'ARM des troncs supra-aortiques a la même sensibilité que l'angioscanner dans l'évaluation des sténoses et/ou occlusions artérielles ou les ectasies anévrismales liées à l'hématome.

Ces examens peuvent être normaux en cas d'hématome de petite taille non sténosant.

- L'association à une IRM cérébrale permet en outre de détecter les complications ischémiques ou hémorragiques (dissections intracrâniennes) symptomatiques ou non des dissections.
- Le scanner associé à l'angioscanner des troncs supra-aortiques doit être privilégié en cas de contre-indication à l'IRM ou dans le cadre d'un contexte traumatique.
- L'angiographie conventionnelle n'est que rarement utilisée. Elle ne permet que de visualiser la lumière artérielle et non l'hématome. Elle peut être utile dans la détection des dissections intracrâniennes [164] ou dans le bilan préthérapeutique de celles-ci en cas d'hémorragie méningée associée [160].
- En cas de suspicion de pathologie de la paroi artérielle sous-jacente (dysplasie fibromusculaire, collagénoses), le bilan peut être complété par une imagerie de l'aorte et de ses branches à la recherche d'aspects évocateurs ou de dissections sur d'autres sites artériels. L'angioscanner est actuellement l'examen de référence avant l'angiographie conventionnelle.

Pronostic

Le pronostic de ces dissections est essentiellement lié aux complications associées, ischémie cérébrale ou hémorragie méningée [160, 162]. Le taux de décès est inférieur à 5 % dans les dissections cervicales et intracrâniennes non compliquées. Il est en revanche de 19 à 50 % en cas d'hémorragie méningée associée [160]. Le taux de récupération est de plus de 70 % sans ou avec séquelles minimes.

Dans 82 % des formes sténosantes, l'hématome se résorbe complètement ou partiellement dans la 1re année. Une reperméabilisation apparaît dans deux tiers des formes occlusives [160].

Le risque de récidive est élevé dans le 1er mois (25 %), plus fréquent dans le cadre de dissections multiples, et beaucoup plus rare après cette période [165]. Ces récidives sont le plus souvent asymptomatiques.

Le risque de récidive hémorragique dans les atteintes intracrâniennes associées à une hémorragie méningée est en revanche élevé, de l'ordre de 40 % dans les premiers jours [160].

Un anévrisme séquellaire peut se constituer dans les 3 mois après la dissection sans incidence sur le pronostic ou le risque de récidive. Ces anévrismes ne sont la source qu'exceptionnellement de récidives ischémiques. Ils semblent stables en dimensions dans le temps et n'ont pas de risque de rupture [162].

Traitement

À la phase aiguë

Techniques de revascularisation

- Les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la thrombolyse intraveineuse dans le cadre d'infarctus cérébraux liés à une dissection [160]. En dépit d'un risque théorique d'aggraver l'hématome mural, plusieurs études ne suggèrent pas de surrisque hémorragique [157, 162].
- Une thrombectomie mécanique doit être envisagée en cas d'occlusion intracrânienne proximale. La présence d'une occlusion/sténose serrée sur la carotide sous-jacente ne doit pas remettre en cause la prise en charge endovasculaire. Le choix d'une recanalisation cervicale ou non (*stenting*) est fait par le neuroradiologue interventionnel au moment du geste [158, 162].
- En cas d'aggravation malgré un traitement médical bien conduit, un traitement endovasculaire (angioplastie *stenting*) peut être discuté au cas par cas, chez les patients présentant des signes ischémiques en rapport avec une instabilité hémodynamique. Il n'existe pas de données actuelles de la littérature permettant d'évaluer le risque et le bénéfice de ces techniques [164].

Traitement antithrombotique

Le choix de ce traitement reste débattu. L'étude CADISS est le seul essai randomisé ayant comparé le traitement anticoagulant à l'aspirine à la phase aiguë d'une dissection extracrânienne [166]. À 3 mois, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le critère infarctus cérébral ou décès. Ce résultat est concordant avec ceux d'autres études observationnelles. Les recommandations actuelles indiquent qu'un traitement antithrombotique par antiplaquettaire ou anticoagulant doit être instauré en phase aiguë [162]. En cas de traitement anticoagulant, les anticoagulants oraux peuvent être utilisés [158].

Mesures générales

Les traitements hypotenseurs doivent initialement être suspendus en cas de sténose serrée ou d'occlusion carotidienne en raison du risque d'infarctus hémodynamique en aval. Il n'est pas nécessaire d'immobiliser le cou des patients mais il est conseillé de ne pas effectuer d'efforts physiques entraînant des mouvements traumatiques du cou jusqu'à stabilisation ou guérison des lésions.

Traitement préventif secondaire

- La durée du traitement antithrombotique recommandée est de 3 à 6 mois en fonction de l'évolution de l'hématome. Un contrôle d'imagerie est réalisé en général à 3 mois. En cas d'anomalies artérielles persistantes, certains recommandent le maintien au long cours d'un antiagrégant plaquettaire [162].
- Un traitement endovasculaire n'est pas recommandé chez les patients présentant des lésions anévrismales post-dissection persistantes, le risque de récidive ischémique étant extrêmement faible [157, 162].

Dissections intracrâniennes

- Chez les patients n'ayant pas saigné, la thrombolyse intraveineuse n'a que rarement été rapportée et son bénéfice reste indéterminé.
- Le traitement médical doit être privilégié en cas de dissection associée à un infarctus cérébral. On privilégie un antiplaquettaire devant le risque d'hémorragie méningée. Une surveillance simple peut être proposée sans antithrombotique dans le cadre de dissection intracrânienne non compliquée. Un traitement endovasculaire est envisagé en cas d'hémorragie méningée, le risque de récidive étant de 40 % dans les premiers jours [160], ou en cas de récidive ischémique malgré un traitement médical optimal.

Conclusion

Les dissections des troncs supra-aortiques sont rares mais l'une des causes les plus fréquentes d'accident vasculaire cérébral du sujet jeune. Elles sont le plus souvent liées à un traumatisme mineur, mais il n'est retrouvé que dans moins de la moitié des cas.

L'association d'une céphalée et/ou une cervicalgie à un syndrome de Claude Bernard-Horner doit faire évoquer en premier lieu une dissection de la carotide interne homolatérale au syndrome de Claude Bernard-Horner.

Le diagnostic repose sur l'association d'examens d'imagerie permettant de mettre en évidence l'hématome de paroi et le retentissement éventuel de celui-ci sur la lumière artérielle. Ces examens pris isolément peuvent être normaux.

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des d'investigations génétiques systématiques en l'absence d'arguments pour une atteinte vasculaire sous-jacente.

Les dissections intracrâniennes semblent plus rares mais vraisemblablement méconnues car de diagnostic difficile. Elles se révèlent le plus souvent par une hémorragie méningée.

Sténose de la carotide interne extracrânienne liée à l'athérosclérose

Jean-Louis Mas, David Calvet, Pierre Seners

Environ 3 % des hommes et 2 % des femmes ont une sténose supérieure ou égale à 50 % de l'origine de l'artère carotide interne due à l'athérosclérose. Après 80 ans, la prévalence est d'environ 10 % chez les hommes et 6 % chez les femmes [167]. Ces sténoses sont responsables d'environ un infarctus cérébral sur 10. Plusieurs essais randomisés ont montré que la chirurgie carotidienne associée au traitement médical de prévention vasculaire diminuait significativement l'incidence des infarctus cérébraux ipsilatéraux, chez les patients ayant une sténose carotidienne serrée. Les avancées du traitement médical et le développement du *stenting* carotidien ont cependant conduit à revisiter les indications de la chirurgie carotidienne, notamment pour les sténoses carotidiennes asymptomatiques.

Risque d'infarctus cérébral

Le risque de premier infarctus cérébral ipsilatéral à une sténose carotidienne supérieure ou égale à 60 %, autrefois estimé à environ 2 % par an, a nettement diminué au cours des 20 dernières années ; il se situerait actuellement entre 0,5 et 1 % sous traitement médical [168, 169]. Ce déclin est très probablement lié à un meilleur contrôle des facteurs de risque médicaux ou liés au style de vie, ainsi qu'au développement de nouveaux médicaments comme les statines.

Plusieurs facteurs liés au patient ou à la plaque ont été associés à un risque plus élevé de premier infarctus cérébral (encadré 14.3) [170-172]. Le risque absolu annuel d'infarctus cérébral sous traitement médical optimal associé à ces facteurs reste cependant imprécis.

Encadré 14.3

Principaux facteurs associés à un surrisque d'infarctus cérébral en cas de sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 50 %

Marqueurs cérébraux

- Infarctus silencieux sur l'imagerie cérébrale
- Antécédent d'accident ischémique transitoire/accident vasculaire cérébral carotidien controlatéral
- Diminution de la réserve cérébro-vasculaire

Marqueurs de la plaque

- Progression de la sténose
- Hypoéchogénicité de la plaque
- Hémorragie intraplaque (IRM)
- Microsignaux emboliques sur le doppler transcrânien
- Surface de la plaque
- Surface d'une zone noire juxtaluminale

La survenue récente (< 6 mois) d'un infarctus cérébral ou d'un accident ischémique transitoire (sténose symptomatique) expose à un risque beaucoup élevé de nouvel infarctus ipsilatéral, qui augmente avec le degré de sténose, mais diminue pour les sténoses « quasi » occlusives. Le risque de récidive est d'autant plus élevé que l'événement neurologique est récent : il est maximal durant les 2 premières semaines, puis décroît progressivement et semble revenir à un niveau proche des sténoses asymptomatiques après quelques mois [173, 174]. Les autres facteurs associés à un risque accru de récidive ischémique sont l'âge, le sexe masculin, les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme), les antécédents vasculaires, le type d'accident ischémique (hémisphérique > rétinien, constitué > transitoire, non lacunaire > lacunaire), une ulcération de la plaque athéroscléreuse, une occlusion carotidienne controlatérale, une sténose artérielle intracrânienne associée et l'absence de réseau collatéral à l'artériographie [170, 174].

Traitement

La prise en charge des sténoses carotidiennes liées à l'athérosclérose repose sur un traitement médical associant correction des facteurs de risque et traitement antithrombotique, parfois complété par une intervention de revascularisation carotidienne. L'objectif de ce traitement est de diminuer non seulement le risque d'événements cérébro-vasculaires, mais aussi celui d'évènements vasculaires dans d'autres territoires artériels, qui sont fréquemment le siège de lésions athéroscléreuses, connues ou asymptomatiques, notamment coronaires [170]. La présence d'une sténose carotidienne augmente le risque d'infarctus du myocarde et de décès de cause vasculaire.

Correction des facteurs de risque vasculaire

Outre l'arrêt du tabac, la diminution de la consommation d'alcool, une activité physique régulière et une alimentation appropriée, un contrôle strict de la pression artérielle, un traitement par statine et le traitement d'un diabète sont les éléments clés de la prévention, dont les objectifs en termes de cibles thérapeutiques sont régulièrement réactualisés. En cas de revascularisation carotidienne, il est recommandé de débuter un traitement par statines avant chirurgie ou *stenting* carotidien et de ne pas arrêter ce traitement pendant la période périopératoire (classe I, niveau B) [171, 172].

Traitement antiplaquettaire

En cas de sténose carotidienne asymptomatique, un traitement antiplaquettaire au long cours doit être envisagé si le risque hémorragique est faible, pour réduire notamment le risque d'évènement coronaire [171, 172].

Une monothérapie antiplaquettaire au long cours par aspirine (50-325 mg/j) ou clopidogrel (75 mg/j) ou une bithérapie par aspirine (25 mg) et dipyridamole (200 mg), 2 fois/j, est prescrite en cas d'évènement cérébro-vasculaire. Si cet évènement est un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral mineur, une bithérapie par aspirine et clopidogrel est envisagée pour une durée brève (3 semaines), avec relais par un traitement antiplaquettaire au long cours (*cf.* ci-dessus) [171, 172, 175].

Une bithérapie par aspirine et clopidogrel au long cours n'est pas recommandée après un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral, car elle augmente le risque d'hémorragie sévère et n'apporte pas de bénéfice additionnel après quelques semaines.

Un traitement anticoagulant par antivitamines K n'est pas recommandé en prévention secondaire après un infarctus cérébral d'origine artérielle. Un essai récent a montré un bénéfice d'une association de rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) et d'aspirine (100 mg/j) comparativement à l'aspirine seule (HR = 0,72, IC 95 % : 0,57-0,90) sur le critère composite accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou décès vasculaire,

chez les patients ayant une maladie vasculaire stable (carotide, coronaire ou membres inférieurs), avec cependant une augmentation du risque hémorragique, essentiellement gastro-intestinal (HR = 1,61, IC 95 % : 1,12-2,31) [176]. La place de cette association dans la stratégie thérapeutique, en fonction de l'âge et du risque hémorragique, reste à définir.

Chez les patients traités par chirurgie, un traitement antiplaquettaire par aspirine (75-325 mg) est recommandé pendant la période périopératoire (classe I, niveau B). Chez ceux traités par *stenting*, une bithérapie antiplaquettaire (aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg) est recommandée (classe I, niveau B), pendant au moins 4 semaines après l'intervention, relayée par une monothérapie antiplaquettaire au long cours [171, 172].

Revascularisation

Sténoses carotidiennes asymptomatiques

Chirurgie

Deux essais randomisés chez les patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique supérieure ou égale à 60 ou 70 %, ont montré que, comparativement au traitement médical seul, la chirurgie carotidienne réduisait d'environ 50 % le risque à 5 ans d'accident vasculaire cérébral homolatéral [177] ou de tout accident vasculaire cérébral [178], mais seulement de 1 % le risque absolu annuel, qui passait de 2 % chez les patients traités médicalement à 1 % chez les patients opérés. Une de ces études [177] n'a pas inclus de patients de plus de 80 ans et l'autre [178] n'a pas montré de bénéfice chez les patients de plus de 75 ans. Ce bénéfice modeste de la chirurgie a été récemment remis en question, car le risque d'infarctus cérébral sous traitement médical seul a nettement diminué depuis la réalisation des essais thérapeutiques [168, 169]. Il est ainsi possible qu'avec un traitement médical « moderne », la valeur ajoutée de la revascularisation carotidienne soit minime, voire absente. Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours, comparant le traitement médical à un traitement de revascularisation. Un essai français multicentrique (ACTRIS) compare notamment ces deux stratégies thérapeutiques chez des patients ayant un risque d'infarctus cérébral ipsilatéral plus élevé que la moyenne. Dans l'attente des résultats de ces essais, il semble raisonnable de prendre une décision thérapeutique au cas par cas.

Stenting

Deux essais ont récemment comparé le *stenting* à la chirurgie carotidienne chez des patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 60-70 %$_{NASCET}$ (NASCET : *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*, méthode de calcul validée du degré de sténose carotidienne, avec mesure du rapport entre le plus petit diamètre de la sténose et le diamètre de l'artère carotide interne normale en aval du bulbe) [179, 180]. Il n'existait pas de différence d'efficacité entre les deux techniques sur le critère principal (accident vasculaire cérébral, décès ou infarctus du myocarde à J30 ou accident vasculaire cérébral homolatéral après J30). Cependant, dans les deux études, il existait un excès de risque (non significatif) d'accident vasculaire cérébral péri-interventionnel avec le *stenting* (CREST : 24 *vs* 1,5 % ; ACT1 : 2,5 *vs* 1,4 %). Une fois cette période périopératoire passée, le risque semble superposable entre les deux stratégies. Le problème majeur de ces essais est l'absence d'un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal seul. La question de la supériorité de la chirurgie ou du *stenting* comparativement au traitement médical seul reste donc entière. Une revue systématique récente de registres administratifs (> 1,5 million d'interventions) a confirmé le surrisque opératoire du *stenting* qui dépassait 3 % (limite maximale recommandée par l'AHA/ASA pour envisager une revascularisation carotidienne chez des patients asymptomatiques) dans 40 % des registres [181].

La figure 14.12 représente l'algorithme de prise en charge des sténoses carotidiennes asymptomatiques proposées en 2017 par les Sociétés européennes de cardiologie et de chirurgie vasculaire [171, 172]. Chez un patient ayant une sténose carotidienne asymptomatique de 60-99 %$_{NASCET}$, à risque moyen d'infarctus cérébral homolatéral, une endartériectomie carotidienne devrait être envisagée en présence d'au moins un facteur associé à un risque plus élevé d'infarctus cérébral homolatéral, sous réserve que l'intervention puisse être réalisée avec un risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès à J30 inférieur à 3 % et que l'espérance de vie du patient soit supérieure à 5 ans (classe IIa, niveau B). Chez ces patients, le *stenting* peut être une alternative à la chirurgie, notamment si le malade est considéré à haut risque chirurgical, sous réserve que l'intervention puisse être réalisée avec un risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès à J30 inférieur à 3 % et que l'espérance de vie soit supérieure à 5 ans (classe IIa, niveau B).

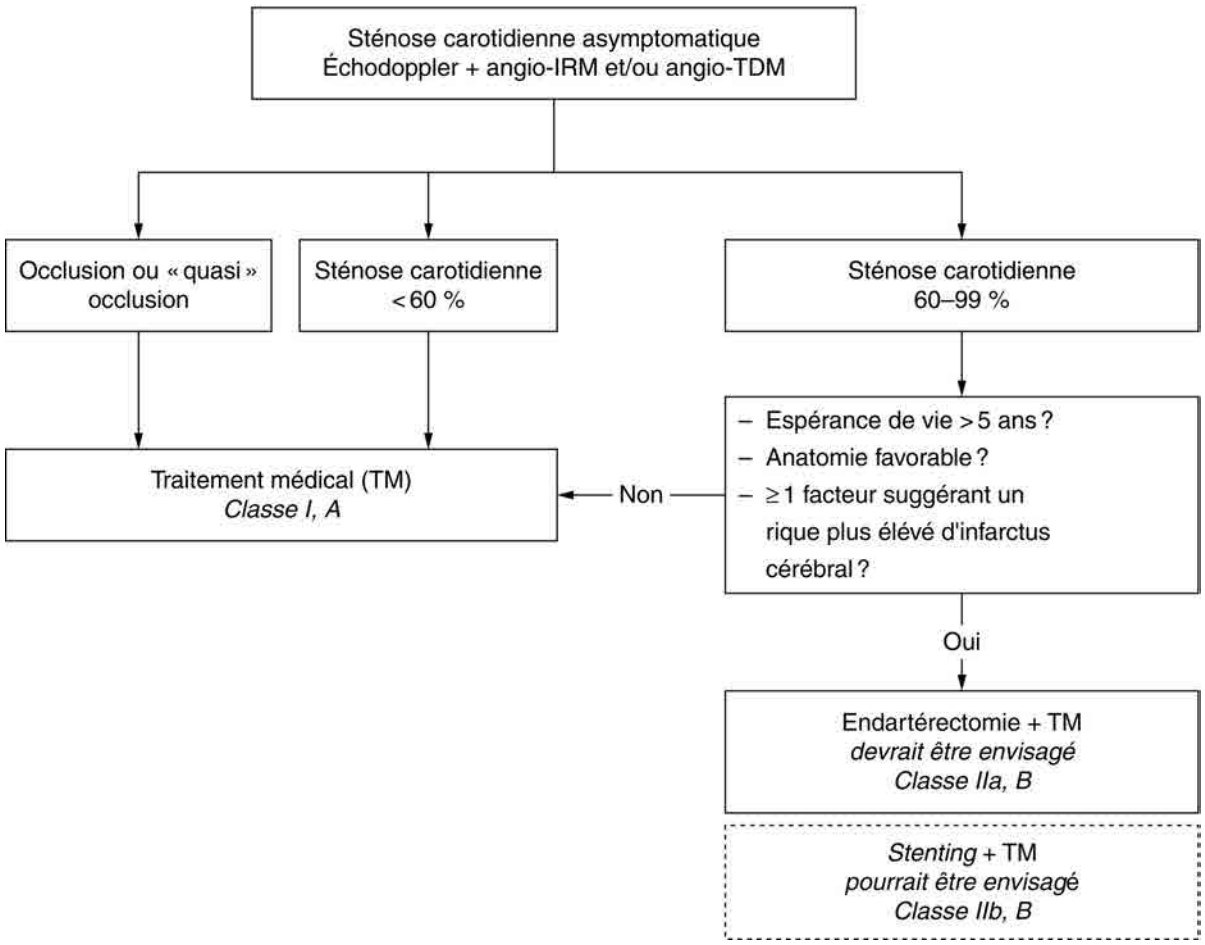


FIG. 14.12 **Prise en charge des sténoses carotidiennes asymptomatiques.** D'après [172].

L'espérance de vie du patient est un facteur clé de décision d'une revascularisation carotidienne. Compte tenu du faible risque absolu d'accident vasculaire cérébral sous traitement médical et du risque d'accident vasculaire cérébral lié au traitement, une espérance de vie d'au moins 5 ans est généralement recommandée pour considérer que la revascularisation carotidienne pourrait apporter un bénéfice. De plus, les patients ayant une espérance de vie limitée sont souvent à plus haut risque de revascularisation, du fait des comorbidités.

La participation des patients aux essais thérapeutiques en cours est capitale pour résoudre les incertitudes actuelles sur le bénéfice de la revascularisation des sténoses carotidiennes asymptomatiques.

Sténose carotidienne asymptomatique et chirurgie majeure

Les pontages aortocoronaires se compliquent d'un accident vasculaire cérébral dans 1 à 2 % des cas. Près de 10 % des patients traités par pontage aortocoronaire ont une sténose carotidienne supérieure à 50 %. Le risque d'accident vasculaire cérébral est inférieur ou égal à 2 % en cas de sténose carotidienne asymptomatique unilatérale de 50-99 %. En cas de sténose carotidienne bilatérale, le risque d'accident vasculaire cérébral est de 6,5 %, et celui d'accident vasculaire cérébral ou de décès, de 9,1 %. La grande majorité des accidents vasculaires cérébraux compliquant un pontage aortocoronaire ne peut être attribuée à une sténose carotidienne. Ils relèvent le plus souvent d'une autre cause, notamment d'un athérome de la crosse aortique. Une intervention carotidienne synchrone ou décalée n'est pas recommandée chez les patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique unilatérale de 70 à 99 %$_{NASCET}$ (classe III, niveau B) mais pourrait être envisagée chez ceux ayant une sténose carotidienne asymptomatique bilatérale de 70 à 99 % ou une sténose asymptomatique de 70 à 99 % et une occlusion controlatérale (classe IIb, niveau C) [171, 172]. Le choix entre chirurgie et *stenting* carotidien repose sur plusieurs facteurs comme l'urgence de la chirurgie coronaire, la stratégie antiplaquettaire pendant le pontage aortocoronaire, les caractéristiques du patient et l'expertise locale.

Chez les patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique, une revascularisation carotidienne prophylactique par chirurgie ou *stenting* n'est pas recommandée avant une chirurgie majeure non cardiaque et non vasculaire (classe III, niveau B) [171, 172].

Sténoses carotidiennes symptomatiques

Chirurgie carotidienne *versus* traitement médical

Des essais randomisés ont montré que la chirurgie carotidienne associée au traitement médical de prévention vasculaire diminuait significativement l'incidence des infarctus cérébraux chez les patients ayant une sténose carotidienne athéroscléreuse responsable d'un infarctus cérébral non invalidant ou d'un accident ischémique transitoire récent (< 6 mois). Le bénéfice était maximal en cas de sténose sévère (≥ 70 %$_{NASCET}$) : réduction absolue de 15,9 % (p < 0,001) du risque d'infarctus cérébral ipsilatéral (incluant accident vasculaire cérébral ou décès périopératoire), à l'exclusion des patients ayant une « quasi » occlusion carotidienne (*near occlusion*), correspondant à une sténose de 95 à 99 % associée à une réduction importante du calibre de la carotide post-sténotique. En cas de sténose modérée (50-69 %), le bénéfice était moins important (4.6 %, p = 0,04). La chirurgie n'apportait pas de bénéfice chez les patients ayant une sténose de 30-49 % et était délétère chez ceux ayant une sténose inférieure à 30 % [182].

Les principaux facteurs cliniques associés à un bénéfice accru de la chirurgie carotidienne sont le caractère récent des symptômes (< 2 semaines), l'âge élevé, le sexe masculin, le type de symptômes (hémisphérique *versus* oculaire) et le type d'infarctus cérébral (cortical *versus* lacunaire). Outre l'augmentation du degré de sténose, les principaux facteurs en imagerie sont l'aspect de la sténose (irrégulière *versus* lisse), une occlusion carotidienne controlatérale et l'absence de recrutement du réseau de suppléance artérielle intracrânien [171, 174, 182].

Stenting *versus* chirurgie carotidienne

Les essais comparant le *stenting* à la chirurgie carotidienne montrent que le *stenting* comporte un risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès lié à l'intervention plus élevé que la chirurgie (8,2 *vs* 5,0 %, OR = 1,72, IC 95 % : 1,29-2,31, p = 0,0003). Cet excès de risque d'accident vasculaire cérébral du *stenting* a également été constaté en soins courants en dehors des essais thérapeutiques. À l'inverse, le *stenting* comporte un risque plus faible de paralysie de nerfs crâniens, d'hématome au point d'accès et d'infarctus du myocarde postopératoires (OR = 0,44, IC 95 % : 0,23-0,87, p = 0,02) [183, 184]. Ces essais ont aussi montré que, passé la période de l'intervention, les deux techniques ont une efficacité similaire pour prévenir la survenue d'un infarctus cérébral homolatéral. Le risque résiduel d'accident vasculaire cérébral homolatéral est faible quelle que soit la technique [170, 179, 185]. L'analyse du critère combinant sécurité (accident vasculaire cérébral ou décès à J30) et efficacité (accident vasculaire cérébral homolatéral après J30) plaide en faveur de la chirurgie (OR = 1,39, IC 95 % : 1,10-1,75, p < 0,01) [183]. Contrairement aux craintes initiales, le *stenting* n'est pas associé à un risque plus élevé de resténose sévère que la chirurgie [170].

Le risque d'accident vasculaire cérébral périprocédural associé au *stenting* augmente avec l'âge du patient, contrairement à celui associé à la chirurgie [186]. L'excès de risque d'accident vasculaire cérébral lié au *stenting* devient significatif après 70 ans. Avant 70 ans, les deux techniques ont un profil bénéfice/risque similaire. D'autres facteurs comme la présence d'importantes anomalies de la substance blanche à l'IRM cérébrale, l'anatomie artérielle, le matériel utilisé (type de stent), l'expérience du médecin interventionnel, et la précocité de l'intervention (dans les 7 premiers jours) ont été associés à un excès de risque d'accident vasculaire cérébral lié au *stenting* carotidien [170, 171].

La figure 14.13 représente l'algorithme de prise en charge des sténoses carotidiennes symptomatiques proposé en 2017 par les Sociétés européennes de cardiologie et de chirurgie vasculaire [171, 172]. Une revascularisation carotidienne est recommandée chez les patients ayant présenté, dans les 6 mois précédents, un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral en rapport avec une sténose carotidienne de 70 à 99 %$_{NASCET}$, à condition que cette intervention puisse être réalisée avec un taux d'accident vasculaire cérébral ou décès inférieur à 6 % (classe I, niveau A). Elle devrait aussi être envisagée dans les mêmes conditions chez les patients ayant une sténose comprise entre 50 et 69 % (classe IIa, niveau A).

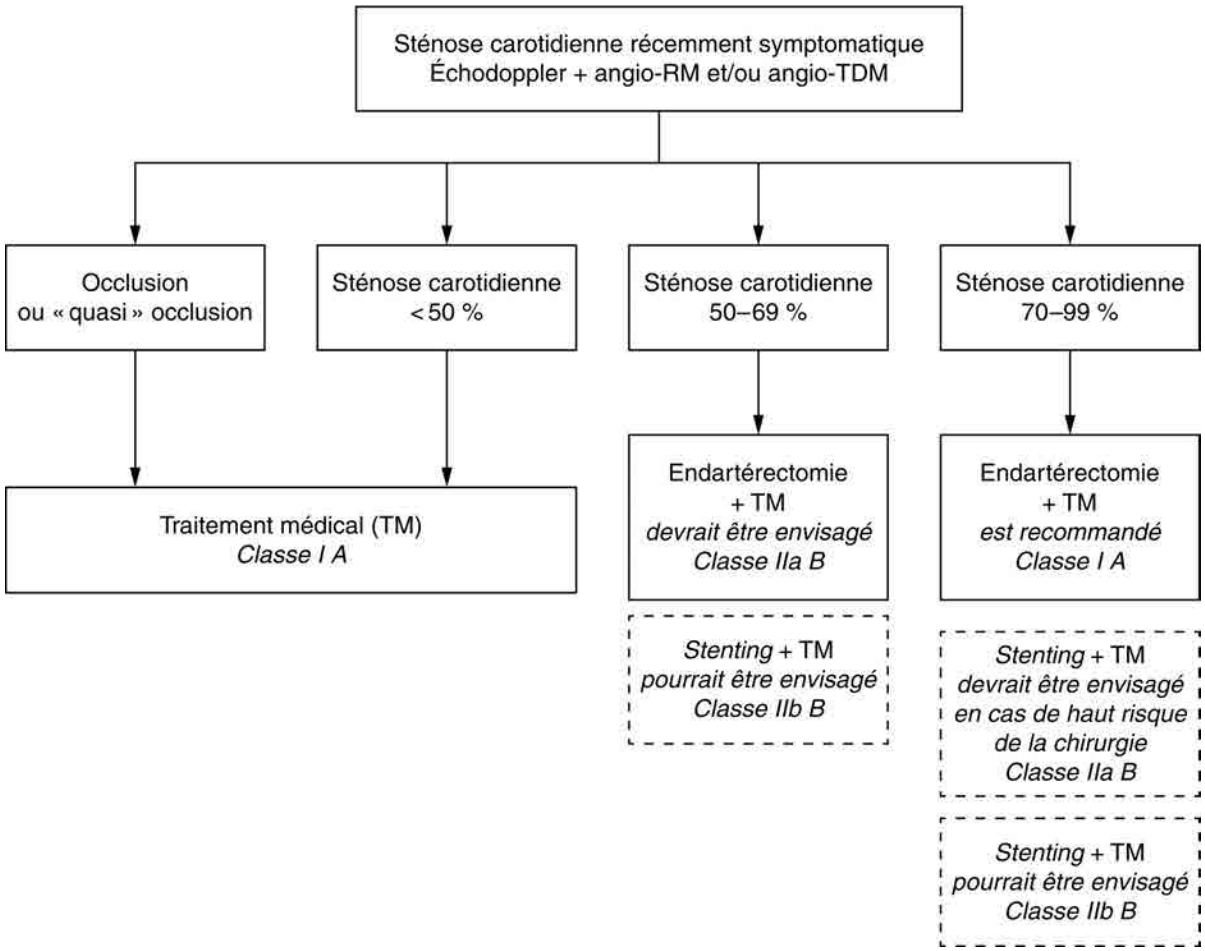


FIG. 14.13 **Prise en charge des sténoses carotidiennes symptomatiques.** D'après [172].

Après 70 ans, la revascularisation d'une sténose carotidienne de 50-99 % récemment symptomatique (< 6 mois) devrait être réalisée par chirurgie plutôt que par *stenting* (classe I, niveau A). Avant 70 ans, le *stenting* peut être envisagé comme une alternative à la chirurgie, à condition que cette intervention puisse être réalisée avec un taux d'accident vasculaire cérébral ou décès inférieur à 6 % (classe IIb, niveau A).

Une revascularisation n'est pas recommandée, mais pourrait être envisagée en cas de symptômes récidivants, malgré un traitement médical optimal, en cas de sténose carotidienne récemment symptomatique chronique, quasi occlusive (*near occlusion*) (classe III, niveau C), ou de sténose carotidienne récemment symptomatique inférieure à 50 % (classe IIb, niveau C).

Le *stenting* peut aussi être envisagé comme une alternative à la chirurgie chez les patients à haut risque chirurgical, en raison de facteurs anatomiques ou cliniques augmentant la morbidité ou la mortalité de la chirurgie, à condition que le *stenting* puisse être réalisé avec un taux d'accident vasculaire cérébral ou décès périopératoire inférieur à 6 % (classe IIa, niveau B). Parmi les facteurs augmentant classiquement le risque de la chirurgie (ex : cardiopathie ou pneumopathie sévère, paralysie du nerf récurrent controlatéral, etc.), certains comme un âge supérieur à 80 ans, un antécédent de radiothérapie cervicale ou une resténose après endartériectomie font l'objet de controverses.

Lorsqu'une revascularisation est envisagée, il est recommandé de la réaliser dans les 14 jours suivant le début des symptômes (classe I, niveau A). Un traitement chirurgical est préférable au *stenting* chez les patients qui doivent être revascularisés dans les 14 jours du début des symptômes (classe I, niveau A).

Conclusion

La chirurgie associée à un traitement médical de prévention vasculaire reste le traitement de référence des sténoses carotidiennes symptomatiques, en particulier chez les patients âgés de plus de 70 ans. Le *stenting* carotidien semble être une option raisonnable avant 70 ans et en cas de contre-indication à la chirurgie. De nouveaux essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer le bénéfice de la revascularisation des

sténoses carotidiennes asymptomatiques, comparativement à un traitement médical moderne de prévention vasculaire. En attendant les résultats de ces essais, la décision d'une revascularisation carotidienne asymptomatique ne semble devoir être envisagée que chez des patients ayant des caractéristiques cliniques et en imagerie associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral homolatéral, et une espérance de vie permettant d'envisager un réel bénéfice du traitement.

Références

[1] Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases : Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.

[2] Goldstein S.A., Evangelista A., Abbara S., et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults : from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging : endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Echocard. 2015;28:119–182.

[3] Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation. 2005;111:816–828.

[4] Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., et al. ACCF/AHA Task Force Members. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease : executive summary. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;76:E43–E86.

[5] Saeyeldin A.A., Velasquez C.A., Mahmood S.U.B., et al. Thoracic aortic aneurysm : unlocking the « silent killer » secrets. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;67:1–11.

[6] Gagné-Loranger M., Dumont E., Voisine P., Mohammadi S., Dagenais F. Natural history of 40-50 mm root/ascending aortic aneurysms in the current era of dedicated thoracic aortic clinics. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50:562–566.

[7] Dudzinski D.M., Isselbacher E.M. Diagnosis and management of thoracic aortic disease. Curr Cardiol Rep. 2015;17:106.

[8] Mokashi S.A., Svensson L.G. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. Genl Thorac Cardiovasc Surg. 2019;67:59–65.

[9] Cheung K., Boodhwani M., Chan K.L., Beauchesne L., Dick A., Coutinho T. Thoracic Aortic Aneurysm Growth : Role of Sex and Aneurysm Etiology. J Am Heart Assoc. 2017;6: e003792.

[10] Bonow R.O., Nishimura R.A., Thompson P.D., Udelson J.E. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities : Task Force 5 : Valvular Heart Disease. Circulation. 2015;132: e292.

[11] Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases : Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.

[12] Mimoun L., Detaint D., Hamroun D., et al. Dissection in Marfan syndrome : the importance of the descending aorta. Eur Heart J. 2011;32:443–449.

[13] Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47:476–485.

[14] Stheneur C., Collod-Beroud G., Faivre L., et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene. Eur J Hum Genet. 2009;17:1121–1128.

[15] Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8 : classification of sports. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1364–1367.

[16] Shores J., Berger K.R., Murphy E.A., Pyeritz R.E. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1994;330(19):1335–1341.
[17] Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science. 2006;312:117–121.
[18] Milleron O., Arnoult F., Ropers J., et al. Marfan Sartan : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2015;36:2160–2166.
[19] Lacro R.V., Dietz H.C., Sleeper L.A., et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. N Engl J Med. 2014;371:2061–2071.
[20] Michel J.B., Jondeau G., Milewicz D.M. From genetics to response to injury : vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. Cardiovasc Res. 2018;114:578–589.
[21] Jondeau G., Detaint D., Tubach F., et al. Aortic event rate in the Marfan population : a cohort study. Circulation. 2012;125(2):226–232.
[22] Jondeau G., Boileau C. Genetics of thoracic aortic aneurysms. Curr Atheroscler Rep. 2012;14:219–226.
[23] Attias D., Stheneur C., Roy C., et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. Circulation. 2009;120:2541–2549.
[24] Aubart M., Gobert D., Aubart-Cohen F., et al. Early-onset osteoarthritis, Charcot-Marie-Tooth like neuropathy, autoimmune features, multiple arterial aneurysms and dissections : an unrecognized and life threatening condition. PLoS One. 2014;9: e96387.
[25] Loeys B.L., Schwarze U., Holm T., et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. N Engl J Med. 2006;355:788–798.
[26] Jondeau G., Ropers J., Regalado E., et al. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations : results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). Circ Cardiovasc Genet. 2016;9:548–558.
[27] Morris S.A. Arterial tortuosity in genetic arteriopathies. Curr Opin Cardiol. 2015;30:587–593.
[28] Byers P.H., Belmont J., Black J., et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:40–47.
[29] Ong K.T., Perdu J., De Backer J., et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome : a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet. 2010;376:1476–1484.
[30] Hoffman J.I.E., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1890–1900.
[31] Verma S., Siu S.C. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. N Engl J Med. 2014;370:1920–1929.
[32] Januzzi J.L., Isselbacher E.M., Fattori R., et al. Characterizing the young patient with aortic dissection : Results from the international registry of aortic dissection (IRAD). J Am Coll Cardiol. 2004;43:665–669.
[33] Michelena H.I., Desjardins V., Avierinos J.F., et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. Circulation. 2008;117:2776–2784.
[34] Bonderman D., Gharehbaghi-Schnell E., Wollenek G., et al. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. Circulation. 1999;99:2138–2143.
[35] Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves : a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. Heart. 2014;100:126–134.

[36] Sievers H.H., Sievers H.L. Aortopathy in bicuspid aortic valve disease – genes or hemodynamics ? or Scylla and Charybdis ?. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;39:803–804.
[37] Avadhani S.A., Martin-Doyle W., Shaikh A.Y., et al. Predictors of ascending aortic dilation in bicuspid aortic valve disease : A five-year prospective study. Am J Med. 2015;128:647–652.
[38] Guzzardi D.G., Barker A.J., Van Ooij P., et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy : Insights From Wall Shear Stress Mapping. J Am Coll Cardiol. 2015;66:892–900.
[39] Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.
[40] White GH, May J, Petrasek P. Specific complications of endovascular aortic repair, Semin Interv Cardiol, 2000, vol. 5 (pg. 35–46) Copyright Elsevier
https://europepmc.org/abstract/med/10875222
Fig. 3. Raimund Erbel, Victor Aboyans, Catherine Boileau et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases : Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2014) 35 (41): 2873-2926, doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
[41] Lederle F.A., Wilson S.E., Johnson G.R., et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med. 2002;346:1437–1444.
[42] Powell J.T., Brown L.C., Forbes J.F., et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. Br J Surg. 2007;94:702–708.
[43] Filardo G., Powell J.T., Martinez M.A.M., Ballard D.J. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2: CD001835.
[44] Cao P., De Rango P., Verzini F., Parlani G., Romano L., Cieri E., et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR) : results from a randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:13–25.
[45] Freiberg M.S., Arnold A.M., Newman A.B., Edwards M.S., Kraemer K.L., Kuller L.H. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events : 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. Circulation. 2008;117:1010–1017.
[46] Brady A.R., Thompson S.G., Fowkes F.G.R., Greenhalgh R.M., Powell J.T., Small Aneurysm Trial Participants U.K. Abdominal aortic aneurysm expansion : risk factors and time intervals for surveillance. Circulation. 2004;110:16–21.
[47] Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31:1281–1357.
[48] Rughani G., Robertson L., Clarke M. Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9: CD009536.
[49] Stein L.H., Berger J., Tranquilli M., Elefteraides J.A. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. Am J Cardiol. 2013;112:1240–1245.
[50] de Bruin J.L., Baas A.F., Heymans M.W., et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair. J Vasc Surg. 2014;59:39–44.e1.
[51] Hackam D.G., Thiruchelvam D., Redelmeier D.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture : a population-based case-control study. Lancet. 2006;368:659–665.
[52] Sweeting M.J., Thompson S.G., Brown L.C., Powell J.T.RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. Br J Surg. 2012;99:655–665.

[53] Thompson A., Cooper J.A., Fabricius M., Humphries S.E., Ashton H.A., Hafez H. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. J Vasc Surg. 2010;52:55–61.e2.
[54] Lindholt J.S., Björck M., Michel J.B. Anti-platelet treatment of middle-sized abdominal aortic aneurysms. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11:305–313.
[55] Lindholt J.S., Sorensen H.T., Michel J.B., Thomsen H.F., Henneberg E.W. Low-dose aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms. Vasc Endovascular Surg. 2008;42:329–334.
[56] Devaraj S., Dodds S.R. Ultrasound surveillance of ectatic abdominal aortas. Ann R Coll Surg Engl. 2008;90:477–482.
[57] Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management : The Joint Task Force on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur J Anaesthesiol. 2014;31:517–573.
[58] Kishi K., Ito S., Hiasa Y. Risk factors and incidence of coronary artery lesions in patients with abdominal aortic aneurysms. Intern Med Tokyo Jpn. 1997;36:384–388.
[59] Boersma E., Kertai M.D., Schouten O., et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery : validation of the Lee cardiac risk index. Am J Med. 2005;118:1134–1141.
[60] Ford M.K., Beattie W.S., Wijeysundera D.N. Systematic review : prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. Ann Intern Med. 2010;152:26–35.
[61] Weber M., Luchner A., Seeberger M., et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2013;34:853–862.
[62] Dernellis J., Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery : brain natriuretic peptide in 1590 patients. Heart Br Card Soc. 2006;92:1645–1650.
[63] Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery : a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2005;173:627–634.
[64] Authors/Task Force members S., Windecker, Kolh P., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization : The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541–2619.
[65] Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267–315.
[66] Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömstrom-Lundqvist C., et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33:2569–2619.
[67] Dubost C., Allary M., Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta : reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. AMA Arch Surg. 1952;64:405–408.

[68] Hallin A., Bergqvist D., Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22:197–204.
[69] Brady A.R., Fowkes F.G., Greenhalgh R.M., Powell J.T., Ruckley C.V., Thompson S.G. Risk factors for postoperative death following elective surgical repair of abdominal aortic aneurysm : results from the UK Small Aneurysm Trial. On behalf of the UK Small Aneurysm Trial participants. Br J Surg. 2000;87:742–749.
[70] Dick F., Diehm N., Opfermann P., von Allmen R., Tevaearai H., Schmidli J. Endovascular suitability and outcome after open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2012;99:940–947.
[71] Prinssen M., Verhoeven E.L.G., Buth J., et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med. 2004;351:1607–1618.
[72] EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1) : randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2005;365:2179–2186.
[73] EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2) : randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2005;365:2187–2192.
[74] Hay N., McCracken F., Richardson J., George E., Barnett D. Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms : NICE technology appraisal guidance. Heart Br Card Soc. 2009;95:1798–1800.
[75] Kalman P.G., Rappaport D.C., Merchant N., Clarke K., Johnston K.W. The value of late computed tomographic scanning in identification of vascular abnormalities after abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg. 1999;29:442–450.
[76] HAS. Évaluation des endoprothèses aortiques abdominales utilisées pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale. Juillet 2009.
[77] Karanikola E., Dalainas I., Karaolanis G., Zografos G., Filis K. Duplex ultrasound versus computed tomography for the postoperative follow-up of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Where do we stand now?. Int J Angiol. 2014;23:155–164.
[78] Aboyans V., Ricco J.B., MLEL Bartelink, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by : the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39:763–816.
[79] Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116:1509–1526.
[80] Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med. 1992;326:381–386.
[81] Gulati A., Botnaru I., Garcia L.A. Critical limb ischemia and its treatments : a review. J Cardiovasc Surg. 2015;56:775–785.
[82] Srivaratharajah K., Abramson B.L. Women and Peripheral Arterial Disease : A Review of Sex Differences in Epidemiology, Clinical Manifestations, and Outcomes. Can J Cardiol. 2018;34:356–361.
[83] Ankle Brachial Index CollaborationFowkes F.G.R., Murray G.D., Butcher I., et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality : a meta-analysis. JAMA. 2008;300:197–208.

[84] Newman A.B., Shemanski L., Manolio T.A., et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:538–545.
[85] Hendriks E.J.E., Westerink J., de Jong P.A., et al. Association of high ankle brachial index with incident cardiovascular disease and mortality in a high-risk population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:412–417.
[86] Aboyans V., Lacroix P., Tran M.H., et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2011;53:984–991.
[87] Criqui M.H., Ninomiya J.K., Wingard D.L., Ji M., Fronek A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1736–1742.
[88] McDermott M.M., Tian L., Liu K., et al. Prognostic value of functional performance for mortality in patients with peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1482–1489.
[89] Jain A., Liu K., Ferrucci L., et al. The Walking Impairment Questionnaire stair-climbing score predicts mortality in men and women with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2012;55:1662–1673.e2.
[90] Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297:1197–1206.
[91] Savji N., Rockman C.B., Skolnick A.H., et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories : a population database of over 3.6 million subjects. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1736–1743.
[92] Cho S.W., Kim B.G., Kim D.H., Kim B.O., Byun Y.S., Rhee K.J., et al. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. Int Heart J. 2015;56:209–212.
[93] Ahmed B., Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease : a meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:262–271.
[94] Lacroix P., Aboyans V., Desormais I., et al. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2013;58:966–971.
[95] Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1319–1330.
[96] Fowkes F.G.R., Aboyans V., Fowkes F.J.I., McDermott M.M., Sampson U.K.A., Criqui M.H. Peripheral artery disease : epidemiology and global perspectives. Nat Rev Cardiol. 2017;14:156–170.
[97] Matheus A.S., Tannus L.R.M., Cobas R.A., Palma C.C.S., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease : an update. Int J Hypertens. 2013;2013:653789.
[98] Allison M.A., Criqui M.H., McClelland R.L., et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Coll Cardiol. 2006;48:1190–1197.
[99] Meijer W.T., Grobbee D.E., Hunink M.G.M., Hofman A., Hoes A.W. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly : the Rotterdam Study. Arch Intern Med. 2000;160:2934–2938.
[100] Grimaldi A., Heurtier A. Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. Diabetes Metab. 1999;25:12–20.
[101] Joosten M.M., Pai J.K., Bertoia M.L., et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA. 2012;308:1660–1667.

[102] Schaper N.C., Andros G., Apelqvist J., et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28:218–224.
[103] Creager M.A., Belkin M., Bluth E.I., et al. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Clinical Data Standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). J Am Coll Cardiol. 2012;59:294–357.
[104] O'Hare A.M., Glidden D.V., Fox C.S., Hsu C.-Y. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. Circulation. 2004;109:320–323.
[105] Fishbane S., Youn S., Flaster E., Adam G., Maesaka J.K. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1996;27:668–672.
[106] Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). G Ital Cardiol. 2013;14:328–392.
[107] Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol. 2003;41:47–55.
[108] Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296–1305.
[109] Liew Y.P., Bartholomew J.R., Demirjian S., Michaels J., Schreiber M.J. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2008;3:1084–1089.
[110] O'Hare A.M., Sidawy A.N., Feinglass J., Merine K.M., Daley J., Khuri S., et al. Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. J Vasc Surg. 2004;39:709–716.
[111] Pros N., Cambou J.P., Aboyans V., et al. A hospital discharge risk score for 1-year all-cause mortality or non-fatal cardiovascular events in patients with lower-extremity peripheral artery disease, with and without revascularisation. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;45:488–496.
[112] Wattanakit K., Folsom A.R., Criqui M.H., et al. Albuminuria and peripheral arterial disease : results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2008;201:212–216.
[113] McDermott M.M., Greenland P., Liu K., Guralnik J.M., Criqui M.H., Dolan N.C., et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease : associated clinical characteristics and functional impairment. JAMA. 2001;286:1599–1606.
[114] European Stroke Organisation M., Tendera, Aboyans V., Bartelink M.-L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases : Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries : the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2851–2906.
[115] Met R., Bipat S., Legemate D.A., Reekers J.A., Koelemay M.J.W. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease : a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;301:415–424.

[116] Chapter 4 : Other complications of CKD : CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. Kidney Int Suppl. 2013;3:91–111.
[117] Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med. 2001;135:73–87.
[118] Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines : developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 2012;79:501–531.
[119] Kumada Y., Aoyama T., Ishii H., Tanaka M., Kawamura Y., Takahashi H., et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal angioplasty in chronic haemodialysis patients with peripheral arterial disease. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:3996–4001.
[120] Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries, Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Heart Journal (2018) 39 (9): 763-816.
[121] Shishehbor M.H., White C.J., Gray B.H., et al. Critical Limb Ischemia : An Expert Statement. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2002–2015.
[122] Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Undavalli C., et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2015;62:1642–1651.e3.
[123] Mills J.L., Conte M.S., Armstrong D.G., et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System : risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). J Vasc Surg. 2014;59:220–234 e1-2.
[124] Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999;341:738–746.
[125] Sumpio B.E. Foot ulcers. N Engl J Med. 2000;343:787–793.
[126] Aboyans V., Lacroix P., Ferrières J., Laskar M. Ankle-brachial index : an essential component for the screening, diagnosis and management of peripheral arterial disease. Arch Mal Coeur Vaiss. 2004;97:132–138.
[127] Collins R., Burch J., Cranny G., et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease : systematic review. BMJ. 2007;334:1257.
[128] Collins R., Cranny G., Burch J., et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. Health Technol Assess Winch Engl. 2007;11:iii–iv xi-xiii, 1-184.
[129] Bosanquet D.C., Glasbey J.C.D., Williams I.M., Twine C.P. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;48:88–97.
[130] Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) : multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1925–1934.
[131] AbuRahma A.F. When are endovascular and open bypass treatments preferred for femoropopliteal occlusive disease ?. Ann Vasc Dis. 2018;11:25–40.

[132] Haghighat L., Altin S.E., Attaran R.R., Mena-Hurtado C., Regan C.J. Review of the latest percutaneous devices in critical limb ischemia. J Clin Med. 2018;7:82.
[133] Ubbink D.T., Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2: CD004001.
[134] Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Asi N., et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2015;62:1330–1339.e13.
[135] Pignon B., Sevestre M.A., Kanagaratnam L., et al. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation and its impact on the outcome of patients with critical limb ischemia-results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circ J. 2017;81:1713–1720.
[136] Moazzami K., Moazzami B., Roohi A., Nedjat S., Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12: CD008347.
[137] Gorenoi V., Brehm M.U., Koch A., Hagen A. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6: CD011741.
[138] Sen I., Agarwal S., Tharyan P., Forster R. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 16. 2018;4: CD009366.
[139] Vietto V., Franco J.V., Saenz V., Cytryn D., Chas J., Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1: CD006544.
[140] Baril D.T., Ghosh K., Rosen A.B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. J Vasc Surg. 2014;60:669–677.
[141] Eyers P., Earnshaw J.J. Acute non-traumatic arm ischaemia. Br J Surg. 1998;85:1340–1346.
[142] Simon F., Oberhuber A., Floros N., Busch A., Wagenhäuser M.U., Schelzig H., et al. Acute limb ischemia-much more than just a lack of oxygen. Int J Mol Sci. 2018;19:374–380.
[143] Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia : revised version. J Vasc Surg. 1997;26:517–538.
[144] Licht P.B., Balezantis T., Wolff B., Baudier J.F., Røder O.C. Long-term outcome following thrombembolectomy in the upper extremity. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28:508–512.
[145] Genovese E.A., Chaer R.A., Taha A.G., Marone L.K., Avgerinos E., Makaroun M.S., et al. Risk factors for long-term mortality and amputation after open and endovascular treatment of acute limb ischemia. Ann Vasc Surg. 2016;30:82–92.
[146] Fogarty T.J., Cranley J.L., Krause R.J., Strasser E.S., Hafner C.D. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. Surg Gynecol Obstet. 1963;116:241–244.
[147] Rutherford R.B. Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method : when and how to intervene. Semin Vasc Surg. 2009;22:5–9.
[148] Robinson W.P., Belkin M. Acute limb ischemia due to popliteal artery aneurysm : a continuing surgical challenge. Sem Vasc Surg. 2009;22:17–24.
[149] Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy : a critical review. Critical Care. 2014;18:224–232.
[150] Eliason J.L., Wainess R.M., Proctor M.C., Dimick J.B., Cowan Jr. J.A., Upchurch Jr. G.R., et al. A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. Ann Surg. 2003;238:382–389.
[151] Earnshaw J.J., Whitman B., Foy C. National audit of thrombolysis for acute leg ischemia (NATALI) : clinical factors associated with early outcome. J Vasc Surg. 2004;39:1018–1025.

[152] Henke P.K. Contemporary management of acute limb ischemia : factors associated with amputation and in-hospital mortality. Semin Vasc Surg. 2009;22:34–40.
[153] Enezate T.H., Omran J., Mahmud E., Patel M., Abu-Fadel M.S., White C.J., et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia : a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7:264–271.
[154] Byrne R.M., Taha A.G., Avgerinos E., Marone L.K., Makaroun M.S., Chaer R.A. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. J Vasc Surg. 2014;59:988–995.
[155] Langenskiöld M., Smidfelt K., Karlsson A., Bohm C., Herlitz J., Nordanstig J. Weak links in the early chain of care of acute lower limb ischaemia in terms of recognition and emergency management. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54:235–240.
[156] Normahani P., Standfield N.J., Jaffer U. Sources of delay in the acute limb ischemia patient pathway. Vasc Surg. 2017;38:279–285.
[157] Engelter S.T., Traenka C., Lyrer P. Dissection of cervical and cerebral arteries. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17:59.
[158] Stapf C., Arnold M. Dissections carotidienne : mécanismes histopathologiques et prise en charge. Réanimation. 2010;19:498–504.
[159] Debette S., Grond-Gnsbach C., Bodenant M., et al. Differential features of carotid and vertebral dissections. The CADISP Study. Neurology. 2011;77:1174–1181.
[160] Debette S., Compter A., Labeyrie M.A., et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of intracranial artery dissection. Lancet Neurol. 2015;14:640–654.
[161] Bejot Y., Aboa-Eboulé C., Debette S., et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. Stroke. 2014;45:37–41.
[162] Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections : predisposing factors, diagnosis and outcome. Lancet Neurol. 2009;8:668–678.
[163] Debette S. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. Neurology. 2014;83:2023–2031.
[164] Ben Hassen W., Machet A., Edjlali-Goujon M., et al. Imaging of cervical artery dissection. Diagn Interv Imaging. 2014;95:1151–1161.
[165] Kloss M., Grond-Ginsbach C., Ringleb P., Hausser I., Hacke W., Brandt T. Recurrence of cervical artery dissection. Neurology. 2018;90:1372–1378.
[166] Markus H.S., The CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS) : a randomized trial. Lancet Neurol. 2015;14:361–367.
[167] De Weerd M., Greving J.P., Hedblad B., et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population : an individual participant data meta-analysis. Stroke. 2010;41:1294–1297.
[168] Abbott A.L. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis : results of a systematic review and analysis. Stroke. 2009;40:e573–e583.
[169] Naylor A.R. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid disease. Nat Rev Cardiol. 2011;9:116–124.
[170] Mas J.L., Turc G., Calvet G. Sténoses carotides et vertébrales extracrâniennes. In: Mas J.L., Leys D., eds. Accidents vasculaires cérébraux. Thérapeutique. Doin: Montrouge; 2018:299–315.
[171] Naylor A.R., Ricco J.B., de Borst G.J., et al. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease : 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55:3–81.
[172] Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). The Task Force

for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39:763–816.
[173] Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M., et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1998;339:1415–1425.
[174] Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Warlow C.P., Barnett H.J. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915–924.
[175] Johnston S.C., Easton J.D., Farrant M., et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med. 2018;379:215–225.
[176] Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease : an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:219–229.
[177] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995;273:1421–1428.
[178] Halliday A., Harrison M., Hayter E., et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1) : a multicenter randomized trial. Lancet. 2010;376:1074–1084.
[179] Brott T.G., Hobson II R.W., Howard G., et al. Investigators C.R.E.S.T. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010;363:11–23.
[180] Rosenfield K., Matsumura J.S., Chaturvedi S., et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. N Engl J Med. 2016;374:1011–1020.
[181] Paraskevas K., Kalmykov E., Naylor A.R. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries : a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51:3–12.
[182] Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M.R., et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet. 2003;361:107–116.
[183] Bonati L.H., Lyrer P., Ederle J., Featherstone R., Brown M.M. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9: CD000515.
[184] Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B., et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med. 2006;355:1660–1671.
[185] Mas J.L., Arquizan C., Calvet D., Viguier A., Albucher J.F., Piquet P., et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angio-plasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. Stroke. 2014;45:2750–2756.
[186] Howard G., Roubin G.S., Jansen O., et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting : a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. Lancet. 2016;387:1305–1311.

[1] Traduit et reproduit avec l'autorisation d'Oxford University Press/on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved in respect of European Heart Journal, © European Society of Cardiology 2017.

CHAPITRE 15

Pathologie veineuse, lymphatique et microcirculation

Coordination : Emmanuel Messas

PLAN DU CHAPITRE

Pathologie veineuse
- Prise en charge de l'occlusion veineuse chronique
- Contexte et diagnostic clinique
- Exploration échodoppler
- Bases physiopathologiques de la recanalisation veineuse en phase chronique
- Technique et résultat de la recanalisation veineuse iliofémorale en phase chronique
- Recommandations actuelles
- Compression et traitement du syndrome post-thrombotique
- Conclusion
- Thrombose veineuse
- Épidémiologie et facteurs de risque de la thrombose veineuse profonde
- Diagnostic
- Modalités de prise en charge
- Bilan étiologique
- Formes particulières
- Éducation thérapeutique
- Conclusion
- Insuffisance veineuse chronique
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement médical

Lymphœdèmes des membres
- Physiopathologie
- Lymphœdèmes primaires
- Lymphœdèmes secondaires
- Examen clinique
- Examens complémentaires
- Complications
- Principal diagnostic différentiel des lymphœdèmes des membres inférieurs : le lipœdème
- Prise en charge

Conclusion
Anomalies vasculaires superficielles : tumeurs vasculaires et malformations vasculaires à flux lent et rapide
Tumeurs vasculaires
Malformations vasculaires superficielles
Conclusion

Les pathologies veineuses et lymphatiques traduisent des situations cliniques différentes. La pathologie veineuse elle-même est subdivisée en maladie veineuse profonde et superficielle. Pour les lymphatiques, la pathologie principale est le lymphœdème d'origine primitive ou secondaire, le plus fréquemment à un cancer du sein. Stéphane Vignes nous fait une brillante mise à jour de cette pathologie. La maladie veineuse a bénéficié, pour la partie profonde, de l'émergence des anticoagulants oraux directs, avec aujourd'hui de nombreuses études sur la prise en charge en aigu et en chronique. La pathologie veineuse superficielle reste du domaine du traitement symptomatique avec les interventions type de radiofréquence et autres traitements. Ce chapitre permet de faire le point sur ces différentes pathologies.

Pathologie veineuse

Prise en charge de l'occlusion veineuse chronique

Marc Sapoval

Contexte et diagnostic clinique

Le syndrome veineux post-thrombotique peut être responsable de troubles cliniques divers alliant à des degrés divers, claudication veineuse, œdème du membre inférieur plus ou moins étendu, douleurs, prurit, lourdeur, paresthésie et ulcère veineux.

Il touche 20 à 40 % des patients présenteront un syndrome veineux post-thrombotique dans les 2 ans après une thrombose veineuse profonde [1]. On l'évalue par différents scores, le plus utilisé est le score de Villalta [2]. Le score est construit à partir de signes cliniques avec leur sévérité (0 : absence, 1 : léger, 2 : moyen, 3 : sévère). Il comprend : œdème prétibial, induration cutanée, hyperpigmentation, douleur à la pression, dilatation veineuse, rougeur. Les malades ayant un antécédent de thrombose veineuse sont reconnus comme ayant un syndrome post-phlébitique si le score est supérieur ou égal à 5 ou s'il existe un ulcère veineux [2]. Il possède une bonne concordance interobservateur ; il est corrélé à la qualité de vie et permet un suivi mais il ne cote pas la claudication veineuse qui est un symptôme fréquent. Un autre inconvénient est l'absence de discrimination entre syndrome veineux post-thrombotique et insuffisance veineuse primaire. Le score de Villalta est peu spécifique du syndrome veineux post-thrombotique car il est commun à toute forme d'insuffisance veineuse chronique, est un critère composite de signes fonctionnels précoces et cutanés tardifs, ce qui en fait un critère de jugement complexe ; il possède une grande sensibilité et un potentiel prédictif fort probablement car il intègre l'effet cumulatif des facteurs de risque veineux d'un syndrome veineux post-thrombotique.

Les principaux facteurs de risque pour l'apparition d'un syndrome veineux post-thrombotique sont l'apparition d'une récidive de thrombose veineuse profonde ipsilatérale qui multiplie le risque par 3 à 6 [3], la localisation iliofémorale plutôt que poplitée [4], l'âge avec une augmentation de 30 % du risque de syndrome veineux post-thrombotique tous les 10 ans [3], l'obésité [4], la qualité de l'anticoagulation [5].

Les facteurs prédictifs indépendants du syndrome veineux post-thrombotique sont le score de Villalta supérieur ou égal à 5 à 1 mois [3], le thrombus résiduel et des D-dimères élevés [5].

L'interrogatoire du patient dans les suites d'une thrombose veineuse profonde très proximale (veine cave, veine iliaque ou veine fémorale commune) doit d'attacher à retrouver la présence de claudication veineuse (tension musculaire douloureuse surale ou crurale à la marche obligeant à s'arrêter et persistant à l'arrêt de l'effort en position debout) car elle peut être retrouvée de façon fréquente (44 % pour Delis) [6].

Il faut aussi évaluer la qualité de vie par des scores généraux type SF-36 ou veineux (veines – QOL *French Canadian version*).

Il faut prêter attention à la présence éventuelle d'une neuropathie post-thrombotique qui peut coexister et utiliser le DN4 qui, lorsqu'il est supérieur à 4/10, constitue une contre-indication relative à la recanalisation veineuse.

Exploration échodoppler

L'échographie doppler est l'exploration de 1re intention de l'insuffisance veineuse et intègre une évaluation anatomique et hémodynamique du réseau veineux profond et du réseau superficiel.

Elle ne doit pas être réalisée trop précocement car les manifestations cliniques qui conduisent au diagnostic de la thrombose veineuse aiguë peuvent perdurer plusieurs mois et sont proches des manifestations cliniques du syndrome veineux post-thrombotique, donc sources de confusion.

Il est d'usage de considérer que les séquelles éventuelles après une thrombose veineuse sont stables et définitives au bout d'un an.

Un examen bilatéral et comparatif est indispensable, même en cas de thrombose unilatérale afin de dépister sur le membre asymptomatique une insuffisance veineuse préexistante, marqueur d'un risque évolutif accru du syndrome veineux post-thrombotique sur le membre atteint, mais également un facteur de confusion de l'origine de la symptomatologie veineuse du patient.

Au terme de l'exploration, une cartographie veineuse ultrasonore est réalisée. Il doit être possible de préciser le mécanisme du syndrome veineux post-thrombotique, d'analyser la topographie des lésions et l'existence d'une collatéralité et, ainsi, d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Le doppler doit pouvoir évaluer les occlusions (obstruction complète avec rétraction de la veine) et les obstructions partielles chroniques : épaississement pariétal, synéchies endoluminales, fibrose rétractile (sténose segmentaire ou focale), ainsi qu'une éventuelle circulation veineuse collatérale.

Le bilan lésionnel et fonctionnel doit être effectué au-delà du 6e mois de traitement anticoagulant après l'épisode de thrombose veineuse profonde aiguë.

Bases physiopathologiques de la recanalisation veineuse en phase chronique

Le syndrome veineux post-thrombotique est une pathologie chronique, avec un impact sérieux sur la qualité de vie et des conséquences économiques importantes [3]. L'explication principale des symptômes associe les éléments suivants qui caractérisent l'évolution normale, malgré un traitement anticoagulant bien conduit et après une thrombose iliofémorale : seules 30 % des thromboses iliaques sont complètement recanalisées et à 5 ans, l'obstruction résiduelle est responsable de claudication veineuse et ulcères chez 44 et 15 % des patients respectivement [6]. La recanalisation veineuse est incomplète en cas de compression extrinsèque associée et enfin, la collatéralité veineuse ne se développe que chez un tiers des patients, tous ces éléments sont responsables de la genèse de l'hyperpression veineuse [6].

Technique et résultat de la recanalisation veineuse iliofémorale en phase chronique

Le seul moyen d'améliorer vraiment le syndrome post-phlébitique aujourd'hui est la recanalisation veineuse. Le principe de base consiste à rétablir un chenal circulant endoveineux au moyen des techniques utilisées en pathologie artérielles obstructive, c'est-à-dire principalement la recanalisation au guide suivie de dilatation et de *stenting*.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale au cours d'une courte hospitalisation, et dure environ une heure.

Les symptômes décrits par le score de Villalta peuvent être améliorés par cette technique, mais aussi la claudication veineuse qui, comme rappelé plus haut, n'y figure pas. Les ulcères veineux peuvent être aussi améliorés et cicatrisés après levée de l'obstacle veineux proximal.

Les études publiées distinguent les résultats pour les patients ayant une occlusion des patients traités pour sténose (obstruction de type Cockett), avec un taux de guérison des ulcères veineux situé entre 47 et 100 % [7-14].

- En cas de lésions de la veine iliaque non thrombotiques, la perméabilité primaire est de 78 % en moyenne ; la perméabilité primaire assistée est de 83 % et la perméabilité secondaire de 93 % avec un taux de guérison des ulcères veineux situé entre 47 et 100 % [7-14].
- En cas de lésion thrombotique, la perméabilité primaire est de 57 % en moyenne ; la perméabilité primaire assistée est de 80 % et la perméabilité secondaire de 86 % avec un taux de guérison des ulcères veineux situé entre 63 et 67 % [6-14].

De plus, dans une série de 504 patients combinant une obstruction iliaque chronique et un reflux profond et ayant bénéficié d'une recanalisation iliaque, la réduction de la douleur et de l'œdème était de 78 et 55 % à 5 ans respectivement, soulignant l'amélioration des symptômes après *stenting* et ce, malgré la persistance du reflux [6, 15].

Il existe des échecs immédiats de recanalisation, principalement dans les occlusions très anciennes et il est important que le patient candidat à une recanalisation soit informé de cette donnée.

La morbidité rapportée est faible. Parmi les 1 500 procédures publiées, aucun décès ni embolie pulmonaire n'ont été rapportés. Le taux de complication au site de ponction est inférieur à 1 %, et le taux de complications hémorragique grave inférieur à 0,03 % [8]. Le taux de rethrombose de stent à 5 ans est d'environ 25 %, et le taux de perméabilité secondaire de 75 à 90 %.

Recommandations actuelles

Un travail commun multidisciplinaire associant la Société française de radiologie (SFR) et la Société française de médecine vasculaire (SFMV) vise à établir des recommandations communes pour la prise en charge interventionnelle du syndrome veineux post-thrombotique.

Pour les patients présentant une obstruction veineuse iliaque chronique symptomatique (Villalta ≥ 10, ou grosse jambe douloureuse et invalidante en orthostatisme, claudication veineuse), une angioplastie-*stenting* veineuse peut être envisagée (AHA 2011 : IIa, C, AHA 2014 : IIb, B, ESVS 2015 : IIa, B), sous réserve des conditions ci-dessous.

Dans cette situation, nous recommandons que :

- la prise en charge soit le fait d'équipes ayant une expertise sur cette technique, rassemblant unités médicales spécialisées et unités interventionnelles avec une discussion individuelle de chaque cas, lors de RCP spécialisées ;
- les patients soient spécifiquement évalués :
  - en clinique : antécédents de maladie thromboembolique veineuse, durée et évaluation des symptômes, score Villalta, évaluation de la qualité de vie,
  - en imagerie : échodoppler veineux, phléboscanner.

En ce qui concerne le traitement anticoagulant et antiagrégant après recanalisation, nous suggérons que la conduite thérapeutique anticoagulante après la procédure soit la même qu'en l'absence d'angioplastie-*stenting* à trois conditions :

- que le traitement anticoagulant soit poursuivi au moins 6 mois après la procédure ;
- que la durée de traitement soit discutée indépendamment du fait qu'une recanalisation a été réalisée, notamment en cas de thrombose index non provoquée (IIa, C) [16] ;
- que la durée de traitement soit discutée au cas par cas en cas de recanalisation incomplète.

Nous suggérons que l'adjonction d'aspirine au traitement anticoagulant en cours sera envisagée en post-procédure par l'équipe experte pour une durée d'au moins un mois après s'être assuré d'un rapport bénéfice/risque favorable de la bithérapie antithrombotique.

Compression et traitement du syndrome post-thrombotique

En France, les recommandations de référence sont celles émises par l'Afssaps en 2009. La prévention du syndrome veineux post-thrombotique repose sur le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville. Il est recommandé de les appliquer dès que possible après le diagnostic de thrombose veineuse profonde et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes).

Ces recommandations françaises reposent sur les résultats concordants de deux essais thérapeutiques randomisés en ouvert [17, 18]. Ils montrent une réduction de la prévalence à 2 ans du syndrome post-thrombotique de 58 et 48 % respectivement par rapport au bras comparateur sans compression élastique sur la même durée. Le biais potentiel principal de ces deux études est l'absence de double aveugle alors que le critère de jugement principal est en partie subjectif (douleur).

Sur le plan international, la recommandation de l'ACCP Chest 2016 prend en compte la publication des résultats de l'essai SOX [5] qui ne montre pas de différence de prévalence du syndrome post-thrombotique à 2 ans entre le bras compression élastique 30-40 mmHg cheville et un bras contrôle dont la pression à la cheville est de 5 mmHg. Le libellé de la recommandation est *« Chez les patients avec une thrombose veineuse profonde aiguë du membre inférieur, nous suggérons de ne pas utiliser en routine des bas de compression pour prévenir le syndrome veineux post-thrombotique grade 2B »*. Les remarques qui y sont associées sont difficiles à comprendre en première lecture.

Conclusion

La prise en charge du syndrome post-thrombotique est aujourd'hui possible grâce aux techniques de recanalisation et *stenting* avec un bon profil de sécurité/efficacité.

Elle doit être réalisée dans des centres organisés de façon multidisciplinaire avec des médecins vasculaires ou des cardiologues formés en pathologie vasculaire et des radiologues interventionnels vasculaires rompus à ces techniques.

Les traitements adjuvants (anticoagulation et compression élastique) doivent être pris en charge de façon appropriée dans ce contexte, même si les recommandations sont encore discutées à ce sujet.

Thrombose veineuse

Lina Khider, Emmanuel Messas

La thrombose veineuse profonde constitue avec l'embolie pulmonaire l'une des deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse. La thrombose veineuse profonde est une maladie fréquente dont les deux complications majeures sont le syndrome post-thrombotique et le risque d'embolie pulmonaire. Sa présentation clinique est polymorphe et le diagnostic repose sur des stratégies non invasives, fondées sur des scores de probabilité clinique, associées à un dosage de marqueurs biologiques et à des examens d'imagerie (échographie doppler veineuse). Le traitement repose sur l'utilisation d'anticoagulants à dose curative.

Épidémiologie et facteurs de risque de la thrombose veineuse profonde

Épidémiologie

L'incidence en France de la maladie thromboembolique veineuse augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge, passant de 0,1 pour 1 000 personnes pour les hommes de 20 à 39 ans à 8,9 pour 1 000 après 75 ans.

Des études récentes sur la population européenne ont fait état de l'incidence de la thrombose veineuse profonde à 70-140 cas/100 000 personnes-années.

Les deux complications principales de la thrombose veineuse profonde sont :

- l'embolie pulmonaire que l'on retrouve dans près de 50 % des cas chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde proximale ;
- et, à plus long terme, dans plus de 30 % des cas un syndrome post-thrombotique (cause d'insuffisance veineuse).

Le potentiel thromboembolique des thromboses veineuses profondes est imparfaitement connu mais des données historiques précédant le développement des anticoagulants suggèrent qu'environ 20 % des patients hospitalisés avec des signes de thrombose veineuse profonde (proximale) décédaient d'une embolie pulmonaire.

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse semble stable au cours des 25 dernières années, malgré les stratégies de prévention. Les femmes sont plus souvent touchées et à un plus jeune âge ; ce ratio s'inverse chez les personnes âgées.

Facteurs de risque

Il faut différencier les facteurs de risque majeurs permanents, les facteurs de risque majeurs transitoires et les autres facteurs de risque (encadré 15.1) [19]. La présence ou non de ces facteurs de risque conditionne la durée du traitement.

Encadré 15.1

Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde

Facteurs persistants majeurs

- Cancer actif :
  - sans traitement curatif
  - progression sous traitement
  - toujours sous traitement
- Syndrome des antiphospholipides
- Déficit en antithrombine

Facteurs transitoires majeurs

- Affection médicale aiguë + immobilisation > 3 jours dans les 3 derniers mois
- Chirurgie majeure (anesthésie générale de plus de 30 minutes) + traumatisme dans les 3 derniers mois
- Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois
- Contraception œstroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause

Facteurs transitoires mineurs

- Traumatisme du membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite > 3 jours
- Affection médicale aiguë avec immobilisation > 3 jours dans les 2 derniers mois
- Chirurgie mineure (anesthésie générale > 30 minutes) dans les 3 derniers mois
- Voyage > 6 heures

Facteurs persistants mineurs

- Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires

En dehors des facteurs de risque majeur transitoires ou permanents, l'importance des facteurs de risque mineurs est moindre sur le risque de récidive de maladie thromboembolique veineuse.

Diagnostic

Clinique

Les signes cliniques sont peu spécifiques et peu sensibles.

Une thrombose veineuse profonde peut se manifester par :

- une douleur spontanée ou provoquée par la palpation présente dans 60 % des cas ;
- une douleur localisée sur le trajet veineux profond ;
- un œdème prenant le godet avec une perte du ballant du mollet ;
- une tuméfaction unilatérale du mollet ou de tout un membre ;
- des signes inflammatoires avec un aspect érythémateux de la jambe, une fébricule ;
- des veines superficielles (non variqueuses) collatérales.

L'examen physique doit toujours être bilatéral et comparatif.

Il existe une forme clinique particulière : la phlébite bleue ou *phlegmatia caerulea*. Elle correspond à une ischémie veineuse par obstruction totale du retour veineux. C'est une urgence médico-chirurgicale dont le traitement repose sur la levée de l'obstacle veineux.

Biologie : D-dimères

Les D-dimères sont des marqueurs biologiques de la fibrinolyse qui se produit lors d'un épisode de thrombose veineuse. Ils ont une valeur prédictive négative supérieure à 98 % en cas de thrombose veineuse profonde proximale.

Ainsi, un taux de D-dimères inférieur à un seuil déterminé (500 ng/mL par la technique ELISA) exclut un épisode aigu récent de maladie thromboembolique veineuse (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) en l'absence de traitement anticoagulant, si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire.

En dehors de la maladie thromboembolique veineuse, les D-dimères peuvent augmenter en cas d'âge avancé, de coagulation intravasculaire disséminée, de cancer, d'infection/inflammation, d'hématome, de grossesse et en postopératoire.

Échographie doppler veineuse

L'échographie doppler veineuse des membres inférieurs est l'examen de référence pour diagnostiquer une thrombose veineuse profonde. Elle permet une exploration de la veine cave inférieure jusqu'aux veines distales du mollet. Elle a une sensibilité et une spécificité proches de 100 % pour les thromboses veineuses profondes proximales. Ses performances sont moindres au niveau sural pour diagnostiquer les thromboses veineuses profondes distales.

- Les signes échographiques directs en faveur d'une thrombose veineuse profonde sont une incompressibilité de la veine thrombosée, un thrombus endoluminal hypoéchogène (en cas de thrombose veineuse profonde récente), l'absence de flux veineux, une augmentation du diamètre veineux à la phase aiguë, un épaississement de la paroi veineuse.
- Les signes échographiques indirects sont la perte de la modulation respiratoire du flux, l'absence de modification du calibre veineux lors de la manœuvre de Valsalva, une petite augmentation du flux veineux après compression musculaire au niveau du mollet, un flux augmenté dans les veines superficielles, la présence de collatérales profondes.

Cependant, l'incompressibilité de la veine reste un des critères diagnostiques essentiels de la thrombose veineuse profonde.

Stratégies diagnostiques

En l'absence de signes cliniques suffisamment sensibles et spécifiques pour affirmer ou infirmer le diagnostic de thrombose veineuse profonde, la démarche diagnostique repose dans un premier temps sur l'estimation de la probabilité clinique. Celle-ci permet de guider la réalisation des examens complémentaires. Parmi les scores de probabilité cliniques développés, le score de Wells est le plus utilisé (*cf.* tableau 12.3).

Si le score est inférieur ou égal à 1, la probabilité de thrombose veineuse profonde est faible (prévalence de thrombose veineuse profonde : 5 %) ; si le score est compris entre 1 et 2, la probabilité de thrombose veineuse profonde est modérée (prévalence : 17 %) et si le score est supérieur ou égal à 3, la probabilité de thrombose veineuse profonde est élevée (prévalence : 53 %).

Une probabilité faible ou intermédiaire conduit en premier lieu à la réalisation de D-dimères qui, négatifs, permettent d'exclure le diagnostic. Au contraire, une probabilité élevée doit conduire à la réalisation d'une échographie doppler veineuse des membres inférieurs (fig. 15.1) [20].

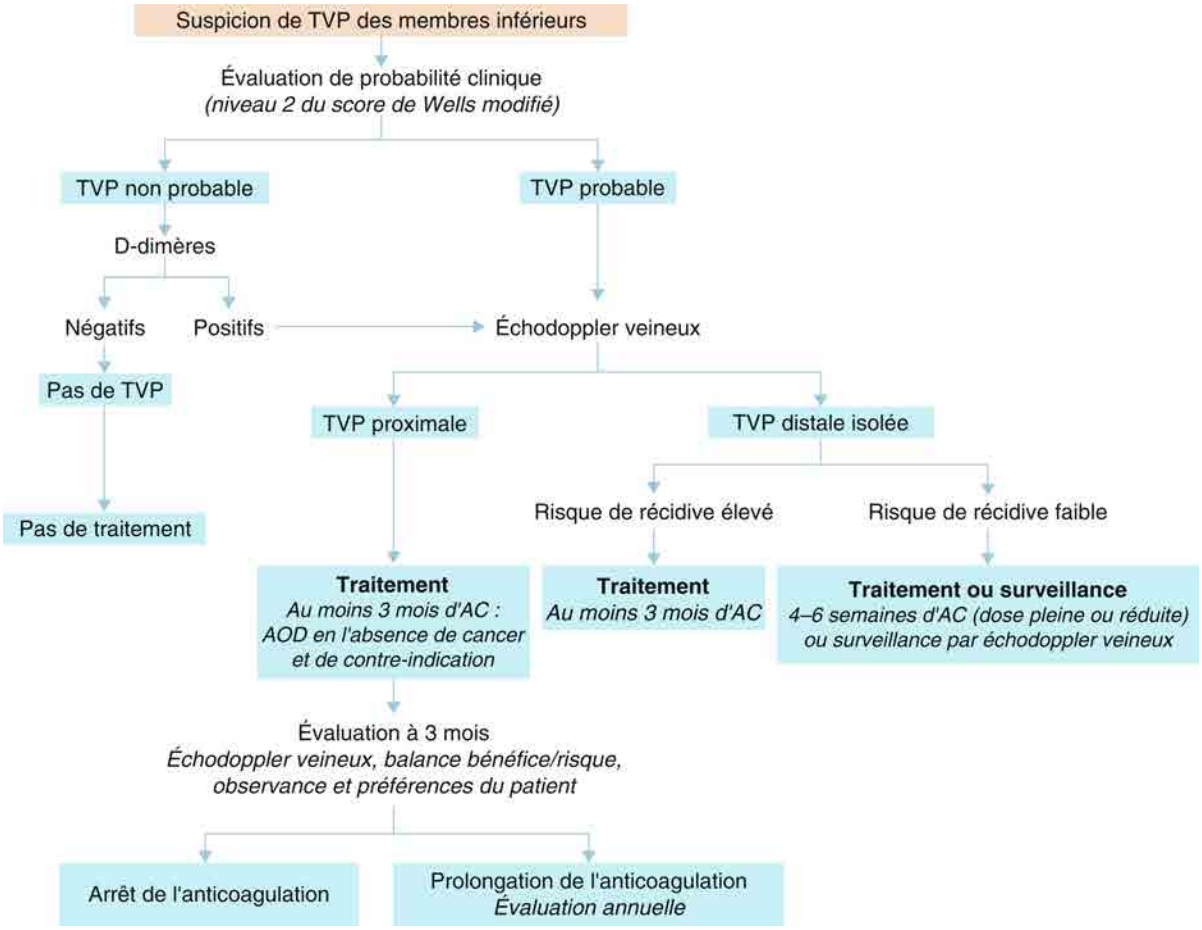


FIG. 15.1 **Algorithme diagnostique et thérapeutique de la prise en charge de la thrombose veineuse profonde (TVP) [20].**
AC : anticoagulant ; AOD : anticoagulant oral direct.

Diagnostics différentiels

Ils sont nombreux, de diagnostic clinique ou révélés lors de l'échographie veineuse : érysipèle, cellulite, syndrome des loges du mollet (forme aiguë), lymphangite, thrombose veineuse superficielle, hématome sous-aponévrotique, lymphœdème, insuffisance veineuse, rupture de kyste poplité, traumatisme, déchirure, rupture musculaire.

Modalités de prise en charge

Un alitement systématique n'est plus de mise ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible.

Une mesure de la créatininémie en début de traitement, ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement, doit être réalisée pour évaluer la fonction rénale, à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft, qui permet de déterminer le choix du traitement anticoagulant.

Prise en charge en ambulatoire

Sauf cas particuliers, les patients avec thromboses veineuses profondes proximales ou distales sont traités en ambulatoire après avoir obtenu un diagnostic de certitude de la pathologie thrombotique et évalué les risques de récidives thromboemboliques et hémorragiques.

Si un traitement ambulatoire de la maladie thromboembolique veineuse est envisagé, il est recommandé de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux, de prescrire et d'organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin

traitant et l'infirmière, d'évaluer les facteurs de risque de récidives thromboemboliques et hémorragiques et d'évaluer les facteurs psychosociaux limitant cette prise en charge.

Prise en charge hospitalière

Celle-ci est rare mais recommandée chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min), nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une pathologie à risque hémorragique, avec une embolie pulmonaire ne relevant pas d'une prise en charge ambulatoire, dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile, en cas de thromboses veineuses profondes proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation iliocave.

Traitements anticoagulants disponibles pour la thrombose veineuse profonde proximale

La prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse profonde repose sur l'utilisation d'anticoagulants à dose curative. Ces derniers permettent de réduire le risque immédiat d'embolie pulmonaire potentiellement mortelle et préviennent efficacement la récidive. Le traitement doit être débuté dès le diagnostic. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique et en l'absence de risque hémorragique particulier, un traitement anticoagulant doit être débuté.

Traitement « classique »

Il est recommandé d'introduire un traitement anticoagulant immédiatement actif par :

- **HBPM** ou fondaparinux ;
- **rivaroxaban ou apixaban** ;
- **héparine non fractionnée en cas de contre-indication aux autres molécules.**

Stratégie de traitement n°1

Il est recommandé de privilégier les HBPM et le fondaparinux plutôt que l'HNF.

L'HNF est réservée au patient présentant une insuffisance rénale sévère ou une instabilité hémodynamique.

Il est ensuite recommandé de réaliser un relais du traitement anticoagulant initial par AVK le plus tôt possible sans administrer de dose de charge.

Après 2 INR consécutifs à 24 heures d'intervalle compris entre 2 et 3, on peut alors arrêter le traitement par héparine.

Stratégie de traitement n°2

Il est recommandé d'utiliser le rivaroxaban et l'apixaban, qui sont les 2 seuls traitements disponibles en France avec une AMM.

Ces traitements ne nécessitent pas de traitement préalable par HBPM, HNF ou fondaparinux.

Les différentes molécules disponibles

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux

Ils constituent l'un des traitements de 1re intention en cas de thrombose veineuse profonde, compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase et d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (sous HBPM et surtout sous fondaparinux). La numération plaquettaire reste de mise à l'instauration du traitement. En revanche, en dehors d'un contexte chirurgical ou traumatologique, la surveillance plaquettaire n'est plus obligatoire. Sous fondaparinux, cette surveillance n'a pas lieu d'être.

Les HBPM et le fondaparinux ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique de l'activité antifacteur Xa. Cette surveillance peut parfois être réalisée en cas de situation à risque d'accumulation et/ou de risque hémorragique (insuffisant rénal modéré, âge élevé, petit poids corporel, etc.) 4 heures après l'injection afin de vérifier que les activités antifacteur Xa obtenues sont de l'ordre de celles attendues dans la population générale. En revanche, l'HBPM et le fondaparinux n'ont pas d'antidote spécifique.

Depuis 2017, les HBPM peuvent être prescrites chez les patients insuffisants rénaux sévères avec une clairance de la créatine comprise en 15 et 30 mL/min à une posologie de 100 UI/kg (soit 1 mg/kg) en injection sous-cutanée 1 fois/j [21].

Héparine non fractionnée

Elle représente à ce jour le traitement recommandé uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min). Elle peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intraveineuse continue. Les recommandations de l'ACCP préconisent la voie sous-cutanée.

Les avantages de l'héparine non fractionnée sont sa demi-vie courte et sa réversibilité au sulfate de protamine. Son principal inconvénient est sa variabilité de dose interindividuelle qui nécessite une surveillance en laboratoire, par mesure du TCA ou de l'activité antifacteur X activé et un ajustement de la dose.

De plus, l'héparine non fractionnée est associée à un risque élevé de thrombocytopénie induite par l'héparine, ce qui implique une surveillance régulière de la numération plaquettaire, 2 fois/semaine les 3 premières semaines.

Antivitamines K

Celles disponibles en France sont au nombre de trois : fluindione, acénocoumarol et warfarine. Il est recommandé d'utiliser la warfarine en 1re intention.

Les traitements par antivitamines K doivent être surveillés par la mesure de l'*International Normalized Ratio* (INR) (cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3). Après la période d'initiation du traitement, chez les patients avec des INR stabilisés entre 2 et 3, il est recommandé de réaliser un INR au moins une fois par mois. Il existe un antidote par vitamine K.

Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs actuellement disponibles ont un effet pharmacologique prévisible avec une relation dose effet lisible et une large fenêtre thérapeutique. Ils ont peu d'interactions médicamenteuses connues (antirétroviraux VIH et antifongiques) et pas d'interaction alimentaire significative. Ils ciblent spécifiquement un seul facteur de la coagulation : le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban (non commercialisé en France) et le facteur IIa pour le dabigatran.

Récemment, les anticoagulants oraux directs sont apparus comme des options valables pour le traitement de la thrombose veineuse profonde.

Les anticoagulants oraux directs ont une demi-vie d'élimination plus longue que l'héparine non fractionnée ou l'HBPM et peuvent s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou hépatique (classe B ou C de Child-Pugh).

Plusieurs études ont montré des taux de récidive de thrombose veineuse profonde similaires chez les patients recevant des anticoagulants oraux directs ou un traitement conventionnel et un taux de saignement significativement plus faible chez les patients traités par anticoagulants oraux directs.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas d'adaptation de doses, ni de suivi d'hémostase spécifique. Ils présentent donc un avantage certain chez les patients avec des INR difficiles à équilibrer qui ne présentent pas de contre-indication.

D'après l'actualisation des recommandations par l'ESC en 2017 [20] et les molécules disponibles en France, les différentes options actuellement disponibles pour le traitement de la thrombose veineuse profonde par anticoagulants oraux directs sont les suivantes :

- apixaban 10 mg × 2/j pendant 7 jours, puis apixaban 5 mg × 2/j, puis en cas d'indication de traitement au-delà de 6 mois : apixaban 2,5 mg × 2/j ;
- rivaroxaban 15 mg × 2/j pendant 21 jours, puis rivaroxaban 20 mg × 1/j.

Durée du traitement anticoagulant

Pour la thrombose veineuse profonde proximale, une anticoagulation d'une durée d'au moins 3 mois est recommandée si des facteurs de risque transitoires et réversibles étaient présents.

Chez tous les autres patients, la prolongation de l'anticoagulation protège contre la récidive (70-90 %), mais expose au risque de complications hémorragiques.

La décision d'interrompre ou non l'anticoagulation doit donc être adaptée individuellement et équilibrée par rapport au risque hémorragique, en tenant compte également des préférences des patients.

Les facteurs de risque de récidive après un premier épisode de thrombose veineuse profonde sans facteur déclenchant sont les suivants :

- localisation proximale ;
- obésité ;
- âge ;
- sexe masculin ;
- groupe sanguin O- ;
- développement d'un syndrome post-thrombotique précoce ;
- persistance d'une thrombose veineuse à l'échographie doppler veineuse ;
- D-dimères élevés.

Trois scores de prédiction clinique ont été dérivés et validés prospectivement pour détecter les patients à faible risque de récidive (tableau 15.1).

Tableau 15.1

Score de prédiction de récidive après un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) sans facteur déclenchant.

Score	Modèle prédictif de Vienne	DASH	HERDOO-2
Paramètres	– Niveau de D-dimères à 3 semaines, puis 3, 9, 15, 24 mois après arrêt de l'anticoagulation – Sexe masculin – Localisation de la TVP (distale, proximale, EP)	– D-dimères anormaux 3-5 semaines après arrêt de l'anticoagulation – Sexe masculin – Âge < 50 ans – TVP non associée à une œstrogénothérapie chez la femme	– D-dimères anormaux avant arrêt de l'anticoagulation – Symptômes post-thrombotiques (hyperpigmentation, œdèmes, rougeurs) – Âge ≥ 65 ans – IMC ≥ 30 kg/m^2
Étude de validation	Oui	Oui	Oui
Commentaires	Différents nomogrammes disponibles pour calculer le risque de récurrence à différents moments	Taux de récurrence annuelle de 3,1 % chez les patients à faible score (≤ 1)	Applicable uniquement chez les femmes Taux de récurrence annuelle de 1,3 % chez les femmes à faible score (≤ 1)

EP : embolie pulmonaire ; IMC : indice de masse corporelle.

Un certain nombre de scores de saignements ont été évalués ; aucun ne présente une exactitude prédictive suffisante ou n'a été évalué.

Une fois l'anticoagulation arrêtée, le risque de récidive de thrombose veineuse profonde au fil des années après un premier épisode est d'environ 30 %.

Facteurs de modulation pour un allongement de la durée de traitement

Il est suggéré d'allonger la durée de traitement en cas de récidive de thrombose veineuse profonde proximale ou d'embolie pulmonaire, en présence d'un filtre cave permanent, en cas de persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère, d'embolie pulmonaire associée à un état de choc, en fonction de la préférence du patient (de sa perception du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement) ou parfois de thrombophilies majeures connues (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple). En pratique, les recommandations récentes de l'ACCP suggèrent de traiter au long cours avec

l'accord du patient et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du traitement les thromboses veineuses profondes (proximales) idiopathiques.

Le risque est plus que doublé chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde non provoquée (taux annuel > 7,0 %) par rapport à ceux présentant une thrombose veineuse profonde provoquée (transitoire) et parmi ces derniers, chez les patients médicaux plutôt que chirurgicaux.

Les facteurs liés à la récurrence de la thrombose veineuse profonde sont énumérés dans l'encadré 15.2.

Encadré 15.2

Facteurs de risque de complications avec un premier épisode de thrombose veineuse profonde distale

Risque élevé

- Antécédent de maladie thromboembolique veineuse
- Hommes
- Âge > 50 ans
- Cancer
- Thrombose veineuse profonde distale isolée sans facteur déclenchant
- 2e épisode de thrombose veineuse profonde distale avec persistance d'immobilisation
- Thrombose veineuse profonde distale isolée impliquant la trifurcation poplitée
- Thrombose veineuse profonde distale isolée impliquant plus d'une veine du mollet
- Thrombose veineuse profonde distale isolée bilatérale
- Maladies prédisposantes (ex : maladie inflammatoire chronique de l'intestin)
- Thrombophilies connues
- Axial *versus* musculaire

Risque faible

- Thrombose veineuse profonde distale isolée secondaire à une chirurgie ou à d'autres facteurs de risque transitoires (plâtres, immobilisation, traumatisme, long voyage, etc.), à condition d'obtenir une mobilisation complète
- Thrombose veineuse profonde distale isolée survenant pendant la contraception ou la thérapie hormonale de remplacement (à condition que le traitement ait été interrompu)

Facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement

Il est suggéré de diminuer la durée du traitement en cas de risque hémorragique élevé, notamment en cas d'association aux facteurs de risque tels qu'âge des patients (> 65 ans), antécédents d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète, prise concomitante de traitements antiplaquettaires, d'instabilité de l'INR sous antivitamines K (en cas de contre-indication au rivaroxaban) et d'observance médiocre.

Critères ne devant pas modifier la durée du traitement

Thrombophilies

L'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récidive étant inexistante pour les plus fréquentes (facteur V Leiden ou FII hétérozygote), celles-ci ne doivent pas influencer la durée de traitement (excepté pour le syndrome des antiphospholipides ou les déficits en antithrombine).

Dosage des D-dimères

À ce jour, il est recommandé de ne pas doser les D-dimères pendant ou en fin de traitement pour décider de la prolongation de la durée de traitement. Cependant, une étude récente a retrouvé que leur dosage chez la

femme pourrait être utile en cas de maladie thromboembolique veineuse idiopathique traitée 3 à 7 mois par anticoagulants car la négativité des D-dimères à l'arrêt et un mois après caractériserait un groupe à faible risque de récidive. Des études complémentaires sont nécessaires.

Obstruction résiduelle à l'échodoppler

Celle-ci ne doit pas faire décider de l'arrêt ou de la prolongation du traitement. En revanche, il est important de réaliser une échographie doppler veineuse en fin de traitement afin d'obtenir une imagerie de référence pour une analyse comparative de l'imagerie en cas de suspicion de récidive.

Compression élastique

Le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville a longtemps été recommandé/suggéré en cas de thrombose veineuse profonde, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes). Les résultats d'une étude multicentrique en double aveugle (SOX) viennent de réévaluer l'efficacité de la compression élastique pour soulager la douleur en phase aiguë et prévenir le syndrome post-thrombotique. Cette étude a montré effectivement qu'une compression portée moins de la moitié du temps n'était pas efficace sur le syndrome post-thrombotique. De nouveaux travaux sont en cours pour mieux préciser l'intérêt de la compression dans la maladie thromboembolique veineuse, même s'il ne faut pas perdre de vue qu'un traitement anticoagulant de bonne qualité constitue sans doute la meilleure protection vis-à-vis du syndrome post-thrombotique.

Bilan étiologique

Des études récentes ont chiffré à environ 7 % la prévalence des anomalies héréditaires de l'hémostase en cas de thrombose veineuse profonde, 17 % le risque de cancer dans les 2 ans en cas de thrombose veineuse profonde récidivante et enfin à 20 % la découverte d'une étiologie au terme d'une enquête exhaustive en cas de thrombose veineuse profonde idiopathique.

L'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récidive étant inexistante pour les plus fréquentes, la recherche systématique d'une thrombophilie ne doit pas être proposée au décours d'une maladie thromboembolique veineuse, notamment en l'absence de contexte familial (consensus SFMV-GEHT 2009).

Le risque de survenue d'un cancer lors de la 1re année suivant une thrombose veineuse profonde est augmenté, y compris en cas de thrombose veineuse profonde distale. Cependant, aucune étude n'a démontré l'intérêt de la réalisation d'examens complémentaires systématiques sans points d'appels cliniques. Le bilan doit donc rester simple : examen clinique complet incluant toucher pelvien, radiographie de thorax, hémogramme, vitesse de sédimentation, CRP, bilan hépatique, chez la femme : mammographie, frottis cervicovaginal, et chez l'homme : PSA.

Les autres examens (fibroscopie digestive ou bronchique, coloscopie, scanner et échographie) doivent être réalisés en cas de point d'appel clinique sauf en cas de thromboses bilatérales qui justifient une enquête exhaustive.

Formes particulières

Thromboses veineuses profondes distales

La thrombose veineuse distale profonde isolée, c'est-à-dire la thrombose veineuse profonde infrapoplitée sans extension aux veines proximales (veine poplitée ou supérieure) ou embolie pulmonaire, également appelée thrombose veineuse profonde du mollet, est fréquente et représente 30 à 50 % de toutes les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs diagnostiquées à l'échographie. Les thromboses veineuses distales profondes isolées sont sous-estimées alors qu'elles représentent près de la moitié des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs isolées.

Leurs facteurs de risque sont identiques à ceux des thromboses veineuses profondes proximales, mais le poids de ces facteurs diffère : elles sont davantage associées à des facteurs transitoires qu'à des facteurs permanents, le risque de récidive thromboembolique à l'arrêt du traitement serait deux fois moindre et le risque de syndrome post-thrombotique faible.

De façon empirique, on estime que le risque d'extension proximale serait d'autant plus grand que les D-dimères sont positifs, que la thrombose veineuse profonde mesure plus de 5 cm de longueur, est proche des veines proximales ou intéresse plusieurs veines distales ou a un diamètre sous compression de plus

de 7 mm, en cas de thrombose veineuse profonde idiopathique, d'antécédents de cancer, de maladie thromboembolique veineuse ou encore d'hospitalisation.

L'examen de référence pour le diagnostic des thromboses veineuses distales profondes isolées est l'échographie doppler. Des études de validation ont révélé qu'en utilisant la méthode de compression veineuse, la sensibilité était meilleure que la phlébographie surtout en ce qui concernait les thromboses veineuses distales profondes isolées. Les D-dimères qui sont classiquement prélevés lors d'une suspicion de thrombose veineuse profonde ont une sensibilité plus faible en cas de thrombose veineuse distale profonde isolée que pour les thromboses veineuses profondes proximales.

Contrairement à la thrombose veineuse profonde proximale et à l'embolie pulmonaire qui ont fait l'objet d'études approfondies et pour lesquelles la prise en charge est standardisée, la prise en charge optimale de la thrombose veineuse profonde distale isolée est beaucoup moins consensuelle. L'anticoagulation systématique d'une thrombose veineuse profonde distale isolée fait toujours l'objet d'un débat. Un essai récent a randomisé des patients avec une première thrombose veineuse profonde distale isolée à l'HBPM ou à un placebo pendant 42 jours [22]. Le taux de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire proximale symptomatique à 42 jours n'était pas différent entre l'HBPM et le placebo (3,3 *vs* 5,4 %) ; des saignements majeurs ou cliniquement pertinents et non majeurs se sont produits plus fréquemment dans le groupe de l'HBPM (5 *vs* 0, p = 0,03). Ces données semblent confirmer que toutes les thromboses veineuses profondes distales isolées ne devraient pas recevoir une anticoagulation à dose complète. Les dernières recommandations proposent d'anticoaguler à dose curative, pendant au moins 3 mois, comme pour la thrombose veineuse profonde proximale, chez les patients à risque thromboembolique élevé [20, 23].

La recommandation actuelle est d'anticoaguler, à dose efficace pendant au moins 3 mois, les patients avec un risque élevé thromboembolique (*cf.* encadré 15.2).

Un traitement plus court par HBPM (4 à 6 semaines), à des doses plus faibles, ou une surveillance par ultrasons pourrait être efficace et sans danger chez les patients à faible risque.

Aucune donnée n'est encore disponible sur les anticoagulants oraux directs dans la thrombose veineuse profonde distale.

Comme pour la thrombose veineuse profonde proximale, tous les patients présentant une thrombose veineuse profonde distale isolée aiguë doivent porter une contention veineuse.

D'autre part, un suivi par échographie doppler veineuse est recommandé pour surveiller la progression et l'évolution de la thrombose en présence ou en l'absence d'anticoagulation.

Thrombose veineuse profonde proximale et cancer

Les patients atteints de cancer présentent 4 à 7 fois plus de risque de thrombose veineuse profonde. D'autre part, le cancer est un facteur de risque important de récidive et d'hémorragies sous traitement anticoagulant.

Les HBPM sont recommandées en 1re intention chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde associée à un cancer (même efficacité et meilleure sécurité que l'héparine non fractionnée). Le traitement de la thrombose veineuse profonde par antivitamines K en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM seule permet une réduction significative et importante du risque de récidive sans réduction de tolérance. Les posologies utilisées doivent être celles évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa et les recommandations de l'Afssaps (daltéparine 200 UI/kg × 1/j pendant 1 mois puis 150 UI/kg × 1/j ; tinzaparine 175 UI/kg × 1/j).

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement. Au-delà de 6 mois, la nécessité du traitement anticoagulant et ses modalités (HBPM, anticoagulant *per os*) doivent être discutées.

Plusieurs études sont en cours d'évaluation des anticoagulants oraux directs dans les thromboses veineuses profondes associées au cancer.

Traitement des formes obstructives des thromboses veineuses profondes iliofémorales

Dans certaines situations de thromboses veineuses profondes iliofémorales obstructives, récentes, chez des patients à faible risque hémorragique, des procédés de désobstruction pharmaco-mécaniques peuvent être proposés. L'impact de telles thérapeutiques sur la réduction de tout type de syndrome post-thrombotique, sans impact sur le syndrome post-thrombotique sévère, a été démontré dans l'étude CaVent au prix d'un surrisque hémorragique. Aussi, de nouvelles études sont nécessaires pour mieux préciser les indications de ces thérapeutiques invasives.

Thrombose veineuse profonde de la femme enceinte

La grossesse est une période à risque accru de maladie thromboembolique veineuse (risque multiplié par 4 par rapport aux mêmes femmes du même âge non enceintes). La thrombose veineuse profonde siège préférentiellement sur le membre inférieur gauche et peut intéresser une veine iliaque isolée. L'évaluation diagnostique passe d'abord par l'estimation de la probabilité clinique. En cas de risque faible, un dosage des D-dimères (d'autant plus souvent positif en l'absence de thrombose veineuse profonde que la grossesse est avancée) conserve sa valeur prédictive négative. L'échodoppler veineux, examen non irradiant et non invasif, est un examen central dans la stratégie pour permettre de poser un diagnostic. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants (HBPM curatives adaptées au poids) pour au moins 3 mois, en pratique tout au long de la grossesse et jusqu'à 6 semaines minimum en post-partum.

Les antivitamines K sont formellement contre-indiquées au cours des 1er et 3e trimestres et les anticoagulants oraux directs tout au long de la grossesse et en cas d'allaitement.

Éducation thérapeutique

Tout patient bénéficiant d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit doit bénéficier d'une éducation thérapeutique à ce traitement, qui a fait ses preuves en matière de réduction des risques de récidive et de complications hémorragiques.

Conclusion

La prise en charge de la thrombose veineuse profonde en France en 2018 a bénéficié de nombreux progrès pour la prévention, le diagnostic et le traitement. L'émergence des anticoagulants oraux directs dans son traitement permet de faciliter encore plus sa prise en charge et de diminuer les risques hémorragiques avec une possible diminution des saignements graves intracérébraux. Il reste encore des inconnues qui seront résolues dans les années futures comme la durée optimale du traitement anticoagulant en cas de thrombose veineuse profonde proximale idiopathique et la prise en charge thérapeutique des thromboses veineuses profondes distales.

Insuffisance veineuse chronique

Salma Adham

L'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs est un problème de santé publique. Selon l'Insee en 1996, 18 millions de Français étaient atteints de problèmes de circulation veineuse et 10 millions avaient des varices.

La prévalence de l'insuffisance veineuse chronique est estimée à 11-24 % dans les pays industrialisés ; elle dépend du stade de la maladie : les varices sont rares (< 10 %) chez les adultes jeunes, plus fréquentes à partir de 35 ans (20 %), puis 60 ans (40 %) [24].

Il existe une prédominance féminine avec un sex ratio estimé à 3/1. Des facteurs de risque sont rapportés comme l'âge, les antécédents familiaux, la surcharge pondérale et la grossesse [25].

Il est important de différencier d'emblée l'insuffisance veineuse qui est un ralentissement de la circulation veineuse dans les membres inférieurs, entraînant une stase du sang, avec douleurs, œdèmes et varices.

L'insuffisance veineuse chronique regroupe toutes les manifestations en rapport avec une anomalie fonctionnelle ou physique du système veineux due à une incontinence valvulaire avec ou sans obstruction veineuse, congénitale ou acquise. Les varices essentielles ou acquises en sont l'expression la plus commune. Les varices sont des veines superficielles dilatées en permanence et visibles, correspondant à un réseau anatomique défini (systématisé) ou diffus (non systématisé). Elles peuvent s'exprimer par un préjudice esthétique sans expression fonctionnelle, ou bien entraîner des signes d'insuffisance veineuse chronique.

Physiopathologie

Anatomie et physiopathologie

On définit deux réseaux veineux dans les membres inférieurs :

- le réseau veineux profond qui assure 90 % du retour veineux ;

- le réseau veineux superficiel qui assure les 10 % restants du retour veineux par les grande et petite veines saphènes.

Ces deux réseaux communiquent par des veines perforantes.

Les veines des membres inférieurs sont pourvues de valvules passives continentes qui empêchent le reflux veineux. Le retour veineux des membres inférieurs se fait ainsi contre la pression orthostatique liée à la pesanteur. Il est essentiellement assuré par la pompe musculaire du mollet et, dans une moindre mesure, par la semelle plantaire de Lejars et le système abdomino-diaphragmatique. Toute altération du fonctionnement de la pompe musculaire du mollet aggrave l'insuffisance veineuse chronique : sédentarité, immobilisation prolongée, arthrodèse, etc. L'incapacité du réseau veineux d'assurer le retour veineux entraîne une augmentation permanente de la pression veineuse locale et une altération de la paroi veineuse.

En effet, les veines se dilatent sous l'influence de facteurs prédisposants (sexe, hérédité familiale) et favorisants (sédentarité, chaleur, grossesse, surcharge pondérale) [25, 26]. Les valvules deviennent incontinentes, altérant ainsi le mécanisme antireflux et favorisant la stase veineuse avec augmentation de la pression veineuse.

La pression veineuse des membres inférieurs est faible au repos en décubitus : 10-15 mmHg, augmente jusqu'à 50-60 mmHg en position assise et 80-100 mmHg en position debout immobile. À la marche, la pression veineuse distale diminue à 15-30 mmHg (pression veineuse ambulatoire). Si cette pression reste supérieure à 30-50 mmHg, on parle alors d'hyperpression veineuse, pouvant résulter de plusieurs situations : reflux veineux profond ou superficiel avec incontinence des perforantes, syndrome obstructif, station debout ou assise prolongée.

L'excès permanent de pression veineuse avec la stase veineuse a pour conséquences un ensemble de modifications endothéliales et capillaires : l'hyperpression veineuse gêne la circulation capillaire, entraînant une stase leucocytaire avec libération d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres qui endommagent les parois capillaires. L'altération de ces parois avec augmentation de leur perméabilité favorise la fuite protéique et l'installation d'un œdème des membres inférieurs, d'un état inflammatoire et hypoxique favorisant la survenue des troubles trophiques. La maladie veineuse chronique peut ainsi s'apparenter à une maladie hypertensive [27, 28].

Étiologie

On identifie différents mécanismes dans la défaillance du retour veineux [28].

Insuffisance veineuse primitive

Il s'agit de la maladie variqueuse ou varices essentielles. L'insuffisance veineuse primitive est favorisée par un terrain génétique avec une hérédité parentale. Des facteurs comme la grossesse, la surcharge pondérale, la sédentarité, le port de vêtements trop serrés, la station debout prolongée peuvent en favoriser l'apparition. Les veines deviennent dilatées et tortueuses, leur paroi est altérée et les valvules sont incontinentes. Ces varices peuvent être systématisées, c'est-à-dire développées aux dépens des réseaux veineux superficiels de la grande et de la petite veine saphène, ou alors non systématisées (diffuses). Les varices essentielles touchent le plus souvent la grande veine saphène, de manière bilatérale.

Insuffisance valvulaire primitive profonde

Il s'agit également d'une insuffisance veineuse primitive. Elle correspond à une incontinence valvulaire du réseau veineux profond qui peut être associée à la maladie variqueuse.

Insuffisance veineuse secondaire

Les varices secondaires sont le plus souvent la conséquence d'un syndrome post-thrombotique par destruction valvulaire qui entraîne un reflux, sans ou avec une obstruction résiduelle. Les varices secondaires peuvent également mais plus rarement être dues à une insuffisance veineuse primitive comme l'insuffisance valvulaire primitive ou l'agénésie valvulaire, les malformations veineuses ou artérioveineuses, des compressions veineuses extrinsèques.

Insuffisance veineuse fonctionnelle

Les veines sont morphologiquement normales mais le retour veineux est défaillant.

Diagnostic

Le diagnostic d'insuffisance veineuse chronique est fait à partir de l'histoire personnelle du patient, son examen clinique et l'examen paraclinique non invasif [29].

Clinique

Le diagnostic positif d'insuffisance veineuse chronique est surtout clinique.

Les symptômes (lourdeurs ou pesanteurs des jambes, douleurs et phlébalgies, crampes, prurit, œdème, paresthésies, etc.) sont peu spécifiques mais leur caractère veineux est affiné par leur aggravation au cours de la journée, en cas d'orthostatisme prolongé, de surcharge pondérale, de chaleur, de grossesse, etc. Ces symptômes sont améliorés par l'exposition au froid, l'exercice physique, la surélévation des membres inférieurs, la compression veineuse.

L'interrogatoire permet de rechercher ces signes fonctionnels, les antécédents personnels et familiaux de maladie veineuse, les facteurs favorisants. Il n'y a pas de corrélation entre l'importance des symptômes rapportés et la gravité de l'insuffisance veineuse chronique.

Les signes physiques sont recherchés en position debout, de manière bilatérale et comparative. Le patient est placé sur un escabeau de phlébologie, le membre inférieur examiné est en rotation externe et en flexion légère. La palpation permet d'identifier une douleur ou une induration. L'auscultation en cas de *thrill* palpable peut mettre en évidence un souffle dans un contexte de fistule artérioveineuse. On recherche un œdème du pied et/ou de la jambe avec aggravation vespérale et des varices. Les manœuvres cliniques sont aujourd'hui remplacées par l'échodoppler veineux superficiel des membres inférieurs.

L'examen clinique recherche également des signes de retentissement tissulaire. Les lésions cutanées et sous-cutanées sont constituées par :

- la dermite ocre, qui traduit le passage des hématies dans le derme où elles libèrent les pigments ferriques ;
- l'atrophie blanche ou dermite atrophique, qui correspond à la raréfaction des capillaires dans le tissu fibrosé et fragilisé. Elle précède souvent le stade ulcéreux ;
- l'eczéma variqueux doit également être recherché ;
- la lipodermatosclérose ou dermohypodermite de stase, qui donne un aspect inflammatoire évoluant par poussées et fait ensuite place à une hypodermite scléreuse (véritable guêtre). Cette fibrose rétractile localisée au tiers inférieur de jambe entraîne une ankylose de cheville et altère de manière irréversible la dynamique du retour veineux ;
- la stase lymphatique, qui suit l'insuffisance veineuse chronique évoluée et entretient le caractère permanent de l'œdème ;
- les ulcères veineux, stade ultime de l'insuffisance veineuse chronique. De siège périmalléolaire, ils sont indolores, non creusants et leur fond est humide.

Les complications aiguës des varices doivent aussi être identifiées :

- la thrombose veineuse superficielle, segmentaire ou extensive sur une veine saphène vers une crosse ou une veine perforante, entraînant un risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ;
- les complications hémorragiques, par rupture d'une ampoule variqueuse ou sur un ulcère, le plus souvent traumatiques. Les déchirures de veines perforantes ou ruptures interstitielles donnent une symptomatologie d'hématome musculaire.

Paraclinique

Le diagnostic étiologique et l'importance des lésions sont décrits par l'échodoppler veineux des membres inférieurs, examen morphologique et dynamique de la circulation veineuse. Cet examen permet de réaliser une cartographie veineuse afin d'identifier les varices, un reflux veineux pathologique, une incontinence perforante, des séquelles thrombotiques. Ses indications sont la suspicion de thrombose veineuse profonde ou superficielle, la réalisation d'une cartographie veineuse superficielle et le bilan d'un ulcère veineux ou autre retentissement cutané.

L'association de la clinique et du bilan paraclinique permet de classifier l'insuffisance veineuse chronique selon la classification CEAP, à la fois clinique, étiologique, anatomique et physiopathologique (tableau 15.2) [30, 31].

Tableau 15.2

Classification CEAP.

C : signes cliniques	
0	Pas de signe visible ou palpable
1	Télangiectasies ou veines réticulaires
2	Veines variqueuses
3	Œdème sans trouble trophique cutané
4 4a 4b	Troubles trophiques Dermite ocre, eczéma Hypodermite scléreuse ou atrophie blanche
5	Ulcère cicatrisé
6	Ulcère ouvert
E : étiologie	
Ec	Étiologie congénitale
Ep	Étiologie primitive
Es	Étiologie secondaire (post thrombotique)
En	Pas d'étiologie retrouvée
A : anatomie	
As	Réseau veineux superficiel
Ad	Réseau veineux profond
Ap	Veines perforantes
An	Pas de lésion anatomique identifiée
P : physiopathologie	
Pr	Reflux
Po	Obstruction
Pro	Reflux et obstruction
Pn	Pas de mécanisme physiopathologique identifié

Diagnostic différentiel

Devant la présence de varices, on recherche des malformations artério ou veinoveineuses, des fistules artérioveineuses post-traumatiques, une compression pelvienne, une vicariance veineuse suite à une thrombose veineuse profonde. On recherche également une hernie crurale, un kyste synovial, un anévrysme poplité.

Devant la présence d'un œdème des membres inférieurs, on élimine un érysipèle, un lymphœdème et toutes les causes d'œdème uni ou bilatéral des membres inférieurs.

Traitement médical

Le traitement médical de l'insuffisance veineuse chronique a pour objectif principal d'améliorer le retour veineux par différents moyens.

Règles d'hygiène de vie [32, 33]

Elles sont définies par la surélévation des jambes, en particulier en élevant les pieds du lit d'environ 10 cm, la pratique d'une activité physique régulière, la perte de poids en cas de surcharge pondérale, l'éviction des stations debout immobiles prolongées, du croisement des jambes en position assise, du chauffage au sol, des bains chauds et l'exposition prolongée au soleil. Ces mesures favorisent le retour veineux en diminuant l'hyperpression veineuse dans les varices, mais elles ne sont que préventives.

Crénothérapie

Elle est indiquée pour une durée de 3 semaines en cas de gêne clinique persistante après prise en charge médicale ou chirurgicale bien menée. Elle n'est pas indiquée en cas de varices simples, mais surtout en cas de séquelle de thrombose veineuse ou d'insuffisance veineuse chronique sévère. Comme les veinotoniques, son efficacité est discutée.

Compression veineuse élastique [34-36]

La prescription de compression veineuse élastique est un acte médical, ainsi que toute prescription de contention ou compression. La compression veineuse est un traitement symptomatique et préventif dans l'insuffisance veineuse. La pression exercée par le matériel élastique est dégressive de la cheville à la cuisse d'après la loi de Laplace.

La compression est appliquée le matin au lever et retirée le soir au coucher. En appliquant une pression externe, elle s'oppose à la pression hydrostatique exercée par l'hyperpression de l'insuffisance veineuse chronique. Elle permet de réduire la dilatation des veines variqueuses, d'augmenter la vitesse du retour veineux et de diminuer l'œdème. En France, quatre classes de compression ont été définies en fonction de la pression exercée. Chacune de ces classes bénéficie d'indications précises (tableau 15.3).

Tableau 15.3

Classes de compression veineuse.

Classe	Pression exercée (mmHg)	Indication
Classe 1	10-15	
Classe 2	15,1-20	Stade C2
Classe 3	20,1-36	Stade C2 Stade C3 Stades C4a et C4b Stade C5
Classe 4	> 36	Stade C5 Stade C6

L'effet de la compression veineuse ne semble pas démontré aux stades C0 et C1 s'ils ne sont pas associés à des manifestations plus sévères.

Les contre-indications à la prescription d'une compression veineuse doivent être connues et en particulier l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec indice de pression systolique (IPS) inférieur à 0,6 [34].

Enfin, il n'y a pas de différence d'efficacité selon la longueur (bas ou chaussettes) [37].

Traitements médicamenteux [38, 39]

Les veinotoniques (flavonoïdes ou molécules de synthèse) sont prescrits en présence de symptômes fonctionnels. Ils sont un traitement d'appoint en complément de la compression élastique veineuse. Il existe plusieurs recommandations médicales opposables à connaître :

- quel que soit le stade de l'insuffisance veineuse, les veinotropes n'ont pas d'indication en l'absence de symptomatologie fonctionnelle ;
- leur prescription au-delà de 3 mois ne se justifie qu'en cas de réapparition ou d'aggravation des symptômes après leur arrêt ;
- l'association de plusieurs veinotropes n'a pas d'intérêt.

Les anticoagulants ne sont prescrits qu'à titre curatif en cas de thrombose veineuse profonde ou superficielle extensive et à titre préventif en cas de risque thrombotique avéré.

Sclérothérapie échoguidée

Il s'agit de l'injection percutanée dans la varice sous contrôle échographique d'un produit sclérosant sous forme de mousse. Un *sclerus* se forme suite à l'inflammation endothéliale qui en résulte, aboutissant à une rétraction fibreuse de la varice traitée.

Lymphœdèmes des membres

Stéphane Vignes

Les lymphœdèmes des membres sont la conséquence de dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe et secondairement d'une augmentation de volume du membre atteint. Les lymphœdèmes peuvent être classés schématiquement en lymphœdèmes primaires, c'est-à-dire sans notion d'intervention sur le système lymphatique, en particulier les aires ganglionnaires, et en lymphœdèmes secondaires à des lésions des voies lymphatiques. Nous détaillons les lymphœdèmes primaires et secondaires des membres de l'adulte, leurs explorations, leurs complications et leurs traitements.

Physiopathologie

Le système lymphatique a pour fonction – en dehors de son rôle dans l'immunité – de réabsorber les liquides, les ions, les cellules (lymphocytes) et les protéines interstitiels à partir des capillaires lymphatiques initiaux. La captation des protéines par les capillaires lymphatiques est d'autant plus importante que celles-ci sont volumineuses et ne peuvent pas être captées par les capillaires veinulaires. Au cours des lymphœdèmes, qu'ils soient primaires ou secondaires, la pression dans les capillaires lymphatiques augmente, avec une accumulation de protéines, de liquide interstitiel et de métabolites cellulaires dans l'espace extracellulaire. L'augmentation de la pression oncotique tissulaire entraîne un afflux liquidien et donc une majoration du lymphœdème. Secondairement, apparaissent une augmentation du nombre de macrophages stimulant la production de collagène par les fibroblastes, une activation des kératinocytes et des adipocytes. L'évolution se fait donc vers une augmentation du tissu adipeux, un épaississement et une « fibrose » cutanés dont le signe de Stemmer est la traduction clinique (impossibilité de plisser la peau de la face dorsale – ou la base – du 2^{e} orteil ; fig. 15.2) [40].



FIG. 15.2 **Lymphœdème bilatéral des membres inférieurs : accentuation des plis de flexion, épaississement de la peau de la base des orteils, signe de Stemmer.**

Lymphœdèmes primaires

Formes isolées

Elles sont beaucoup plus fréquentes que les formes syndromiques et touchent essentiellement les femmes jeunes avant l'âge de 20 ans, voire les enfants [41]. La prévalence des lymphœdèmes primaires n'est pas connue précisément, les patients ayant une atteinte minime (ne touchant que les orteils) ne consultant pas en raison de l'absence de gêne ou de gêne très modérée. L'incidence annuelle était estimée à 1,15/100 000 personnes de moins de 20 ans. Les formes sporadiques sont les plus fréquentes et les formes familiales représentent 3 à 17 % des cas [42].

La maladie de Milroy correspond à un lymphœdème familial isolé d'apparition précoce de transmission autosomique dominante. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 5 et code pour le récepteur 3 du *Vascular Growth Factor C* (VEGFC), appelé *VEGFR-3*, indispensable à l'angiogenèse lymphatique [43]. La pénétrance est de 90 % et le sex ratio de 1. Le lymphœdème est congénital dans 97 % des cas avec une atteinte sous-gonale exclusive dans 94 % et bilatérale dans 85 %. De plus, il existe d'autres anomalies génétiques susceptibles de donner des lymphœdèmes familiaux (Milroy-like) ayant un phénotype identique, mais non liées à une mutation du *VEGFR-3*, en particulier des mutations du gène du ligand du récepteur VEGFR-3, le *VEGFC* [44].

Le syndrome distichiasis-lymphœdème est lié à des mutations du gène *FOXC2* situé dans la région 16q24, qui intervient dans le développement de l'arc aortique primitif et dans la mise en place du squelette [45]. Le distichiasis est la présence de rangées de cils surnuméraires aux orifices des glandes de Meibomius. Plus de 50 mutations ont été décrites, essentiellement par délétion, insertion entraînant en majorité des mutations non-sens (apparition d'un codon stop prématuré) plutôt que faux-sens (changement d'acide aminé). Les anomalies liées à ces mutations entraînent la présence de cellules musculaires lisses sur les capillaires lymphatiques initiaux (qui en sont habituellement dépourvus) et une absence de valves sur les collecteurs lymphatiques, favorisant ainsi un reflux de lymphe et un lymphœdème. Ce gène est aussi impliqué dans certaines formes d'insuffisance veineuse des membres inférieurs avec reflux dans les réseaux veineux superficiel (grande saphène) et profond (fémorale, poplitée) des membres inférieurs liées à des avalvulies, pas toujours associé à un lymphœdème [46].

Formes syndromiques

Le lymphœdème peut être un signe d'une maladie plus complexe malformative et/ou génétique ou associé à des anomalies caryotypiques (tableau 15.4) [47]. La classification des lymphœdèmes syndromiques est en constante évolution et s'enrichit au fil des découvertes génétiques [48].

Tableau 15.4

Lymphœdèmes isolés et syndromiques avec les principaux gènes impliqués.

Pathologie	Gène impliqué	Principaux signes cliniques hors lymphœdème des membres
Lymphœdème isolé		
Maladie de Milroy (OMIM 153100)	*VEGFR-3*	Lymphœdème de la face, génital
Maladie de Milroy-like	*VEGFC*	
Syndrome de Meige (OMIM 153200)	*GJC2*	Lymphœdème familial apparaissant à la puberté
Syndromes complexes avec lymphœdème		
Hennekam (OMIM 235510)	*CCBE1*	Lymphangiectasies digestives, retard mental, anomalies de la face et syndactylie
Lymphœdème-distichiasis (OMIM 153400)	*FOXC2*	Distichiasis
Hypotrichose-lymphœdème-télangiectasies (OMIM 607823)	*SOX18*	Hypotrichose-télangiectasies
Syndrome d'Emberger (OMIM 614038)	*GATA2*	Myélodysplasie (risque de leucémie aiguë myéloïde), immunodépression
Syndrome oculo-dento-digital (OMIM 164200)	*GJA1*	Hypotélorisme, hypoplasie des ailes du nez, microphtalmie, microdontie, syndactylie
Syndrome d'Aagenaes (OMIM 214900)	Localisé en 15q	Cholestase sévère
Syndrome de Noonan (OMIM 163950)	*PTPN11, SOS1*	Hypertélorisme, ptosis, implantation basse des oreilles, cou palmé court, cryptorchidie, retard intellectuel
Syndrome MCLMR (OMIM 152950)	*KIF11*	Microcéphalie, choriorétinopathie, retard mental
Syndrome des ongles jaunes (OMIM 153300)	Inconnu	Ongles jaunes, signes pulmonaires (toux, épanchements), sinusite
Maladie de Fabry (OMIM 301500)	*GLA* (chromosome X)	Déficit en α-galactosidase, douleurs chroniques, angiokératomes, protéinurie, insuffisance rénale, accidents vasculaires cérébraux
Syndromes avec malformations lymphatiques		
Syndrome de Turner	Monosomie X	Petite taille, pterygium coli, surdité, surpoids
Syndrome CLOVES (*Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi*) (OMIM 612918)	*PIK3CA*	Malformation capillaire de surface, anomalies squelettiques des extrémités, nævus épidermiques
Syndrome de Protée (OMIM 176920)	*PTEN, AKT1*	Macrodactylies, hémihypertrophie, asymétrie de longueur des membres, des muscles,

Pathologie	Gène impliqué	Principaux signes cliniques hors lymphœdème des membres
		organomégalie, nævus cérébriformes, malformations vasculaires
Maladie de Waldmann (OMIM 152800)	Inconnu	Lymphangiectasies digestives, entéropathie exsudative

OMIM : *Online Mendelian Inheritance in Man*.

D'après [47].

Parmi les maladies malformatives, il faut citer la maladie de Waldmann caractérisée par la présence de lymphangiectasies intestinales avec entéropathie exsudative (augmentation de la clairance de l'α1-antitrypsine) et perte lymphatique intraluminale de lymphe entraînant une lymphopénie, une hypoalbuminémie et une hypogammaglobulinémie. Cette maladie se révèle habituellement dans l'enfance mais des formes diagnostiquées plus tardivement sont possibles et un lymphœdème des membres peut être révélateur de la maladie [49].

Lymphœdèmes secondaires

Ils sont le plus fréquemment liés aux traitements de cancers.

Membre supérieur

Les lymphœdèmes du membre supérieur secondaires au cancer du sein sont la principale cause des lymphœdèmes en France. La fréquence est estimée actuellement entre 15 et 20 % après curage axillaire classique et entre 6 et 8 % avec la technique du ganglion sentinelle [50]. Les principaux facteurs de risque sont le curage axillaire, la radiothérapie, en particulier sur les aires ganglionnaires axillaires, les métastases ganglionnaires axillaires, l'obésité (et les variations pondérales), la mastectomie (*versus* la tumorectomie), la chimiothérapie comprenant des taxanes, et l'absence de reconstruction après mastectomie [51, 52]. Les conseils de prévention « classiques », ne reposant sur aucune donnée bibliographique solide, tels que la prise de pression artérielle, les prélèvements ou perfusions sur le membre ipsilatéral au cancer, les voyages en avion, ne devraient plus être considérés comme des facteurs de risque de lymphœdème et donc donnés aux femmes après cancer du sein [53].

Des lymphœdèmes secondaires du membre supérieur sont plus rarement rencontrés après traitement de lymphomes de Hodgkin ou non hodgkinien axillaires, de mélanomes thoraciques ou du membre supérieur ou de localisations métastatiques axillaires.

Membre inférieur

Pour les membres inférieurs, il n'existe pas de définition unique mais une différence périmétrique de 2-2,5 cm sur plusieurs niveaux semble consensuelle pour poser le diagnostic de lymphœdème. En effet, l'atteinte est fréquemment proximale et bilatérale, empêchant d'avoir un membre de « référence » comme pour le membre supérieur. En France, les lymphœdèmes secondaires des membres inférieurs sont essentiellement dus à des cancers nécessitant un curage pelvien, inguinal et/ou une irradiation dans ces mêmes territoires : endomètre, col utérin, ovaires, rectum, vessie, prostate, verge, marge anale, mélanome, sarcome du bassin, tumeur de Merkel.

Cancers gynécologiques

La fréquence de ces lymphœdèmes est beaucoup moins bien documentée que pour le membre supérieur avec de grandes variations en fonction des stades de la maladie et des définitions du lymphœdème (diagnostic objectif ou subjectif) [54]. Pour les cancers gynécologiques, le lymphœdème survient dans 75 % des cas la 1re année après traitement, par ordre de fréquence décroissant : vulve, col utérin, endomètre, ovaires. Les facteurs de risque sont aussi mal connus mais pour le cancer du col utérin, l'adénectomie élargie augmente le risque par rapport à l'absence de curage et l'association de la chirurgie à la curiethérapie et à la radiothérapie externe augmente encore le risque [55]. Pour l'endomètre, le curage ganglionnaire et la surcharge pondérale sont deux facteurs de risque mais il semble aussi que la chirurgie par cœlioscopie

entraîne plus de lymphœdèmes que la laparotomie. Dans le cancer de l'ovaire, aucun facteur de risque n'a pu être identifié [55].

Autres causes

Dans le monde, les filarioses de développement lymphatique sont la première cause de lymphœdème secondaire des membres inférieurs mais les cas en France sont rares. Les filaires sont *Wuchereria bancrofti* (90 % des cas), *Brugia malayi*, rarement *Brugia timori*, et sont transmises par piqûres de moustiques. La filaire se développe dans les vaisseaux lymphatiques entraînant une inflammation lymphatique et ganglionnaire chronique, touchant le scrotum ou les membres inférieurs avec des surinfections bactériennes fréquentes. Le dosage des anticorps antifilariens et surtout la recherche de microfilaires dans le sang permettent de faire le diagnostic.

D'autres causes plus rares de lymphœdèmes sont mentionnées dans l'encadré 15.3. L'apparition d'un lymphœdème après un érysipèle a fait suggérer que les infections, en particulier récidivantes, pouvaient entraîner un lymphœdème. Cependant, les érysipèles surviennent plus souvent en présence d'une insuffisance lymphatique et peuvent alors décompenser un lymphœdème infraclinique [56].

Encadré 15.3

Autres causes de lymphœdèmes des membres que le traitement du cancer

- Maladie de Kaposi due à l'*Herpes Human Virus 8* (HHV8)
- Pathologies rhumatologiques
  - Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte et de l'enfant
  - Spondylarthropathies
  - Rhumatisme psoriasique
- Syndrome des grosses mains (post-toxicomanie intraveineuse)
- Fibroses rétropéritonéales idiopathiques ou secondaires (cancers, médicaments, infections, produits étrangers, traumatismes)
- Immunosuppresseurs (inhibiteur de mTOR : sirolimus, évérolimus)
- Insuffisance veineuse évoluée
- Perfusion intrathécale pour analgésie
- Podoconiose (obstructions lymphatiques des membres inférieurs dues au passage transcutané de particules minérales d'argile rouge survenant chez les habitants marchant pieds nus en Afrique tropicale)
- Non-utilisation d'un membre
- Strictions auto-provoquées (poignet, pied, mollet) au cours des pathomimies

Examen clinique

Membre supérieur

Les lymphœdèmes secondaires débutent préférentiellement au niveau proximal ou au coude et peuvent s'étendre vers l'avant-bras et la main. Cependant, ils peuvent aussi d'emblée toucher la main, y rester localisés ou avoir une extension ascendante. Il est fréquent d'observer un lymphœdème de la paroi thoracique latérale ou du sein opéré plus volumineux que le sein controlatéral. Les lymphœdèmes primaires du membre supérieur sont très rares (1 lymphœdème primaire du membre supérieur pour 30 du membre inférieur) ; il en existe deux formes :

- congénitale, touchant tout le membre, parfois associée à une atteinte des membres inférieurs ;
- plus tardive (après 35 ans), touchant la main et l'avant-bras.

Ils peuvent se compliquer d'érysipèles mais ne semblent pas s'aggraver dans le temps [57].

Membre inférieur

Le lymphœdème primaire débute habituellement sur le dos du pied et la cheville. Il peut rester localisé en sous-gonal ou avoir une extension ascendante plus ou moins rapide en touchant le genou et la cuisse. Le lymphœdème est soit unilatéral, touchant préférentiellement la totalité du membre (lymphœdème global) (fig. 15.3), soit bilatéral, touchant seulement la partie sous-gonale du membre (lymphœdème distal). Les autres formes touchant un seul membre en distalité (pied, cheville) sont plus rares. Les lymphœdèmes secondaires débutent préférentiellement à la cuisse et ont une extension vers le mollet et le pied qui peut cependant rester indemne. L'atteinte du pubis et/ou des organes génitaux externes est possible, en particulier dans les lymphœdèmes secondaires.



FIG. 15.3 **Lymphœdème primaire unilatéral gauche.**

Lourdeurs, douleurs

L'impression de lourdeurs est le symptôme le plus fréquent, décrit parfois comme une sensation de pesanteur du membre atteint. La douleur est beaucoup plus rare et doit faire rechercher une pathologie associée (thrombose veineuse profonde, pathologie ostéoarticulaire, neuropathie) mais surtout une récidive du cancer initial dans les lymphœdèmes secondaires (récidive axillaire dans les cancers du sein).

Peau et ongles

La peau peut être souple (évoquant une composante adipeuse plus importante que la composante liquidienne) ou au contraire tendue (non plissable), prendre le godet (persistance d'une empreinte du pouce sur la peau en rapport avec la présence d'un œdème interstitiel superficiel), ou avoir un aspect érythémateux. Il n'y a pas de signe clinique très typique au membre supérieur en dehors de l'augmentation de volume alors que pour les membres inférieurs, les plis de flexion sont accentués au niveau de la cheville, des orteils et sont associés à un œdème « élastique » et un épaississement de la peau du dos du pied. Le signe de Stemmer est considéré comme pathognomonique du lymphœdème mais il est absent en cas d'atteinte proximale isolée (cuisse). On observe parfois des anomalies d'un ou plusieurs ongles, avec décollement et raccourcissement de la tablette (brachyonychie) qui a tendance à être verticalisée et décollée (onycholyse). Des vésicules lymphatiques peuvent être présentes à la base ou sur les orteils, leur rupture entraînant des écoulements lymphatiques et une porte d'entrée pour les infections.

Diagnostic et volumétrie

Le diagnostic de lymphœdème peut être fait en consultation par une différence de 2 cm par rapport au membre controlatéral au membre supérieur. Pour les membres inférieurs, les mesures des différences sont possibles si l'atteinte est unilatérale. L'appréciation du volume est indispensable pour apprécier l'effet d'un traitement. La technique de référence reste la volumétrie à eau mais est peu utilisée en pratique courante au profit de mesures volumétriques estimées par calcul. En effet, les mesures périmétriques prises à intervalles réguliers (tous les 5 ou 10 cm) permettent de calculer un volume en mL par assimilation des segments de membres à des troncs de cônes selon la formule suivante : $h\,(C^2 + Cc + c^2)/12\,\pi$ où C est la grande circonférence du cône, c la petite et h l'intervalle entre deux mesures. Lors des consultations, les mesures périmétriques prises avec des repères identiques permettent de suivre l'évolution du volume du lymphœdème et de calculer ensuite les volumes mais restent insuffisantes pour apprécier l'efficacité des traitements. La Société française de lymphologie a proposé de prendre comme repère « 0 » le pli du coude au membre supérieur et la pointe de la rotule au membre inférieur, avec un intervalle entre deux mesures de 5 cm au membre supérieur et de 10 cm au membre inférieur [58].

Examens complémentaires

Explorations à visée étiologique

Le diagnostic de lymphœdème est avant tout clinique. Les examens complémentaires visent d'abord à éliminer les autres causes d'œdèmes d'origines cardiaque, rénale ou hépatique. Dans les formes primaires des membres inférieurs, la recherche d'une protéinurie est indispensable, de même que la réalisation d'un scanner abdominopelvien ou d'une échographie pour éliminer un syndrome compressif, en particulier chez les sujets âgés. La survenue d'un lymphœdème du membre supérieur chez une femme sans antécédent particulier doit faire rechercher (examen clinique, écho-mammographie, IRM, voire TEP-scan) un cancer du sein dont le lymphœdème peut être la première manifestation. Un échodoppler est systématique mais les anomalies veineuses sont exceptionnelles au cours des lymphœdèmes primaires. Elles peuvent cependant être présentes dans les formes secondaires avec la découverte de thromboses veineuses profondes passées inaperçues (axillaire, subclavière) ou de sténose veineuse post-radique. Des explorations peuvent être aussi nécessaires devant des douleurs du membre supérieur : radiographie, scanner ou IRM de l'épaule, électromyogramme (possible avec aiguilles) à la recherche d'une pathologie ostéoarticulaire de l'épaule, d'un syndrome du canal carpien ou d'une neuropathie périphérique secondaire à la chimiothérapie.

Lymphoscintigraphie

Dans les formes primaires, l'exploration du système lymphatique repose sur la lymphoscintigraphie qui a remplacé la lymphographie directe, douloureuse, techniquement difficile et pouvant majorer le lymphœdème. Elle peut être pratiquée chez l'enfant et refaite si nécessaire. Le traceur radioactif

(nanocolloïdes d'albumine marqués au technétium 99m) est injecté dans le tissu interstitiel du 1er espace interdigital de chaque membre à étudier avec des images prises après 40 minutes (fig. 15.4). Cet examen permet de faire une étude morphologique (voies lymphatiques, ganglions inguinaux, rétrocruraux, lomboaortiques, axillaires) et peut être complété aux membres inférieurs par une injection au genou en l'absence de fixation du traceur après l'injection distale [59]. C'est un examen essentiel qui permet de confirmer le diagnostic en particulier lorsque le lymphœdème est atypique (formes suspendues), en cas de doute diagnostique ou pour permettre de le différencier d'un lipœdème. Elle est également utile pour détecter des anomalies du système lymphatique controlatéral et ainsi anticiper la survenue d'un éventuel lymphœdème, ou encore lors de l'aggravation d'un lymphœdème primaire auparavant stable.

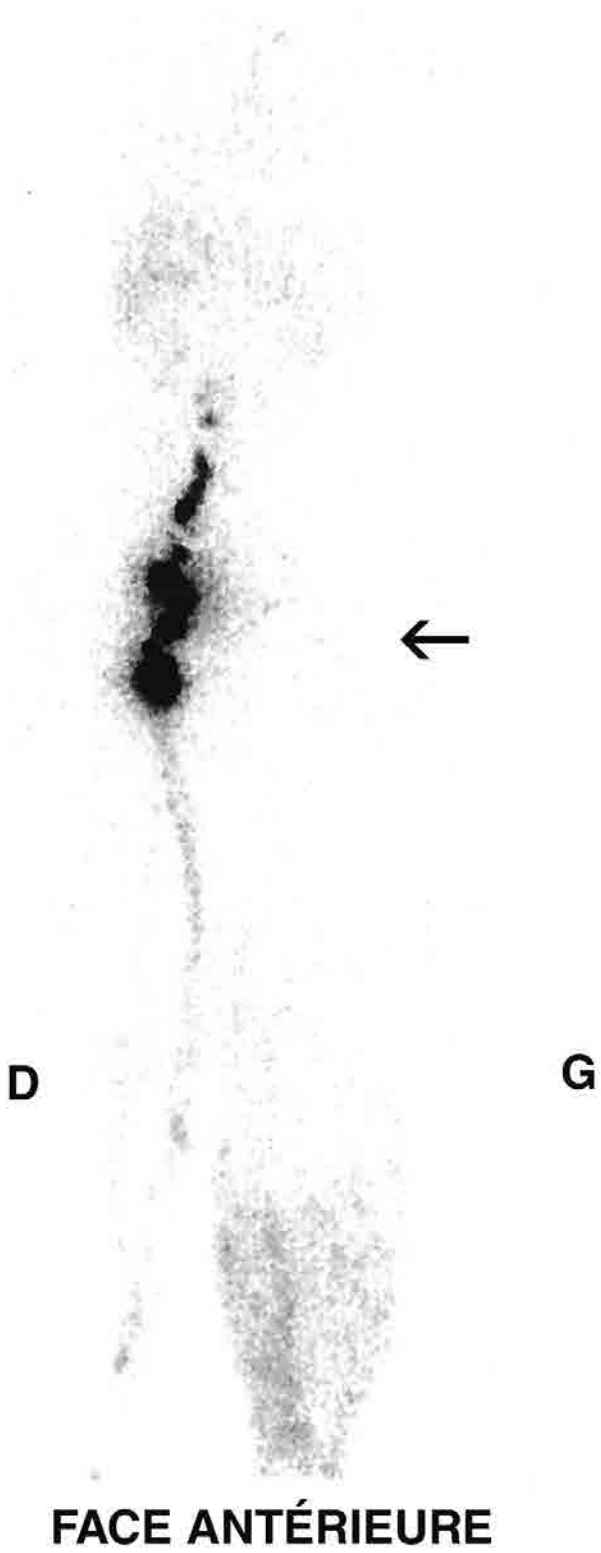


FIG. 15.4 Lymphoscintigraphie des membres inférieurs chez une femme de 38 ans, ayant un lymphœdème primaire du membre inférieur gauche.
Absence de fixation ganglionnaire inguinale gauche à 40 minutes (flèche), passage sous-dermique du traceur au niveau du mollet gauche (étoile), aspect normal à droite.

Autres examens

L'analyse de la composition de l'œdème lui-même par échographie des tissus mous et échographie cutanée haute fréquence pour explorer ainsi la partie superficielle de la peau (épiderme et derme), le scanner et l'IRM des membres et l'absorptiométrie biphotonique (DEXA) pour analyser la composition corporelle restent du domaine de la recherche. De même, la lympho-IRM a encore une place mal définie mais semble plus utile dans les pathologies lymphatiques complexes.

Complications

La principale complication est l'érysipèle car le lymphœdème du membre inférieur en représente un des principaux facteurs de risque [60]. Au membre inférieur, les portes d'entrée sont principalement les intertrigos interorteils et les hyperkératoses plantaires fissuraires. Au membre supérieur, les portes d'entrée sont beaucoup plus rarement retrouvées. L'érysipèle atteint la zone du lymphœdème et peut s'étendre du membre inférieur aux organes génitaux externes ou du membre supérieur au sein et à la paroi thoracique.

Le traitement repose sur l'amoxicilline ou la pristinamycine, 3 g/j en 3 prises pendant 10 à 14 jours. Les érysipèles peuvent être récidivants, nécessitant alors une prophylaxie anti-infectieuse au long cours (benzathine-benzylpénicilline), à la dose de 2,4 MUI tous les 2-3 semaines (ou pénicilline V orale, 1 MUI × 2/j), en l'absence d'allergie à la pénicilline [61]. La durée de cette prophylaxie n'est pas définie mais une durée prolongée (> 18-24 mois) semble nécessaire car l'effet est considéré comme suspensif avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement, en sachant aussi que son efficacité est parfois incomplète. Aucune résistance du streptocoque à la pénicilline n'a été rapportée dans l'érysipèle.

Le retentissement psychologique et la qualité de vie ont été bien étudiés pour les lymphœdèmes du membre supérieur après cancer du sein. Les femmes présentent davantage de signes d'anxiété, de syndromes dépressifs, de problèmes sexuels et sociaux, ou d'aggravation de maladies psychiatriques préexistantes [62].

La survenue d'un lymphangiosarcome (syndrome de Stewart-Treves) sur un lymphœdème, essentiellement du membre supérieur après cancer du sein, est exceptionnelle. Le pronostic est très sombre en raison du haut potentiel métastatique.

Principal diagnostic différentiel des lymphœdèmes des membres inférieurs : le lipœdème

Le lipœdème est souvent confondu avec un lymphœdème (tableau 15.5) [63, 64]. Il est défini par une accumulation de tissu adipeux anormalement réparti du bassin jusqu'aux chevilles avec un respect initial du pied (fig. 15.5). Le terme lipœdème n'est pas bien approprié puisqu'il n'existe pas de véritable œdème, excepté après une période d'orthostatisme prolongée. Le lipœdème touche essentiellement les femmes obèses (85 %), mais pas exclusivement, et débute à partir de la puberté mais une survenue plus tardive n'exclut pas le diagnostic. La peau reste souple mais douloureuse au pincement ou lors de chocs, parfois minimes. Il n'y a pas d'œdème prenant le godet après une période de repos. On peut aussi voir des signes associés d'insuffisance veineuse favorisés par l'obésité ainsi que des hématomes spontanés.

Tableau 15.5

Critères diagnostiques du lipœdème et du lymphœdème primaire des membres inférieurs [63].

Caractéristiques cliniques	Lipœdème	Lymphœdème primaire
Sexe	Femme	Femme > homme
Âge de début	60 % à la puberté	> 35 ans
Antécédents familiaux identiques	15-50 %	Très rare
Obésité	Très fréquente	Rare
Topographie	Tout le membre inférieur	Atteinte distale (pied) initiale puis ascendante
Symétrie	Toujours bilatéral, parfois asymétrique	Unilatéral >> bilatéral
Atteinte du pied	Absente (au début)	Constante
Épaisseur de la peau	Normale	Augmentée
Œdème	Absent ou minime	Présent
Douleurs au pincement	Oui	Non
Douleurs, lourdeurs	> 30 %	Rares
Signe de Stemmer	Absent	Présent
Signes d'insuffisance veineuse	> 20 %	Rare
Efficacité de l'élévation des membres inférieurs	Non	Au début de l'évolution
Effet de la perte de poids	Aucun dans 90 % des cas	Identique sur le tronc et les membres inférieurs



FIG. 15.5 **Lipœdème.**

Le traitement est difficile mais il existe une demande importante de la part des patients, en particulier chez les femmes jeunes, en raison du caractère inesthétique de l'aspect des membres inférieurs. La perte de poids a peu d'effet sur la morphologie des membres inférieurs. Certains auteurs ont proposé le port de compressions élastiques qui sont difficiles à enfiler (manque de souplesse) et à tolérer (augmentation des douleurs superficielles, blessure au niveau des plis cutanés et de flexion). L'objectif de la compression élastique est de lutter contre l'œdème survenant après orthostatisme. Actuellement, les liposuccions avec tumescence (injection de grands volumes de liquide avant aspiration) sont les techniques les plus proposées pour traiter les lipœdèmes et peuvent être répétées si nécessaire [65]. Il est aussi conseillé de pratiquer des activités physiques, en particulier en milieu aquatique (natation, aquagym, aquabiking), dont les objectifs sont d'améliorer la musculature des membres inférieurs et d'apporter un confort en diminuant les douleurs superficielles.

Prise en charge

Traitement du lymphœdème : physiothérapie décongestive complète

La physiothérapie décongestive complète (ou complexe) est le terme utilisé pour définir le traitement combiné du lymphœdème. Elle se divise en deux phases (encadré 15.4) [66, 67] :

- la première phase, dite « intensive », est destinée à réduire le volume du lymphœdème ;
- la deuxième phase, dite « d'entretien », vise à maintenir le volume réduit à long terme.

Encadré 15.4

Deux phases de la physiothérapie décongestive complète dans le traitement des lymphœdèmes

Phase 1 : traitement intensif (réduction du volume)

- Bandages monotypes peu élastiques 24 h/24, pendant 1 à 3 semaines
- Drainages lymphatiques manuels
- Exercices sous bandages
- Soins de peau

Phase 2 : traitement d'entretien (maintien du volume)

- Compression élastique (manchon, bas, chaussettes) la journée (tous les jours, du matin au soir)
- Bandages monotypes peu élastiques la nuit (3/semaine)
- Exercices sous bandages
- Soins de peau
- Drainages lymphatiques manuels si nécessaire

D'après [66].

Les indications de traitement intensif ne sont pas clairement définies mais il est important de traiter les lymphœdèmes afin d'éviter l'aggravation volumétrique et les complications, et ainsi améliorer la qualité de vie. La prise en charge doit prendre en compte les éléments suivants : volume, ancienneté, dureté, évolutivité du lymphœdème, capacité à maintenir un traitement d'entretien, caractéristiques du patient (âge, profession, activités physiques) et surtout sa demande et sa motivation.

Bandages peu élastiques monotypes

Les bandages peu élastiques représentent l'élément essentiel destiné à réduire le volume du lymphœdème. Il s'agit de poser, sans les serrer, des bandes à allongement court (< 100 %) (Somos®, Rosidal K®, Comprilan®, Biflexideal®) sur un capitonnage fait soit de coton (ouate Cellona®), soit de mousse simple (Juzo Soft Compress®, mousse NN®) ou alvéolée (Mobiderm®) (fig. 15.6). Ces bandages sont appelés multicouches monotypes car il y a superposition de 2 à 5 épaisseurs du même type de bande. La pression exercée au repos est faible, permettant de les supporter sur l'ensemble du nycthémère (à la différence des bandes élastiques difficiles à supporter la nuit), mais augmente nettement lors de la contraction musculaire puisque ces bandes sont peu extensibles. La diminution de volume est comprise entre 30 et 50 % avec des durées de traitement variant de 1 à 4 semaines. Ces bandages sont différents des bandages multicouches multitypes composés de l'association de bandes ayant des allongements différents (dont des bandes élastiques, type Biflex®) utilisés en pathologie vasculaire. Il n'existe cependant aucune étude de qualité suffisante pour évaluer leur efficacité et leur tolérance. De même l'utilisation d'autres types de bandes, cohésives ou collées n'a pas fait l'objet d'évaluation dans le traitement du lymphœdème et n'est donc pas recommandée par l'HAS [67].



FIG. 15.6 **Bandages peu élastiques du membre supérieur droit : pose d'une bande peu élastique Somos® (triangle noir) sur un capitonnage composé de la bande Juzo Soft Compress® (triangle clair).**

Drainages lymphatiques manuels

Il existe différentes techniques qui n'ont jamais été comparées. Utilisés seuls, les drainages lymphatiques manuels n'ont pas d'effet sur le volume du lymphœdème mais réalisés avant les bandages peu élastiques, ils auraient un petit effet synergique sur la réduction de volume des lymphœdèmes modérés. Ils ne doivent pas être utilisés en 1re intention devant un lymphœdème débutant ou de petit volume pour lequel le traitement repose alors sur la compression élastique et/ou les bandages peu élastiques [68]. Deux revues Cochrane publiées en 2015 ne permettent pas de confirmer l'intérêt des drainages lymphatiques manuels dans la prévention et le traitement des lymphœdèmes [69, 70]. Ils restent donc facultatifs dans le traitement du lymphœdème mais peuvent apporter à certaines patientes un confort, un effet relaxant et une diminution de la tension cutanée. Ils permettent également un suivi régulier par un soignant aidant à maintenir la motivation des patients pour le traitement de cette maladie chronique.

Éducation thérapeutique du patient

Le traitement du lymphœdème nécessite une motivation très importante de la part des patients et se heurte à de nombreuses contraintes. L'intégration, dans la prise en charge globale des lymphœdèmes, d'un programme d'éducation thérapeutique élaboré selon les recommandations de l'HAS [71], et prenant en compte l'ensemble des difficultés rencontrées et ressenties par les patients, ainsi que les objectifs pédagogiques permet de proposer à chaque patient un traitement personnalisé lui permettant d'acquérir les compétences nécessaires pour mieux vivre avec sa maladie. Les actions d'éducation thérapeutique comportent des ateliers collectifs et individuels. Les auto-bandages sont enseignés en 2 ou 3 séquences par

les kinésithérapeutes pour favoriser davantage l'autonomie et améliorer la qualité de vie. Ces bandages peu élastiques sont simplifiés pour être pratiqués à une fréquence d'au moins 3/semaine la nuit. En cas de difficulté ou selon le souhait du patient, une tierce personne peut assister à une séance. Les bandages nocturnes sont associés au port d'une compression élastique la journée et permettent après un traitement intensif pour lymphœdème secondaire après cancer du sein, de maintenir la réduction volumétrique du lymphœdème à 6 et 12 mois, voire de diminuer encore le volume chez plus de 25 % des femmes [72].

Compression élastique

Le port de la compression n'est pas facilement accepté car il s'agit de dispositifs contraignants, peu esthétiques mais indispensables au long cours pour maintenir le bénéfice obtenu après la réduction de volume obtenue par les bandages peu élastiques lors de la phase intensive [72]. Les compressions élastiques seules entraînent une diminution modeste et lente du volume du lymphœdème. Cependant, elles pourraient constituer le seul traitement des lymphœdèmes du membre supérieur après cancer du sein, lorsque le volume est modéré (< 130 % par rapport au membre controlatéral) ou le lymphœdème récent (évoluant depuis moins de 1 an) [68]. Le type de compression doit être adapté au lymphœdème : manchon avec ou sans mitaine attenante (couvrant la main), gantelet prenant les doigts pour les membres supérieurs, chaussettes, bas, collants. Les forces de pressions sont définies, en France, en classes 1 (10-15 mmHg), 2 (15-20 mmHg), 3 (20-36 mmHg) et 4 (> 36 mmHg). Au membre supérieur, les compressions de classe 3 ou 4 peuvent être proposées mais l'utilisation d'une classe 2 est possible si l'enfilage est difficile. Au membre inférieur, il faut privilégier une classe 3 ou 4 (avec un recours quasi systématique à la superposition de deux compressions) avec parfois la nécessité d'utiliser des dispositifs d'enfilage. Il est préférable d'utiliser des bas avec pied fermé et non pied ouvert pour éviter l'aggravation du lymphœdème des orteils et l'apparition éventuelle de vésicules responsables d'écoulements parfois prolongés et invalidants. Dans la plupart des cas, les compressions sont réalisées sur mesure par un orthésiste ou un pharmacien orthopédiste et sont remplacées tous les 3 à 4 mois.

Autres mesures

Conseils

Tous les conseils classiques de prévention du lymphœdème reposent le plus souvent sur des données consensuelles mais empiriques et ne sont que partiellement étayés par des études bibliographiques. Tous les conseils « classiques » comme d'éviter les activités répétitives (repassage, lavage de carreaux, etc.), la prise de la pression artérielle, les prélèvements sanguins, le port de charges lourdes, le port de vêtements serrés sur le membre atteint, de sac en bandoulières ou à dos, les voyages en avion sont actuellement remis en cause et ne sont plus d'actualité [73, 74]. La surélévation des membres n'est pas nécessaire.

Obésité

L'obésité (IMC : Poids [kg]/Taille^2 [m^2] > 30 kg/m^2) augmente le risque de lymphœdème du membre supérieur d'un facteur 3,6 après cancer du sein [75]. De plus, la surcharge pondérale et l'obésité sont des facteurs de sévérité du lymphœdème et de reprise de volume après traitement intensif pendant la phase de maintenance. Ainsi, la prise en charge nutritionnelle est fondamentale dans la stratégie de traitement du lymphœdème [76].

Activité physique

L'activité physique a aussi fait l'objet de restriction pour les femmes opérées d'un cancer du sein (sports/activités considérés comme violents, répétitifs). Ces conseils et recommandations empiriques n'ont plus de raison d'être donnés. Tous les sports, même intensifs comme l'haltérophilie, le bateau-dragon, peuvent être pratiqués sans restriction médicale mais doivent être encadrés par des professionnels, réalisés de façon progressive en fréquence et intensité [77]. Le port d'une compression est recommandé mais pas indispensable si l'effort est ressenti comme plus difficile et pénible avec la compression. L'activité physique entraîne aussi une diminution des symptômes d'anxiété ou de dépression, de l'indice de masse corporelle et surtout de la mortalité par cancer du sein et du risque de rechute, et une amélioration de la qualité de vie [78].

Autres traitements

D'autres techniques ont été ou sont utilisées dans le traitement des lymphœdèmes avec des évaluations insuffisantes dans la littérature ne permettant pas de les recommander : pressothérapie pneumatique,

endermologie, rubans adhésifs élastiques (kinésio-tape) [79, 80]. Les veinotoniques n'ont pas montré d'utilité dans la réduction ou la stabilisation des lymphœdèmes. Il n'y a pas de traitement médicamenteux efficace et les diurétiques sont proscrits dans cette indication.

Quant aux traitements chirurgicaux du lymphœdème, les données actuelles très nombreuses rendent leurs indications et évaluations difficiles, qu'il s'agisse de chirurgie de résection ou de réparation/reconstruction du système lymphatique. En dehors des chirurgies de résection cutanée après diminution de volume important sur les membres ou des lymphœdèmes génitaux, les autres chirurgies (anastomoses lympho-veineuses, greffe de ganglions autologues, liposuccions) font toujours l'objet d'évaluation dans leurs indications et surtout dans leur efficacité [81].

Conclusion

Les lymphœdèmes sont des affections invalidantes, les formes primaires touchant les femmes jeunes et les formes secondaires compliquant les traitements carcinologiques. Le diagnostic clinique est habituellement facile et ne nécessite pas ou peu d'explorations complémentaires. Les principales complications sont infectieuses mais le retentissement sur la qualité de vie est souvent important. La meilleure connaissance des facteurs de risque et la pratique du ganglion sentinelle dans les formes secondaires après cancer du sein permettront une diminution du risque de lymphœdème. Les lymphœdèmes primaires forment un groupe hétérogène de maladies et bénéficient de la recherche génétique dont les progrès permettent de mieux comprendre la physiopathologie et éventuellement d'envisager des traitements plus spécifiques. La prise en charge des lymphœdèmes est nécessaire pour en réduire le volume et essayer d'en limiter le retentissement. L'éducation thérapeutique est indispensable pour favoriser la motivation du patient pour le traitement de cette maladie chronique et améliorer ainsi son autonomie.

Anomalies vasculaires superficielles : tumeurs vasculaires et malformations vasculaires à flux lent et rapide

Vittorio Civelli, Caroline Chopinet-Degrugillier, Olivia Boccara, Armand Aymard, Claude Laurian, Annouk Bisdorff-Bresson

La terminologie historique d'angiomes a induit de nombreuses confusions dans la littérature médicale, jusqu'en 1996 où une classification fondée sur la physiopathologie de la vasculogenèse a été proposée par l'ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*, workshop Rome, 1996) ; cette classification a été revisitée récemment (*revised ISSVA workshop*) [82].

Les anomalies vasculaires doivent être différenciées en deux groupes (tableau 15.6) :

- les tumeurs vasculaires correspondant à une prolifération cellulaire endothéliale ;
- les malformations vasculaires, résultant de phénomènes dysplasiques pendant l'embryogenèse, touchant un ou plusieurs types de vaisseaux et pouvant s'intégrer dans un cadre syndromique plus large.

Tableau 15.6

Classification ISSVA 2014 des anomalies vasculaires d'après [82[1]].

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires			
	Simples	Combinées[1]	Anomalies vasculaires définies	Associées à d'autres anomalies
Bénigne Localement agressive ou borderline Maligne	Malformations capillaires Malformations lymphatiques Malformations veineuses Malformations artérioveineuses[2] Fistules artérioveineuses[2]	Malformations : – capillaroveineuses – capillarolymphatiques – veinolymphatiques – capillaro-lymphaticoveineuses – capillaro-artérioveineuses[2] – capillaro-lymphatico-artérioveineuses[2] Autres	*Cf.* détails en [82]	*Cf.* liste en [82]

1. Définies par la présence d'au moins deux malformations vasculaires trouvées dans une lésion.

2. Lésions à flux rapide

La connaissance de cette classification doit aujourd'hui être un préliminaire à toute discussion thérapeutique, tant la prise en charge est devenue multidisciplinaire, prudente, adaptée au cas par cas. Les options thérapeutiques sont multiples : traitement médicamenteux, radiologie interventionnelle, laser ou chirurgie, d'où la nécessité d'une consultation multidisciplinaire incluant les différentes spécialités concernées (chirurgie, dermatologie, pédiatrie, hématologie, angéiologue et radiologie).

Tumeurs vasculaires

Hémangiome infantile

L'hémangiome infantile est la tumeur bénigne la plus fréquente du nourrisson (10 %) avec une nette prédominance féminine et une incidence plus élevée chez les prématurés.

La clinique suffit dans la grande majorité des cas pour affirmer le diagnostic. Les hémangiomes sont présents dès la naissance dans 30 % des cas ; sinon ils apparaissent souvent quelques jours à quelques semaines après la naissance. Ils sont toujours présents avant un an. À la phase de début, ils peuvent parfois se présenter sous la forme d'un nævus anémique ou d'une tache rosée plane. Le diagnostic d'angiome plan est alors évoqué à tort. À la phase d'état, trois formes cliniques sont individualisées :

- la forme superficielle pure : tache rouge, un peu saillante, c'est la « fraise » (fig. 15.7) ;



FIG. 15.7 **Aspect « fraise » d'un hémangiome immature infantile.**

- la forme sous-cutanée pure : de diagnostic parfois difficile car la peau peut être normale ; la palpation met en évidence une masse de consistance élastique et homogène. Il peut exister des veines de drainage et des télangiectasies pouvant aider au diagnostic ;
- la forme mixte, qui associe les deux aspects. C'est la forme la plus fréquente ; la nappe tubéreuse apparaît dans un premier temps, puis se développe la composante sous-cutanée.

L'hémangiome infantile se caractérise par son évolution en trois phases :

- la phase de progression/proliférative : J1 à 12 mois, dont la durée est variable, de 3-4 mois à 1 an environ. La phase proliférative est caractérisée par l'hypervascularisation (visible en doppler pulsé) et par une prolifération des cellules endothéliales ;
- la phase de stabilité : 12-24 mois ;
- la phase d'involution, la plus longue, commençant à la fin de la phase de croissance, s'entamant sur plusieurs années plus ou moins rapidement et complètement avant l'âge de 8 ans.

L'involution se fait par apoptose, la cellularité diminue avec transformations en îlots adipeux au sein d'un tissu cicatriciel fibroadipeux : globalement, 50 % des enfants ont une involution complète à 5 ans, 70 % à 7 ans. Les séquelles inesthétiques à type de peau fripée, ou de résidu fibroadipeux, sont fréquentes.

Des marqueurs immunohistochimiques sont communs avec les vaisseaux placentaires comme le marqueur Glut-1 (*Glucose transporter-1 protein*) qui permet de poser le diagnostic d'hémangiome contrairement aux hémangiomes congénitaux (RICH, NICH, PICH) qui sont Glut-1 négatif.

Imagerie

Elle n'est utile qu'en cas de doute diagnostique, essentiellement dans la forme sous-cutanée pure.

L'échographie doppler couleur est l'examen de référence, simple, non douloureux, mais opérateur-dépendant. L'hémangiome infantile se présente en mode échographique comme une masse délimitée, arrondie, à contenu hétérogène, tissulaire et parsemé de plages hypoéchogènes. En doppler, cette tuméfaction est richement vascularisée, le nombre de vaisseaux est supérieur à 5/cm^2 ; les artères nourricières dépendent le plus souvent d'un seul pédicule venant d'un gros tronc principal. En intratumoral, les indices de résistance artérielle (IR = [Vitesse maximale systolique – Vitesse maximale diastolique]/Vitesse maximale systolique) sont diminués, aux alentours de 0,5. Au fur et à mesure que cet hémangiome involue (*cf.* fig. 15.7), le nombre de vaisseaux diminue jusqu'à disparition totale. L'indice de résistance augmente progressivement. Au stade terminal de l'hémangiome, il peut rester une tuméfaction fibrosée et/ou graisseuse (au niveau mammaire par exemple) qui sera de nature isoéchogène, celle-ci ne dégénère jamais.

Le seul diagnostic différentiel avec l'hémangiome reste toutefois celui d'une tumeur maligne hypervascularisée mais les signes cliniques et l'évolution sont alors différents.

Dans certaines localisations de la face (topographie médiane, pyramide nasale), l'IRM permet de mieux évaluer l'extension en profondeur de la lésion. L'hémangiome infantile présente un signal iso-intense en séquence T1 et un hypersignal hétérogène en séquence T2. En phase d'involution, de petits îlots graisseux apparaissent sous forme d'un hypersignal en T2 et T1. Le scanner est moins performant que l'IRM, mais les séquences sont plus courtes et sans sédation mais en revanche irradiant.

Les hémangiomes infantiles de disposition segmentaire et étendus de la région cervicoencéphalique, ou de la région lombosacrée, doivent faire rechercher des anomalies malformatives associées des structures vasculaires sous-jacentes (en particulier de l'aorte), du système nerveux central et des organes du territoire concerné, dans le cadre d'une prise en charge dans un centre spécialisé ; ces hémangiomes infantiles s'intègrent dans un syndrome plus complexe : PHACES (PHACES = atteintes de la fosse cérébrale postérieure, anomalies artérielles intracrânienne, cervicale ou aortique, cardiaques, oculaires et sternales pour la région lombosacrée).

L'atteinte segmentaire mandibulaire et cervicale antérieure fait suspecter une atteinte laryngée, potentiellement obstructive.

Une atteinte des voies aériennes supérieures associées (par exemple dans la topographie en barbe de l'hémangiome : atteinte de V2 ou ligne médiane cervicale) est souvent associée à un hémangiome laryngé sous-glottique. Un avis ORL avec réalisation d'une fibroscopie doit alors être demandé.

En localisation sacrée ou dorsale basse, il faut rechercher une extension en intrarachidien et des lésions dysraphiques associées (moelle attachée basse, lipomyéloschisis) ; dans l'hémangiome périnéal très étendu et atypique, il est conseillé de rechercher des anomalies génito-urinaires associées (*pelvis sacral syndrome* ou *lumbar syndrom*e).

Les hémangiomes infantiles cutanés multiples (anciennement appelés hémangiomatose diffuse ou multiple) peuvent être associés à une localisation hépatique multiple ou diffuse, responsable parfois même d'une insuffisance cardiaque due à l'hyper-débit en cas d'atteinte sévère.

Une hypothyroïdie périphérique (par inactivation des hormones thyroïdiennes périphériques par une déïodinase secrétée par le tissu hémangiomateux) est dépistée en cas d'atteinte hépatique massive ou de très volumineux hémangiomes infantiles des parties molles.

Il n'y a jamais de troubles de l'hémostase dans le contexte d'hémangiomes infantiles, quelle que soit leur présentation clinique.

Certaines localisations nécessitent une conduite à tenir spécifique. L'hémangiome de la paupière peut altérer de façon importante et parfois définitive la vision donnant une amblyopie. Cette localisation nécessite une surveillance ophtalmologique régulière et il est important d'instituer un traitement médical précoce.

Si l'hémangiome atteint l'oreille externe, un examen ORL est nécessaire pour orienter le traitement ; de plus, si l'hémangiome auriculaire est très étendu, un dépistage de la surdité doit être réalisé.

Si le doute persiste malgré la clinique, l'échographie et l'IRM, il ne faut pas hésiter à réaliser une biopsie pour éliminer une tumeur maligne.

Complications

La plus fréquente est l'ulcération. La fréquence de l'ulcération est de l'ordre de 5 à 13 % ; c'est aussi à cette occasion que l'enfant est adressé à un spécialiste. L'ulcération peut se compliquer de douleurs, de cicatrices disgracieuses et parfois d'infection et d'anémie secondaire aux saignements. L'ulcération touche plus souvent la face, le cou et la région périnéale ; le pic de fréquence se situe vers l'âge de 3-4 mois, les hémangiomes infantiles segmentaires donnent plus d'ulcérations (29 %) que les hémangiomes infantiles très localisés.

La pathogénie de l'ulcération n'est pas bien connue. Plusieurs facteurs peuvent jouer tels que la localisation (avec risque de macération et de friction), l'infection bactérienne ou une hypoxie tissulaire. L'ulcération complique les formes superficielles.

Traitements

La plupart des hémangiomes évoluent vers la régression et la disparition totale. L'abstention thérapeutique est la règle dans la majorité des cas. Les soins locaux s'imposent s'il y a ulcération. Le traitement est souvent triple ; on tente d'arrêter l'évolution (bêtabloquant, laser, etc. ; *cf. infra*). Le traitement est local (acide fusidique ou mupirocine, antiseptique, pansement hydrocolloïde) et général (antibiothérapie type macrolide *per os*). Enfin, on traite la douleur. Cette nécrose accélère le processus de régression mais n'a aucun caractère de gravité.

Le traitement de 1re intention est le propranolol (AMM depuis 2014) Les indications sont :

- le risque vital (localisation sous-glottique, hépatique massive) ;
- le risque fonctionnel (localisation périorbitaire) ;
- l'ulcération hyperalgique ;
- le risque de défiguration.

Un traitement par voir générale est entrepris pour les hémangiomes très volumineux et ceux situés dans les zones à risque telles que la région palpébrale, les lèvres, la région auriculaire, la localisation périnéale. Le traitement est essentiellement médicamenteux. Les différents traitements ont pour but de bloquer l'évolution et d'induire une régression de l'hémangiome. Le traitement par les bêtabloquants et notamment par le propranolol *per os*, à la posologie de 3 mg/kg/j en 2 prises pendant 6 mois, a révolutionné la prise en charge de ces patients avec d'excellents résultats depuis 2008 [83]. Cela nécessite l'instauration du traitement en milieu pédiatrique hospitalier et en augmentant progressivement la posologie pour éviter les hypoglycémies, les bradycardies et les hypotensions. Le traitement est parfois prolongé car les récidives à l'arrêt ne sont pas rares.

Les hémangiomes involuent mais peuvent laisser des séquelles esthétiques (peau flasque, télangiectasies, cicatrice, etc.).

Si le recours à la chirurgie a beaucoup diminué, elle garde sa place essentiellement pour la correction des séquelles.

Enfin, le laser colorant pulsé peut être utile pour les hémangiomes ulcérés mais les résultats sont controversés. Il est particulièrement efficace sur les séquelles télangiectasiques de ces hémangiomes infantiles.

Hémangiomes congénitaux

Il s'agit de tumeurs vasculaires qui se développent *in utero* et qui, après la naissance, vont disparaître rapidement (*Rapidly Involuting Congenital Hemangioma* ou RICH), ou ne vont pas régresser (*Non Involuting Congenital Hemangioma* ou NICH) et PICH (*Partially Involuting Congenital Hemangioma*) [84]. Ils se distinguent de l'hémangiome infantile par l'immuno-marquage pour le Glut-1 qui est négatif. Ces hémangiomes congénitaux peuvent être dépistés *in utero*, posant un véritable problème de diagnostic d'une tumeur hypervascularisée. L'examen clinique à la naissance permet de faire le diagnostic dans la plupart des cas.

RICH

À la naissance, plusieurs aspects sont possibles : soit une masse saillante, chaude, violacée qui peut être de volume important avec parfois un aspect nécrotique au centre de la lésion, soit une lésion ovale, infiltrée et violacée avec un halo plus clair en périphérie. Au palper, la tumeur peut être ferme ou polylobée ; parfois, il peut s'agir d'un aspect nodulaire. Les localisations préférentielles sont les membres et la région céphalique.

L'échodoppler objective une masse hétérogène vascularisée avec parfois des calcifications (un tiers des cas) ; il n'y a pas de microshunts artérioveineux. Le RICH se développe *in utero*. L'échographie retrouve une vascularisation riche et de flux rapide. L'IRM fœtale confirme la nature hémangiomateuse de la lésion [85] mais il est parfois difficile de trancher avec d'autres tumeurs vasculaires comme le tératome ou un fibrosarcome congénital. Il s'agit d'une lésion bien limitée, tissulaire en franc hypersignal T2 *fat sat* avec des *flow voids* témoignant des afférences artérielles et prenant fortement le contraste après injection. La localisation précise de l'hémangiome congénital peut conditionner le mode d'extraction (accouchement par voie basse ou besoin de césarienne) du nouveau-né.

L'évolution se fait rapidement vers l'involution en 4 à 18 mois en laissant une zone de lipoatrophie. Il est donc rarement nécessaire d'entreprendre un traitement, sauf si la lésion est très volumineuse et entraîne un hyperdébit cardiaque, ou s'il y a un risque d'hémorragie en regard d'une zone de nécrose ; auquel cas, une exérèse chirurgicale ou embolisation doit être rapidement effectuée. Une coagulopathie associée à une thrombopénie ressemblant au phénomène de Kasabach-Merritt a été décrite ; cependant, cette complication est précoce et transitoire, et ne nécessite pas de prise en charge particulière.

NICH

Cette tumeur a les mêmes localisations préférentielles que le RICH. Son aspect à la naissance est souvent moins inquiétant que le RICH. Il s'agit de lésions uniques bien délimitées, de couleur rose ou bleu rose avec des bords souvent un peu pâles à type de « halo » clair et des télangiectasies de surface. Des veines de drainage en périphérie peuvent être présentes. Cette lésion chaude ne va pas régresser et va croître proportionnellement avec la croissance de l'enfant. En cas de doute, des examens complémentaires doivent être pratiqués. L'échodoppler met en évidence une lésion hétérogène superficielle avec une vascularisation discrète, de basse résistance. Parfois, il peut exister des calcifications. Une artériographie sélective qui n'est que très rarement pratiquée montre une lésion de type artérioveineuse de bas débit sous forme de blush artériolocapillaire avec un drainage veineux tardif. L'IRM montre une lésion en hypersignal T2 *fat sat* avec parfois des *flow voids* (témoignant d'une petite artérialisation).

Si le diagnostic est incertain, c'est la biopsie qui apporte le diagnostic.

Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale sans urgence s'il y a un préjudice esthétique important ; sinon, une simple surveillance clinique est indiquée. À l'adolescence, les veines de drainage peuvent se dilater et devenir inesthétiques ; il est alors possible de les scléroser mais de manière exceptionnelle.

PICH

Le PICH est un hémangiome congénital dont l'involution n'est que partielle, avec un aspect séquellaire et une évolution à distance de NICH.

Hémangioendothéliome kaposiforme (HEK)

Il s'agit d'une lésion unique souvent de grandes taille, craniofaciale, viscérale ou des membres. Elle est composée de cellules fusiformes. En imagerie, il s'agit d'une masse tissulaire avec des calcifications et des vaisseaux artériels souvent mal limitée et infiltrante avec un rehaussement après injection de produit de contraste. Cette lésion peut être associée au phénomène de Kasabach-Merritt.

Angiome en touffes

Il se présente comme une tache rouge violacé en plaque du cou, tronc et parfois des membres. En anatomopathologie, il existe des « touffes » de capillaires entourés de vaisseaux semi-lunaires vides dispersées dans le derme profond. En imagerie, il existe également une masse tissulaire cutanée, sous-cutanée avec peu de vascularisation. Le signal en T2 est hyperintense, T2 hétérogène avec un faible rehaussement après injection. Elle peut laisser des lésions résiduelles à l'âge adulte et peut être associée ou non au phénomène de Kasabach-Merritt.

Phénomène de Kasabach-Merritt

Il est défini par la survenue brutale d'une thrombopénie accompagnée d'une coagulopathie de consommation chez un nourrisson dont l'angiome en touffes/HEK augmente de volume devient violacée et inflammatoire. Le traitement repose actuellement sur un traitement par Rapamune® (sirolimus). Le taux des plaquettes remonte ensuite et la lésion perd son volume.

Malformations vasculaires superficielles

On distingue les différentes malformations selon leur caractère hémodynamique : à flux rapide (malformations artérioveineuses), à flux lent (veineuses et lymphatiques).

Malformations vasculaires à flux lent

Il en existe trois types selon le type de vaisseau intéressé : capillaire, veineux ou lymphatique.

Malformations capillaires

Elles sont très diverses dans leur aspect sémiologique, isolées ou associées à d'autres anomalies. Elles intéressent les capillaires de la peau et des muqueuses. La malformation la plus fréquente est l'angiome plan. Les autres malformations sont entre autres la *cutis marmorata telangiectatica congenita*, l'angiokératome, et les formes associées comme les phacomatoses pigmento-vasculaires et le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe.

Angiomes plans

L'angiome plan est représenté cliniquement par la « tache de vin ». Il existe à la naissance, a une coloration rouge vif en raison du taux d'hémoglobine élevé chez le nouveau-né. Puis la couleur va devenir moins intense, pouvant aller jusqu'au rose au cours du 1er trimestre de vie. Cet angiome plan mature ne va jamais disparaître et peut, avec l'âge, s'épaissir et prendre une teinte plus sombre. Il s'agit de malformations non battantes et au préjudice essentiellement esthétique. Le seul traitement est le laser à colorant pulsé qui peut être utilisé dès le plus jeune âge. Dans sa forme faciale, l'angiome évolue vers une hypertrophie cutanée et volumique du visage avec épaississement labial, gingival et osseux.

Le diagnostic est clinique et ne nécessite aucun examen paraclinique. Cependant, il peut s'agir de faux angiomes plans dans deux circonstances :

- soit cette tache de vin est en fait un hémangiome quiescent débutant avec parfois une évolution clinique sévère surtout dans les localisations faciales, d'où la nécessité de consultations rapprochées les premières semaines de vie ;
- soit il s'agit d'une malformation artérioveineuse quiescente sous-jacente qui va se révéler plus tard ; ce faux angiome plan est alors très chaud.

À côté de la tache de vin, on observe d'autres formes cliniques comme le *naevus roseus* ou le *naevus anemicus*. Une localisation très fréquente et sans caractère pathologique est l'angiome plan pâle en position occipitale (le *nevus salmon patch* des Anglo-Saxons ou la morsure de la cigogne des francophones ou le baiser de l'ange dans la localisation frontale).

L'angiome plan peut être associé à d'autres anomalies vasculaires et/ou tissulaires, s'intégrant dans des syndromes complexes : phacomatose pigmento-vasculaire, syndromes de Sturge-Weber-Krabbe, de Klippel-Trenaunay, CLOVES, de Parkes Weber, etc.

Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe

La forme complète est représentée par une triade : un angiome plan facial, une angiomatose ipsilatérale de la leptoméninge, et une malformation vasculaire de la choroïde pouvant entraîner un glaucome. Les formes partielles sont représentées par l'association de deux signes.

Le risque d'avoir un syndrome de Sturge-Weber-Krabbe est déterminé par la topographie de l'angiome plan. C'est la localisation frontale qui est associée au risque de syndrome de Sturge-Weber-Krabbe ; ce risque augmente avec l'étendue de l'angiome facial.

L'atteinte de la leptoméninge entraîne souvent une épilepsie et une atrophie cérébrale sous-jacente avec secondairement un retard mental dans la moitié des cas, et une hémiplégie dans 30 % des cas ; si l'atteinte cérébrale est bilatérale, l'épilepsie peut être incontrôlable avec un risque létal.

Les signes ophtalmologiques (glaucome et atteinte de la choroïde) sont dépistés par un examen ophtalmologique précoce ; ce glaucome est présent à la naissance, mais peut se révéler plus tard, voire à l'âge adulte.

Le diagnostic doit être recherché chez tout nouveau-né ayant un angiome plan dans le territoire frontal. Le scanner n'est pas très performant. Il peut montrer des calcifications cérébrales dont l'apparition est tardive. Actuellement, l'IRM est la méthode de choix avec séquence T1, T2 et injection de gadolinium pour infirmer ou confirmer l'atteinte cérébrale, et ceci dès les premiers jours de vie. Si le diagnostic de syndrome de Sturge-Weber-Krabbe est affirmé [86], s'il y a un glaucome, une trabéculectomie est préconisée avec une surveillance ophtalmologique à vie ; l'angiome plan peut éventuellement être traité par laser colorant pulsé, mais il faut que les crises d'épilepsie soient bien contrôlées.

Autres lésions

Télangiectasies stellaires

Elles sont fréquentes, banales.

Angiokératomes

Ils sont un peu bleutés associés à des squames.

Maladie de Rendu-Osler

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante comportant des lésions cutanées, « télangiectasies punctiformes » des lèvres, langue, doigts, muqueuses labiale et nasale, associées parfois à d'importantes épistaxis, possiblement des fistules artérioveineuses cérébrales, pulmonaires et hépatiques. Il y a très souvent une histoire familiale. Le diagnostic génétique peut aider au diagnostic. Plusieurs gènes correspondent à plusieurs phénotypes : ont été décrits : HHT1 = anomalie du gène de l'endogline (*ENG*), HHT2 = anomalies des gènes *ALK-1*, *SMAD4*.

Malformations veineuses

Il s'agit de lésions bleutées cutanées, sous-cutanées parfois localisées mais qui peuvent également infiltrer différents tissus. Elles sont représentées d'une part par les malformations veineuses communes, les plus fréquentes, et d'autre part par les malformations veineuses héréditaires (< 1,2 % des cas) (les malformations glomuveineuses et les malformations cutanéomuqueuses multiples).

Malformations veineuses communes

Il s'agit de la forme la plus fréquente. Elle est sporadique. Tous les territoires peuvent être intéressés. Les formes cervicofaciales sont les plus fréquentes. Elles peuvent être présentes dès la naissance mais se révèlent en général plus tard. Ces malformations s'accroissent avec l'âge. Elles deviennent souvent symptomatiques à la puberté. Le plus souvent, la peau en regard est bleutée, froide mais peut être de couleur normale. Les aspects cliniques sont variés, allant de la simple poche bleutée ou s'insinuant dans les différents plans tissulaires cutanés, musculaires, osseux et parfois même en viscéral.

Le diagnostic est essentiellement clinique. Ces malformations veineuses sont dépressibles et gonflent lors d'une manœuvre de Valsalva ou en procubitus et se vident à la surélévation ou par pression manuelle. Parfois, on peut palper de petites thromboses locales assez douloureuses, qui se calcifient secondairement pour former des phlébolithes. La présence de ces derniers sur une radiographie standard est quasi pathognomonique du diagnostic de malformations veineuses.

L'échographie couplée au doppler peut être réalisée dès le plus jeune âge, car non douloureuse. Elle retrouve des poches veineuses dépressibles avec quelquefois un thrombus en intraluminal. Au niveau des membres en doppler, il faut essayer de rechercher une anomalie des troncs veineux profonds et superficiels associée, ainsi que des veines embryonnaires persistantes. Il n'existe pas de flux artérialisé, sauf en poussée inflammatoire.

L'IRM confirme le diagnostic en retrouvant un signal hypo-intense T1 et surtout un hypersignal franc en T2 le plus souvent lobulé, en grappe avec des images en hyposignal T2 = *signal voids* = phlébolithes ; les limites sont mieux visibles sur les séquences T2 en suppression de graisse. L'injection de gadolinium n'est pas nécessaire sauf en cas de doute avec une malformation lymphatique ou une tumeur maligne.

Un scanner n'est indiqué que pour rechercher une atteinte osseuse en regard ou des lacunes intra-osseuses en cas de malformation intra-osseuse. Il n'y a aucune indication de pratiquer une artériographie dans le bilan d'une malformation veineuse.

Il faut systématiquement rechercher une coagulation intravasculaire localisée associée [87] par dosage sanguin des D-dimères, du fibrinogène et des plaquettes. Si les D-dimères sont supérieurs à la normale, ces patients sont à risque d'hémorragie lors d'actes chirurgicaux même à distance de la localisation de leur malformation veineuse ; il est alors prescrit une héparinothérapie préventive de bas poids moléculaire (HBPM) avant **et** après l'acte chirurgical, voire de l'héparine non fractionnée en continu.

Le pronostic de ces malformations veineuses varie selon la topographie et l'étendue, car la prise en charge est différente qu'il s'agisse d'une atteinte cervicofaciale ou non. Les options thérapeutiques sont discutées en consultation multidisciplinaire et uniquement si la gêne fonctionnelle ou esthétique est importante. Souvent un traitement médical est d'abord proposé ; les autres possibilités thérapeutiques sont représentées par la sclérose : ponction directe, laser endovasculaire ou chirurgie.

Dans les localisations cervicofaciales, la sclérose est souvent proposée en 1re intention par un agent liquide ou par laser endovasculaire. Alors que dans une localisation des membres, la chirurgie est plus souvent envisagée en fonction de l'envahissement et la taille de la lésion.

Les localisations intrabuccales ou pharyngolaryngées de ces malformations veineuses peuvent entraîner des apnées du sommeil, nécessitant alors une prise en charge thérapeutique souvent lourde.

De courtes cures d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'HBPM sont possibles pour calmer les douleurs, mais on observe parfois également de bons résultats avec de l'aspirine prescrite au long cours de manière quotidienne à dose antiagrégante (2 à 3 mg/kg/j).

Malformations glomuveineuses

Appelées autrefois glomangiomes ou glomangiomatoses, elles ont un caractère familial avec une grande variabilité phénotypique dans la même famille. Des mutations perte de fonction du gène codant pour la *glomuline* sont retrouvées dans 70 % des familles [88]. Les lésions sont bleutées ou pourpres, disséminées ou en nappe, de taille très variable. Avec l'âge, les lésions sont de plus en plus visibles et la coloration devient de plus en plus foncée. Les malformations glomuveineuses sont peu dépressibles, souvent très douloureuses à la pression. Il n'existe pas de coagulopathie de consommation et il n'y a pas de phlébolithe.

Le traitement n'est pas évident car l'aspirine, la compression sont inefficaces. La sclérose à Aetoxisclérol® (lauromacrogol 400) peut parfois les soulager et être efficace sur l'aspect esthétique mais il y a un risque de nécrose cutanée. Le traitement par résection chirurgicale est possible mais souvent délabrant.

Malformations veineuses cutanéomuqueuses

Ce sont des malformations veineuses multiples de petite taille, souvent nombreuses, cutanées, sous-cutanée et intramusculaire. Elles sont héréditaires, dues à une mutation TIE2/TEK.

Leur prise en charge est la même que celle d'une malformation veineuse commune.

Malformations lymphatiques (flux rapide)

Ce sont des anomalies des vaisseaux lymphatiques représentées essentiellement par les « lymphangiomes » (= malformations lymphatiques) qui sont des lésions localisées. Elles peuvent être tissulaires ou macro et/ou microkystiques. Les malformations lymphatiques, qu'elles soient isolées ou associées à d'autres anomalies tissulaires et/ou vasculaires, appartiennent au large spectre clinique des *PIK3CA Related Overgrowth Syndromes* (PROS) [89]. Les formes diffuses, généralisées ou multifocales, sont exceptionnelles et relèvent probablement d'un autre mécanisme physiopathologique.

Les malformations lymphatiques, congénitales, développées, se divisent en trois types anatomocliniques :

- la forme macrokystique, la plus fréquente (cavité kystique > 1 cm de diamètre) ;
- la forme tissulaire, composée d'un envahissement de différents tissus, à de multiples logettes microkystiques ;
- une forme mixte.

Ces malformations lymphatiques sont le plus souvent présentes à la naissance (65 % des cas). Plus de 75 % des malformations lymphatiques kystiques apparaissent avant l'âge de 2 ans.

L'évolution est très variable et peut être marquée par des poussées inflammatoires douloureuses et/ou obstructives en fonction de la topographie, pouvant nécessiter en urgence un traitement médicamenteux associant corticoïdes et antibiotiques. Ils peuvent régresser, voire disparaître spontanément ou à l'occasion d'une hémorragie intrakystique. Les formes cervicofaciales sont les plus fréquentes avec parfois atteinte de la langue et du plancher buccal mais toutes les parties du corps peuvent être intéressées. Ces lésions se présentent sous la forme d'une tuméfaction non dépressible kystique, mobile sous la peau, assez bien limitée. Le volume est indépendant de l'effort ou de la position, à l'inverse des malformations veineuses. La peau en regard est le plus souvent normale ; parfois, il existe des vésicules lymphatiques (lymphangiectasies) superficielles associées. Cliniquement, pour confirmer cette hypothèse diagnostique, on réalise une transillumination qui met en évidence les cavités kystiques séparées par des cloisons. En cas de doute, des examens complémentaires simples peuvent être envisagés avec en 1re intention une échographie complétée ou non par une ponction exploratrice.

L'échographie montre dans les formes macrokystiques de volumineuses poches liquidiennes vides d'écho, avasculaires, non dépressibles sous la sonde, mais qui peuvent devenir hétérogènes, iso ou hyperéchogènes s'il y a un saignement intrakystique, par rupture de minimes vaisseaux qui parcourent les cloisons. Dans les formes tissulaires/microkystiques, on retrouve un aspect tissulaire hétérogène, isoéchogène parsemé de multiples logettes infracentimétriques liquidiennes. Ce tissu peut présenter une vascularisation.

La ponction-aspiration affirme le diagnostic mais elle est rarement nécessaire ; sous crème anesthésiante, elle ramène un liquide jaune citrin avec, à l'examen cytologique, de nombreux lymphocytes. Cette ponction permet d'exclure d'autres diagnostics plus rares (kyste bronchogénique, kyste des glandes salivaire, kyste branchial, hémangiopéricytome, voire métastases).

Le scanner et l'IRM ne sont utilisés que pour apprécier l'extension en profondeur surtout dans les formes étendues, par exemple à la recherche d'une extension médiastinale, pharyngée ou laryngée. L'IRM visualise, dans les formes macrokystiques, de larges kystes lymphatiques avec un signal hypo-intense en T1 et hyperintense en T2 avec des travées hypo-intenses correspondant aux cloisons. Un signal hyperintense en T1 et des niveaux liquides peuvent être observés en cas de contenu hémorragique. La prise de contraste est périphérique sur les parois des kystes ou des cloisons.

L'IRM est préférée au scanner car n'irradiant pas. L'artériographie et la phlébographie n'ont aucun intérêt. Une lympho-IRM peut se discuter dans les formes étendues des membres ou de la région thoracique pour rechercher des anomalies lymphatiques profondes ou une éventuelle anomalie du canal thoracique.

L'évolution de ces malformations lymphatiques macrokystiques est très variable : les malformations lymphatiques kystiques cervicales dépistées chez le nouveau-né peuvent spontanément régresser, voire disparaître au cours de la 1re année de vie. Il faut donc savoir attendre pendant les premiers mois de vie en dehors des formes sévères donnant des troubles respiratoires importants et pouvant nécessiter une trachéotomie, voire une chirurgie d'exérèse.

Le traitement des malformations lymphatiques macrokystiques a longtemps été chirurgical mais depuis 1983, le traitement par sclérothérapie est proposé en 1re intention à l'exclusion des formes sévères néonatales qui restent chirurgicales.

Les malformations lymphatiques appartiennent aux PROS et résultent donc d'une mutation somatique activatrice codant pour la sous-unité alpha de la PI3-kinase. Le blocage de la voie mTOR, qui se situe donc en aval, permet d'obtenir des améliorations cliniques très intéressantes chez certains de ces patients.

Malformations vasculaires complexes, syndromes combinés

Il s'agit de malformations tissulaires composites, associant des anomalies vasculaires de différents types et des anomalies tissulaires, touchant la graisse, l'os, mais aussi les organes profonds, voire le système nerveux central. Ces syndromes sont de mieux en mieux caractérisés grâce à l'identification de la ou des mutations génétiques causales.

Il existe des associations entre flux lent/flux rapide, par exemple :

- capillaro-veino-lymphatique ;
- capillaro-artério-veineux ;
- avec d'autres anomalies.

Malformation capillaro-veino-lymphatique (anciennement syndrome de Klippel-Trenaunay)

Il s'agit d'un syndrome angio-ostéo-hypertrophique visible dès la naissance qui est composé d'une triade :

- un ou des angiomes plans (malformation capillaire) ;
- une hypertrophie des tissus mous et du tissu osseux, rarement hypotrophique ;
- une dysplasie veineuse (malformation veineuse/veinolymphatique) d'un membre supérieur ou inférieur homolatéral (malformation vasculaire régionale).

- **MCAVM (Cm AVM1)** : triade hypertrophie du membre + malformations capillaires multiples pâles + malformations artérioveineuses sous-jacentes dans 30 % des cas, associée à des mutations *RASA1* [90].
- **CM AVM 2** : télangiectasie, malformation artérioveineuse périphérique sauf malformation artérioveineuse cérébrale, mutation *EBPH 4* [91].
- **Syndrome CLOVES** : hypertrophie lipomateuse du tronc et des membres, hypertrophie tissulaire (musculaire), malformation lymphatique capillaire et/ou veineuse associée, macrodactylie et asymétrie de longueur des membres, masses paraspinales, scoliose, mutation *PIK3CA* [89].
- **Syndrome de Protée** : macrocéphalie, malformation capillaro lymphatique, hypertrophie du membre atteint avec une hyperplasie tissulaire, aspect cérébriforme palmoplantaire, macrodactylie, diastasis des 2e-3e rayons de la main ou du pied, lipomes, mutation *AKT1* [89].

- **Syndrome de Maffucci** : association de malformations veineuses et d'enchondromes des extrémités.
- **Syndrome de Parkes Weber** : parfois associé à des mutations *Rasa1* ou *EPHb4*, hypertrophie osseuse du membre responsable d'une asymétrie de longueur, malformations artérioveineuses, fistule artérioveineuse, malformation capillaire.
- **Syndrome de Cobb** (syndrome vertébro-cutanéo-médullaire) : association de malformation cutanée, médullaire et paravertébrale.
- **Syndrome de Bonnet, Dechaume et Blanc** : syndrome cutané-rétino (rétine, nerf optique) - encéphalique (thalamus, hypothalamus, cortex cérébral) : malformation capillaire et artérioveineuse superficielle et intracrânienne.
- **Syndrome de Sturge-Webber-Krabbe** : *cf. supra* Malformations capillaires.

Malformations artérioveineuses superficielles

Elles sont congénitales, rarement visibles à la naissance (< 40 %) et grandissent progressivement avec le sujet. Elles sont très hormonosensibles et peuvent donc devenir visibles et symptomatiques lors de la puberté, de changements hormonaux (grossesse, prise de contraception œstroprogestative) et après des microtraumatismes locaux. Ces situations peuvent « réveiller » une MAV quiescente jusque-là.

Elles peuvent parfois devenir extrêmement dangereuses car elles sont hémodynamiquement actives donc parfois incontrôlables avec une évolution dramatique (extension, saignement, nécrose, etc.) engageant même parfois le pronostic vital.

Ces MAV superficielles peuvent intéresser tous les territoires cutanés ; il est important de faire cliniquement le diagnostic afin d'éviter des gestes intempestifs ou inadaptés qui risqueraient de faire augmenter de taille la malformation secondairement.

La classification de Schobinger permet de les classer en quatre stades :

- le stade I : « stade de dormance ». Il peut parfois s'agir d'un angiome plan mais c'est un « faux angiome plan » avec une chaleur locale augmentée et parfois, à la palpation, une pulsatilité ou un thrill ;
- le stade II, dit « stade d'extension ». Le diagnostic est beaucoup plus aisé car la chaleur locale est très augmentée ; l'examen clinique met en évidence un *thrill* avec un souffle à l'auscultation et les lésions cutanées s'étendent avec apparition de drainage veineux ;
- le stade III, « stade de destruction » avec atteinte des téguments sous forme de nécrose, d'ulcère, apparition de douleurs et parfois d'hémorragies qui peuvent être cataclysmiques. Des lésions osseuses sont à rechercher sur la radiographie standard ;
- le stade IV, rare, caractérisé par l'apparition de signes de décompensation cardiaque en raison des débits extrêmement importants au niveau de cette malformation artérioveineuse.

L'examen clinique peut orienter le diagnostic : aspect de la peau, augmentation de la chaleur cutanée, voire palpation d'un frémissement artériel. Cependant, au stade I, le diagnostic n'est pas toujours évident et devant un « faux angiome plan », Il faut absolument éviter de faire des gestes agressifs tels qu'un traitement par laser à colorant pulsé, une biopsie ou un traitement par embolisation ou chirurgie partielle pouvant réveiller ces MAV. En cas de doute sur le diagnostic, l'échographie doppler vasculaire est une technique non invasive qui confirme le diagnostic. L'IRM n'est utilisée que pour le bilan de l'extension en profondeur (atteintes cutanées, musculaires et osseuses) sous-jacentes. L'artériographie n'est proposée que si un traitement est envisagé pour faire une analyse précise de l'angioarchitecture et des voies d'abord possibles.

Dans les MAV cervicofaciales ou spinales associées à des petites malformations capillaires cutanées multifocales, non systématisées (malformations capillaires) évoquant une mutation *RASA1*/*EphB4* [90, 91], il faut également pratiquer une IRM cérébrale et ou médullaire à la recherche d'atteinte centrale.

Le traitement est décidé en consultation multidisciplinaire et dépend de la localisation de la MAV en évaluant toujours le rapport bénéfice/risque pour le patient et le préjudice esthétique à attendre des différentes attitudes :

- simple surveillance clinique et par échographie doppler ;

- exérèse chirurgicale complète, si elle est possible ;
- combinaison embolisation/chirurgie ;
- embolisation seule.

Toute ligature ou embolisation proximale doit être évitée car elle stimule la malformation et rend son abord dans un deuxième temps très difficile.

Conclusion

Une bonne connaissance de la classification des anomalies vasculaires superficielles est nécessaire pour faire le diagnostic.

La date d'apparition de la lésion aide à s'orienter pour différencier une tumeur vasculaire comme l'hémangiome d'une malformation vasculaire superficielle (flux lent ou rapide).

La couleur (rouge, bleu, etc.), puis l'examen clinique (masse tissulaire ? tuméfaction dépressible ? battante ? kystique ? syndrome combiné ?) restent des éléments primordiaux pour faire le diagnostic.

Il faut se méfier d'un angiome plan atypique par sa localisation ou son aspect car il peut s'agir d'une malformation artérioveineuse superficielle sous-jacente.

En cas de discorde entre l'histoire de la maladie et l'examen clinique, il ne faut pas hésiter à prendre l'avis d'une consultation spécialisée et demander une biopsie afin d'éliminer des diagnostics différentiels : sarcome d'Ewing, dermatofibrosacrome, rhabddomyosarcome, métastases.

L'échographie reste l'examen de 1re intention. L'IRM est réservée pour l'évaluation de l'extension en profondeur ou en cas de doute diagnostique.

L'approche et la prise en charge doivent être proposées par une équipe multidisciplinaire.

Références

[1] Kahn S.R., Partsch H., Vedantham S., Prandoni P., Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations : a recommendation for standardization. J Thromb Haemost. 2009;7:879–883.

[2] Kahn S.R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2009;7:884–888.

[3] Kahn S.R., Shbaklo H., Lamping D.L., et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2008;6:1105–1112.

[4] Tick L.W., Kramer M.H., Rosendaal F.R., Faber W.R., Doggen C.J. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2008;6:2075–2081.

[5] van Dongen C.J., Prandoni P., Frulla M., Marchiori A., Prins M.H., Hutten B.A. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2005;3:939–942.

[6] Delis K.T., Bountouroglou D., Mansfield A.O. Venous claudication in iliofemoral thrombosis : long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. Ann Surg. 2004;239:118–126.

[7] Raju S., Darcey R., Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. J Vasc Surg. 2010;51:401–408 discussion 8.

[8] Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. J Vasc Surg. 2013;57:1163–1169.

[9] Hartung O., Loundou A.D., Barthelemy P., Arnoux D., Boufi M., Alimi Y.S. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions : long-term results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:118–124.

[10] Nazarian G.K., Austin W.R., Wegryn S.A., et al. Venous recanalization by metallic stents after failure of balloon angioplasty or surgery : four-year experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 1996;19:227–233.
[11] Kurklinsky A.K., Bjarnason H., Friese J.L., et al. Outcomes of venoplasty with stent placement for chronic thrombosis of the iliac and femoral veins : single-center experience. J Vasc Interv Radiol. 2012;23:1009–1015.
[12] Lou W.S., Gu J.P., He X., et al. Endovascular treatment for iliac vein compression syndrome : a comparison between the presence and absence of secondary thrombosis. Korean J Radiol. 2009;10:135–143.
[13] O'Sullivan G.J., Semba C.P., Bittner C.A., et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. J Vasc Interv Radiol. 2000;11:823–836.
[14] Titus J.M., Moise M.A., Bena J., Lyden S.P., Clair D.G. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. J Vasc Surg. 2011;53:706–712.
[15] Friedrich de Wolf M.A., Arnoldussen C.W., Grommes J., et al. Minimally invasive treatment of chronic iliofemoral venous occlusive disease. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013;1:146–153.
[16] Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., et al. The postthrombotic syndrome : evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies : a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1636–1661.
[17] Brandjes D.P., Buller H.R., Heijboer H., et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet. 1997;349:759–762.
[18] Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004;141:249–256.
[19] Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism : guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14:1480–1483.
[20] Mazzolai L., Aboyans V., Ageno W., et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2018;39:4208–4218.
[21] ANSM. LOVENOX® (énoxaparine sodique) : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère. Lettre aux professionnels de santé. In: juin. 2017.
[22] Righini M., Galanaud J.P., Guenneguez H., et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2016;3:e556–e562.
[23] Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease : CHEST Guideline and expert panel report. Chest. 2016;149:315–352.
[24] Hafner J. Phlébologie. 5e éd. Paris: Masson; 2006.
[25] Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population : Edinburgh vein study. J Epidemiom Community Health. 1999;53:I49–I53.
[26] Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. Phlebology. 2008;23:103–111.
[27] Bergan J., Schmid-Schönbein G.W., Coleridge Smith P.D., Nicolaides A.N., Boisseau M.R., Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med. 2006;355:488–498.
[28] Eberhardt R., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. Circulation. 2005;111:2398–2409.

[29] Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency : a consensus statement. Circulation. 2000;102:e126–e163.
[30] Porter J., Moneta G.L. Reporting standards in venous disease : an update. International consensus committee on chronic venous disease. J Vasc Surg. 1995;21:635–645.
[31] Carpentier P.H., Cornu-Thénard A., Uhl J.F., Partsch H., Antignani P.L., et al. Société Française de Médecine Vasculaire ; European working group on the clinical standardization of venous disorders. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders : a multicenter evaluation of 872 patients. J Vasc Surg. 2003;37:827–833.
[32] Ramelet A., Kern P., Perrin M. Les varices et télangiectasies. 2e éd. Paris: Masson; 2010.
[33] Padberg Jr. F.T., Johnston M.V., Sisto S.A. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency : a randomized trial. J Vasc Surg. 2004;39:79–87.
[34] HAS. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques. Bon usage des technologies de santé. In: décembre. 2010.
[35] Gardon-Mollard C., médicale Ramelet A.A. La compression. 2e éd. Paris: Masson; 2005.
[36] Ibegbuna V., Delis K.T., Nicolaides A.N., Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. J Vasc Surg. 2003;37:420–425.
[37] Prandoni P., Noventa F., Quintavalla R., et al. Thigh-lenth versus below-knee compression elastic stockinf for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal venous thrombosis : a randomized trial. Blood. 2012;119:1561–1565.
[38] Observatoire national des prescriptions et consommation des médicaments. Étude de la prescription et de la consommation des veinotoniques en ambulatoire. In: mars. 1999.
[39] Nicolaides A.N. From symtoms to leg edema : efficacy of Daflon 500 mg. Angiology. 2003;54:S33–S44.
[40] Zampell J.C., Aschen S., Weitman E.S., Yan A., Elhadad S., De Brot M., et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis. part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. Plast Reconstr Surg. 2012;129:825–834.
[41] Vignes S., Vignes S., Vidal F., Arrault M., Boccara O. Les lymphœdèmes primaires de l'enfant. Arch Pediatr. 2017;24:766–776.
[42] Smeltzer D.M., Stickler G.B., Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents : a follow-up study and review. Pediatrics. 1985;76:206–218.
[43] Ferrell R.E., Levinson K.L., Esman J.H., et al. Hereditary lymphedema : evidence for linkage and genetic heterogeneity. Hum Mol Genet. 1998;7:2073–2078.
[44] Gordon K., Schulte D., Brice G., et al. Mutation in vascular endothelial growth factor-C, a ligand for vascular endothelial growth factor receptor-3, is associated with autosomal dominant Milroy-like primary lymphedema. Circ Res. 2013;112:956–960.
[45] Fang J., Dagenais S.L., Erickson R.P., et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. Am J Hum Genet. 2000;67:1382–1388.
[46] Mellor R.H., Brice G., Stanton A.W., et al. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. Circulation. 2007;115:1912–1920.
[47] Brouillard P., Boon L., Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest. 2014;124:898–904.
[48] Connell F., Gordon K., Brice G., Keeley V., Jeffery S., Mortimer P., et al. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia : an update from 2010 to include molecular findings. Clin Genet. 2013;84:303–314.
[49] Vignes S., Bellanger J. Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann). Rev Med Interne. 2018;39:580–585.

[50] DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer : a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14:500–515.
[51] Sayegh H.E., Asdourian M.S., Swaroop M.N., et al. Diagnostic methods, risk factors, prevention, and management of breast cancer-related lymphedema : past, present, and future directions. Curr Breast Cancer Rep. 2017;9:111–121.
[52] Siotos C., Sebai M.E., Wan E.L., et al. Breast reconstruction and risk of arm lymphedema development : a meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71:807–818.
[53] Showalter S.L., Brown J.C., Cheville A.L., Fisher C.S., Sataloff D., Schmitz K.H. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013;20:842–849.
[54] Rockson S.G., Rivera K.K. Estimating the population burden of lymphedema. Ann N Y Acad Sci. 2008;1131:147–154.
[55] Beesley V., Janda M., Eakin E., Obermair A., Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. Cancer. 2007;109:2607–2614.
[56] Damstra R.J., van Steensel M.A., Boomsma J.H., Nelemans P., Veraart J.C. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema : a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. Br J Dermatol. 2008;158:1210–1215.
[57] Vignes S., Arrault M., Yannoutsos A., Blanchard M. Primary upper-limb lymphoedema. Br J Dermatol. 2013;168:272–276.
[58] Vignes S., Coupé M., Baulieu F. Vaillant L pour le groupe « Recommandations » de la Société française de lymphologie. Les lymphœdèmes des membres : diagnostic, explorations, complications. J Mal Vasc. 2009;34:314–322.
[59] Pecking A.P., Cluzan R.V., Desprez-Curely J.P., Guérin P. Indirect lymphoscintigraphy in patients with limb edemas. Phlebology. 1986;1:211–215.
[60] Quirke M., Ayoub F., McCabe A., Boland F., Smith B., O'Sullivan R., et al. Risk factors for nonpurulent leg cellulitis : a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2017;177:382–394.
[61] Becq-Giraudon B. L'érysipèle : prévention primaire et secondaire. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:368–375.
[62] Fu M.R., Ridner S.H., Hu S.H., Stewart B.R., Cormier J.N., Armer J.M. Psychosocial impact of lymphedema : a systematic review of literature from 2004 to 2011. Psychooncology. 2013;22:1466–1484.
[63] Wold L.E., Hines E.A., Allen E.V. Lipedema of the legs : a syndrome characterized by fat legs and edema. Ann Intern Med. 1951;34:1243–1250.
[64] Vignes S. Lipœdème : une entité mal connue. J Mal Vasc. 2012;37:213–218.
[65] Schmeller W., Hueppe M., Meier-Vollrath I. Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results. Br J Dermatol. 2012;166:161–168.
[66] Cheville A.L., McGarvey C.L., Petrek J.A., Russo S.A., Taylor M.E., Thiadens S.R. Lymphedema management. Semin Radiat Oncol. 2003;13:290–301.
[67] HAS. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques. Bon usage des technologies de santé. In: décembre. 2010.
[68] Dayes I.S., Whelan T.J., Julian J.A., et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31:3758–3763.
[69] Ezzo J., Manheimer E., McNeely M.L., et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5: CD003475.

[70] Stuiver M.M., ten Tusscher M.R., Agasi-Idenburg C.S., Lucas C., Aaronson N.K., Bossuyt P.M. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2: CD009765.
[71] Vignes S., Arrault M. Prise en charge des patients atteints de lymphœdème. In: Simon D., Traynard P.Y., Bourdillon F., Gagnayre R., Grimaldi A., eds. Éducation thérapeutique. Paris: Elsevier Masson; 2013:261–270.
[72] Vignes S., Porcher R., Arrault M., Dupuy A. Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. Support Care Cancer. 2011;19:935–940.
[73] Cemal Y., Pusic A., Mehrara B.J. Preventative measures for lymphedema : separating fact from fiction. J Am Coll Surg. 2011;213:543–551.
[74] Gupta A., Moore J.A. Lymphedema. JAMA Oncol. 2018;45:755.
[75] Ridner S.H., Dietrich M.S., Stewart B.R., Armer J.M. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. Support Care Cancer. 2011;19:853–857.
[76] Shaw C., Mortimer P., Judd P.A. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. Cancer. 2007;110:1868–1874.
[77] Singh B., Disipio T., Peake J., Hayes S.C. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise for those with cancer-related Lymphedema. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97:302–315.
[78] Ibrahim E.M., Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis : meta-analysis of published studies. Med Oncol. 2011;28:753–765.
[79] Rodrick J.R., Poage E., Wanchai A., Stewart B.R., Cormier J.N., Armer J.M. Complementary, alternative, and other non-complete decongestive therapy (CDT) treatment methods in the management of lymphedema : a systematic search and review. PM R. 2014;6:250–274.
[80] Tran K. Argáez C. Intermittent pneumatic compression devices for the management of lymphedema : a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
[81] Cormier J.N., Rourke L., Crosby M., Chang D., Armer J. The surgical treatment of lymphedema : a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). Ann Surg Oncol. 2012;19:642–651.
[82] Wassef M., Blei F., Adams D., et al. ; on behalf of the ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular anomalies classification : recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics 2015;136:e203-e211.
[83] Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B., Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med. 2008;358:2649–2651.
[84] Brix M., Soupre V., Enjolras O., Vazquez M.P. Diagnostic anténatal des RICH. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2007;108:109–114.
[85] Gorincour G., Kokta V., Rypens F., Garel L., Powell J., Dubois J. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas : rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. Pediatr Radiol. 2005;35:1178–1185.
[86] Ville D., Enjolras O., Chiron C., Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. Seizure. 2002;11:145–150.
[87] Mazoyer E., Enjolras O., Bisdorff A., Perdu J., Wassef M., Drouet L. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk : a case series of 118 patients. Arch Dermatol. 2008;144:922–926.
[88] Brouillard P., Boon L.M., Mulliken J.B., et al. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations (« glomangiomas »). Am J Hum Genet. 2002;70:866–874.

[89] Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E., et al. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) : Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A. 2015;167A:287–295.
[90] Boon L.M., Mulliken J.B., Vikkula M. RASA1 : variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. Curr Opin Genet Dev. 2005;15:265–269.
[91] Amyere M., Revencu N., Helaers R., et al. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling. Circulation. 2017;136:1037–1048.

[1] © 2015 AAP. Les documents réutilisés avec la permission de l'American Academy of Pediatrics (« AAP ») ont été publiés à l'origine en anglais et publiés par l'AAP. L'AAP décline toute responsabilité en cas d'inexactitude ou d'erreur dans le contenu de ces documents, y compris toute inexactitude ou erreur découlant de la traduction de l'anglais.

CHAPITRE 16

La cardiologie en France

Coordination : Martine Gilard

PLAN DU CHAPITRE

Organisations scientifiques et professionnelles
- Société française de cardiologie
- Missions
- Adhésion
- Filiales, groupes de travail, cercles et collèges
- Manifestations scientifiques
- Recherche et registres
- Recommandations
- Organes d'expression
- Conclusion
- Fédération française de cardiologie
- Gouvernance
- Financer la recherche cardiovasculaire
- Aider les patients à se réadapter
- Informer pour prévenir
- Apprendre les gestes qui sauvent

Évolutions prévisibles de la cardiologie en exercice libéral
- D'où partons-nous ?
- Vers où ne pas aller ?
- Vers où aller ?

Les différentes voies de qualification en cardiologie
- Voie universitaire
- Reconnaissance automatique du diplôme d'un pays européen
- Commission de qualification ordinale
- Procédures d'autorisation ministérielle
- Conclusion

L'infirmier(ère) en cardiologie : un champ d'exercice de plus en plus diversifié
- Formation initiale
- Exercice de la profession en cardiologie
- Nouvelles attributions et formations

La presse cardiologique
- Objectifs
- Élaboration du sommaire
- Publication et instances régulatrices : un impact au-delà du lectorat

La cardiologie en France évolue dans la plupart de ses aspects. La Société française de cardiologie, créée en 1937 par Charles Laubry, est devenue aujourd'hui l'une des plus grandes sociétés de cardiologie. Ses missions se sont multipliées tant en matière de recherche cardiovasculaire que de formation continue.

À ses côtés, la Fédération française de cardiologie, tournée vers le public, la cardiologie libérale, les aspects paramédicaux en pathologie cardiovasculaire, les modalités d'entrée dans la profession se sont également considérablement structurés.

C'est ce panorama de notre discipline, de plus en plus rapidement évolutif aujourd'hui, qui est exposé dans ce chapitre.

Organisations scientifiques et professionnelles

Société française de cardiologie

Jean-Yves Le Heuzey

La Société française de cardiologie (SFC) est une association loi 1901 créée en 1937 par Charles Laubry. Elle compte aujourd'hui plus de 7 000 membres.

Missions

Définies par ses statuts, elles sont au nombre de trois :

- développer et propager la recherche scientifique dans le domaine cardiovasculaire ;
- assurer une formation continue de qualité ;
- indiquer les règles de bon exercice de la pratique cardiologique.

Les décisions sont prises par son conseil d'administration qui comporte 30 membres et dont le mandat est de 4 ans. Il élit son bureau, composé de 9 membres, et son président dont le mandat est de 2 ans.

Adhésion

L'association se compose de membres associés, affiliés, titulaires, correspondants, d'honneur et de membres bienfaiteurs. Tous les membres, sauf les membres d'honneur, sont élus par l'assemblée générale sur proposition du conseil d'administration, à la majorité absolue des suffrages exprimés et au scrutin secret.

Les membres associés doivent être cardiologues. Le statut de membre affilié est réservé aux non-cardiologues impliqués par leur activité clinique ou leur recherche dans la pathologie cardiovasculaire (par exemple chercheurs, pharmaciens, néphrologues, endocrinologues et diabétologues, pharmacologues, chirurgiens, radiologues, pédiatres, internistes, etc.). Il y a près de 3 500 membres affiliés et 3 500 associés. Il est possible de demander son inscription en ligne.

Être membre de la SFC permet d'obtenir une réduction sur l'inscription individuelle au congrès des Journées européennes de cardiologie et un abonnement pour l'année en cours aux deux revues de la Société au format papier (*Archives of Cardiovascular Diseases* et Archives des maladies du Cœur et des vaisseaux *Pratique*), ainsi qu'un abonnement pour l'année en cours au site électronique Cardio-online.

Le statut de membre titulaire, qui donne la possibilité de voter et de se présenter aux élections au conseil d'administration, peut s'obtenir après examen du dossier de candidature par la Commission des règlements et de la titularisation. Les membres titulaires sont actuellement un peu plus de 500.

Enfin, tout membre de la Société française de cardiologie est automatiquement membre de la Société européenne de cardiologie.

Filiales, groupes de travail, cercles et collèges

Il s'agit du moteur scientifique de la Société. Le premier groupe de travail à avoir été constitué est celui de Rythmologie créé en 1969 par le professeur André Jouve ; d'autres se sont formés par la suite en fonction des développements de notre discipline. Il existe actuellement quatre filiales, neuf groupes de travail, trois cercles et quatre collèges.

Filiales

Ces quatre filiales sont :

- la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). Elle joue un rôle de carrefour des différentes disciplines concernées par l'hypertension artérielle : cardiologie, néphrologie, médecine interne. Elle comporte elle-même des groupes de travail. Elle organise une journée annuelle à Paris en décembre, les journées de la SFHTA. Elle participe activement à la recherche au travers de bourses et de subventions de recherche ;
- la Filiale imagerie cardiovasculaire, qui comprend deux sections : Échographie d'une part et Cardiologie nucléaire et IRM d'autre part. Elle organise tous les 2 ans un congrès centré sur l'échographie cardiaque et l'imagerie de coupes ;
- la Filiale cardiologie pédiatrique et congénitale (FCPC), qui organise tous les ans son congrès qui est médico-chirurgical ;
- le Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire (GRRC), qui organise notamment un congrès annuel, le Printemps de la cardiologie, orienté principalement vers les jeunes chercheurs fondamentalistes et cliniciens.

Groupes de travail

Au nombre de 9, ils regroupent, avec les filiales, les principales thématiques de notre discipline. Ils peuvent être créés, disparaître ou fusionner en fonction de l'actualité :

- Groupe athérome coronaire et cardiologie interventionnelle (GACI) ;
- Éthique et responsabilité professionnelle ;
- Groupe exercice, réadaptation, sport, prévention (GERS Prévention) ;
- Cardiologie tropicale ;
- Groupe insuffisance cardiaque et cardiomyopathies (GICC) ;
- Rythmologie et stimulation cardiaque ;
- Urgences et soins cardiaques intensifs ;
- Valvulopathies ;
- Aorte/vaisseaux périphériques.

Certains groupes peuvent avoir un profil particulier, comme le groupe Éthique et responsabilité professionnelle capable d'agir comme comité d'éthique pour examiner les projets d'études cliniques proposés par des membres de la Société. La plupart de ces groupes organisent leurs propres congrès, habituellement annuels.

Cercles

D'individualisation récente, ces structures ont pour vocation d'être plus légères que les groupes de travail et d'associer, au-delà des cardiologues, des acteurs qui travaillent dans le domaine cardiovasculaire sur des sujets plutôt émergents. Ils peuvent bien sûr avoir vocation à évoluer vers une structure plus classique de groupe de travail si les membres le souhaitent et si leur activité l'impose. Actuellement, trois cercles fonctionnent : Cœur et sommeil, Cardio-oncologie et Cœur et métabolismes.

Collèges

Ils ont été créés pour permettre l'individualisation, au sein de la Société, de modes d'exercice particulier. Ils sont au nombre de quatre :

- le Collège national des enseignants de cardiologie (CNEC). Il regroupe les praticiens hospitaliers qui sont également professeurs et maîtres de conférences des universités. Ce collège traite des problèmes spécifiques à l'enseignement universitaire de la cardiologie (Conseil national des universités, programmes, ouvrages d'enseignement, etc.) ;
- le Collège national des cardiologues des hôpitaux (CNCH). Il regroupe les praticiens qui exercent dans les hôpitaux non universitaires. Ce collège traite des problèmes spécifiques à cet

exercice et notamment des rapports avec les centres hospitaliers universitaires et de la recherche dans ces structures ;
- le Collège des cardiologues en formation (CCF). Ce collège regroupe les plus jeunes des cardiologues, internes, chefs de clinique et jeunes praticiens hospitaliers. Ses membres ont vocation à être également actifs au sein des filiales et groupes de travail ;
- le Collège des paramédicaux. Il regroupe principalement les infirmiers des services et structures de soins orientés vers la pathologie cardiovasculaire. D'autres personnels paramédicaux peuvent également y participer (manipulateurs en électroradiologie, diététiciennes, techniciens de laboratoire, kinésithérapeutes, puéricultrices, psychologues, etc.).

Manifestations scientifiques

- Les **Journées des groupes et filiales** (JGF) rassemblent les filiales et groupes de travail 3 fois/an, en mars, octobre et décembre, le vendredi, généralement le 3e du mois, à Paris. Le but de ces journées est de permettre une expression scientifique de ces structures et également d'assurer une coordination administrative des projets proposés par les membres.
- Les **Journées européennes de la SFC** (JESFC) ont été imaginées pour la première fois en janvier 1991 par le professeur Mireille Brochier. Elles se tiennent habituellement durant la 3e semaine de janvier, du mercredi au samedi, au Palais des congrès à Paris. Conférences, flashs d'actualité, séances à thème, ateliers, symposiums sont proposés sur des salles simultanées à près de 8 000 participants, venant de France et de l'étranger.
- Le **Printemps de la cardiologie** (PC) organisé en avril ou mai, dans une grande ville en région, est le congrès du Groupe de réflexion sur la recherche cardiovasculaire (GRRC). Son objectif est la diffusion des connaissances dans le domaine de la recherche cardiovasculaire. Il est particulièrement orienté vers l'expression des jeunes chercheurs, aussi bien fondamentalistes que cliniciens mais offre également des conférences de haut niveau scientifique données par des personnalités de stature internationale.

À ces manifestations « transgroupes », s'ajoutent les réunions et congrès spécifiquement organisés par les filiales et groupes de travail (HTA, Écho, FCPC, GACI, GERS-Prévention, GICC, Rythmologie et Stimulation, USIC), auxquels il faut ajouter le congrès annuel du Collège national des cardiologues des hôpitaux (CNCH).

Recherche et registres

Il s'agit d'un objectif prioritaire de la Société française de cardiologie. Des moyens considérables ont été investis ces dernières années pour permettre à la Société de jouer un rôle majeur dans ce domaine de la recherche. Deux types d'activités se rapportent à cette volonté :

- la promotion d'études de recherche clinique d'une part ;
- la réalisation de registres d'autre part.

Il y a actuellement une dizaine d'études cliniques qui ont été acceptées par la Société qui en assure la promotion.

Depuis plusieurs années, la Société a entrepris la mise en place de registres répondant ainsi à un besoin évident non satisfait. Les pathologies traitées, leur diagnostic, leur traitement sont analysés, apportant de précieux renseignements sur la situation française en matière de pathologies cardiovasculaires.

Ces registres permettent aussi de connaître l'évolution de nos habitudes diagnostiques et thérapeutiques au fil des années. Ils sont mis en place depuis près de 20 ans aujourd'hui et ont permis d'inclure plus de 72 000 patients, dont une grande partie a pu être suivie pendant plusieurs années, apportant des données inestimables qu'aucune autre structure du pays ne peut fournir. Il y a actuellement plus de 20 registres en cours dans presque tous les domaines de la pathologie cardiovasculaire.

Enfin, la Société est l'acteur majeur de la recherche cardiovasculaire par la dotation de bourses qu'elle octroie chaque année, soit directement (appel d'offres) (fig. 16.1), soit par l'intermédiaire de ses filiales et groupes (HTA, GRRC, Rythmologie, Aorte et vaisseaux périphériques notamment) et surtout grâce au très

important abondement qu'elle décerne, tous les ans actuellement, à la Fondation cœur et recherche dont elle est le membre fondateur unique dans sa version actuelle.

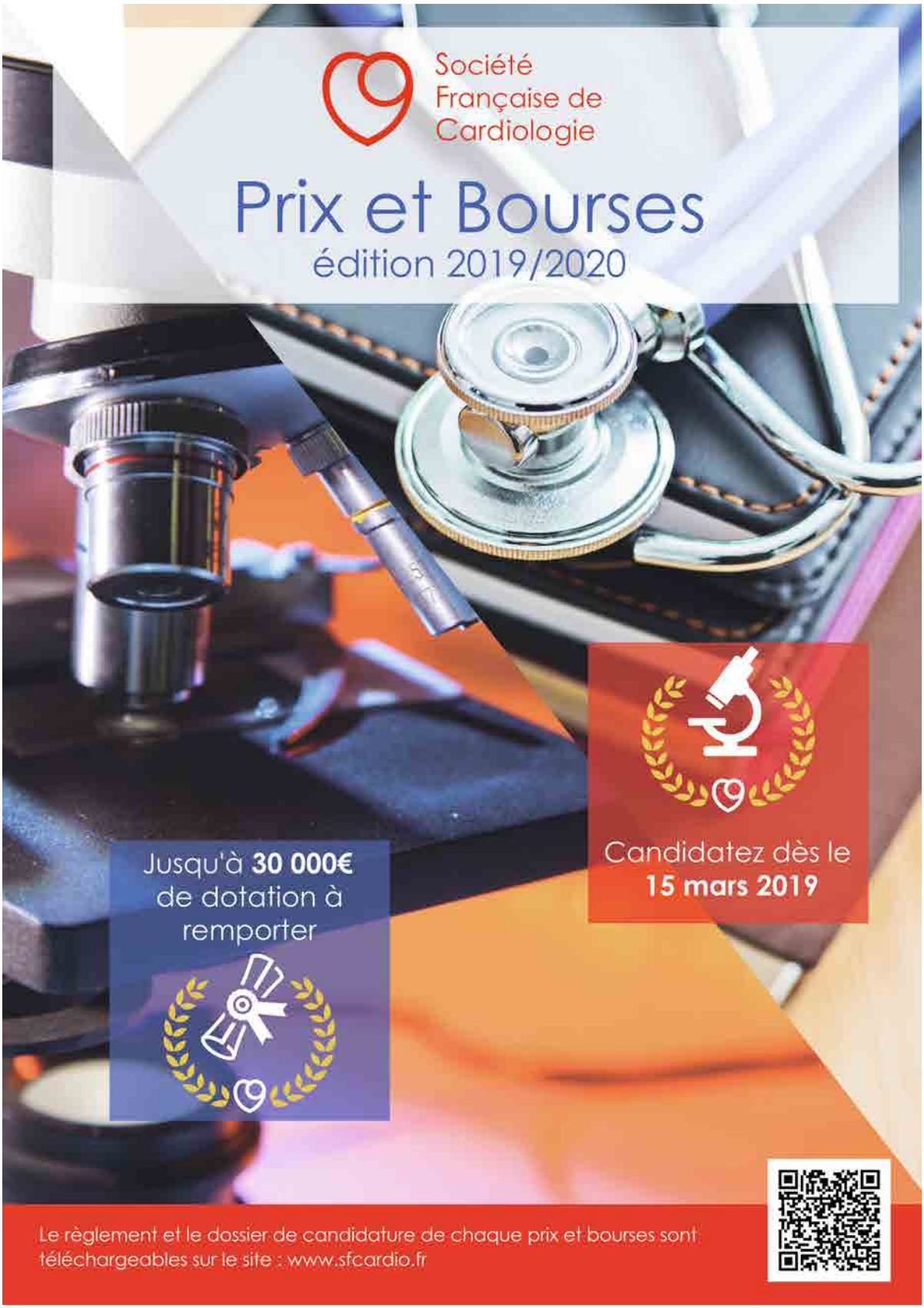


FIG. 16.1 **Appel d'offres des bourses de la Société française de cardiologie.**

Recommandations

L'élaboration de recommandations est une activité statutaire importante de la Société française de cardiologie. Le principe retenu est d'endosser les recommandations de la Société européenne de cardiologie qui sont habituellement au nombre de trois tous les ans, chaque fois que cela est possible. Le plus souvent, un membre français a fait partie du comité qui a rédigé la recommandation, mais ce n'est pas toujours le cas. Cet endossement peut poser problème dans certains de ces cas, non pas sur un plan purement médical mais du fait de disparités dans le système et les parcours de soins. Dans ces cas, la plupart du temps, un éditorial est rédigé pour être publié dans un organe d'expression de la Société, afin d'affirmer la position française.

Dans certains cas, pour certains sujets, s'il n'y a pas de recommandation publiée par la Société européenne de cardiologie, l'initiative peut venir d'un groupe de la Société française. Une fois rédigée, la recommandation est soumise au conseil d'administration qui peut, s'il le souhaite, le faire relire par d'autres experts avant acceptation définitive pour publication.

Organes d'expression

Ils sont au nombre de trois, avec des cibles sensiblement différentes (*cf.* La presse cardiologique à la fin de ce chapitre) :

- *Archives of Cardiovascular Diseases*, revue en anglais à comité de lecture classique publiant principalement des articles originaux et dont l'*impact factor* a régulièrement augmenté ces dernières années ;
- Archives de maladies du cœur et des vaisseaux *Pratique*, publiant des mises au point et des articles sur des sujets d'actualité, plus particulièrement dirigés vers les cardiologues praticiens ;
- et enfin Cardio-online diffusé sur le web et s'adressant à un large public cardiologique francophone (fig. 16.2). On y trouve principalement des interviews et des comptes rendus de congrès. Le développement de ce dernier média est actuellement très rapide et important.



FIG. 16.2 **Site web de la Société française de cardiologie et site Cardio-online.**

Conclusion

Grâce aux moyens mis en œuvre et à la détermination de celles et ceux qui l'animent, la Société française de cardiologie dispose de tous les atouts pour tenir sa place prépondérante de société scientifique et répondre aux défis répétés auxquels se trouve confronté le cardiologue.

Fédération française de cardiologie

Claire Mounier-Vehier



La Fédération française de cardiologie (FFC) est la première association de lutte contre les maladies cardiovasculaires. Créée en 1963 et reconnue d'utilité publique depuis 1977, elle est présente partout en France, à travers un réseau de 26 associations régionales de cardiologie. Elle regroupe :

- 240 clubs Cœur et santé ;
- 300 cardiologues bénévoles ;
- 20 salariés au siège de l'association ;
- 17 000 patients avec une maladie cardiovasculaire bénéficiaires de la réadaptation dite de phase 3.

La FFC mène ses actions sans subvention de l'État. Ses moyens financiers proviennent exclusivement de la générosité du public et ses dirigeants sont tous des bénévoles.

Elle s'investit dans quatre missions prioritaires :

- financer la recherche cardiovasculaire ;
- aider à se réadapter ;
- informer pour prévenir ;
- apprendre les gestes qui sauvent.

Gouvernance

Le conseil d'administration est élu tous les 4 ans. Il se compose de :

- 16 membres élus par et parmi les 26 présidents d'associations de cardiologie régionales ;
- 7 membres cardiologues (deux sont élus par et parmi les cardiologues parrainant les clubs Cœur et santé, trois par et parmi les membres de l'association de cardiologie d'Île-de-France, deux par et parmi les membres des associations de cardiologie régionales hors Île-de-France) ;
- 7 membres non cardiologues élus par et parmi les membres non cardiologues de la Fédération.

Les présidents en exercice de chaque association de cardiologie régionale, qui n'ont pas été élus au conseil d'administration, peuvent assister à ses réunions avec une voix consultative. Les présidents d'honneur peuvent également assister aux réunions du conseil d'administration et du bureau, avec une voix consultative.

Un bureau est composé de 9 membres.
Cinq commissions sont des instances de travail entre les régions et le niveau fédéral :

- la commission scientifique ;
- la commission Parcours du cœur ;
- la commission Associations de cardiologie – clubs Cœur et santé ;
- la commission Cœur de femmes ;
- la commission Gestes qui sauvent.

Financer la recherche cardiovasculaire

La Fédération française de cardiologie a consacré en 2018 plus de 3 M€ pour financer des projets de recherche. Elle est l'un des tout premiers financeurs indépendants de la recherche en cardiologie et maladies vasculaires en France.

Pour piloter sa politique de soutien à la recherche, la FFC s'appuie sur une commission scientifique de 16 membres bénévoles aux profils et parcours très variés. Ils sont issus de diverses régions et exercent dans toutes les spécialités de la cardiologie et médecine vasculaire. Un appel à projets est lancé tous les ans au printemps, afin de recueillir des demandes de dotations. La commission se réunit ensuite pour examiner chaque dossier présenté avec des critères précis. Cent vingt dossiers ont été soumis et analysés en 2017.

La FFC soutient différents profils de chercheurs, souvent de jeunes professionnels, au travers de bourses ou dotations :

- des étudiants en cours d'internat souhaitant suivre un master II de recherche et qui doivent, pour ce faire, interrompre durant une année leur parcours de formation ;
- des praticiens hospitaliers qui – étape indispensable dans une carrière d'agrégé – partent pour un an faire de la recherche dans un laboratoire à l'étranger ;
- des équipes émergentes, constituées de jeunes chercheurs, aux profils et sujets prometteurs mais qui ne peuvent pas, dans l'immédiat, rivaliser avec les équipes plus expérimentées connues depuis longtemps. La FFC joue un rôle important dans le financement du parcours de formation de recherche des jeunes cardiologues et elle aide à la formation des futurs cadres de la pathologie cardiovasculaire française.

Les allocations sont attribuées en fonction de la faisabilité du projet, de l'intérêt de la thématique, du réalisme du budget, ainsi que de l'itinéraire professionnel du candidat. La Commission respecte une juste répartition entre Paris et les régions, un équilibre générationnel et une équité entre les principaux thèmes de la recherche en cardiologie. Un responsable recherche accompagne le suivi et le développement des projets financés.

Aider les patients à se réadapter

Avec son réseau de clubs Cœur et santé, la FFC prend en charge la réadaptation dite de « phase 3 ».

- la « phase 1 », correspond à l'accident cardiovasculaire, suivi ou pas d'une intervention (revascularisation, pontage, etc.) ;
- la « phase 2 » est une réadaptation en milieu hospitalier sur une durée limitée ;
- la « phase 3 » constitue la reprise d'une activité physique régulière adaptée sur le plus long terme. Elle constitue le point de départ vers une nouvelle vie pour ces patients à haut risque de récidive cardiovasculaire, mais également pour leurs proches, à travers l'adoption d'une hygiène de vie renforcée. Elle permet la réinsertion socioprofessionnelle et redonne confiance aux patients. La réadaptation de « phase 3 » proposée par la FFC se déroule dans un milieu sécurisé à travers des activités physiques encadrées par des professionnels, tout en apportant soutien moral et conseils, venant en complément, parfois en alternative de la rééducation en centre spécialisé.

Dans toute la France, 240 clubs Cœur et santé animés par des responsables et des cardiologues bénévoles ont accompagné 17 000 adhérents en 2017 dans la pratique d'une activité physique adaptée. Ils les ont aidés à se réinsérer dans la vie quotidienne. Leur rôle est d'autant plus important qu'actuellement, seuls environ

25 % des patients ayant eu un infarctus du myocarde ou un autre événement cardiovasculaire bénéficient en France de la « phase 2 » de réadaptation. La facilité d'accès aux clubs, leur convivialité et leur coût étudié pour les rendre accessibles au plus grand nombre sont d'importants atouts.

Au-delà de l'activité physique, les clubs Cœur et santé aident à leurs adhérents à adopter un mode de vie plus sain : arrêt du tabac, alimentation équilibrée, etc. Associé à un soutien psychologique et à une bonne connaissance de son traitement, il permet de tirer de nombreux bienfaits de la réadaptation. Après un infarctus du myocarde, la réduction de la mortalité est comprise entre 20 et 25 % chez les patients ayant fait leur réadaptation et poursuivant une activité physique régulière. Les récidives sont diminuées grâce à la prise en charge globale qu'offrent les clubs. L'écoute que l'on trouve au sein d'un club permet également de dédramatiser et de retrouver le moral, et de resocialiser.

Informer pour prévenir

Prendre soin du cœur des femmes

Les maladies cardiovasculaires ne sont plus aujourd'hui réservées aux hommes. Elles touchent même de plus en plus de femmes jeunes. Cette progression est liée à l'évolution de leur mode de vie depuis 30 ans… En vivant au même rythme que les hommes, elles en ont adopté les mêmes mauvaises habitudes : stress, manque d'activité physique, alimentation peu équilibrée, tabac, alcool, etc., ce qui a entraîné une diminution de la protection naturelle que leur assuraient leurs hormones avant la ménopause…

La FFC mène de larges campagnes d'information sur la progression des maladies cardiovasculaires chez les femmes (fig. 16.3) et tout particulièrement les femmes de moins de 60 ans. Elle insiste particulièrement sur certains signes atypiques de l'infarctus du myocarde, qui doivent alerter les femmes cumulant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : essoufflement à l'effort, grande fatigue persistante, troubles digestifs et nausées, oppression thoracique et difficultés à respirer.



FIG. 16.3 **Informer pour prévenir : prendre soin du cœur des femmes.**

Lutter contre la sédentarité

La FFC dresse un constat alarmant du faible niveau d'activité physique chez les enfants et les adolescents (fig. 16.4). Elle souhaite provoquer une prise de conscience des parents et des acteurs de l'éducation sur l'importance pour les enfants de bouger. Le constat est sans appel : depuis 40 ans, les jeunes de 9 à 16 ans ont perdu 25 % de leur capacité physique[1], c'est-à-dire qu'ils courent moins vite et moins longtemps. En moyenne, un collégien courait 600 m en 3 minutes en 1971. En 2013, il lui en fallait 4 pour la même distance. Cette évolution est liée à la progression de la sédentarité chez les jeunes, elle-même en phase avec le développement du surpoids et de l'obésité.



FIG. 16.4 **Informer pour prévenir : lutter contre la sédentarité.**

Parallèlement, depuis 10 ans, l'activité physique des Français baisse de manière préoccupante, alors que la sédentarité augmente fortement. Entre 2006 et 2016, le temps passé par les adultes devant les écrans est passé de 3 h 10 par jour à 5 h 07 en moyenne, soit une augmentation de 53 % (44 % chez les hommes et 66 % chez les femmes). On observe en parallèle une baisse générale préoccupante (-16 %) de la proportion de femmes physiquement actives.

La FFC mène des actions de communication d'envergure vers le grand public pour rappeler l'importance de pratiquer une activité physique régulière.

Développer les parcours du cœur

Organisés par la FFC chaque année au printemps de mars à mai, les Parcours du cœur fédèrent les énergies autour d'une démarche de santé publique, collective et collaborative au service de tous. Ils sont aujourd'hui la plus large action de prévention-santé de France.

La Fédération française de cardiologie propose aux villes, aux communes, aux associations, aux établissements scolaires, aux entreprises d'organiser un événement autour d'une ou plusieurs activités physiques, effectuées en commun, sans esprit de compétition. La FFC apporte aux participants du matériel, des informations et des conseils sur la façon de prendre soin de leur santé cardio-vasculaire, à tous les âges de la vie.

Six cent mille personnes dans toute la France ont participé à l'édition 2018 des Parcours du cœur ; 945 villes, 2 600 établissements scolaires et une centaine d'entreprises y ont contribué.

Les Parcours du cœur scolaires sont une réponse collective à la sédentarité des enfants. Ils impliquent les établissements scolaires dans une action structurante de prévention-santé, en lien étroit avec le Parcours éducatif de santé mis en place par le ministère de l'Éducation nationale.

Les Parcours du cœur représentent également un outil fédérateur d'animation pour les entreprises, qui prennent en compte l'activité physique et les conseils de prévention dans leurs démarches de qualité de vie au travail. Une centaine d'entreprises ont organisé un Parcours du cœur en 2018.

La Fédération française de cardiologie s'est entourée de partenaires qui soutiennent le développement des Parcours du cœur, pour en élargir l'audience : ministères, associations d'élus, fédérations sportives, associations sportives scolaires, associations de parents d'élèves, médias, etc.

Multiplier les actions de prévention

La FFC développe des actions aux trois niveaux de prévention du risque cardiovasculaire : la prévention primordiale (éviter d'avoir des facteurs de risque), la prévention primaire, (combattre mes facteurs de risque), la prévention secondaire (contrôler mes facteurs de risque après un accident cardiovasculaire).

La Semaine du cœur (fig. 16.5) est un rendez-vous de rentrée pour la prévention, en phase avec la Journée mondiale du cœur le 29 septembre. Des manifestations sont organisées dans toute la France : conférences sur les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque, actions de dépistage et d'information, initiations aux gestes qui sauvent, etc.


sam. 22
dim. 23
lun. 24
mar. 25
mer. 26
jeu. 27
ven. 28
sam. 29
dim. 30
La Semaine du
cœur
du 22 au 30 septembre
J'aime mon cœur,
je participe.
Fédération Française de Cardiologie
Participez à la Semaine du cœur
et apprenez à vous protéger des facteurs de risques cardio-vasculaires.

FIG. 16.5 **Informer pour prévenir : multiplier les actions de prévention.**

La FFC distribue environ 1,5 million de brochures papier au format 21 × 15 cm chaque année. Leurs informations précises, validées par des cardiologues, sont très appréciées du grand public. Elles sont mises à la disposition des professionnels de santé et des partenaires en prévention. Elles sont également disponibles en téléchargement sur le site www.fedecardio.org.

Le site internet www.fedecardio.org est devenu le site de langue francophone référent pour l'information sur les maladies cardiovasculaires, grâce au volume et à la diversité des informations qu'il propose, ainsi qu'à leur qualité scientifique validée par des cardiologues. La FFC a fortement intensifié sa présence sur les réseaux sociaux. Sa page Facebook a dépassé les 200 000 fans en 2018 (fig. 16.6).

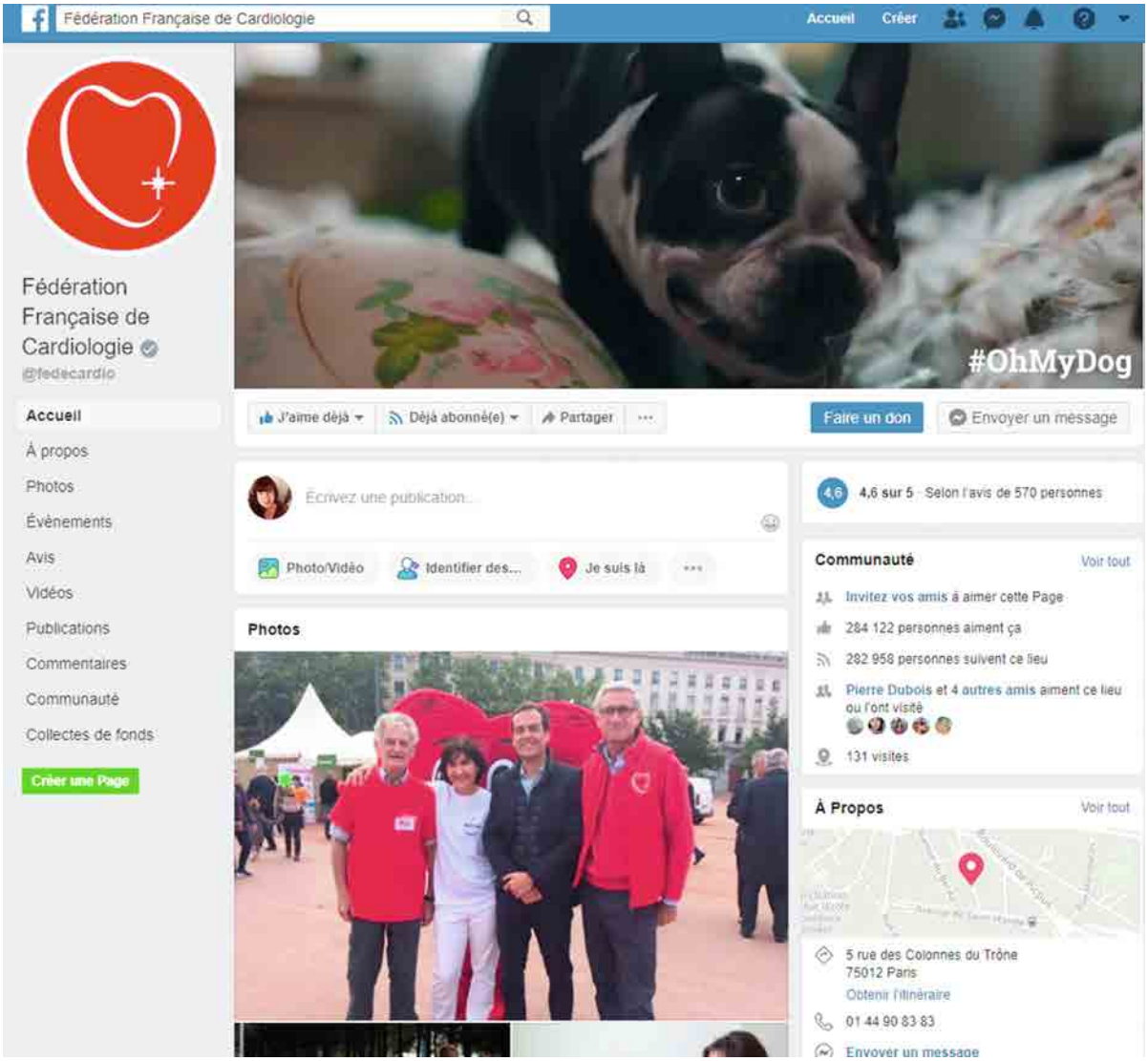


FIG. 16.6 **Exemple de visuel sur Facebook.**

La FFC met des informations de qualité à la disposition des médias, en diffusant une dizaine de communiqués de presse par an. Toutes les informations qu'ils contiennent sont validées à partir de publications scientifiques fiables et reconnues. Des cardiologues ambassadeurs de la FFC s'y expriment. Les communiqués sont tous accessibles sur www.fedecardio.org. Les médias grand public relaient largement ces informations, offrant une forte visibilité aux informations sur les maladies cardiovasculaires.

Apprendre les gestes qui sauvent

Les défibrillateurs automatiques utilisables par le grand public se sont multipliés ces dernières années. Toutefois, l'apprentissage des gestes qui sauvent avant d'utiliser un défibrillateur reste un élément déterminant dans la réussite de l'intervention des secours. La FFC soutient l'intérêt d'une initiation aux gestes qui sauvent, apprentissage de 45 minutes de la pratique du massage sur mannequin et de la pose du défibrillateur, avec remise d'une attestation. Cette initiation peut être réalisée par des intervenants formés, mais aussi par des cardiologues, des médecins urgentistes, des médecins généralistes, des infirmières ou infirmiers.

La FFC communique également autour du slogan « **Une vie = 3 gestes** » :

- appeler le 15 ;
- masser ;
- défibriller.

Les clubs Cœur et santé et les associations régionales de cardiologie participent largement à l'information et à l'initiation du grand public sur leurs territoires.

Évolutions prévisibles de la cardiologie en exercice libéral[2]

Vincent Pradeau, Marc Villaceque, Jean-Pierre Binon

Acteur de la société, le cardiologue libéral est, pour citer Paul Virilio, soumis comme tout un chacun à la « *tyrannie du réel* » et « *à l'accélération du temps des horloges* ». Chacun perçoit ou pressent que l'exercice identique de l'installation à la retraite est désormais impossible et que plusieurs évolutions, si ce n'est plusieurs mutations, seront nécessaires au cours de sa carrière.

La cardiologie est une spécialité dont l'évolution a été spectaculaire au cours du dernier tiers du xx^{e} siècle. Nous partons de ce qui fait aujourd'hui la force et l'attractivité de la cardiologie libérale mais aussi les faiblesses qui se font jour pour appréhender ce qui pourrait menacer l'exercice futur mais aussi dégager les formidables opportunités qui se dessinent.

D'où partons-nous ?

La cardiologie libérale permet aujourd'hui une grande variété d'exercices. De l'urgence vitale à la réadaptation, de la consultation à l'éducation thérapeutique, de la cardiologie du sport à l'apnée du sommeil, de l'exercice en cabinet à celui en établissement, de l'échographie cardiaque à l'imagerie de coupe, de la cardiologie interventionnelle à la rythmologie, toutes les facettes de la spécialité sont accessibles au cardiologue libéral, ce qui est loin d'être le cas pour toutes les spécialités.

Il faut peut-être voir là une raison à l'attractivité de la cardiologie pour les étudiants au seuil de leur choix à l'examen classant national puisque notre discipline reste actuellement entre le 4^{e} et le 5^{e} rang des spécialités en termes de choix des étudiants.

Le même rang dans l'échelle des rémunérations des spécialistes contribue aussi sûrement au maintien de cette attractivité malgré les contingences qui restent importantes (investissement matériel, garde, astreinte).

Aujourd'hui où les questions d'organisation territoriale sont au cœur des débats, la diffusion sur l'ensemble du territoire de la spécialité garde un maillage satisfaisant. Ses relations privilégiées avec les médecins généralistes sont solides puisque les cardiologues sont au tout premier rang des spécialistes auxquels ils ont le plus facilement et fréquemment recours. Ces points sont des atouts importants de la cardiologie. Il n'est dès lors pas étonnant que l'essentiel de l'activité ambulatoire soit exercé par les cardiologues libéraux.

À côté de ces points forts, un certain nombre de difficultés se font jour dès à présent.

Au premier rang, se pose sûrement un manque de temps cardiologique disponible. En effet, la cardiologie n'échappe pas au départ à la retraite des générations nombreuses de cardiologues formés avant l'apparition du numerus clausus et appartenant à la génération du baby-boom.

Individuellement, elle n'échappe pas non plus à la tendance à la concentration de l'offre dans les grandes métropoles aux dépens des villes moyennes mais aussi à l'aspiration de chacun d'avoir un rapport entre le temps de travail et le temps personnel plus équilibré que celui des générations précédentes. Les amplitudes journalières de consultation diminuent, les consultations ouvertes le samedi matin se raréfient, les contingences de garde et d'astreinte peuvent enfin être des freins à l'installation.

Face à cela, le vieillissement de la population et l'explosion des maladies cardio-métaboliques ne font qu'augmenter la demande. La complexification technique et/ou organisationnelle des prises en charge est aussi un facteur aggravant de ce manque de temps cardiologique.

La traduction directe de ce manque de temps est un allongement des délais de consultation souvent à plus 3 mois avec les difficultés de gestion inhérente d'un planning à plusieurs niveaux de recours. Les *burn-out* n'épargnent plus la spécialité. Nombreux sont les secrétariats de cardiologues libéraux qui sont en tension. Le nombre de rendez-vous non honorés croît parallèlement et les plates-formes de logiciels de prise de rendez-vous n'apportent à ce jour qu'une réponse imparfaite à cette problématique.

Au maximum, un sentiment de découplage entre la demande de soins et de l'offre commence à apparaître.

Vers où ne pas aller ?

Les menaces qui se profilent pour la spécialité peuvent se décliner en trois volets : technique, organisationnel, sociologique.

Une dimension technique

- Comme beaucoup d'autres spécialités, la cardiologie n'échappe pas à l'inflation technologique : quoi de commun entre l'échographie TM des années quatre-vingt et les échographes actuels ? Quoi de commun entre le premier pacemaker VOO et les bijoux technologiques implantés actuellement ? Quels rapports entre la baie d'électrophysiologie avec papier thermique et les multi- écrans des salles actuelles d'ablation, pour ne prendre que quelques exemples ?
- Le corollaire de cette hypertechnicité est double :
  - d'une part, une dépendance de plus en plus grande des médecins vis-à-vis de l'ingénierie au sens large confinant à l'extrême à une médecine d'ingénieurs faite par des médecins réduits au rôle d'hyper-technicien avec ses risques de déshumanisation du rapport avec le patient ;
  - d'autre part, une hyperspécialisation des activités segmentant la cardiologie en autant de silos. Le risque de voir de nombreuses ressources financières et humaines dans une telle configuration mobilisées pour un nombre de plus en plus faible de malades paraît élevé ; ce peut être également un élément important de re-concentration des activités sur quelques rares plateaux techniques lourds.
- La cardiologie libérale n'échappe pas plus à la diffusion de l'informatisation. Le budget consacré à ce poste ne cesse de croître dans les cabinets libéraux : logiciel métier, logiciel de facturation, logiciel d'aide à la prescription, logiciel d'archivage d'imagerie, messagerie sécurisée, dossier médical partagé, demain logicielle de télésurveillance et de télé-expertise. Si à ce jour, un certain nombre d'aides, notamment par le forfait structure de la ROSP, permettent l'équipement, leur pérennité n'est nullement garantie.
- Tout comme l'informatisation, la médecine de plate-forme s'impose de plus en plus en cardiologie. Les logiciels de prise de rendez-vous en ligne font florès et connaissent déjà un large succès. Nombreuses sont les discussions notamment sur les garanties apportées à la protection des données des patients et sur l'opacité de référencement des praticiens. Dans un contexte de démographie médicale relativement tendue, il y a peu de problèmes. Demain, avec l'augmentation importante du numerus clausus, cela peut introduire des distorsions concurrentielles qui peuvent se révéler très difficiles à contrecarrer.
- Ces discussions risquent de rapidement être dépassées avec l'arrivée dans le champ de la santé des GAFA avec leurs objectifs de collecte et d'exploitation algorithmique des données de santé. Quelles seront les interfaces et interactions possibles pour le cardiologue libéral ? Plus encore qu'avec les agendas en ligne, le praticien risque de se voir réduit soit au rôle de spectateur, soit au rôle d'utilisateur sans marge d'action réelle.

Une dimension organisationnelle

- Les cardiologues libéraux sont de plus en plus sollicités pour une activité de prestation de services pour d'autres spécialités : cancérologie, neurologie, gériatrie, médecine d'urgence, néphrologie, anesthésie, la liste ne saurait être exhaustive. Ces demandes non régulées peuvent être préjudiciables à plusieurs titres : elles mobilisent du temps, elles ne sont pas toujours pertinentes. Le cardiologue n'a, la plupart du temps, pas de prise sur la charge globale de ces patients. Ce temps pris l'est aux dépens du suivi des pathologies cardiaques chroniques. Au maximum, on peut imaginer que pour les cardiologues libéraux, l'augmentation du volume de certains actes induite de ce fait puisse conduire à des réductions tarifaires.
- Les contraintes notamment administratives ou économiques liées à l'activité libérale conduisent beaucoup à préférer une activité salariée. Au-delà du non-remplacement des départs à la retraite, cela fait craindre à terme à un transfert de l'activité ambulatoire principalement faite par les libéraux vers des structures hospitalières qu'elles soient publiques ou privées et menacer la spécificité française de cabinet de spécialistes cardiologues en ville. Cela peut également singulièrement compliquer, pour les cardiologues ayant fait le choix de rester en milieu libéral, les accès aux plateaux techniques invasifs ou non invasifs en établissement.
- Dans le même ordre d'idée, il est tout à fait imaginable de voir la création de plateformes de consultation physique et en ligne par des acteurs du système de santé comme les mutuelles salariant des cardiologues.
- Le paiement à l'acte a été à ce jour la dominante de la rémunération des cardiologues. L'opacité sur l'évolution des modalités de rémunération pèse à ce jour sur la gestion des cabinets. L'air du temps n'est pas à l'augmentation des actes. Pour preuve, le tarif actuel de l'épreuve d'effort est le même que celui à sa création dans les années quatre-vingt. La perspective d'une part de rémunération forfaitaire pour la prise en charge des pathologies chroniques ne paraît pas *a priori* rédhibitoire. L'inquiétude naît du flou sur la manière dont cette part forfaitaire sera accessible aux spécialistes : enveloppe à se distribuer pour une pathologie donnée, pour un patient donné entre l'ensemble des professionnels intervenant autour de ce patient, contractualisation obligatoire avec une CPTS (communauté de professionnels du territoire de santé), rémunération subordonnée à la réalisation d'objectifs, maintient d'une part de paiement à l'acte.
- Au-delà de ces éléments de rémunération, la crainte d'un carcan et de contraintes administratives de plus en plus lourdes à remplir pour l'exercice libéral est pour beaucoup une source supplémentaire d'inquiétude et/ou de démotivation.

Une dimension sociologique

- Polémiques sur les statines, polémiques sur le TAVI, mise en cause systématique de l'indépendance des médecins et singulièrement des cardiologues dans les colonnes des journaux, dans les émissions radiophoniques ou télévisuelles sont devenues le quotidien et compliquent singulièrement la relation avec le patient. Les consultations sont prolongées, plus difficiles, les problèmes d'observance sont légion.
- Bien que représentant une cause première de mortalité, les représentations des pathologies cardiaques dans la société ont une charge émotionnelle moindre que par le passé, notamment par rapport aux maladies cancéreuses ou aux pathologies génétiques. Ces éléments concourent aux yeux de nombreux praticiens à un sentiment de déconsidération de leur pratique.
- Un moindre engagement de l'industrie, la non-commercialisation en France de molécules présentes dans les pays limitrophes, les ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquentes complètent la morosité du tableau quant à l'avenir de la cardiologie libérale.

Vers où aller ?

Le vieillissement de population, l'explosion des pathologies dégénératives (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, diabète, hypertension artérielle) font que la nécessité de prise en charge

cardiologique ne fait que s'accroître. La relative tension démographique, les progrès techniques et technologiques créent l'opportunité pour la cardiologie libérale de faire progresser, voire de révolutionner son mode de fonctionnement.

S'approprier de nouveaux outils

Le phonomécanocardiogramme, la vectocardiographie, la radioscopie du xxi^{e} siècle s'appellent télécardiologie, intelligence artificielle, échoscopie.

Dès aujourd'hui, un avis cardiologique téléphonique sur un électrocardiogramme faxé par un médecin généraliste doit être remplacé par une télé-expertise d'un électrocardiogramme transmis par messagerie sécurisée. Au-delà du caractère sécurisé, traçable de l'information, les avantages organisationnels sont évidents : documentation rapide de trouble du rythme sans attendre le rendez-vous de consultation, préplanifications d'examen en fonction du tracé, réalisation effective de la surveillance électrocardiographique systématique préconisée pour certains patients (diabète, hypertendu) non effectuée à ce jour, ECG préopératoire, ECG précertificat de non-contre-indication à la pratique sportive, etc. Cette modalité, réservée aujourd'hui simplement aux patients en affection de longue durée, devrait après cette phase probatoire d'observation pouvoir rapidement être diffusée aux autres indications pertinentes.

La télésurveillance des prothèses rythmiques implantées existe depuis plus de 10 ans. Elle permet une simplification de la surveillance des pacemakers et des défibrillateurs en réduisant le nombre de consultations nécessaires et en améliorant la pertinence.

L'extension aux dispositifs de diagnostic est d'ores et déjà d'actualité : enregistreur d'événement (Reveal Link™, AliveCor, etc.), objets connectés (tensiomètres, fréquencemètres).

Au-delà de la surveillance des prothèses, la télésurveillance des patients atteints de pathologies chroniques et, pour le champ qui nous intéresse principalement, l'insuffisance cardiaque, est d'ores et déjà opérationnelle ; elle permet au cardiologue libéral de surveiller efficacement les patients entre chaque consultation, permettant d'ajuster les traitements et de prévenir les hospitalisations.

Remplacer le stéthoscope par un échoscope portable (bientôt une sonde branchée sur smartphone) à chaque consultation, c'est augmenter le nombre d'échographies pertinentes et s'épargner des échographies inutiles.

La transformation des logiciels métiers en véritables logiciels d'aide à la décision en s'appuyant sur l'utilisation sur le *deep learning* et l'exploitation des *big datas* est en cours ; à titre d'exemple, un algorithme d'analyse de l'électrocardiogramme (Cardiologs) a reçu l'approbation de la FDA pour assister les médecins dans la détection d'arythmies.

L'utilité de ce type d'analyse en matière de prévention cardiovasculaire et d'appréciation du risque résiduel après un événement coronarien paraît évidente.

Structurer l'offre territoriale

Il s'agit d'un enjeu essentiel. À côté de son activité médicotechnique, d'un médecin de second recours consulté quand il y a un symptôme, le cardiologue doit devenir, pour les maladies chroniques qu'il a en charge (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, maladie cardio-métabolique), le promoteur et l'animateur de l'organisation du suivi coordonné de ces patients. Cette organisation doit bien sûr reposer sur un territoire avec une organisation pluri-professionnelle incluant les médecins généralistes mais aussi les paramédicaux. Elle pourrait s'appuyer des infirmières de pratique avancée, des personnels médico-administratifs (assistants médicaux). Il s'agit bien là de faire une organisation pluri-professionnelle opérationnelle qui n'implique pas nécessairement regroupement physique de tous les intervenants.

Les CPTS ont pu être vues comme étant une possibilité organisationnelle mais les évolutions récentes vers des entités plus administratives que médicales font pressentir le rôle peu opérationnel de ces structures.

Partenaires

Le patient lui-même devient partenaire de sa prise en charge. D'une décision médicale qui autrefois s'imposait d'autorité, le cardiologue libéral comme tous les autres spécialistes a dû évoluer vers une décision partagée faisant suite à une information éclairée du patient. Au-delà de la prise en charge individuelle, les associations de patients et les patients experts interviennent de plus en plus dans la prise en charge des pathologies chroniques autant au titre de l'information que de la participation active à l'éducation thérapeutique. Le cardiologue libéral doit bien sûr être très attentif à cette interface qui, d'un passage vécu comme obligé, doit devenir un rouage facilitateur des prises en charges.

Travailler avec les médecins généralistes coule de source pour le consultant de second recours qu'est le cardiologue ; compte tenu de l'évolution du nombre des patients, des pathologies, du temps disponible, de la démographie médicale, un travail de structuration de la demande s'impose. À titre d'exemple, un patient diabétique de type 2 récent sans aucun autre facteur de risque asymptomatique n'a pas besoin de voir un cardiologue sous réserve que son médecin généraliste lui fasse un électrocardiogramme régulièrement et qu'il soit normal. *A contrario,* un patient insuffisant cardiaque même stable doit être vu au moins 2 fois/an par le cardiologue. Tout cela pour dire qu'un travail de protocolisation du suivi entre le cardiologue ou le groupe de cardiologues et les médecins généralistes du territoire va devenir un passage obligé sous peine de perdre en pertinence de consultation.

Pour les mêmes motifs, la délégation de tâche est un chantier d'avenir. La télésurveillance, les algorithmes permettant de planifier des suivis sont une possible aide technique mais la question de déléguer à des sonographeurs le recueil des images d'échographies et de ne consacrer le temps médical qu'à l'interprétation est posée compte tenu de l'inflation de la demande des examens. Dans le cadre des protocoles préétablis définissant le rôle de chacun, le suivi des insuffisants cardiaques par des infirmières de pratique avancée doit trouver sa place. La préparation des consultations (recueil des données, du traitement, du bilan, réalisation de l'ECG, prise de la pression artérielle) par « des assistants médicaux » peut s'envisager, voire la pose d'enregistreur (MAPA, Holter, polygraphie).

Évolution dans la carrière

Comme l'ensemble des spécialités, la cardiologie doit adapter ses prises en charge à l'évolution des pathologies. Pour s'adapter, le cardiologue va devoir de plus en plus réaffecter une partie de ses qualités scientifiques aux mains des ingénieurs et des codeurs informatiques gérant une véritable ingénierie du suivi de pathologies chroniques. Cela pose bien sûr la question de la formation, avec la nécessité d'acquérir, à côté des bases scientifiques, des compétences sociologiques (communication, psychologie, aide à la décision) et suggère aussi que la formation initiale comprenne des stages en milieu libéral, plus proche de l'exercice futur, comme c'est le cas actuellement en médecine générale. Au même titre qu'il existe des enseignants libéraux de médecine générale, il est tout à fait imaginable, si ce n'est souhaitable, qu'il y ait des enseignants libéraux de cardiologie. Cela doit-il attendre la création d'un hypothétique statut unique pour les médecins tel qu'évoqué récemment ? Ce n'est probablement pas souhaitable, d'autant plus que se profile le champ de la recertification qui va nécessiter, là aussi, qu'existent en cardiologie libérale des ressources humaines pour l'animer.

En ce début du xxi^{e} siècle, une évidence s'impose : la transformation de l'exercice de la médecine est enclenchée et la cardiologie n'échappera pas à cette lame de fond. Nul doute qu'elle saura s'adapter, elle l'a largement démontré dans le passé. La réussite se fera dans le cadre d'une réflexion commune à l'ensemble de ses composantes et en devenant force de proposition. N'ayons pas peur, l'avenir sera passionnant.

Les différentes voies de qualification en cardiologie

Jean-Yves Artigou, Robert Nicodème

Il existe plusieurs voies de qualification à la spécialité en cardiologie et maladies vasculaires désormais intitulée « médecine cardiovasculaire » :

- la voie universitaire du diplôme d'études spécialisées ;
- la reconnaissance automatique du diplôme d'un pays européen ;
- la voie de la commission nationale ordinale de qualification qui statue sur les demandes de confrères inscrits à l'Ordre des médecins exerçant déjà la médecine mais qui souhaitent être reconnus dans notre spécialité ;
- et enfin les autorisations ministérielles : la procédure d'autorisation d'exercice (PAE) et le régime général européen.

Quantitativement, la voie du DES représente les deux tiers des inscriptions à l'Ordre dans notre spécialité tandis que le dernier tiers se répartit à parts à peu près égales entre la reconnaissance automatique d'un

diplôme européen d'un côté et les autorisations ministérielles de l'autre. La reconnaissance de demandes de médecins exerçant déjà et souhaitant être reconnus dans notre spécialité concerne un faible contingent.

Ainsi, pour l'année 2016, 275 qualifications ont été accordées se répartissant en deux tiers de diplôme qualifiant, le dernier tiers se répartissant de manière équilibrée entre les diplômes de l'Union européenne et de la Suisse d'une part et de la commission PAE d'autre part (fig. 16.7).

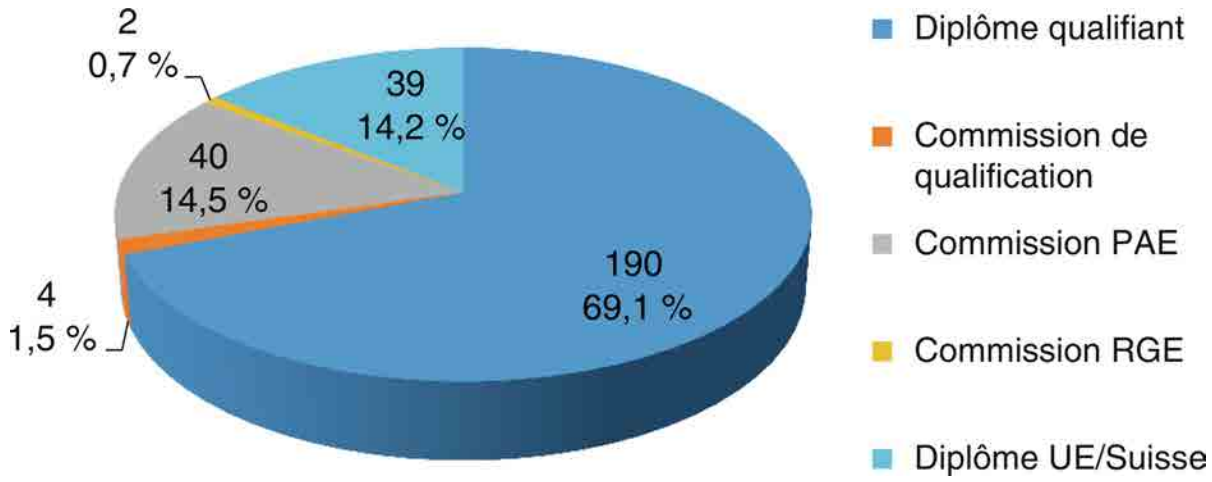


FIG. 16.7 **Qualifications en cardiologie et maladies vasculaires – année 2016 [1].**

Voie universitaire

La qualification par l'obtention du diplôme d'études spécialisées (DES) représente les deux tiers des inscriptions à l'Ordre.

Le DES de médecine cardiovasculaire est désormais depuis 2018 un Co-DES de médecine cardiovasculaire conjointement avec la médecine vasculaire.

Sa durée vient d'être portée à 5 ans et même à 6 ans pour les options, ce qui rétablit un certain degré d'équilibre vis-à-vis des diplômes des autres pays européens.

En effet, jusqu'alors, parmi les 19 pays européens reconnaissant la cardiologie comme spécialité, la durée des études de spécialisation en cardiologie plaçait la France en queue du peloton. La durée des études de spécialisation est de 7 ans pour le Royaume-Uni et la Norvège, de 6 ans pour 10 pays, de 5 ans pour 4 pays et de 4 ans pour 3 pays : la Bulgarie, la Lettonie et la France.

La durée moyenne européenne des études de spécialisation en cardiologie est ainsi de 5,6 ans sur les 19 pays européens reconnaissant cette spécialité (tableau 16.1).

Tableau 16.1

Enquête ENMCA (*European Network of Medical Competent Authorities*) sur la durée de la formation spécialisée en cardiologie dans les pays de l'Union européenne [2].

	Années
Formation minimale	4
Minimum par pays	4,0
Maximum par pays	7,0
Moyenne par pays	5,6
Médiane par pays	6,0
Nombre de pays reconnaissant la cardiologie	19
Pays	
Bulgarie	4
Danemark	6
Allemagne	6
Estonie	5
France	4
Chypre	6
Lettonie	4
Hongrie	5
Pays-Bas	6
Autriche	6
Pologne	6
Portugal	6
Roumanie	5
Slovénie	6
Finlande	6
Suède	5
Royaume-Uni	7
Norvège	7
Suisse	6

Cet allongement du DES à 5 ans (et à 6 ans pour les options) est désormais effectif en France depuis 2018. Le nombre des médecins autorisés à s'inscrire dans les options reste à préciser.

Reconnaissance automatique du diplôme d'un pays européen

L'intéressé est ressortissant d'un État membre de l'Union européenne : la reconnaissance de la spécialité se fait conformément aux obligations communautaires relatives à la reconnaissance des qualifications professionnelles.

La directive 2005/36/CE du Parlement européen consolidée, relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles, s'avère être le texte qui encadre la reconnaissance automatique des qualifications professionnelles des médecins.

Cette réglementation concerne les 28 États membres de l'Union européenne ainsi que la Norvège, l'Islande, le Liechtenstein et la Suisse, se trouve être fondée sur le principe de la « reconnaissance mutuelle » en vertu duquel un État membre qui subordonne l'accès à une profession réglementée, ou son exercice, à la possession de qualifications professionnelles reconnaît, pour l'accès à cette profession ou son exercice, les qualifications professionnelles acquises dans un autre État de l'Union européenne.

Ainsi, conformément à cette directive, les médecins ressortissants européens titulaires des titres de formation médicale de base qui sanctionnent les 6 premières années d'études médicales et de médecin spécialiste, obtenus dans un État membre, visés respectivement pour l'État membre d'origine et l'État membre d'accueil à l'annexe V aux points 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3 et 5.1.4 pour la médecine générale, pour l'État d'accueil et l'État d'origine ouvrent droit à la reconnaissance automatique des qualifications dans l'État membre d'accueil.

Commission de qualification ordinale

Les médecins inscrits au tableau peuvent obtenir une qualification de spécialiste différente de la qualification de généraliste ou de la spécialité qui leur a été initialement reconnue [3]. Cette qualification de spécialiste relève de la compétence de l'Ordre national des médecins.

La commission nationale de première instance de qualification en médecine cardiovasculaire comme celle d'appel comporte cinq membres nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé pour une durée de 5 ans.

Elle est composée d'un président, de deux cardiologues proposés par le Conseil national de l'Ordre des médecins et de deux cardiologues proposés par le Syndicat national des cardiologues *via* le Conseil national professionnel. La commission a été renouvelée par l'arrêté du 18 octobre 2018 et sa composition est précisée par le tableau 16.2.

Tableau 16.2

Arrêté du 18 octobre 2018 portant nomination aux commissions de qualification des médecins.

Commission nationale de 1re instance		
	Titulaire	**Suppléant**
Président, membre du corps enseignant	Pr Jean-Yves Artigou	Pr Aron Cohen
Représentant l'Ordre des médecins	Pr Damien Metz Pr Claude Le Feuvre	Dr Dominique Himbert Dr Marc Jobbe-Duval
Représentant le Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux	Dr Jean-Marie Viossat Dr Jean-Pierre Binon	Dr Grégory Perrard Dr Frédéric Fossati
Commission nationale d'appel		
	Titulaire	**Suppléant**
Président, membre du corps enseignant	Pr Simon Weber	Pr Nicolas Danchin
Représentant l'Ordre des médecins	Pr Michel Galinier Pr Olivier Dubourg	Pr Michel Slama Dr Mohamed-Mourir Benghanem
Représentant le Syndicat national des spécialistes des maladies du cœur et des vaisseaux	Dr Elisabeth Pouchelon Dr Jean-Baptiste Caillard	Dr Mikhaël Raphael Dr Vincent Pradeau

Deux médecins assistent à la commission avec voix consultative : un médecin inspecteur régional de la santé et un médecin-conseil de la caisse régionale d'assurance maladie pour la commission nationale de première instance ou le représentant du ministre chargé de la Santé et un représentant du ministre chargé de la Sécurité sociale pour la commission nationale d'appel.

Les candidats sont systématiquement convoqués et auditionnés au siège du Conseil national de l'Ordre : 4 rue Léon Jost, 75017 Paris.

Quelle que soit sa configuration, que ce soit en première instance ou en commission de PAE, la commission prononce un avis en prenant constamment comme référence la formation et les compétences obtenues par les cardiologues issus de la voie universitaire du DES [4].

Le médecin candidat doit justifier d'une formation et d'une expérience qui lui assurent les compétences équivalentes à celles qui sont requises pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées en médecine cardiovasculaire. Pour répondre aux critères d'exigence demandés aux DES, la commission est attentive à la qualité de la formation clinique dans un service de référence, agréé pour la formation des internes de médecine cardiovasculaire, mais également l'obtention d'un minimum de diplômes universitaires, d'une polyvalence dans l'exercice de la cardiologie et, plus accessoirement, la publication d'articles traduisant un esprit ouvert à la recherche et une intégration dans une équipe de qualité conférant toute son importance à l'évaluation et au certificat de soutien du chef de service.

Les candidats pour lesquels la commission émet un « sursis à statuer » reçoivent des commentaires leur permettant d'améliorer leur dossier afin de représenter éventuellement leur candidature plusieurs années plus tard, enrichie par l'obtention de diplômes comme des DIU, par l'intégration dans un service formateur, la publication d'articles, etc.

Ceux qui reçoivent un avis défavorable peuvent saisir la commission d'appel.

Les différents circuits sont schématisés dans la figure 16.8.

La procédure de qualification par la voie des commissions de qualification ordinales

1 Vous souhaitez changer de spécialité

2 **Le dossier de qualification**
Vous devez d'abord retirer un dossier de qualification auprès de votre Conseil départemental de l'Ordre qui peut vous aider à le remplir et vérifiera qu'il est complet

3 **La commission nationale de première instance de spécialité**
Une fois rempli, votre dossier est examiné devant la commission nationale de première instance de spécialité. Vous serez convoqué auprès de la commission



AVIS FAVORABLE

Le Conseil départemental suit cet avis et vous qualifie. Il en notifie le conseil national et le médecin.

Le Conseil départemental décide de ne pas vous qualifier et interjette appel.

Sursis à statuer pour complément de formation ou dans l'attente de renseignements

AVIS DÉFAVORABLE

Le Conseil départemental suit cet avis et ne vous qualifie pas.

Le Conseil départemental fait appel de cet avis

Appel

Vous pouvez faire appel de cette décision.

Appel

Appel

La commission nationale d'appel de spécialité
En appel, votre dossier est examiné devant la Commission nationale d'appel de spécialité. Elle transmet son avis au Conseil national de l'Ordre.

4



AVIS FAVORABLE

Le Conseil national suit cet avis et vous qualifie. Il en notifie le Conseil départemental et le médecin

Le Conseil national ne suit pas cet avis et votre dossier est renvoyé devant la Commission d'appel.

Renvoi

Sursis à statuer pour complément de formation ou dans l'attente de renseignements

AVIS DÉFAVORABLE

Le Conseil national ne vous qualifie pas.

Le Conseil national ne suit pas cet avis et votre dossier est renvoyé devant la Commission d'appel.

Renvoi

Un recours gracieux est possible auprès du président du Cnom
Un recours contentieux est possible devant le Tribunal administratif de Paris

FIG. 16.8 **La procédure de qualification.** Cahier jurispratique. Bulletin d'information de l'Ordre national des médecins. Juillet-août 2013. p. 17.

Procédures d'autorisation ministérielle

Elles se divisent en deux : la procédure d'autorisation d'exercice et le Régime général européen (RGE).

Procédure d'autorisation d'exercice

La PAE concerne désormais deux types de candidats qui sont inscrits sur une liste A ou B :

- la liste A concerne les candidats justifiant d'un diplôme extracommunautaire permettant l'exercice dans le pays d'obtention. Cette procédure consiste en un contrôle des connaissances portant sur les aspects fondamentaux et cliniques de la spécialité sélectionnant autant de candidats que de places ouvertes précisées chaque année par arrêté. Il s'agit ainsi d'un concours ;
- la liste B concerne les candidats ayant un statut de réfugié, apatride, bénéficiant de l'asile territorial ou de la protection subsidiaire.

Jusqu'en fin 2018, il existait une liste C qui concernait les candidats qui remplissaient les conditions de la liste A et qui pouvaient justifier d'avoir été recrutés dans un établissement de santé français avant le 10 juin 2004. Un contrôle des connaissances sans concours leur était demandé et les candidats justifiant d'une note totale supérieure à 10 sur 20 étaient réputés reçus [5].

Cette liste C est définitivement interrompue. Toutefois, de nombreux médecins à diplôme extracommunautaire exercent dans des statuts très différents, le plus souvent après avoir essuyé trois échecs consécutifs à la PAE. Leur nombre total sur l'ensemble des disciplines est estimé autour de 4 000/an. Ils doivent faire l'objet d'une réévaluation sur des modalités qui restent encore à préciser.

Les lauréats de la liste A ou B doivent exercer pendant 3 ans les fonctions requises sont accomplies dans un lieu de stage agréé pour la formation des internes, à temps plein ou à temps partiel, pour une durée de 3 ans en équivalent temps plein. Les candidats recrutés pour accomplir ces fonctions par un établissement public de santé le sont au choix de l'établissement comme praticien attaché associé ou assistant spécialiste associé.

Aucun budget n'est prévu pour ces recrutements qui doivent être pris sur les fonds propres des services hospitaliers. Le candidat présente sa candidature au titre de la PAE après 3 ans équivalents temps plein.

La commission peut toutefois dispenser le candidat de l'année probatoire si le cursus du candidat le permet.

La commission de PAE est présidée par le directeur général de l'offre de soins (DGOS). Elle est composée par :

- les cinq membres de la commission nationale ordinale (*cf.* tableau 16.2) ;
- le directeur général de l'offre de soins ;
- le directeur général pour l'enseignement supérieur et l'insertion professionnelle ;
- le directeur général du centre national de gestion ;
- le président de la Fédération hospitalière de France ;
- deux conseillers nationaux du Conseil national de l'Ordre des médecins : le Pr Robert Nicodème et le Dr Bernard Le Douarin ;
- un médecin proposé par les organisations nationales des praticiens titulaires d'un diplôme acquis en dehors de l'espace économique européen ;
- un représentant d'une association d'accueil ou d'aide aux réfugiés.

Régime général européen

Depuis 2009, la procédure du régime général européen est répartie en procédures « HOCSMAN » et « DREESSEN ».

Les articles 10 à 16 de la directive 2005/36/CE consolidée ont, par ailleurs, prévu des dispositions relatives aux médecins migrants qui ne remplissent pas les conditions de la reconnaissance automatique précitée,

lesquels peuvent néanmoins bénéficier de la procédure dite du Régime général inhérente à la jurisprudence DREESSEN et HOCSMAN.

- La commission dans la même configuration examine ainsi les candidatures de médecins à diplôme délivré par un état tiers, hors Union européenne, reconnu dans un état de l'Union européenne et ayant exercé légalement la profession durant 3 ans équivalents temps plein dans l'état de reconnaissance : jurisprudence HOCSMAN.
- Dans la procédure DREESSEN, il s'agit de médecins titulaires de titres de formation délivrés par l'un des états de l'Union européenne ne répondant pas aux conditions de reconnaissance automatique en France pour la qualification mais permettant d'exercer légalement la profession de médecin.

Conclusion

La voie universitaire représente les deux tiers des qualifications dans notre spécialité. La voie accessoire concerne le tiers restant et se répartit entre l'équivalence automatique par le diplôme européen et la voie ministérielle de l'autorisation d'exercice. La voie de la première instance reste contingente.

Dans toutes ces situations où elle est appelée à intervenir, la commission veille sur la qualité des candidats : les acquis universitaires, la qualité de la formation clinique et pratique avec, comme repères, l'équivalence de la formation du DES afin d'éviter toute disparité dans la valeur des diplômes délivrés.

L'infirmier(ère) en cardiologie : un champ d'exercice de plus en plus diversifié

Véronique Alibert, Sylvie Gonzalez

Formation initiale

L'arrêté du 31 juillet 2009 modifié par les arrêtés des 18 mai 2017 et 17 avril 2018 définit les conditions nécessaires à l'obtention du diplôme d'État d'infirmier. D'une durée de 3 ans, cette formation permet de valider 180 crédits européens afin d'obtenir le diplôme d'État d'infirmier et le grade de licence.

Ce programme répond aux nouveaux besoins en santé de la population, avec notamment :

- le développement des maladies chroniques ;
- le vieillissement de la population ;
- la restructuration des services de soin avec le développement des soins en ambulatoire.

Le programme 2009 supprime une formation par système pour intégrer une formation par processus, dans l'enseignement des pathologies. Les processus définissent les mécanismes responsables des pathologies. Par exemple, dans l'unité d'enseignement (UE) processus obstructifs, toutes les pathologies découlant d'un même mécanisme physiopathologique sont réunies : pathologies produites par l'obstruction qui se produit sur une artère, une veine, un conduit biliaire, un uretère, etc.

Exemple : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire

C'est ainsi que l'étudiant en soins infirmiers découvre l'anatomie et la physiopathologie cardiaque au décours de nombreuses UE tout au long de sa formation.

Chaque unité d'enseignement est reliée à une ou plusieurs compétences à acquérir. Ces compétences s'acquièrent et sont mobilisées aussi bien en formation à l'IFSI qu'au cours des 60 semaines de stage. La formation des futurs infirmiers à la cardiologie s'insère dans plusieurs UE et elle est mobilisée au cours des 3 années de formation.

Au semestre 1

- Processus traumatiques (traumatisme thoracique et le polytraumatisé, lésions contusions myocardiques, tamponnade, rupture de l'isthme de l'aorte)
- Cycle de la vie et grandes fonctions (anatomie et physiologie de la fonction cardiaque, trajets des globules rouges, conséquences de l'obstruction sur artères, veines, approche sémiologique physiologique : bradycardie, tachycardie, dyspnée, paresthésie, toux, expectoration, apnée)
- Pharmacologie et thérapeutiques

Au semestre 2

- Soins d'urgence (AFGSU : attestation de formation aux gestes et soins d'urgence)
- Santé, maladie, handicap, accidents de la vie : la maladie chronique
- Santé publique et économie de la santé : les maladies cardiovasculaires (déterminants de santé)

Au semestre 3

- Processus inflammatoires et infections (péricardite, myocardite, endocardite)
- Processus obstructifs (signes, risques, complications et thérapeutiques de l'angor, l'infarctus du myocarde, OAP, embolie pulmonaire, AOMI)
- Pharmacologie et thérapeutiques : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, antihypertenseurs, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, antiangoreux, dérivés nitrés, tonicardiaques, antiarythmiques

Au semestre 4

- Défaillances organiques et processus dégénératifs : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, choc cardiogénique, suppléance cardiaque, greffes
- Soins d'urgences : prise en charge des urgences dans un contexte de médicalisation : arrêt cardiaque, IDM, douleurs thoraciques, dissection aortique, embolie pulmonaire (la mobilisation des connaissances peut se faire à partir de cas concrets lors d'ateliers de simulation)
- Sciences et techniques infirmières interventions : la transfusion sanguine.

AOMI : artériopathie obstructive des membres inférieurs ; IDM : infarctus du myocarde ; OAP : œdème aigu pulmonaire.

Enfin, de nombreuses UE permettent aux étudiants de mobiliser leurs connaissances sur la pathologie cardiaque et de les intégrer au gré des choix effectués par les formateurs dans leur projet pédagogique :

- raisonnement et démarche clinique infirmière et projet de soins infirmiers au cours des 3 premiers semestres ;
- soins éducatifs et préventifs au semestre 4 ;
- unités d'intégration au cours des 6 semestres de la formation.

À la fin de la formation, les nouveaux diplômés ont les connaissances de base pour démarrer la profession en tant que débutant. La montée en compétences se poursuit pour l'IDE lors de son exercice professionnel en service de cardiologie.

Exercice de la profession en cardiologie

Le monde de la cardiologie progresse tous les jours, obligeant les paramédicaux à se former, se spécialiser selon leurs lieux d'activité (hospitalisation, USIC, salle de cardiologie interventionnelle, exercice libéral).

La diminution des durées de séjour, l'évolution des prises en charge à haut degré de technicité placent l'infirmière dans une posture de collaborateur et partenaire de l'équipe médicale.

Lors de sa prise de poste en cardiologie, l'infirmière progresse dans sa pratique et acquiert les connaissances spécifiques à la pathologie.

En secteur d'hospitalisation

En secteur d'hospitalisation conventionnelle, l'IDE assure certes la réalisation de soins techniques, pratique une surveillance centrée sur des signes cliniques ; mais les progrès des procédures d'investigations l'entraînent dans une spirale de technicité de plus en plus évoluée.

Elle a un rôle primordial de coordination du parcours de soins du patient, répondant ainsi à l'obligation d'optimisation du système de soins français.

En USIC

En USIC, une collaboration et une communication efficaces entre les infirmiers et les médecins sont essentielles et nécessaires pour une prise en charge optimum des patients graves.

Les IDE ont la responsabilité de surveiller les paramètres vitaux, d'évaluer les risques de complications et/ou de détérioration et de coordonner la communication au sein de l'équipe. Leurs compétences cliniques et d'observation sont au cœur de leur pratique, ce qui leur permet d'alerter et de secourir lors d'une décompensation cardiaque.

Dans le cadre de l'urgence vitale, au-delà des gestes techniques et des surveillances spécifiques, l'IDE a un rôle clé dans l'établissement de relations thérapeutiques avec le patient et sa famille, en expliquant les traitements, en soutenant la souffrance psychologique.

La prise en charge de ces patients urgents nécessite donc des personnels réactifs et expérimentés.

De nouvelles pistes de formation continue se profilent : l'enseignement par simulation est particulièrement adapté, qui permet au personnel paramédical et médical de s'entraîner *in situ* à la prise en charge de l'urgence vitale. En améliorant leur communication et apprenant à coordonner les soins en équipe pluridisciplinaire (médecins, IDE, aides-soignants) lors d'une situation d'urgence, la prise en charge du patient devient optimale.

Des IDE référents dans l'équipe peuvent devenir formateurs en simulation.

En salle de cathétérisme

Travailler dans un milieu complexe et hautement technique impose l'excellence dans la pratique des soins infirmiers, obligeant les professionnels à se former, à se spécialiser en cardiologie interventionnelle.

Pour cela, deux DU ont vu le jour :

- DU de cardiologie interventionnelle ;
- DU d'électrophysiologie.

La prise en charge des TAVI voit émerger une spécialisation infirmière sertisseuse réservée aux IBODE (infirmière de bloc opératoire).

En réadaptation et réhabilitation cardiaque

Lieu privilégié de l'éducation thérapeutique du patient en insuffisance cardiaque, l'accueil en réadaptation au vu de l'offre de soins n'est pas toujours possible. Cette éducation se fait également en secteur de soin ou en ambulatoire. L'IDE a la possibilité de se spécialiser à l'éducation thérapeutique *via* l'obtention d'un DU. Cependant, il est à noter que toutes les IDE font de l'éducation aux patients d'autant que pendant leur formation initiale, elles ont une unité d'enseignement qui lui est consacrée. Cette éducation rend le patient acteur de sa prise en charge et permet une réduction des hospitalisations et une meilleure qualité de vie.

En libéral

- Depuis le 27 juin 2017, les infirmières libérales ou IDEL peuvent facturer des séances à domicile de surveillance clinique et de prévention après une décompensation cardiaque. Cet acte, soumis à prescription médicale, comprend l'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage, la vérification de l'observance des traitements médicamenteux et de l'hygiène de vie, le contrôle des paramètres vitaux et le dépistage des complications. Cet acte est valorisé

et rémunéré et donc il traduit une reconnaissance de l'activité infirmière. Pour pouvoir facturer cet acte, l'IDEL doit se former et la Société française de cardiologie est devenue organisme de formation en collaboration avec la Fédération nationale des infirmiers.

- Dans le cadre du PRADO (Programme d'accompagnement du retour à domicile), les IDEL accompagnent les patients dans leur retour à domicile après une décompensation cardiaque. Ce programme est initié par les caisses primaires d'assurance maladie. Il requiert un temps de formation des IDEL en *e-learning* sur le site de la Société française de cardiologie.

Nouvelles attributions et formations

La diminution de la durée de séjour hospitalier et la volonté de rendre le patient acteur de sa prise en charge permettent aux IDE de développer de nouvelles compétences en cardiologie.

Télémédecine

Elle se dessine aujourd'hui comme un des outils de la médecine moderne avec l'espoir d'apporter des réponses à certains problèmes de santé et notamment celui des déserts médicaux.

Selon le Code de la santé publique (art. L.6316-1) *« la télémédecine est une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication. Elle met en rapport, entre eux ou avec un patient, un ou plusieurs professionnels de santé, parmi lesquels figure nécessairement un professionnel médical et, le cas échéant, d'autres professionnels apportant leurs soins aux patients. »*

Ainsi, sous le contrôle d'un cardiologue, l'IDE assure le télésuivi de patients implantés de stimulateurs cardiaques, de défibrillateurs automatiques ou Holters implantables. Ce télésuivi est un élément de sécurité majeur contributif à la qualité de prise en soin du patient et répond aux contraintes de prise en charge des transports sanitaires.

Protocoles de coopération

Selon le Code de la santé publique, il s'agit d'un transfert d'actes et ou d'activités de soins entre professionnels de santé, réalisé(e)s et suivi(e)s dans un cadre rigoureux et après une formation *ad hoc*. Ces protocoles ont pour objectifs de maintenir l'offre de soins, d'améliorer la qualité de la prise en charge et d'accroître les compétences des professionnels de santé. La loi HPST autorise la mise en œuvre des protocoles de coopération depuis le 21 juillet 2009.

En cardiologie par exemple, les protocoles de coopération relatifs à l'échographie cardiaque permettent à une IDE de réaliser des échographies transthoraciques en lieu et place d'un médecin cardiologue avant interprétation médicale définitive.

Recherche clinique

La recherche a besoin du savoir-faire et des connaissances des IDE auprès des malades, d'où la création de postes d'assistants en recherche clinique (ARC) qui partagent leur fonction entre service et laboratoire. Cette recherche ajoute une plus-value à l'activité de l'IDE par sa participation au développement de nouvelles thérapeutiques ou activités de soins.

L'IDE VLAD (*Left Ventricular Assist Device*) coordinateur

L'IDE exerce son domaine d'expertise auprès des patients porteurs d'assistance cardiaque et futurs patients greffés. Son rôle est primordial dans la coordination entre les services de réanimation, de chirurgie de cardiomédecine. Elle est l'interlocuteur privilégié du patient et de sa famille et des différents acteurs engagés dans la prise en charge du patient.

Toutes ces activités demandent aux infirmiers de se former, sans gratification en retour. Leur seule possibilité jusqu'en juin 2018 était l'obtention d'un DU comme le DU de la prise en charge de l'insuffisant cardiaque…

L'IDE en pratique avancée

Pour faire face à une demande grandissante en matière de santé, pour prendre soin de patients porteurs de maladies chroniques stables, pour améliorer l'accès aux soins et pour faire face à la démographie médicale

en baisse, un nouveau diplôme prend place dès septembre 2018 pour les IDE : l'infirmière de pratique avancée (IPA).

Ce diplôme va permettre de reconnaître légitimement la maîtrise de pratiques spécifiques et les IPA devraient être rémunérées en conséquence (en attente du décret d'application).

Cette formation inscrite dans le décret du 18 juillet 2018 relatif au diplôme d'État d'IPA permettra d'obtenir le grade de master. Les objectifs de cette nouvelle pratique sont d'améliorer l'accès et la qualité des soins des patients tout en réduisant la charge de travail des médecins. Ainsi, l'IPA va accroître ses compétences dans le domaine du champ médical et diversifier ses domaines d'action. Le décret du 18 juillet 2018 relatif à l'exercice IPA précise que la pratique avancée inclut :

- des activités d'orientation, d'éducation, de prévention ou de dépistage ;
- des actes d'évaluation et de conclusion clinique, des actes techniques et des actes de surveillance clinique et paraclinique ;
- des prescriptions de produits de santé non soumis à prescription médicale, des prescriptions d'examens complémentaires, des renouvellements ou adaptations de prescriptions médicales.

En fonction de sa mention choisie, l'IPA pourra donc suivre des patients consentants, présentant des pathologies chroniques stables et polypathologies courantes en soins primaires, et confiés par un médecin. Elle pourra intervenir dans le domaine de l'oncologie et de l'hémato-oncologie ou encore se spécialiser en maladie rénale chronique, dialyse et transplantation rénale.

Ce diplôme est une opportunité de formation et de reconnaissance pour les IDE de cardiologie.

Être infirmier en cardiologie regroupe donc un vaste champ d'action et offre la possibilité de travailler dans des domaines variés et différents. Spécialité en perpétuelle évolution, la cardiologie donne la possibilité aux IDE de développer des connaissances et des compétences toujours renouvelées. Ces compétences acquises au fil de l'expérience et des formations sont une vraie plus-value pour le patient porteur d'une pathologie chronique.

La presse cardiologique

Jean-Jacques Monsuez, Jean-Yves Artigou

Source d'information (scientifique, technologique, institutionnelle) et de formation (médicale continue), la presse cardiologique a considérablement évolué au cours des dernières années. Depuis le Traité de médecine cardiovasculaire de la Société française de cardiologie de 2007, les journaux médicaux ont changé. Leur nombre croissant, offrant en apparence aux auteurs un éventail de possibilités plus large pour leurs soumissions de travaux et d'articles, a cependant la contrepartie du nombre d'auteurs et de soumissions d'articles médicaux eux aussi bien plus nombreux. À ces deux aspects se surajoute la quantification de la publication, avec le poids croissant, voire hégémonique, de l'*impact factor* pour le journal, et son corollaire en points SIGAPS pour les auteurs… et leurs institutions. Aux journaux publiés sur papier, lus par abonnement, se sont substitués les consultations et téléchargements en ligne, et adjoints les journaux publiés uniquement en ligne, *online only*, ainsi que les plateformes de publication directe dont la réactivité et la bienveillance vis-à-vis des soumissions sont supérieures, comme le sont aussi leurs tarifs. La presse de formation continue cardiologique, quant à elle, a beaucoup évolué aussi, dans le sillage des restrictions budgétaires allouées par l'industrie pharmaceutique et celle des dispositifs médicaux. Et le panorama de ces multiples journaux cardiologiques routés gratuitement à l'ensemble de la communauté des cardiologues s'est restreint en fonction de ces nouvelles contraintes.

Une évolution majeure est enfin envisagée dans un avenir proche pour les publications d'articles rapportant des études financées par des fonds de recherche publics. Cette évolution, appelée « PlanS », ferait que dès lors qu'un financement public est à son origine, l'étude devra être publiée dans un journal en *open access*. Cette orientation, déjà regardée favorablement par plusieurs pays européens (dont la France), vise à favoriser la diffusion des travaux scientifiques soutenus par des fonds publics. Elle a aussi pour corolaire possible un changement important du panorama de la pression scientifique et de son mode de financement.

Quoi qu'il en soit, chaque publication répond néanmoins à une logique et à des règles qui varient autour de principes communs à la presse médicale, en fonction d'objectifs spécifiques d'une parution, d'un lectorat et des moyens et organisations qui sont mis en jeu.

Objectifs

Les objectifs d'un journal de cardiologie pourraient paraître simples et se résumer à diffuser connaissance et information spécifiques de la cardiologie. Néanmoins, les processus qui ont conduit tel ou tel texte dans les colonnes d'un journal ou d'un autre naissent de sources diverses.

Le journal peut être soutenu par un **commanditaire** (ex : Société française de cardiologie, Collège des cardiologues, Collège national des cardiologues des hôpitaux), dont il est l'organe d'expression, de formation médicale continue ou d'informations professionnelles (syndicat). Les buts des différents commanditaires conditionnent les textes publiés.

L'auteur, de son côté, adresse son texte avec des buts tout aussi variables selon qu'il soumet spontanément son article avec le souci d'être reconnu (travail scientifique, *impact factor* et points SIGAPS en aval) ou seulement lu par ses collègues nationaux, voire régionaux (notoriété). La liste des *impact factors* des journaux cardiologiques est désormais présente à l'esprit de chaque investigateur et auteur, avec une stratégie de soumission rationalisée, cherchant l'IF le plus élevé, que ce soit dans un but de carrière personnelle ou dans celui du rapport d'activité d'un service, du renouvellement d'une chefferie de service, d'une validation d'équipe de recherche hospitalo-universitaire, de son renouvellement HCERES, etc.

Le statut d'auteur est en pleine évolution actuellement. La définition des critères d'éligibilité à la liste des auteurs d'un article médical a été proposée dans les recommandations du Comité international des éditeurs des journaux médicaux (ICMJE) [6]. Elle associe trois prérequis :

- contribution significative à la conception et au design du travail ou du recueil des données, de leur analyse ou de leur interprétation ;
- avoir participé au travail ou à sa révision pour une part importante de son contenu « intellectuel » ;
- avoir approuvé la version finale devant être publiée.

Un nouveau critère a été ajouté dans la dernière révision des recommandations de l'ICMJE, c'est que chaque auteur soit responsable de l'ensemble du travail et puisse en rendre compte, y compris dans les aspects qu'il n'a pas traités spécifiquement [6]. Ce dernier point vise à renforcer la certitude de rigueur et de probité des articles et à limiter les déviations de pratiques de recherche et de publication [7]. Il s'y ajoute maintenant de plus en plus souvent, et le processus va certainement se généraliser, un paragraphe annexe de la liste des auteurs précisant la nature de la contribution de chacun. Cette description des spécificités de chaque coauteur ne limite cependant pas sa responsabilité individuelle à sa contribution propre, mais bien à l'ensemble de la publication, dont il doit être en mesure de rendre compte personnellement, selon le dernier critère de l'ICMJE.

L'éditeur, qui gère une entreprise soumise à un équilibre financier, voit le périodique dans une logique plus économique, et doit se préoccuper de ses ventes (abonnements, téléchargements, promotion, publicité). La notoriété du journal, la qualité de son contenu scientifique, la confiance que font les lecteurs des articles sont les meilleurs garants de cet équilibre, et expliquent l'importance que revêtent les bons comités de rédaction aux meilleurs éditeurs.

L'industrie (médicaments, dispositifs médicaux), quant à elle, prend en considération l'audience du journal, pour atteindre un lectorat particulier et le place dans une fonction de vecteur vers ce lectorat. Cette logique du promoteur d'un essai clinique ou d'un annonceur est marquée par la notion de soutien à la publication scientifique dans un cas et d'achat d'espace à caractère promotionnel dans l'autre (encore que nombre de partenariats avec l'industrie pharmaceutique sont dégagés de tout caractère promotionnel individualisé) [8, 9].

Les institutions, hôpitaux publics, participant au service public, et hôpitaux et cliniques privés, sont devenus un nouvel acteur de la publication médicale, dont elles profitent par l'intermédiaire des points SIGAPS acquis par leurs médecins, ou par la notoriété académique et la publicité en aval de leurs publications. Le bénéfice des publications indexées est loin d'être négligeable pour les hôpitaux. Avec 75 publications par an, un pôle de CHU parisien génère environ 1,5 million d'euros de recettes au titre des MERRI à son groupe hospitalier, sans qu'aucune redistribution ne soit faite vers les équipes de recherche le plus souvent. Ces enveloppes budgétaires au titre de la recherche sont également attribuées maintenant aux hôpitaux non universitaires et établissement privés, qui mènent vis-à-vis de leurs investigateurs une

politique souvent plus incitative, en affectant une partie importante de ces crédits en retour aux équipes qui mènent les recherches.

Cette multiplicité d'implications conduisant à une publication ne doit pas faire perdre de vue au comité de rédaction, pierre angulaire de l'élaboration du sommaire et du contenu scientifique du journal, que le seul destinataire est le lecteur. Son intérêt doit prévaloir. Deux grandes catégories de revues peuvent être schématiquement distinguées :

- les revues de « première intention » qui publient des travaux originaux soumis à un comité de rédaction qui en assure la sélection (publications de type scientifique) ;
- des revues « de seconde intention », faites d'actualités, d'information ou de formation le plus souvent rédigées par des auteurs sollicités par la rédaction.

Si ces deux types de publications sont complémentaires, offrant au lecteur un panorama étendu d'informations, elles procèdent cependant de logiques mais aussi de logistiques différentes, concernant notamment l'abonnement du lecteur, l'équilibre financier entre coût de fabrication et importance du soutien publicitaire et, naturellement satellite, le contenu rédactionnel. Ces deux aspects amenaient William C. Roberts, rédacteur en chef d'*American Journal of Cardiology*, à conseiller au cardiologue d'économiser son temps de lecture en le réservant aux colonnes des *peer-reviewed journals*, revues à comité de lecture et « expertise externe » ou *peer-review* [10]. Les choses ont là aussi beaucoup évolué au cours des dernières années. Au volume de soumissions qui augmente de façon quasi exponentielle, en particulier de nouveaux pays à très forte progression de production académique comme la Chine, l'Inde, la Corée, le Japon, s'est ajoutée la multiplication des journaux médicaux, avec plusieurs corollaires. Il devient de plus en plus difficile de voir un article accepté dans un journal de bon niveau, et les délais de publication s'allongent du fait de soumissions successives en descendant l'échelle des *impact factors*. Nombre de journaux demandent aux auteurs des frais de publication, soit systématiquement, soit pour la mise en ligne intégrale. Et, satellites de cette évolution, des journaux dits prédateurs se sont mis à publier des articles avec leur financement par les auteurs comme seule prérequis. Les lecteurs ont donc à faire un tri dans ce qui leur est disponible sur les bases de données,

Élaboration du sommaire

Sélection des articles

La sélection des articles soumis spontanément aux journaux de première intention repose sur deux échelons complémentaires : le comité de rédaction et les experts extérieurs.

Comité de rédaction

Constitué autour d'un rédacteur en chef, le plus souvent d'une dizaine de personnes ayant des compétences complémentaires dans chacune des sous-spécialités cardiologiques, il a un rôle différent selon le type de journal. Dans les journaux de FMC, il élabore les sommaires et propose les auteurs auxquels les articles vont être confiés, de sorte à réaliser des numéros soit thématiques, soit bâtis sur une maquette de rubriques préétablie. Dans les journaux de première intention, il évalue les soumissions et leurs commentaires faits par les experts extérieurs (souvent aussi du comité lui-même) selon le processus du *peer review*. De plus en plus fréquemment, compte tenu du nombre important de soumissions, les membres du comité font avec le ou les rédacteurs en chef une première sélection, les soumissions inappropriées ou paraissant insuffisantes étant rejetées d'emblée.

La composition du comité de rédaction impacte le contenu du journal. Le choix des membres doit prendre en compte la diversité des compétences, mais aussi des aspects moins implicites tels que l'âge des participants, leur fonction, universitaire, hospitalière. Une critique récente a souligné la faible représentation féminine dans les comités de rédaction, mais aussi, dans les places en premier ou dernier auteur des publications scientifiques, la cardiologie étant, dans ce domaine la discipline aux plus mauvais scores. Aux États-Unis, où 50 % des diplômés en médecine sont des femmes, leur proportion dans les équipes académiques n'est que de 30 %. Dans les grands journaux cardiologiques (*Circulation*, *JACC*, *Eur Heart J*, *Am J Cardiol*), la proportion de femmes premier ou dernier auteur est passée de 11,3 % en 1996 à 16,8 % en 2006 et 20,8 % en 2016. La proportion de femmes premier auteur n'est pas corrélée à l'*impact factor*, mais en revanche les articles écrits par une femme en premier auteur sont plus souvent référencés ensuite : 39 *vs* 31 % en 1996 et 43 *vs* 30 % en 2006 [11].

Expertise externe (*peer-review*)

La sélection des articles soumis au comité de rédaction à partir des analyses faites par des experts désignés par le comité (qui peuvent être, selon les journaux, proposés par les auteurs sur le système de soumission *online*) constitue l'une des composantes essentielles de la publication scientifique, utilisée depuis 300 ans. Les experts (*reviewers*) sollicités reconnaissent habituellement la valeur scientifique de ce type de sélection et s'y consacrent en général avec rigueur et application. Une enquête nord-américaine situait le temps moyen par l'expert pour un manuscrit à 2-3 heures [12]. Ce temps peut être réduit avec les maquettes de réponse des *reviewers* offertes par les sites de soumission *online* des journaux (*Editorial Manager System*, etc.), dont les items présélectionnés à simplement cocher ou coter font gagner un temps rédactionnel non négligeable et précisent au mieux l'intérêt de l'article pour le journal et le lecteur.

Quelques principes de base ont été énoncés. La « bonne » expertise apporte des commentaires « substantiels » et « constructifs » sur l'importance et l'originalité du travail de recherche soumis, la qualité et les faiblesses des méthodes, de la présentation et de l'interprétation des résultats [10-14]. Experts et membres du comité de rédaction doivent se placer dans la perspective du lectorat : le manuscrit est-il important (assez pour être lu ?), nouveau, valide, généralisable, clair, lisible (compréhensible ?), ses conclusions ne sont-elles pas erronées ou ne prêtent-elles pas à des interprétations potentiellement fausses par le lecteur ?

Pour être constructifs, l'ensemble des commentaires et suggestions des experts gagne à être documenté et référencé, de sorte à améliorer le manuscrit original. Les critiques doivent aussi être argumentées et non péremptoires (« c'est nul »), vagues ou, pire, discourtoises ou partiales. À titre d'anecdote, tous les articles anglo-saxons sur le *peer-review* condamnent « l'expertise-orthographe/grammaire » désobligeante, en particulier vis-à-vis des non-anglophones et, à l'inverse, soulignent le lien de confraternité privilégié qui doit s'établir entre l'expert et l'auteur [12-15]. Les spécificités techniques du processus de *peer-review*, de mieux en mieux répertoriées par les *check-lists* proposées aux *reviewers* par les éditeurs [13-17] font désormais l'objet, tout comme les considérations sur l'évolution de son organisation (soumission et expertise *online*, publications *online*) et son éthique (compétences des experts, conflits d'intérêts), de publications et de congrès spécialisés [17].

À l'inverse, le principe du *peer-review* a aussi ses détracteurs. Ses limites ont été soulignées. La procédure, longue et coûteuse, ne permet pas toujours d'éviter les publications erronées, le plagiat, voire la fraude. Des travaux scientifiques majeurs (les découvertes de Jenner, deux travaux ayant conduit ensuite à un prix Nobel) ont été rejetés. Les données brutes ne sont pas analysées. Les erreurs statistiques sont souvent méconnues et les implications cliniques ou physiopathologiques souvent surestimées [18]. Enfin, « *les éditeurs, arbitres de rigueur, de qualité et d'originalité novatrice pour les travaux scientifiques des autres sont souvent plus indulgents pour les leurs* » [18].

Ces critiques, régulièrement reprises en plaidoyer par les défenseurs de la publication libre, non filtrée sur le web, doivent, elles aussi, être nuancées. Un article rejeté paraît en général plus tard dans un autre journal et, en règle, amélioré par rapport au manuscrit initial. La publication des données brutes est impossible (quantité), mais les résultats, s'ils ne sont de fait pas vérifiables, sont en principe reproductibles par d'autres investigateurs. La procédure de sélection par l'expertise permet d'inscrire les travaux scientifiques dans une notion de priorité de publication, assurant le lecteur de l'actualité ou de l'évolutivité réelle de ce qu'il lit. Enfin, l'expertise offre une possibilité unique d'éviter nombre d'erreurs et surtout d'enrichir le manuscrit de l'expérience du *reviewer* [19, 20].

Parmi les faiblesses qui sont régulièrement reprochées au *peer review* figure le temps souvent long entre la soumission, la réponse d'acceptation et la parution. Dans une enquête portant sur 1 604 auteurs sélectionnés à partir de *Pubmed/Medline*, les 337 réponses complètes au questionnaire ont établi que le délai moyen de réponse d'acceptation après soumission est de 5 mois, et celui avant parution de 7 mois pour des journaux d'*impact factor* moyen de 2,7 [21]. En se plaçant à l'inverse du côté du *reviewer*, le fait de répondre et de s'acquitter correctement de la demande d'expertise qui lui est faite amène à une inflation progressive des demandes, chaque société d'édition de journaux médicaux ayant un fichier lui indiquant qui a répondu ou non, dans quel délai, ainsi que la qualité de l'analyse qui a été faite. L'hyper-sollicitation des mêmes auteurs/experts aboutit souvent à leur saturation, et renoncement, qui retarde d'autant les délais de réponse et de publication. À cela s'ajoute que le fait d'être un expert pluri-sollicité n'apporte aucun avantage, tant en points SIGAPS qu'en regard favorable sur une soumission dans le journal où l'expert *reviewe*, ou en notoriété.

Enfin, mais l'argument peut aussi plaider pour son contraire, la procédure d'expertise garantit de même au lecteur la conformité de la publication aux règles éthiques et souvent également à la législation [22, 23]. Un premier aspect, favorisé par la course actuelle aux publications, concerne les soumissions frauduleuses, dont les données sont modifiées, complétés, voire totalement crées de toutes pièces. Seul un expert qualifié dans le domaine de la soumission peut déceler ce type de fraude, mais le plus souvent c'est assez difficile, et la vérité ne peut apparaître que secondairement, à l'origine d'une rétraction de l'article après sa parution.

L'une des règles éthiques le plus fréquemment contournée est la redondance, avec publication préalable, ou la publication multiple ou répétée du même travail dans plusieurs journaux. Là aussi, le processus de *peer review* est adapté pour déceler ces dérives éthiques [23, 24].

Plages rédactionnelles

À côté des articles scientifiques acceptés par le comité de rédaction après avis des experts, les journaux cardiologiques comportent un certain nombre d'autres rubriques : suppléments *online*, mises au point de formation continue, vie des sociétés savantes, recommandations, histoire, actualités, mais aussi des espaces promotionnels tels que publicités, numéros spéciaux en partenariat avec une firme pharmaceutique ou de matériels médicaux.

Les espaces promotionnels vendus par l'éditeur sont occupés par des documents validés par la commission de publicité médicale assortis des mentions légales du produit. Il s'y ajoute des publicités à forme rédactionnelle qui restent, même signées par un auteur ou dans un numéro spécial ou un journal compagnon-supplément à finalité promotionnelle, des publicités à distinguer d'un article de la revue (mention du laboratoire d'origine) et des pages d'actualités et d'information de l'industrie pharmaceutique (à délimiter explicitement aussi). Les numéros spéciaux, élaborés en partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques, sont routés avec les revues et bien identifiés. L'élaboration de leur sommaire avec le comité de rédaction assure l'équilibre entre l'actualité de l'information et les excès promotionnels éventuels, auxquels il faut bien dire aussi, veillent scrupuleusement les médecins « réglementaires » des différentes entreprises.

Publication et instances régulatrices : un impact au-delà du lectorat

Les relations complexes entre publications scientifiques, procédures d'autorisation de mise sur le marché type ANSM et EMA, transparence (tarification, « service médical rendu ») et promotion, concernent l'ensemble de la presse médicale. Une revue récente sur le sujet avançait ainsi que les grands essais cliniques médicamenteux dont les résultats sont positifs ont plus de chance d'être sélectionnés à des congrès internationaux et publiés « *in extenso* et rapidement » dans des journaux médicaux anglo-saxons « prestigieux » à large diffusion, accompagnés d'un éditorial satellite (par un « *leader* d'opinion ») et multicités ensuite [9]. Par ailleurs, leur impact sur les instances régulatrices (par exemple, *Food and Drug Administration* aux États-Unis, *Commission for Safety of Drugs* en Grande-Bretagne, ANSM, HAS et Commission de transparence en France) n'est pas négligeable non plus [8]. Enfin, dernier aspect, propre aussi aux revues comportant un comité de sélection, les recommandations et les autres articles précisant indications, conduites thérapeutiques, prises en charge, *a fortiori* lorsqu'ils sont présentés par une société savante ou un de ses groupes de travail, s'intègrent dans les bonnes pratiques cliniques et font référence dans le domaine aujourd'hui en pleine mutation du Développement professionnel continu (DPC) et de sa généralisation.

Références

[1] Bouet P., Nicodème R., Tornay A., et al. Étude comparative des voies de qualification des spécialités médicales (À propos des données 2016 et évolution de 2009 à 2016). Conseil national de l'ordre des médecins. Édition 2017.

[2] Réseau. européen des autorités compétentes médicales. ENMCA survey on the length of the specialist training. 2016. http://www.enmca.eu/studies/enmca-study-annex-v-and-length-specialty-training

[3] Artigou J.Y., Fraboulet J.Y., Metz D., Robin P.M., Viossat J., Schiavone-Riello Salvatore R., Nicodème R., Le Douarin B., Guérot C. La qualification en cardiologie en dehors du DES. Arch Mal Cœur Vaiss Prat. (203):2011;32–34.

[4] Artigou J.Y., Nicodème R. Editorial. Arh Mal Coeur Vaiss Prat. 2017;255:21.

[5] Chen X., Rubiano L., Bertrand D., Artigou J.Y., Toupillier D. La Procédure d'autorisation d'exercice en cardiologie de 2007 à 2015. Arch Mal Cœur Vaiss Prat. (255):2017;22–27.

[6] The International Committee of Medical Journals Editors Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. http.//www.icmje.org/recommendations.
[7] Alfonso F., Zelveian P., Monsuez J.J., et al. Authorship : from credit to accountability. Reflections from the Editors'Network. Clin Res Cardiol. 2019;108:723–729.
[8] Abraham J. The pharmacological industry as a political player. Lancet. 2002;360:1498–1502.
[9] Collier J., Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. Lancet. 2002;360:1405–1409.
[10] Roberts A.C. Somes relaties of present-day cardiologic journal publishing in the USA. Am J Cardiol. 1987;74:254–262.
[11] Asghar M., Usman M.S., Aibani R., et al. Sex differences in authorship of academic cardiology literature over the last two decades. J Am Coll Cardiol. 2018;72:681–685.
[12] Lock S., Smith J. What do peer-reviewers. JAMA. 1990;263:1341–1343.
[13] Laine C., Mulrow C. Peer-review : integral to science and indispensable to Annals. Ann Intern Med. 2003;139:1038–1040.
[14] Kavsak P.A. The international committee of medical journal editors proposal for sharing clinical trial data and the possible implications for the peer review process. Ann Transl Med. 2016;4:115.
[15] Davis C.H., Bass B.L., Behrns K.E., et al. Reviewing the review : a qualitative assessment of the peer review process in surgical journals. Res Integr Peer Rev. 2018;3:4.
[16] Manchikanti L, Kaye AD, Bosswell MW, et al. Medical journals peer review : process and bias. Pain Physician 2015 ; 18 e1-e14.
[17] Rennie D., Flaingan D., Smith R., Smith J. Fifth international congress on peer-review and biomedical publications. JAMA 2003 ; 289 1438.
[18] Altman L. New York Times, 4 juin 2002.
[19] De Maria A.N. Peer-review : better than the alternatives. J Am Coll Cardiol. 2002;40: 1017-8.
[20] Stahel P.F., Moore C.E. Peer review for biomedical publications : we can improve the system. BMC Med. 2014;12:179–184.
[21] Wallach J.D., Equilman A.C., Gopal A.D., et al. Biomedical journal speed. Res Integr Peer Rev. 2018;3:1.
[22] Steinbrook R. Peer-review and federal regulations. N Engl J Med. 2004;350:103–104.
[23] De Vasconcelos S.M., Roig M. Prior publication and redundancy in contemporary science : are authors and editors at the crossroads ?. Sci Eng Ethics. (5):2015;367–378.
[24] Bosch X. Improving biomedical journals' ethical policies : the case of research misconduct. J Med Ethics. 2014;40:644–646.

[1] D'après les publications du Dr Grant Tomkinson, University of South Australia, Adelaide, 2006 et 2013.

[2] Texte repris de Pradeau V, Villaceque M, Binon JP. Évolutions prévisibles de la cardiologie en exercice libéral. Arch Mal Cœur Vaisseaux. 2019 ; 278 : 7-10. Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

CHAPITRE 17

Les grandes classes thérapeutiques

Coordination : Philippe Lechat

PLAN DU CHAPITRE

Principes de développement des médicaments et aspects réglementaires
- Les différentes phases de développement des médicaments
- Cadre de l'Autorisation de mise sur le marché
- Devenir post-AMM des médicaments
- Cas particuliers

Antiagrégants plaquettaires
- Rappels sur l'hémostase
- Aspirine : pierre angulaire du traitement de la thrombose
- Inhibiteurs des récepteurs $P2Y_{12}$ à l'adénosine diphosphate
- Inhibiteurs du complexe GPIIb/IIIa
- Indications
- Quelles nouveautés et quelles perspectives ?

Anticoagulants : antivitamines K et héparines
- Antivitamines K
- Héparines

Anticoagulants à action directe : antifacteur II et antifacteur X de la coagulation
- Pharmacodynamie
- Données pharmacocinétiques
- Contre-indications
- Interactions
- Indications
- Maniement du traitement

Thrombolytiques
- Rappel sur la fibrinolyse
- Pharmacologie
- Indications
- Contre-indications
- Conclusion

Diurétiques
- Définition
- Mécanismes d'action, pharmacocinétique et effets secondaires

- Diurétiques et hypertension artérielle
- Diurétiques et insuffisance cardiaque
- Conclusion

Médicaments interférant avec le fonctionnement du système nerveux autonome
- Récepteurs alpha-adrénergiques
- Récepteurs bêta-adrénergiques

Digitaliques
- Propriétés pharmacologiques
- Pharmacocinétique
- Indications
- Effets secondaires
- Contre-indications

Médicaments du système rénine – angiotensine – aldostérone
- Système rénine – angiotensine – aldostérone
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
- Place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des ARA2 dans l'arsenal thérapeutique
- Autres classes thérapeutiques

Ivabradine
- Mécanisme d'action
- Propriétés pharmacocinétiques
- Indications
- Interactions (*cf*. RCP)
- Effets indésirables

Hypolipémiants
- Statines
- Fibrates
- Ézétimibe
- Colestyramine
- Huiles de poissons
- Inhibiteurs de PCSK9

Dérivés nitrés et molsidomine
- Historique
- Mécanisme d'action, voie de l'oxyde nitrique
- Pharmacocinétique
- Effets pharmacologiques
- Indication clinique
- Effets secondaires
- Précautions d'emploi
- Conclusion

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire
- Rappel physiopathologique
- Médicaments existants
- Mécanismes d'action
- Indications
- Pharmacocinétique
- Contre-indications

Effets indésirables
Interactions médicamenteuses
Grossesse et allaitement

Médicaments de la dysfonction érectile
Pharmacologie et utilisation thérapeutique des inhibiteurs de la phosphodiestérase 5
Pharmacologie et utilisation thérapeutique de la yohimbine
Pharmacologie et utilisation thérapeutique de l'alprostadil par voie intracaverneuse ou intra-urétrale
Autres médicaments

Médicaments de l'hypotension orthostatique
Médicaments de l'exploration pharmacologique
Traitements médicamenteux de l'hypotension orthostatique
Conclusion

Effets cardiovasculaires des médicaments non indiqués dans les pathologies cardiovasculaires
Effets sur la fréquence cardiaque
Effets sur la conduction intracardiaque
Effets sur la repolarisation ventriculaire et l'espace QT
Effets sur la fonction contractile
Effets sur la régulation de la pression artérielle

Pharmacogénétique des médicaments utilisés en pathologie cardiovasculaire
Pharmacogénétique des antivitamines K
Pharmacogénétique des antiagrégants plaquettaires
Pharmacogénétique des statines
Conclusion

Inotropes
Mécanisme d'action
Catécholamines
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 3
Sensibilisateur au calcium : lévosimendan

Peu de domaines de la pathologie peuvent se targuer comme celui de la cardiologie de disposer d'une palette aussi étendue de médicaments et de dispositifs médicaux aussi efficaces pour le traitement des maladies cardiovasculaires. La cardiologie a été depuis ces dernières décennies l'une des disciplines les plus actives (si ce n'est la plus active) pour l'application des principes de la médecine fondée sur des preuves, l'*evidence-based medecine*. De multiples essais cliniques contrôlés à grande échelle et de grandes études pharmaco-épidémiologiques ont été réalisées permettant d'évaluer l'apport des nouveaux médicaments développés et d'affiner progressivement les stratégies thérapeutiques dans tous les domaines, en particulier ceux de l'insuffisance cardiaque, des syndromes coronariens aigus, de l'hyperlipidémie, de la fibrillation atriale, de l'hypertension artérielle, etc.

Il en résulte, compte tenu de cette évolution rapide et foisonnante, l'impérative nécessité d'une mise à jour permanente des connaissances de la part des médecins et les cardiologues prescripteurs. C'est l'objet de ce chapitre concernant la pharmacologie et la thérapeutique et tous les contributeurs doivent être remerciés pour leur travail de grande qualité.

La thérapeutique des pathologies cardiovasculaires s'est enrichie en particulier de l'émergence des médicaments anticoagulants à action directe, de nouvelles classes pharmacologiques pour le traitement des hyperlipidémies, de l'hypertension artérielle pulmonaire ou encore de la dysfonction érectile. La pharmacogénétique a fait son apparition notamment dans les domaines des antiagrégants plaquettaires et des antivitamines K.

Le développement de nouvelles sources d'information et d'investigation fournies par la constitution des bases de données médico-administratives (SNIIRAM), des entrepôts de données hospitalières, du dossier médical partagé des patients permettra, dans les années à venir, dans le cadre du SNDS (système national des données de santé) de poursuivre l'avancée des connaissances dans le domaine de la pharmacologie et des stratégies thérapeutiques. Ce sera l'objet de la prochaine mise à jour de cet ouvrage de la Société française de cardiologie dans les 10 prochaines années !

Principes de développement des médicaments et aspects réglementaires

Philippe Lechat

Avant de pouvoir être pris par un patient dans une indication thérapeutique donnée, un médicament doit avoir franchi les étapes de son développement, des procédures de mise sur le marché et de sa commercialisation, véritable parcours du combattant. Et encore, une fois mis sur le marché, sa vraie vie ne fait que commencer !

L'étape clé à franchir est celle de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dont les conditions sont présentées dans le document intitulé le « Résumé des caractéristiques du produit » (RCP) qui représente l'une des « annexes » de l'AMM, les autres documents étant notamment ceux de la notice d'information aux patients et les conditions d'étiquetage du conditionnement du médicament.

Une fois cette étape de l'AMM franchie, le médicament doit surmonter celle de la détermination de son niveau de prise en charge par l'assurance maladie et de son prix de commercialisation qui dépendent respectivement de l'évaluation du niveau de son efficacité et de sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux médicaments déjà utilisés.

Nous envisageons successivement les étapes du développement d'un médicament, le cadre des différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché, le contenu des différentes rubriques du RCP, les modalités de prise en charge par l'assurance maladie, la tarification hospitalière et en médecine de ville et un certain nombre de cas particuliers.

Les différentes phases de développement des médicaments

L'industriel qui entreprend le développement d'un médicament décide au départ du domaine de la thérapeutique qu'il souhaite viser compte tenu de l'importance du « marché » potentiel et de sa culture d'entreprise acquise avec les développements antérieurs effectués. C'est ainsi que le domaine des maladies rares n'a pu prendre son essor que récemment grâce à la mise en place de mesures financières incitatives d'accompagnement et de conditions de commercialisation. Les phases initiales précliniques du développement consistent à déterminer les cibles pharmacologiques à viser pour, dans un premier temps, sélectionner (par *screening* haut débit actuellement) les molécules (substances actives du futur médicament) qui vont se fixer de manière la plus spécifique possible et aux concentrations les plus faibles possible à la cible physiologique désignée : récepteurs, enzymes, canaux, comme l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la protéine PCSK9, le récepteur $P2Y_{12}$ plaquettaire, etc. En fonction de l'objectif thérapeutique et du niveau de connaissance du rôle physiopathologique de la cible visée, la sélection des substances se fait ensuite en fonction de la nature souhaitée de leur interaction avec la cible : action agoniste, agoniste partielle ou antagoniste. Cette sélection se fait à l'aide d'une batterie de tests pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*.

Une fois sélectionnée la substance active à développer pour en faire un médicament, les étapes du développement doivent se dérouler de manière à remplir les éléments standardisés de la documentation à satisfaire pour la constitution du dossier de demande d'AMM auprès des autorités compétentes. Cette documentation comporte plusieurs modules dont celui de la qualité pharmaceutique, celui des données précliniques et celui des données cliniques.

Le module sur la qualité pharmaceutique comporte la description des méthodes de synthèse et de purification de la substance active à partir des matières premières utilisées, la description des méthodes de fabrication du produit fini (substance active + excipients en fonction de la forme galénique retenue ainsi que de la voie d'administration), de ses caractéristiques en termes de stabilité au cours du temps et de stérilité notamment, en particulier après les changements d'échelle de fabrication pour une production industrielle (*scaling up*).

Module préclinique

Il comporte les études expérimentales de pharmacodynamie, de pharmacocinétique et de toxicologie.

Pharmacodynamie

Elle est étudiée par les tests expérimentaux *in vitro* (sur cultures cellulaires ou organes isolés) et *in vivo* sur modèles animaux (de préférence non anesthésiés) permettant de définir la pharmacodynamie primaire (celle en rapport avec l'indication thérapeutique visée), la pharmacologie secondaire (sur les autres cibles non visées), les interactions pharmacodynamiques et surtout la pharmacologie de sécurité. Cette dernière explore les effets potentiellement indésirables sur les fonctions physiologiques susceptibles de survenir au niveau attendu (ainsi que supérieurs) d'exposition thérapeutique (niveau des concentrations plasmatiques) : sont ainsi explorés systématiquement les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, digestif et rénal.

Études pharmacocinétiques expérimentales

Elles évaluent les paramètres pharmacocinétiques de la substance active étudiée sur plusieurs espèces animales (rongeurs, chien, singe). Elles sont complétées par l'étude sur préparations *in vitro* d'hépatocytes humains en culture des interactions (de type inhibition ou induction) avec les enzymes du type P450 (métabolisme d'oxydoréduction) ainsi qu'avec les différents transporteurs (P-gp, OAT, etc.). Ces études permettent d'anticiper les interactions pharmacocinétiques *in vivo* chez l'homme.

Module toxicologique

Il comporte l'étude de la toxicité de la substance active étudiée en dose unique, en doses répétées, ainsi que sa génotoxicité, sa carcinogénicité, sa toxicité sur la reproduction et le développement. Deux niveaux de doses en particulier sont importants à déterminer sur plusieurs espèces animales : la dose maximale non létale en dose unique (MNLD : *Maximal Non Lethal Dose*) et la dose maximale en doses répétées n'induisant pas d'effets indésirables (NOAEL : *No Adverse Effect Level*). Ces études permettent de guider la réalisation des études cliniques chez l'homme avec en particulier la détermination du niveau des premières doses à administrer chez l'homme et la détection des effets indésirables. Elles permettent d'établir la marge de sécurité pour un niveau d'exposition donné vis-à-vis des effets toxiques, en particulier vis-à-vis du risque carcinogène, et sur la reproduction. Une grande partie des incertitudes de l'interprétation des résultats de ces études de toxicologie chez l'animal provient de l'incertitude du niveau d'exposition des concentrations plasmatique et tissulaire qui seront rencontrées lors de l'utilisation chronique et à grande échelle chez l'homme. Une bonne marge de sécurité est celle d'un rapport de 50 entre les concentrations toxiques retrouvées chez l'animal et les concentrations plasmatiques obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité sont effectuées sur bactéries (plusieurs lignées de *S. typhi murium*, test d'Ames) et sur cultures cellulaires (cellules de lymphomes chez la souris). Les effets clastogènes (inductions d'aberrations chromosomiques) sont étudiés *in vitro* sur cultures cellulaires de hamster chinois et *in vivo* chez la souris et le rat par test du micronucleus.

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité sont en règles réalisées chez le rat (ou la souris) soumis à une dose quotidienne de la substance active pendant au moins 2 ans et induisant une exposition plasmatique égale et supérieure au niveau d'exposition attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces études de carcinogénicité sont ainsi réalisées une fois obtenu un niveau d'information suffisant sur les niveaux d'exposition attendus chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Les études sur la reproduction comportent les études d'embryo et de fœtotoxicité sur au moins deux espèces (rongeur et non-rongeur). Les études sur le développement (croissance) nécessitent l'utilisation de modèles expérimentaux d'animaux juvéniles. Les études de toxicologie sont complétées en fonction de la toxicité attendue par différentes études plus spécifiques : immunotoxicité, antigénicité, potentiel de dépendance, phototoxicité, étude du potentiel hémolytique, etc. Elles sont enfin complétées systématiquement aujourd'hui par les études de la toxicité sur l'environnement. Celles-ci comportent plusieurs étapes en fonction du niveau anticipé de concentration de la substance active dans les eaux de surfaces.

Développement clinique

Il comporte classiquement trois phases :

- la première est celle de l'étude de la tolérance en doses uniques et en doses répétées (en règle chez les sujets sains sauf pour les chimiothérapies toxiques) et de la pharmacocinétique chez l'homme. La posologie maximale tolérée du produit étudié doit donc être déterminée à la fin de cette phase ;
- la deuxième est celle de la preuve de concept (phase 2a) permettant de vérifier la réalité des effets thérapeutiques chez les patients concernés par l'indication thérapeutique visée et de l'étude des relations doses effets chez les patients (phase 2b) ;
- à la fin de cette phase 2, l'industriel en charge du développement doit prendre la décision de poursuivre ou non le développement (décision dite *Go-no Go* des Anglo-Saxons) avant d'entreprendre la phase 3 de démonstration de l'efficacité thérapeutique à grande échelle par des essais multicentriques internationaux sur un grand nombre de patients.

La phase 1 est ainsi réalisée en règle sur moins d'une centaine de sujets sains et moins d'un an, la phase 2 sur quelques centaines de patients (et sur 2 ou 3 ans) et la phase 3 porte en principe sur plusieurs milliers de patients (sur plusieurs années) avec évaluation en règle générale d'une ou deux doses (voire plus dans certains cas). L'ensemble du programme de développement doit donc rassembler suffisamment de données pour permettre d'établir que le rapport bénéfice/risque du produit étudié est favorable dans l'indication thérapeutique proposée avec un minimum d'incertitudes sur l'efficacité (en fonction des doses) et sur le risque de survenue d'effets indésirables, en fonction notamment des traitements associés (interactions) et chez les patients généralement moins fréquemment étudiés dans les essais cliniques (sujets âgés, insuffisants rénaux, femmes enceintes, etc.).

À noter que depuis 2007, le développement d'un nouveau médicament doit obligatoirement comporter un développement chez l'enfant sous forme de plan d'investigation pédiatrique (PIP). Celui-ci doit être soumis à l'EMA – Agence européenne du médicament – qui donne son accord sur ce plan et décide éventuellement d'une dispense (*waiver*) ou bien d'un délai (*deferral*) dans la réalisation du plan par rapport au développement chez l'adulte. Ces décisions sont prises en fonction de la prévalence de la pathologie visée par l'indication du nouveau médicament chez l'enfant.

Cadre de l'Autorisation de mise sur le marché

Les procédures d'AMM sont soit nationales, soit européennes. Les procédures européennes comportent les procédures de reconnaissance mutuelle (une AMM d'un État membre de l'Union européenne est alors reconnue par d'autres États membres), les procédures européennes décentralisées (une AMM est approuvée par quelques États membres sans que le produit n'ait au préalable déjà obtenu une AMM dans un État membre) et, enfin et surtout, la procédure européenne centralisée. Cette dernière est la plus importante car elle concerne en pratique tous les médicaments innovants. Elle est attribuée par la Commission européenne sur proposition du comité scientifique (CHMP) de l'EMA et une fois obtenue, elle offre la possibilité à son titulaire une commercialisation du nouveau médicament dans tous les États membres de l'Union européenne sous un même nom commercial. Les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisées ne concernent actuellement principalement que les médicaments génériques, les extensions de gammes ou les combinaisons d'anciens produits.

Quelle que soit la procédure de demande d'AMM, les contours de l'utilisation du médicament dans le cadre de cette AMM sont rassemblés dans plusieurs documents, les annexes de l'AMM, dont le RCP représente le document principal. Les autres documents concernent la notice d'information des patients et les modalités d'étiquetage des conditionnements primaires et secondaires du médicament.

Le RCP (tableau 17.1) est ainsi ordonné en 12 rubriques, chacune comportant des paragraphes numérotés. Ces différentes rubriques sont en fait interconnectées, se répondent, se complètent réciproquement avec des « cross références » (par exemple entre effets indésirables et contre-indications), si bien que le RCP est à lire dans sa totalité de A à Z (en principe !) pour en obtenir toute la cohérence et la vision complète des recommandations à suivre pour la prescription médicale, la validation pharmaceutique et l'administration infirmière.

Tableau 17.1

Rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque médicament.

1.-3.	Dénomination, composition, forme pharmaceutique
4.	Données cliniques 4.1 Indications 4.2 Posologie et modalités d'administration 4.3 Contre-indications 4.4 Précautions d'emploi 4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions 4.6 Impact sur la grossesse, l'allaitement, la fertilité 4.7 Impact sur la conduite automobile et l'utilisation des machines 4.8 Effets indésirables
5.	Propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, données de sécurité préclinique
6.	Données pharmaceutiques (liste des excipients, incompatibilités, durée de conservation, emballage, risque environnemental)
7.-10.	Données administratives : titulaire d'AMM, date d'AMM
11.-12.	Rubriques spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Pour une analyse détaillée du contenu de ces différentes rubriques : *cf.* [2].

Le RCP est gratuitement disponible sur le site de l'ANSM pour les AMM nationales françaises ainsi que pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées, et sur le site de l'EMA pour les procédures européennes centralisées. Il est également mis à disposition par plusieurs sites internet et applications (application Docamed par exemple) [1].

Devenir post-AMM des médicaments

Une fois l'AMM obtenue, qu'elle soit nationale ou européenne centralisée, le médicament doit être commercialisé et reste surveillé par les autorités de régulation.

Modalités de commercialisation et prise en charge

Elles dépendent du mode de prescription par les médecins et de délivrance par les pharmaciens (avec ou sans ordonnance médicale). Si le mode sans prescription est retenu, le médicament peut être mis en vente dans les pharmacies, sans remboursement par l'assurance maladie. Les prix sont fixés par le titulaire d'AMM. En France, les pharmacies ont le monopole de la délivrance des médicaments. Le médicament est soit délivré par le pharmacien lui-même à la demande du patient, soit mis en accès libre dans les officines. Les médicaments en accès libre dans les pharmacies (« devant le comptoir » = équivalent OTC des Anglo-Saxons) sont ceux inscrits par le ministère de la Santé sur la liste des médicaments dits « officinaux ».

Lorsque le statut du médicament (conséquence de son AMM) lui impose d'être prescrit par un médecin avant d'être délivré par un pharmacien, d'une part certaines restrictions peuvent être précisées par le cadre de l'AMM (prescription réservée à certains médecins, médicament réservé à l'usage hospitalier, etc.) et d'autre part l'industriel peut demander qu'il soit pris en charge par l'assurance maladie. La démarche passe alors d'abord par la soumission du dossier à la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) qui estime le niveau de service médical rendu (SMR) par le médicament et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le SMR correspond à l'amplitude de l'effet thérapeutique par rapport au placebo. Il comporte quatre niveaux : insuffisant, minime, modéré, important. Un niveau insuffisant de SMR empêche le médicament d'être prise en charge par l'assurance maladie et d'être admis dans les hôpitaux. La CNAMTS établit en règle son niveau de prise en charge en fonction du niveau de SMR :

- 15 % en cas de SMR faible ;
- 30 % en cas de SMR minime ;

- 45 % en cas de SMR modéré ;
- 65 % en cas de SMR important.

L'ASMR évalue le bénéfice thérapeutique apporté par le nouveau médicament par rapport aux traitements de référence disponibles dans l'indication concernée par son AMM. Il présente 5 niveaux (1 à 5), allant du plus important à l'absence d'ASMR (c'est le cas par exemple des médicaments biosimilaires ou des génériques, ces derniers ne passant d'ailleurs pas en règle devant la Commission de transparence). Le CEPS (Comité économique des produits de santé) se fonde sur le niveau d'ASMR pour négocier le prix du médicament avec l'industriel : niveau de prix de ville pour les médicaments remboursés par l'assurance maladie et délivrés par les officines de ville, et niveau de prix pour les médicaments hospitaliers rétrocédés et/ou inscrits sur la liste hors T2A. En effet, le ministère de la Santé définit pour les hôpitaux, notamment pour les médicaments coûteux, s'ils peuvent être rétrocédés par les pharmacies hospitalières (liste de rétrocession) et s'ils sont placés sur la liste des médicaments directement remboursables par l'assurance maladie (liste hors T2A) et donc en dehors du budget hospitalier. À noter que l'assurance maladie ne prend pas en charge certaines des indications thérapeutiques des médicaments de la liste hors T2A. Dans ce cas, le coût de ces indications est pris en charge par le budget de l'hôpital, ce qui n'est pas sans poser de problème pour l'équilibre financier des hôpitaux dans la mesure où le coût de ces médicaments peut dépasser le niveau de prise en charge du groupe homogène de soins (GHS) concerné.

L'admission des médicaments dans les hôpitaux passe par une négociation des prix avec les industriels par les structures d'achat des hôpitaux (qu'ils soient ou non inscrits sur la liste hors T2A). Quand les médicaments sont inscrits sur la liste hors T2A, la base de négociation du prix est celle du prix CEPS. Pour les médicaments considérés par les comités des médicaments de chaque hôpital, comme équivalents thérapeutiques, ils peuvent être mis en concurrence selon la procédure des marchés publics en France. Ces procédures de mise en concurrence ne concernent pas en règle générale les médicaments innovants coûteux de la liste en sus de la T2A mais les médicaments « intra-GHS ». La mise en concurrence est le seul moyen pour les hôpitaux de faire baisser les prix de manière importante.

Surveillance, pharmacovigilance et études post-AMM

Le dossier d'AMM d'un médicament comporte un plan de gestion des risques fixant le cadre de sa surveillance une fois mis sur le marché. En effet, les études effectuées au cours du développement, si elles permettent d'identifier un certain nombre de risques d'effets indésirables (risques identifiés), certains risques restent au stade de potentiels (voire inconnus) lors de la mise sur le marché. Ils doivent ainsi être infirmés ou confirmés par l'utilisation à grande échelle du médicament, raison pour laquelle un certain nombre d'études cliniques complémentaires sont demandées à l'industriel qui met sur le marché un médicament pour préciser certains aspects non complètement définis aux cours des études du développement : interactions avec certains médicaments, effets indésirables et tolérance d'une manière générale chez certaines populations de patients (enfants, sujets âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, etc.). Dans l'attente des résultats de ces études, des précautions d'emploi sont formulées dans les rubriques 4.3 et 4.4 du RCP (contre-indications et précautions d'emploi). Une fois mis sur le marché, tous les effets indésirables observés et suspectés d'être liés à la prise du médicament doivent être notifiés à l'ANSM par les médecins, pharmaciens ou patients *via* les centres régionaux de pharmacovigilance.

Cas particuliers

Médicaments sous le statut d'ATU

En France, il est possible pour un médicament en cours de développement, voire en cours de dépôt de dossier d'AMM, de solliciter auprès de l'autorité compétente (en France, l'ANSM), un statut d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) soit nominative (pour un patient donné), soit de cohorte (pour plusieurs patients). Ce statut permet un accès précoce au médicament pour les patients en échec thérapeutique ou dans les situations sans alternative thérapeutique. Il est réservé aux médicaments s'adressant aux maladies graves (cancers notamment).

Médicaments génériques

Il s'agit les médicaments qui sont des copies partielles de médicaments dits « princeps » et qui peuvent être mis sur le marché une fois expirées les durées de protection des données et des brevets du princeps. Les génériques comportent les mêmes quantités et qualités de substance(s) active(s) obtenue(s) par synthèse

chimique que le médicament princeps. Ils peuvent ne pas comporter les mêmes excipients. L'ANSM inscrit les médicaments génériques dans le répertoire des groupes génériques, ce qui permet aux pharmaciens d'effectuer la substitution princeps *versus* générique (ou entre génériques) au sein d'un même groupe générique, en tenant compte de la présence ou non des excipients à effet notoire (qui peuvent induire des effets de mauvaise tolérance) dont la liste est mise à jour par l'ANSM. Le développement des médicaments génériques comporte un volet qualité pharmaceutique et, sur le plan clinique, la démonstration uniquement de la bioéquivalence par rapport au médicament princeps (même quantité de substance biodisponible et même vitesse d'absorption et de passage dans la circulation sanguine après absorption digestive). Le seul intérêt des médicaments génériques est leur moindre prix par rapport aux médicaments princeps.

Médicaments biosimilaires

Il s'agit de copies de médicaments dits « biologiques », c'est-à-dire faisant intervenir un processus biologique dans leur fabrication. La plupart sont des protéines (érythropoïétine, hormone de croissance, anticorps monoclonaux, etc.). Compte tenu de la variabilité inhérente aux processus biologiques, les médicaments biologiques et biosimilaires comportent une certaine variabilité entre lots de fabrication notamment sur leur degré de glycosylation. Leur structure primaire (séquence d'acides aminés) reste cependant la même. Il y a ainsi autant de différence/ressemblance entre les différents lots d'un même princeps ou d'un biosimilaire qu'entre un lot de princeps et un lot de biosimilaire. Compte tenu de ce caractère similaire et non pas identique (comme pour les substances chimiques actives des médicaments génériques) des médicaments biosimilaires, leur développement comporte non seulement la démonstration de leur bioéquivalence pharmacocinétique par rapport aux princeps mais en plus la démonstration d'une équivalence thérapeutique dans au moins une des indications thérapeutiques, laissée au choix de l'industriel, mais ce dernier doit pouvoir justifier l'extrapolation des résultats aux autres indications thérapeutiques du princeps.

L'intérêt de la mise sur le marché des médicaments biosimilaires réside dans la possibilité de les mettre en concurrence avec les médicaments princeps (considérés comme stricts équivalents thérapeutiques) et donc de faire baisser leur coût (généralement très élevé). L'ANSM a publié en 2018 un répertoire des médicaments biosimilaires commercialisables en France. Si la primoprescription d'un traitement par un médicament biosimilaire à la place du princeps ne pose aucun problème, l'ANSM a cependant maintenu en France des contraintes (information du patient, intérêt du patient) lors du remplacement d'un princeps par un de ses biosimilaires lors du renouvellement du traitement chez un patient donné, introduisant malencontreusement un doute dans l'esprit des prescripteurs et des patients sur l'interchangeabilité princeps/biosimilaire. La communauté médicale a surmonté ces réticences à partir du moment où l'accumulation des données a permis d'affirmer que le rapport bénéfice/risque du traitement est identique pour un patient donné suite à l'interchangeabilité des princeps par leurs biosimilaires.

Médicaments orphelins

Pour soutenir le développement et la mise sur le marché des médicaments dans les maladies rares, un statut spécifique de médicament orphelin a été institué par l'Agence européenne qui procure certains avantages financiers aux industriels qui se lancent dans de tels développements. Il s'agit notamment d'une exclusivité du marché européen pendant une dizaine d'années après obtention de l'AMM et une réduction des coûts administratifs de dépôt des dossiers d'AMM européenne centralisée.

Médicaments d'exception

Certains médicaments coûteux délivrés par les pharmacies de ville sont inscrits sur une liste de médicaments dits d'exception par le ministère de la Santé. Ils doivent être prescrits sur des ordonnances spécifiques et seules certaines de leurs indications de leurs AMM sont prises en charge par l'assurance maladie. Ces informations sont fournies dans une fiche d'information thérapeutique publiée au Journal officiel par le ministère de la Santé.

Antiagrégants plaquettaires

Michel Zeitouni, Jean-Philippe Collet

La survenue d'un infarctus du myocarde, d'une ischémie des membres ou d'un accident vasculaire cérébral est la conséquence de deux processus liés intrinsèquement :

- le premier, chronique, est l'athérosclérose désignant les lésions et la dysfonction de l'endothélium vasculaire par les plaques d'athérome ;
- le deuxième, aigu, est la thrombose résultant de la rupture de plaque d'athérome et l'exposition de facteurs du sous-endothélium menant à l'activation et l'agrégation des plaquettes.

Les antiplaquettaires les plus utilisés sont l'aspirine, le clopidogrel, le ticagrélor et le prasugrel [1]. Ils ont été évalués par des essais cliniques dans différentes indications, notamment l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et les maladies artérielles périphériques. On distingue les trois familles suivantes :

- les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX), représentés par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- les inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ à l'adénosine diphosphate (ADP) :
  - les thiénopyridines : clopidogrel et prasugrel,
  - les antagonistes directs : ticagrélor et cangrélor (non commercialisé en France) ;
- les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa avec l'anticorps monoclonal (abciximab) et les analogues peptidiques (eptifibatide, tirofiban).

L'objectif ici est de décrire les mécanismes menant à la thrombose, les caractéristiques de chaque antiplaquettaire et les implications dans la pratique clinique.

Rappels sur l'hémostase

L'endothélium artériel sain assure la thromborésistance de l'arbre vasculaire et sa dysfonction intervient précocement dans la genèse de l'athérome mais aussi de la thrombose. On décrit les quatre phénomènes chronologiques suivants (fig. 17.1) :

- la dysfonction endothéliale à l'origine d'une sécrétion de monoxyde d'azote, de facteur endothélial et de prostacycline entraînant l'inhibition de la vasoréactivité des cellules lisses musculaires. Le tissu lésé sécrète aussi et des facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline 1 et l'angiotensine 2 ;
- l'adhésion des plaquettes en regard de la zone lésée par l'interaction entre le GPIb-IX plaquettaire et le collagène de l'endothélium coronaire *via* le facteur von Willebrand ;
- l'activation des plaquettes, qui libère le calcium et sécrète les granules d'ADP et des prostaglandines à l'origine de la formation de thromboxane A2, ayant un effet agoniste sur la sécrétion de thrombine, favorisant aussi l'activation et l'agrégation des autres plaquettes circulantes ;
- l'agrégation plaquettaire secondaire à l'expression de la glycoprotéine GPIIb/IIIa sur la membrane plaquettaire permettant la formation du clou plaquettaire *via* des ponts de fibrinogène, secondairement renforcé par leur polymérisation en fibrine. C'est la croissance du clou plaquettaire d'hémostase qui est à l'origine de la thrombose artérielle coronaire.

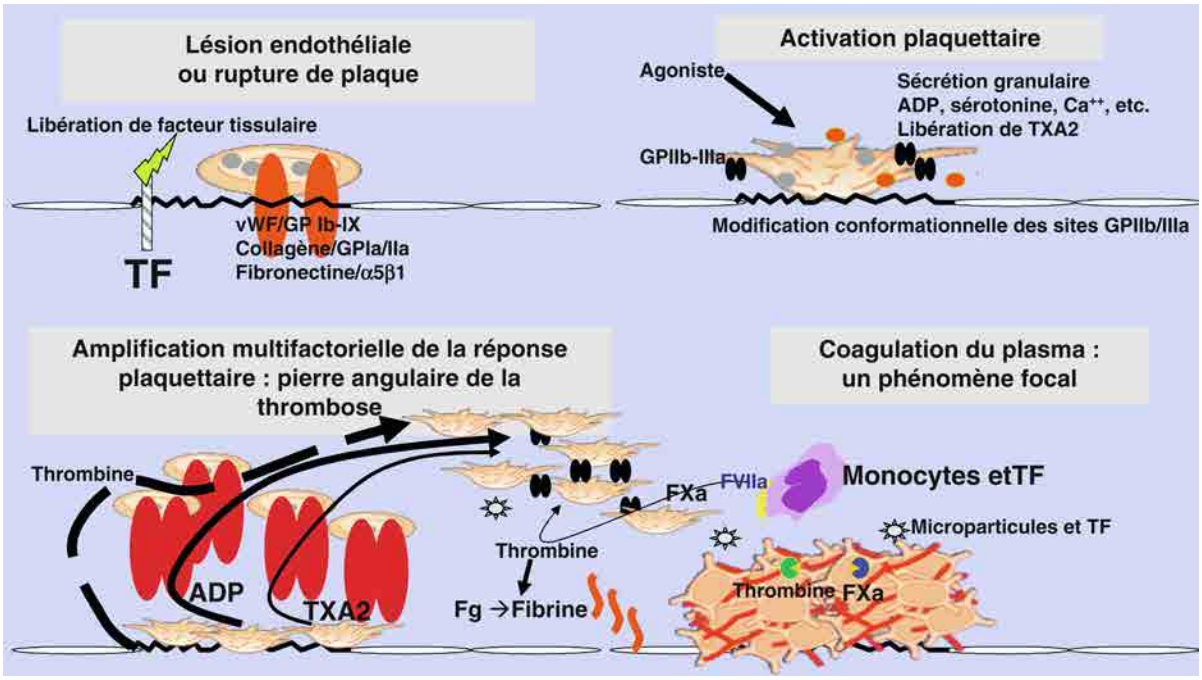


FIG. 17.1 **Adhésion, activation et agrégation plaquettaire.**

Aspirine : pierre angulaire du traitement de la thrombose

Mécanisme d'action : effet irréversible avec des petites doses

Du latin *salix*, l'acide acétylsalicylique tire son nom du saule, arbre dont l'écorce contient de l'acide salicylique qui servait dans l'Antiquité à traiter douleurs, céphalées et fièvres. Dès le début des années 1970, on lui attribue un bénéfice dans l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Après absorption gastroduodénale, l'aspirine acétyle de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire COX1 dans la circulation portale. L'effet est dit irréversible car les plaquettes se retrouvent dans l'incapacité de synthétiser de nouveau granules de COX1 car elles sont anucléées. La synthèse de prostaglandine H2 et donc de thromboxane A2 est par conséquent inhibée pendant 6 à 10 jours, durée du renouvellement complet du pool plaquettaire sanguin par les mégacaryocytes (fig. 17.2).

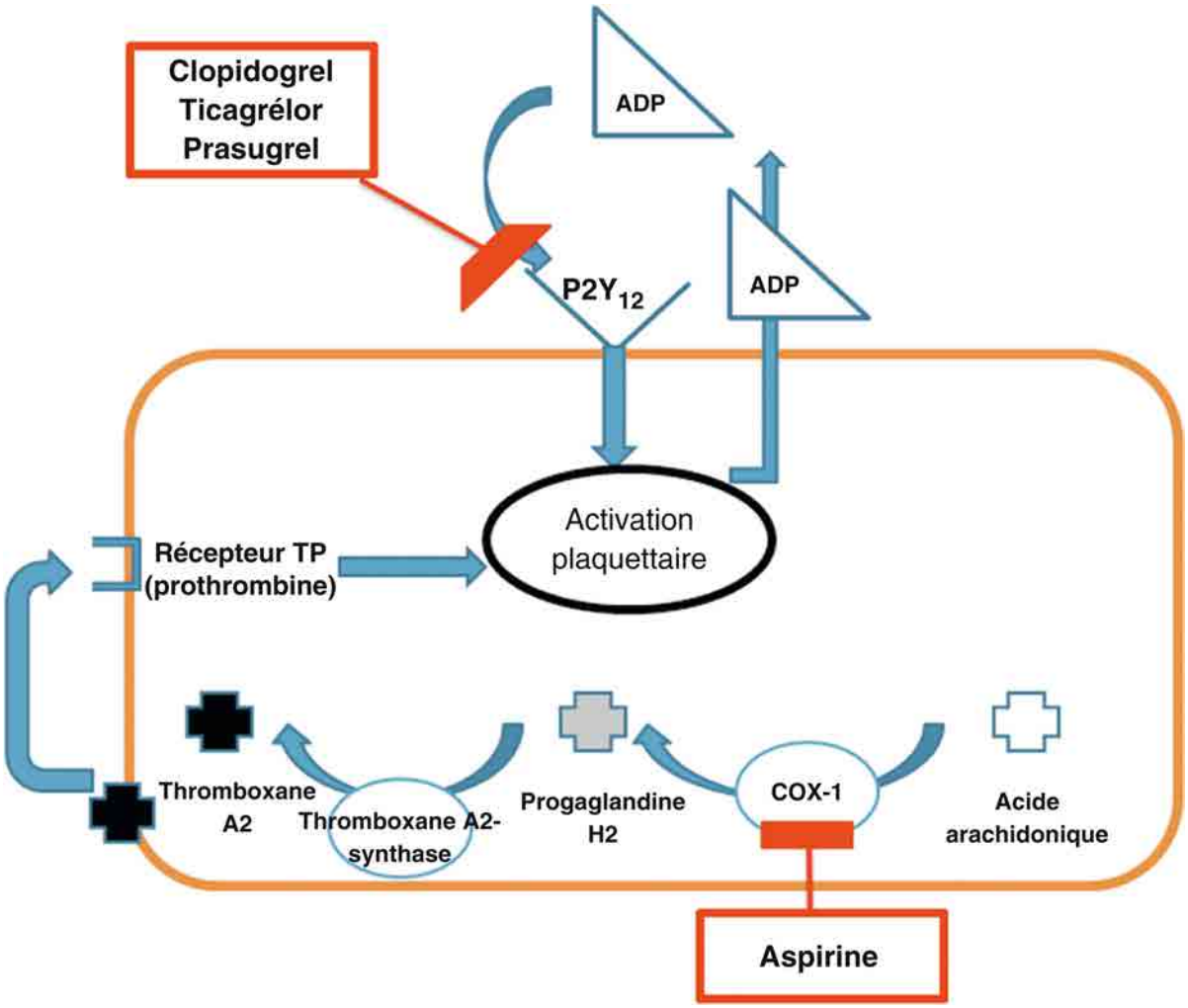


FIG. 17.2 **Rôle des antiplaquettaires dans la thrombose.**
ADP : adénosine diphosphate ; COX-1 : cyclo-oxygénase 1.

L'aspirine en prévention secondaire

Selon la méta-analyse de l'*Antithrombotic Trialists Collaboration*, réunissant 287 études sur 135 000 patients, la prescription d'aspirine est associée à une diminution de 25 % de tous les évènements ischémiques confondus [2]. L'aspirine est ainsi recommandée au long cours chez tous les patients ayant une localisation de l'artérioscléreuse documentée et symptomatique (tableau 17.2). Ce bénéfice clinique est obtenu aux dépens de complications hémorragiques essentiellement gastro-intestinales. Lors d'un évènement ischémique comme un infarctus du myocarde, il convient d'administrer une dose de 250 à 500 mg par voie orale ou intraveineuse, suivie d'une dose quotidienne de 75 à 100 mg. Par son action irréversible, l'aspirine permet une inhibition plaquettaire complète et efficace satisfaisante avec ces petites doses. L'usage de fortes doses d'aspirine (150-325 mg/j) augmente les hémorragies sans bénéfice sur les évènements ischémiques.

Tableau 17.2

Recommandations d'utilisation de l'aspirine en prévention secondaire.

Contexte	Société européenne de cardiologie	*American College of Cardiology/American Heart Association*
Maladie coronaire stable	Un traitement par aspirine à dose faible est recommandé (classe I, niveau A)	Le traitement par aspirine 75 à 162 mg/j doit être poursuivi indéfiniment en l'absence de contre-indication (classe I, niveau A)
Angioplastie coronaire percutanée	Un traitement par aspirine est recommandé avant toute angioplastie coronaire élective (classe I, niveau B)	Les patients déjà sous aspirine doivent prendre 81 à 325 mg d'aspirine avant l'angioplastie (classe I, niveau B)
	Un traitement antiplaquettaire, généralement l'aspirine, est recommandé à vie (classe I, niveau A)	Une dose de 325 mg d'aspirine doit être administrée aux patients non traités par aspirine avant une angioplastie coronaire (classe I, niveau A)
Prévention secondaire	Dans la phase chronique après l'infarctus du myocarde (> 12 mois), l'aspirine au long cours est recommandée (classe I, niveau B)	L'aspirine 75-162 mg/j est recommandée chez tous les patients avec une maladie coronaire sauf s'il existe une contre-indication (classe I, niveau A)

Qu'appelle-t-on résistance à l'aspirine ?

Elle est définie soit par la récidive d'un évènement athérothrombotique sous traitement, soit par une inhibition incomplète et insuffisante de la COX-1 mise en évidence par des tests *in vitro*. Ceux-ci sont à interpréter avec prudence en l'absence de manifestations cliniques. Sa prévalence est estimée inférieure à 1 %. Elle est avant tout liée à une mauvaise observance et un mauvais contrôle des facteurs de risque, notamment le tabac. L'hypothèse génétique (polymorphisme de certains récepteurs) n'a jamais été associée aux événements cliniques récurrents. La prise concomitante d'anti-inflammatoires stéroïdiens a été également mise en avant mais essentiellement avec le naproxène. Le *turn-over* plaquettaire, en particulier chez le diabétique, est une hypothèse en cours d'investigation dans l'essai clinique randomisé ANDAMAN (NCT02520921) avec une administration 2 fois/j de 100 mg d'aspirine en prévention secondaire chez ces patients.

Inhibiteurs des récepteurs $P2Y_{12}$ à l'adénosine diphosphate

Le nombre de récepteurs $P2Y_{12}$ à l'ADP par plaquette est faible (environ 300) et leur blocage par des médicaments oraux est possible. Ces récepteurs jouent un rôle majeur dans l'activation physiologique plaquettaire et leur blocage a un effet immédiat sur l'hémostase primaire. Ils se répartissent en deux classes : les thiénopyridines et les antagonistes directs (tableau 17.3).

Tableau 17.3

Caractéristiques des inhibiteurs du $P2Y_{12}$.

Médicament	Clopidogrel *per os*	Prasugrel *per os*	Ticagrélor *per os*	Cangrélor intraveineux
Type	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidine	Analogue stabilisateur d'ATP
Activation	Prodrogue	Prodrogue	Drogue active	Drogue active
Dose de charge/ d'entretien/j	300-600/75 mg	60/10 mg	180/90 mg × 2	Bolus 30 µg/kg Puis 4 µg/kg/min en perfusion
Liaison	Irréversible	Irréversible	Réversible	Réversible
Initiation de l'effet	2-6 heures	30 minutes	30 minutes	2 minutes
Arrêt avant chirurgie	5 jours	7 jours	3 jours	1 heure
T½	5 heures	7-15 heures	6-12 heures	5-10 minutes
Reprise après chirurgie	1-4 jours	1-4 jours	1-4 jours	1-4 jours

Thiénopyridines : clopidogrel et prasugrel

La ticlopidine (Ticlid®) n'est pas évoquée ici, n'étant plus utilisée. Le prasugrel et le clopidogrel sont des inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la voie de l'ADP. Ce sont des prodrogues, métabolisées par le foie en métabolites actifs qui se lient de façon compétitive et irréversible sur le récepteur $P2Y_{12}$.

- Le clopidogrel (oral) a démontré son efficacité dans la prévention secondaire de la maladie athérothrombotique. Il s'agit d'une prodrogue activée en métabolite actif *via* le cytochrome hépatique P450 2C19. Son efficacité est soumise à une grande variabilité interindividuelle. Les porteurs du variant CYP2C19*2 et *3, représentant un individu sur 4 (le variant *3 est beaucoup plus rare), ont une réactivité plaquettaire élevée sous traitement et présentent des récidives ischémiques plus fréquentes [3]. Pour cette raison, il est désormais réservé aux angioplasties coronaires électives.
- Le prasugrel (oral) est également une prodrogue dont le métabolite actif – le R-138729 – est synthétisé dans le foie par les CYP3A4 et CYP2B. Le métabolisme du prasugrel n'est pas affecté par les polymorphismes du cytochrome P450. Sa demi-vie est de 7 heures. Il agit plus rapidement, plus fortement et de façon plus prévisible que le clopidogrel.

Agonistes directs : ticagrélor et cangrélor

- Le ticagrélor (oral) est un antagoniste allostérique qui inhibe réversiblement le récepteur $P2Y_{12}$. Sa demi-vie est de 7 heures, et son métabolite reste actif durant 5 à 7 jours. Parce que la liaison avec le récepteur est réversible, sa concentration reste plus élevée dans le plasma et explique la moindre efficacité de la transfusion plaquettaire en cas de saignement majeur.
- Le cangrélor (intraveineux) est un inhibiteur parentéral et réversible direct du récepteur $P2Y_{12}$. Son effet s'estompe rapidement après l'arrêt de la perfusion. Sa demi-vie est entre 3 et 6 minutes. Son indication clinique concerne les urgences coronaires chez des patients naïfs de tout traitement et ne pouvant ingérer facilement les inhibiteurs oraux du récepteur $P2Y_{12}$.

Inhibiteurs du complexe GPIIb/IIIa

L'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban sont des inhibiteurs de GPIIb/IIIa intervenant à l'ultime étape de l'agrégation plaquettaire : la formation de fibrinogène – GPIIb/IIIa. Ce sont les antiagrégants plaquettaires les plus puissants, administrés par voie intraveineuse, dans les angioplasties coronaires où la charge thrombotique est très élevée. Ils agissent en complément de la double antiagrégation plaquettaire et de l'héparinothérapie parentérale. Leur utilisation peut entraîner des thrombopénies profondes dans 10 % des cas, responsables d'hémorragies graves. Leur utilisation nécessite ainsi un monitorage spécifique et rapproché des plaquettes et de l'hémoglobine durant leur perfusion.

Abciximab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui antagonise la fixation fibrinogène – complexe GPIIb/IIIa. Il est utilisé par voie intraveineuse (bolus de 0,25 mg/kg puis perfusion continue de 0,125 µg/kg/min).

Eptifibatide et tirofiban

- L'eptifibatide est un heptapeptide cyclique synthétique, élaboré à partir d'une intégrine initialement découverte dans le venin de vipère. Il a une action réversible sur le complexe GPIIb/IIIa – fibrinogène. Il est administré par un bolus de 180 µg/kg IV suivi d'une perfusion de 1 µg/kg/min Sa demi-vie est de 2 heures.
- Le tirofiban est un peptidomimétique dont les propriétés sont similaires à celles de l'eptifibatide. Il est administré à la dose de 0,15 µg/kg/min, sa demi-vie est de 2 heures.

Indications

Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du ST

Ticagrélor et prasugrel

En cas de suspicion de SCA ST +, le prasugrel ou le ticagrélor doivent être administrés en 1re intention en association à l'aspirine [4]. Leur utilisation a été validée par de larges essais randomisés.

Ticagrélor

En 2009, l'étude PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) randomisait 18 624 patients admis pour un infarctus du myocarde entre ticagrélor et clopidogrel [5]. Le ticagrélor était associé à une diminution de 20 % de la mortalité cardiovasculaire et des ré-infarctus, au prix d'une augmentation des hémorragies graves, notamment intracrâniennes. Les effets secondaires mis en avant étaient la survenue d'une dyspnée et de bradycardies, sans gravité et rapidement résolutives. Les troubles de conduction régressent au changement de traitement.

Prasugrel

En 2007, l'étude randomisée TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction*) assignait 13 608 patients admis pour un infarctus du myocarde à un traitement par clopidogrel contre prasugrel [6]. Le prasugrel était associé à une réduction de 20 % de la mortalité cardiovasculaire et des ré-infarctus du myocarde. Ce bénéfice s'effectuait au prix d'une augmentation significative des saignements majeurs, en particulier chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique. C'est pourquoi le prasugrel est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Quid du clopidogrel ?

Du fait des mécanismes de résistance et de la variabilité interindividuelle cités plus haut, le clopidogrel est réservé aux cas de contre-indication au prasugrel et ticagrélor.

Dans quels délais ?

Le ticagrélor ou le prasugrel (ou le clopidogrel en cas de contre-indication) doivent être administrés en dose de charge en plus de l'aspirine dès que le diagnostic de SCA ST + est suspecté. Cette question a été étudiée

dans l'étude ATLANTIC (*Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery*) : l'administration précoce pré-hospitalière permet de faciliter et d'optimiser l'angioplastie coronaire primaire et réduit les thromboses de stent précoces sans augmenter les hémorragies par rapport à une prescription plus tardive [7].

Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du ST

Le prasugrel et le ticagrélor doivent aussi être utilisés en 1re intention (ou le clopidogrel en cas de contre-indication), mais il est recommandé d'attendre les résultats de l'angiographie avec l'anatomie coronaire avant de les administrer. Dans l'étude ACCOAST (*A Comparison of prasugrel at the time of percutaneous Coronary intervention Or as pre-treatment At the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction*), le prétraitement par inhibiteurs du $P2Y_{12}$ n'a pas montré de bénéfice sur les évènements ischémiques et a augmenté le taux d'hémorragies majeures, surtout chez les patients pour qui l'indication d'un pontage était posée [8]. Il est ainsi conseillé de les administrer sur la table de coronarographie après confirmation du diagnostic et de l'angioplastie. Bien entendu, les patients doivent être prétraités par aspirine et un anticoagulant parentéral dans tous les cas.

Angioplastie coronaire percutanée élective

Le clopidogrel est le seul inhibiteur du $P2Y_{12}$ recommandé chez les patients porteurs d'une maladie coronaire stable traités par angioplastie élective. Le ticagrélor et le prasugrel peuvent être utilisés au long cours en cas de maladie coronaire agressive (diabétique multitronculaire avec antécédent d'infarctus, antécédent de thrombose de stent sous clopidogrel) ou chez les patients traités par une angioplastie complexe (longueur de stent importante, traitement de bifurcation). Les dernières recommandations européennes sur la double antiagrégation ouvrent la porte à cette option thérapeutique sans étude pour confirmer à ce stade [1]. L'étude randomisée ALPHEUS (NCT02617290), qui compare le ticagrélor au clopidogrel chez les patients à haut risque, devrait apporter de nouvelles données pour cette indication.

Après le syndrome coronarien aigu : prévention secondaire

La durée classiquement approuvée de double antiagrégation plaquettaires après un infarctus du myocarde est de 12 mois (fig. 17.3). Après une angioplastie élective, elle est de 6 mois (fig. 17.4). Ces durées sont aujourd'hui soumises à une appréciation personnalisée du risque hémorragique et ischémique de chaque patient.

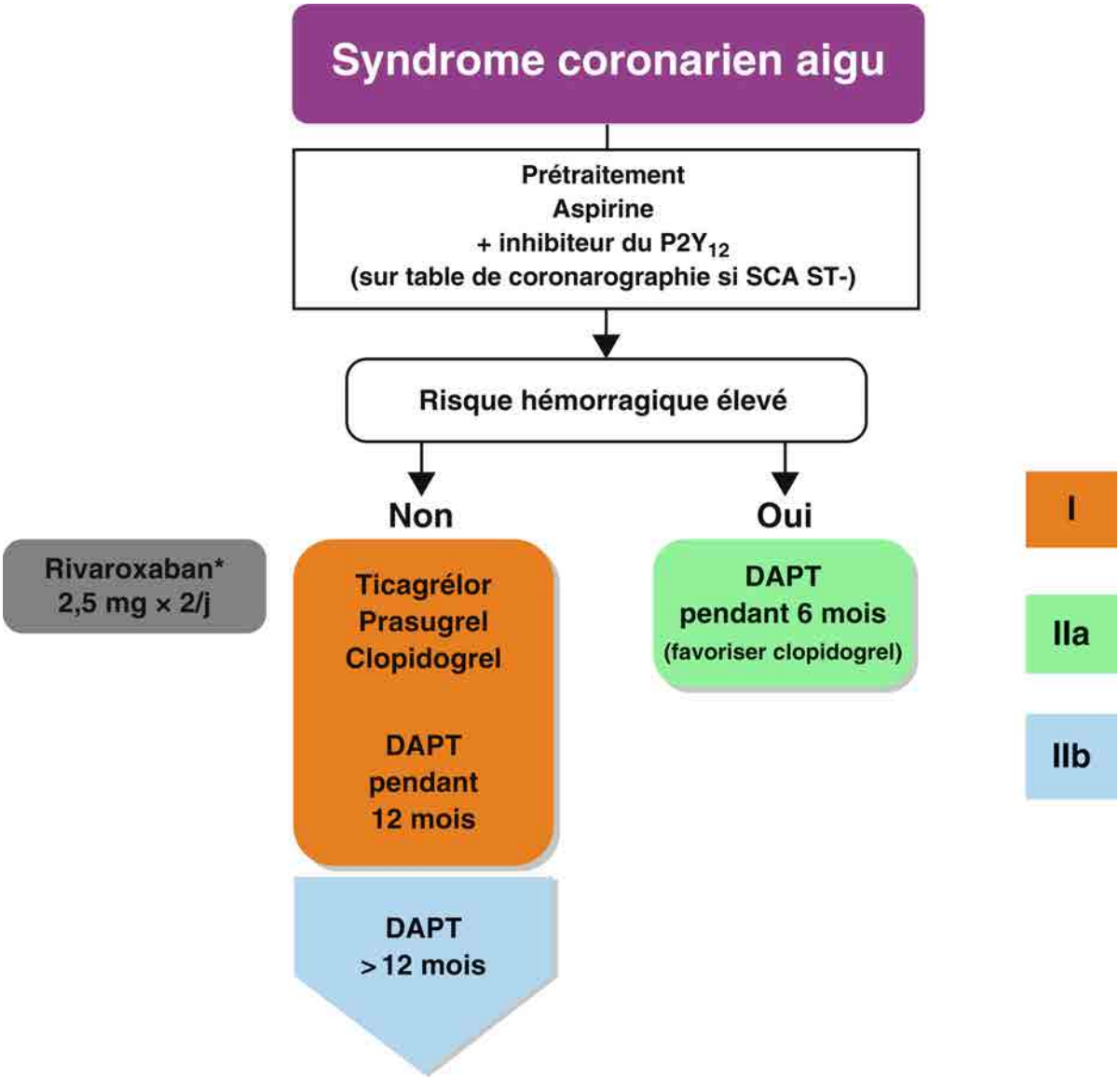


FIG. 17.3 **Stratégie antithrombotique dans le syndrome coronarien aigu.**
* En plus de la DAPT pendant 1 an. Risque ischémique très élevé. Sans antécédent d'accident vasculaire cérébral. Risque hémorragique très faible. D'après les recommandations de l'*European Society of Cardiology* 2017 sur la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) [1].

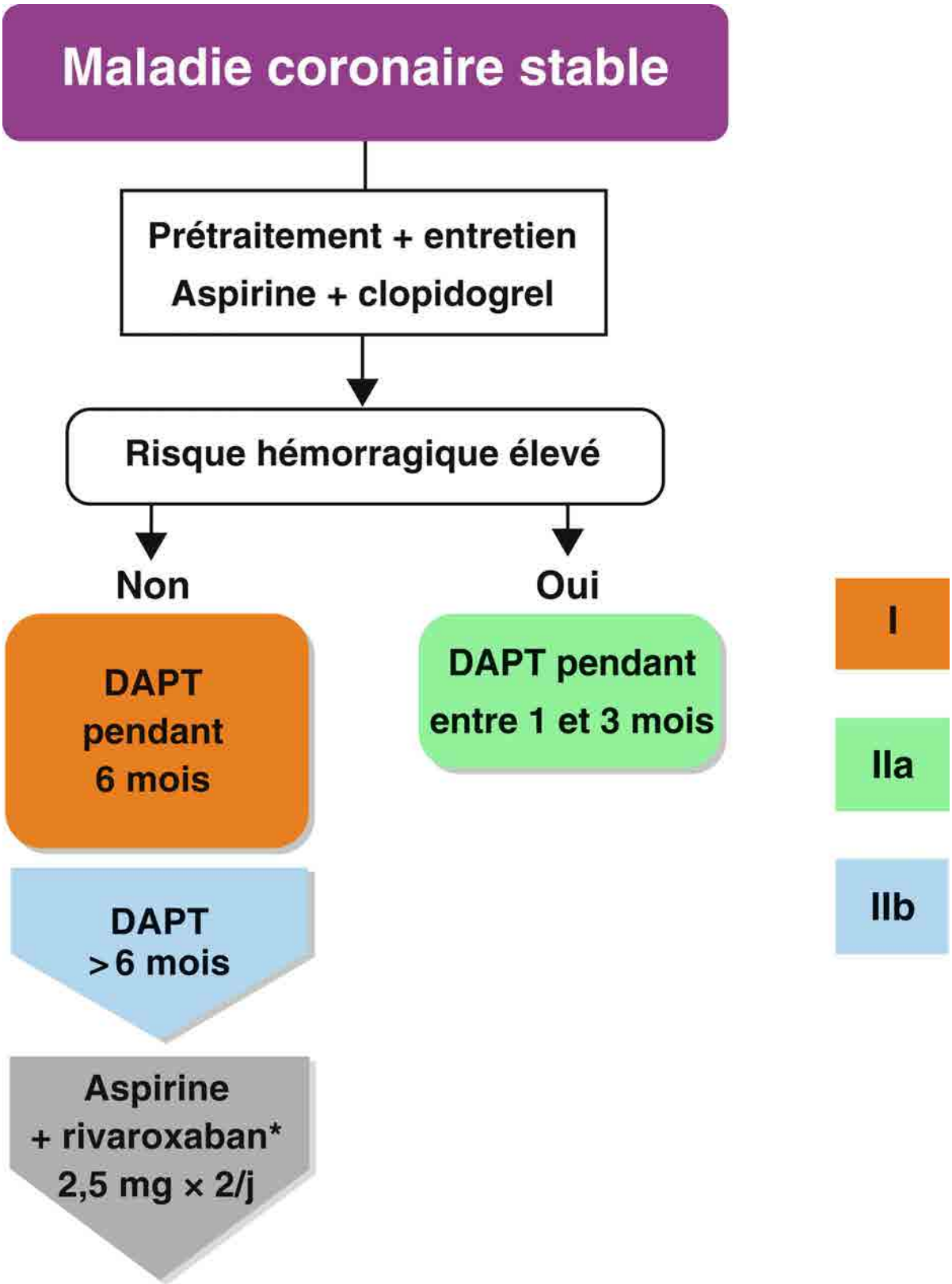


FIG. 17.4 **Stratégie antithrombotique dans la maladie coronaire stable.**

* Accord de l'*European Medicines Agency*. D'après les recommandations de l'*European Society of Cardiology* 2017 sur la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) [1].

Prévention secondaire personnalisée

L'utilisation de scores prenant en compte le risque hémorragique et ischémique individuel de chaque patient est encouragée (encadré 17.1). La prolongation de la double antiagrégation plaquettaire au-delà de 1 an est résumée dans le tableau 17.4. Elle a été notamment évaluée dans deux grands essais : DAPT (n = 25 682) (*Dual Antiplatelet Therapy study*, NCT00977938) et PEGASUS-TIMI 54 (n = 21 000) (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction*, NCT01225562). Elle a montré des bénéfices chez les patients diabétiques, multitronculaires, insuffisants rénaux ou ayant déjà fait un infarctus du myocarde [9]. *A contrario*, une monothérapie par aspirine seule est envisageable dès 3 mois chez les patients à haut risque de saignement.

Encadré 17.1

Profils de patients à risque selon les recommandations

Risque élevé d'évènements cardiovasculaires

Maladie coronaire pluritronculaire associée avec :

- Diabète type 2
- Multiples infarctus
- Artériopathie des membres inférieurs
- Insuffisance rénale chronique

Risque modéré d'évènement ischémique

- Maladie coronaire pluritronculaire
- Diabète de type 2
- Infarctus multiples
- Artériopathie des membres inférieurs
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance rénale chronique
- Trouble de l'hémostase
- Patient très âgé ou fragile
- Insuffisance rénale terminale ou supplémentée par dialyse

Risque de saignement menaçant le pronostic vital

- Antécédent de saignement intracrânien
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique
- Antécédent de pathologie intracrânienne
- Saignement ou anémie d'origine gastro-intestinale
- Pathologies gastro-intestinales
- Insuffisance hépatique

Tableau 17.4

Options thérapeutiques pour poursuivre une double thérapie antithrombotique au-delà de 1 an chez les patients à risque modéré ou élevé d'évènements ischémiques, avec un risque hémorragique faible.

Antithrombotique	Dose	Indication	Précautions
Ticagrélor	60 mg × 2/j	Dans les suites d'un infarctus du myocarde DAPT bien tolérée pendant 1 an	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique
Clopidogrel	75 mg × 1/j	Dans les suites d'un infarctus du myocarde DAPT bien tolérée pendant 1 an	
Prasugrel	10 mg/j 5 mg/j si poids < 60 kg ou âge > 75 ans	Dans les suites d'un infarctus du myocarde DAPT bien tolérée pendant 1 an	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique Âge > 75 ans
Rivaroxaban		Dans les suites d'un infarctus du myocarde Maladie multitronculaire	Clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min

DAPT : double antiagrégation plaquettaire.

Relais d'un antiplaquettaire par un autre

Les effets secondaires, un nouvel évènement coronaire ou une hémorragie grave sous traitement peuvent amener à réévaluer le choix de l'inhibiteur du $P2Y_{12}$. Ce relais doit s'effectuer selon un protocole bien précis (fig. 17.5) [1] :

- dans le contexte d'infarctus du myocarde : il faut toujours réadministrer une dose de charge lors du relais quel que soit le nouvel antiplaquettaire choisi ;
- dans le contexte de maladie coronaire stable, les doses de charge dépendent de l'antiplaquettaire interrompu et de celui que l'on souhaite introduire.

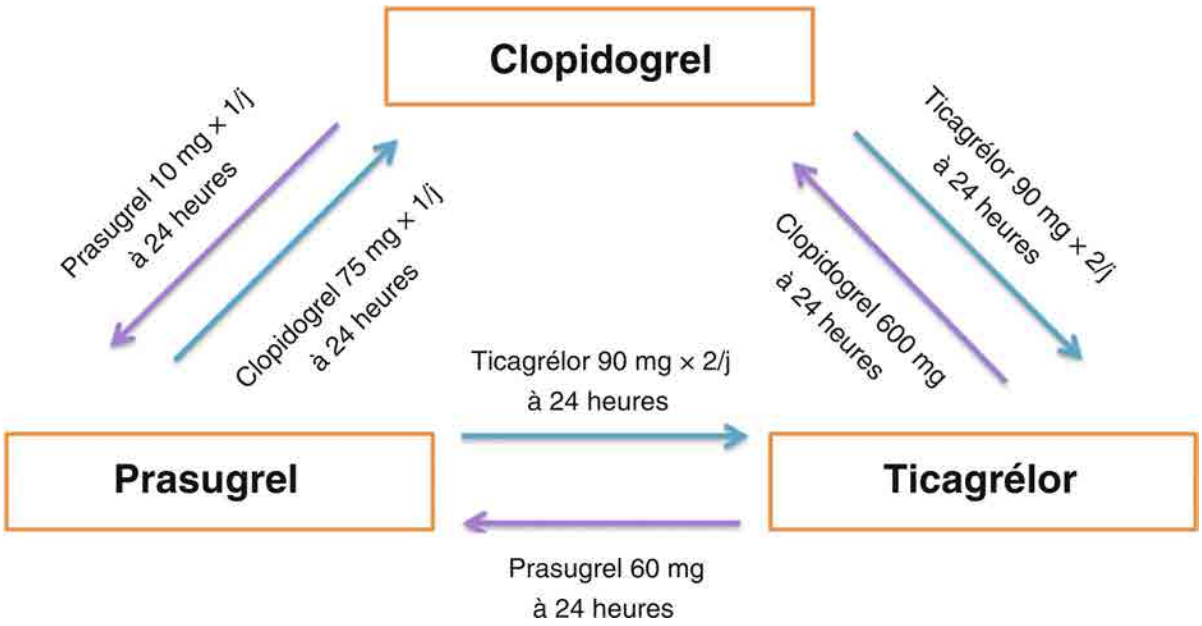


FIG. 17.5 **Relais d'inhibiteur du $P2Y_{12}$ chez les patients stables traités de manière chronique [1].**

Cas particulier des patients sous anticoagulants

L'usage du prasugrel et du ticagrélor chez les patients sous anticoagulants oraux au long cours est actuellement contre-indiqué. Jusqu'à 10 % des patients traités par un anticoagulant au long cours – pour une fibrillation atriale, ou car porteurs d'une valve cardiaque mécanique – ont une indication de la double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel. Il est recommandé d'évincer l'aspirine le plus tôt possible pour garder une double association clopidogrel-anticoagulant après une angioplastie coronaire (tableau 17.5). Les bénéfices d'une double association la plus précoce et courte possible ont été démontrés par plusieurs études, que ce soit avec les antivitamines K ou les anticoagulants oraux directs.

Tableau 17.5

Stratégies antithrombotiques chez les patients en fibrillation atriale traités par angioplastie coronaire percutanée.

Période	Risque ischémique élevé et risque hémorragique bas	Stratégie standard	Risque ischémique bas ou risque hémorragique élevé
Pendant l'hospitalisation	**Triple thérapie** Anticoagulant oral + DAPT	**Triple thérapie** Anticoagulant oral + DAPT	**Triple thérapie** Anticoagulant oral + DAPT
1er mois		**Double thérapie** Anticoagulant oral + monothérapie antiplaquettaire	**Double thérapie** Anticoagulant oral + monothérapie antiplaquettaire
3 mois	**Double thérapie** Anticoagulant oral + monothérapie antiplaquettaire		
6 mois			
12 mois			**Monothérapie** Anticoagulant oral
> 12 mois	**Monothérapie** Anticoagulant oral	**Monothérapie** Anticoagulant oral	

DAPT : double antiagrégation plaquettaire.

Quelles nouveautés et quelles perspectives ?

La fin de la prévention primaire par aspirine

Trois essais randomisés récents – ASPREE (NCT01038583), ARRIVE (NCT01990612) et ASCEND (NCT00135226) - ont évalué l'aspirine en prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaires. Ils ont évalué l'aspirine chez les patients âgés (ASPREE, *Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), chez les patients à avec un risque cardiovasculaire modéré a élevé (ARRIVE, *Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) et diabétiques (ASCEND, *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*). L'aspirine en prévention primaire dans ces trois études a été associée à une augmentation des hémorragies graves, sans aucun bénéfice sur la mortalité et les évènements cardiovasculaires [10].

L'aspirine va-t-elle rester l'antithrombotique de référence ?

Plusieurs essais randomises ont évalué l'éviction de l'aspirine au profit des anticoagulants oraux directs ou d'une monothérapie par les nouveaux anti-$P2Y_{12}$, dans l'infarctus du myocarde et dans la maladie coronaire stable. L'hypothèse était celle d'un meilleur effet anti-ischémique et d'une meilleure tolérance avec moins d'hémorragies digestives. Ces études ont mené à l'introduction du rivaroxaban faible dose (2,5 mg × 2/j) dans la maladie coronaire aiguë et stable (*cf.* fig. 17.1 et fig. 17.4). Les études ATLAS-ACS2-TIMI1 (NCT00809965) et GEMINI-ACS-1 (NCT02293395) ont évalué le rivaroxaban à faible dose dans les suites d'un infarctus du myocarde, avec des résultats mitigés puisque la diminution des évènements ischémiques était contrebalancée par des hémorragies graves, notamment intracrânienne. L'étude COMPASS (n = 27 395) (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*, NCT01776424), qui a comparé les mêmes molécules dans la maladie coronaire stable, n'a pu montrer des bénéfices que lorsque le rivaroxaban à faible dose était ajouté à l'aspirine.

L'étude randomisée GLOBAL LEADERS (NCT01813435, n = 16 000) a échoué à montrer la supériorité d'une monothérapie par ticagrélor (avec 1 mois d'aspirine au début), comparée à une DAPT usuelle après angioplastie coronaire toute indication.

Anticoagulants : antivitamines K et héparines

Xavier Delavenne, Patrick Mismetti

Les médicaments anticoagulants se composent de molécules administrées soit par voie parentérale, soit par voie orale. Pour les médicaments utilisés par voie parentérale, on distingue l'héparine et ses dérivés fractionnés ou dérivés de synthèse. Pour les anticoagulants oraux, deux classes cohabitent : les anticoagulants oraux directs (AOD) et les médicaments antivitamines K. Ces derniers sont progressivement remplacés par les AOD en raison de propriétés pharmacologiques plus favorables.

Antivitamines K

Présentation

Les médicaments antivitamines K (AVK) sont largement utilisés depuis plus de 40 ans et plus de 1 % de la population française utilise ces traitements. Bien que leur efficacité soit indéniable, ces médicaments sont à la tête de l'iatrogénie. En France, trois médicaments AVK sont disponibles. On retrouve les dérivés coumariniques que sont l'acénocoumarol et la warfarine, et les dérivés indianedione, la fluindione. Ces médicaments se distinguent essentiellement par leur demi-vie (tableau 17.6). La warfarine reste la plus utilisée dans le monde alors que la fluindione demeurait la préférence en France jusqu'à ces dernières années.

Tableau 17.6

Antivitamines K disponibles en France.

Molécules	Classe	Nom commercial	Demi-vie (h)	Métabolisme	Dose/comprimé (mg)
Acénocoumarol	Coumarinique	Mini-Sintrom® Sintrom®	8	CYP2C9	1 ou 4
Fluindione	Indianedione	Préviscan®	20	CYP2C9, CYP1A2	20
Warfarine	Coumarinique	Coumadine®	35-45	CYP2C9	2 ou 5

Caractéristiques pharmacologiques

Mécanisme d'action (fig. 17.6)

Les AVK inhibent la vitamine K-époxyde-réductase (VKORC) responsable de la régénération de la vitamine K réduite à partir de la vitamine K oxydée. De ce blocage résultent une inhibition de la synthèse des protéines de la coagulation vitamines K-dépendantes actives et une chute de leurs concentrations plasmatiques. Parmi ces protéines de la coagulation, on retrouve les facteurs procoagulants : II, VII, IX, X, mais aussi les facteurs anticoagulants : protéines C et S. L'effet pharmacologique résultant est cependant un effet anticoagulant. La cinétique d'apparition de l'effet des AVK dépend aussi de la demi-vie des facteurs de la coagulation en question. Cette demi-vie varie de 6 heures (FVIII ou PC) à 60 heures (FII). Il faut souligner ici que le mécanisme d'action des AVK est complexe, car :

- il est indirect ;
- il atteint plusieurs cibles, ce qui a des conséquences en termes de variabilité de l'effet pharmacologique.

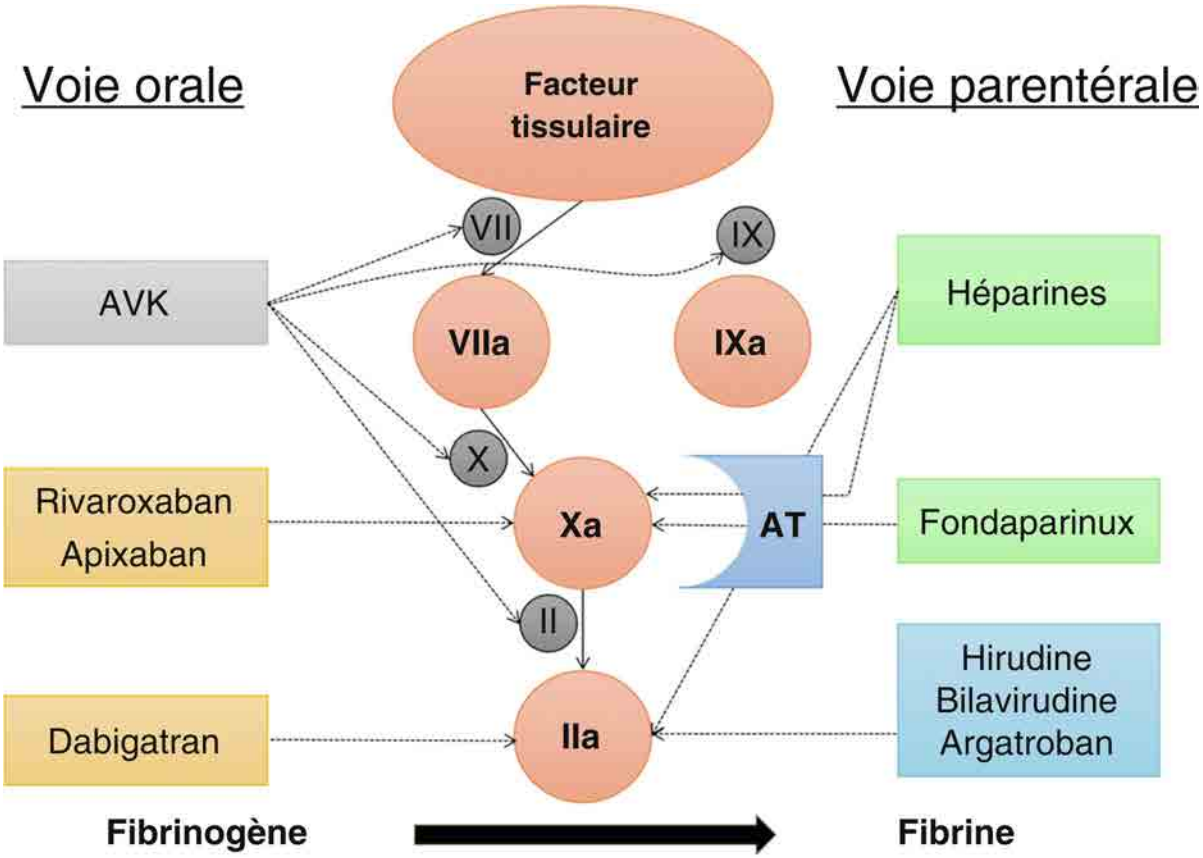


FIG. 17.6 **Mécanisme d'action des anticoagulants.**
AT : antithrombine ; AVK : antivitamine K.

Pharmacocinétique

Les AVK sont administrées par voie orale et présentent une absorption rapide et importante au niveau digestif. Dans le plasma, elles sont présentes sous forme liée aux protéines plasmatiques (forme inactive, 97 %) et sous forme libre (forme active, 3 %). Elles sont largement métabolisées au niveau hépatique. La biotransformation de ces molécules est sous la dépendance de systèmes enzymatiques de la famille des cytochromes et principalement du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et en partie le CYP1A2 pour la fluindione. La demi-vie d'élimination varie entre les trois molécules :

- courte pour l'acénocoumarol (environ 8 heures) ;
- intermédiaire pour la fluindione (30 heures) ;
- longue pour la warfarine (environ 40 heures).

Indications

Les AVK sont indiquées dans la prévention des évènements thromboemboliques dans les situations suivantes :

- cardiopathies emboligènes ;
- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués ;
- traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

La fluindione est désormais contre-indiquée en initiation de traitement anticoagulant en raison d'effets indésirables immunoallergiques, rares, mais souvent sévères. Cette mesure a pris effet le 1er décembre 2018 [13].

Sources de variabilité de la réponse

Variabilité inexpliquée inter et intra

La variabilité pharmacologique des AVK est importante. Elle concerne aussi bien les propriétés pharmacocinétiques que pharmacodynamiques de ces molécules. Aujourd'hui, de nombreuses sources de variabilité ont été identifiées et permettent une meilleure utilisation de ces médicaments. Cependant, la variabilité inexpliquée reste importante et un suivi biologique est toujours nécessaire pour adapter ces traitements.

Alimentation

Les sources de vitamine K exogènes peuvent modifier l'effet des AVK. Par exemple, l'apport excessif de légumes verts ou d'abats (riches en vitamine K) ou la prise d'antibiotiques qui détruisent partiellement la flore intestinale modifient l'efficacité des AVK.

Situations pathologiques

L'insuffisance hépatique, les états infectieux, la fièvre, la perte de poids, la diminution de l'activité physique renforcent l'effet pharmacologique des AVK en augmentant le catabolisme des facteurs de la coagulation et en diminuant les apports exogènes de vitamine K.

Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction médicamenteuse est majeur. Plus de 70 interactions médicamenteuses sont recensées avec les AVK dans le guide de l'ANSM [14]. On retrouve aussi bien des interactions pharmacocinétiques que pharmacodynamiques. La forte fixation aux protéines plasmatiques et le métabolisme hépatique par le CYP2C9 sont les mécanismes les plus impliqués dans les interactions pharmacocinétiques. Pour les interactions pharmacodynamiques, tous les médicaments antithrombotiques (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.) potentialisent l'effet des AVK. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. En pratique, il est recommandé de contrôler l'INR (*International Normalized Ratio*) 3 jours après toute introduction ou suppression d'un médicament chez un patient traité par AVK. La prise d'aspirine à forte dose, de miconazole par voie générale ou en gel buccal, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés et de millepertuis est contre-indiquée.

Polymorphismes génétiques

La pharmacogénétique des AVK a largement été étudiée. Il est démontré que les polymorphismes génétiques du CYP2C9 et de VKORC permettent d'expliquer 54 % de la variabilité de la warfarine. Il est à noter que la variabilité clinique n'explique que 17 à 21 % de cette variabilité. Des algorithmes sont aujourd'hui disponibles et validés pour déterminer les doses de warfarine ou d'acénocoumarol lors de l'initiation du traitement en tenant compte du génotype des patients [15].

Surveillance biologique

Du fait de leurs mécanismes d'action indirects, leurs fortes variabilités inter et intra-individuelles, il est nécessaire de contrôler l'effet des AVK par un test biologique : l'INR. L'INR correspond à la normalisation d'un test d'hémostase, le temps de Quick qui explore trois des quatre facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (FII, FVII, FX). L'intérêt de ce test est qu'il est corrélé aux évènements cliniques contrairement à la dose administrée. Les études montrent que le risque thrombotique et le risque hémorragique des AVK sont liés à l'intensité du traitement évalué par cet INR. La représentation graphique d'Eckman (fig. 17.7) [16] montre que le rapport bénéfice/risque des AVK est la conséquence du risque thromboembolique et du risque hémorragique en cas de surdosage : le rapport est optimal pour un intervalle d'INR étroit compris entre 2 et 3. Cet intervalle peut être étendu entre 2,5 et 4 dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques. Lors de l'initiation du traitement par AVK, la recherche de l'INR cible, en raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose adaptée. Elle est arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

- Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3^{e} prise d'AVK, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR > 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.
- Le deuxième contrôle s'effectue selon les cas, entre 3 à 6 jours après le premier.

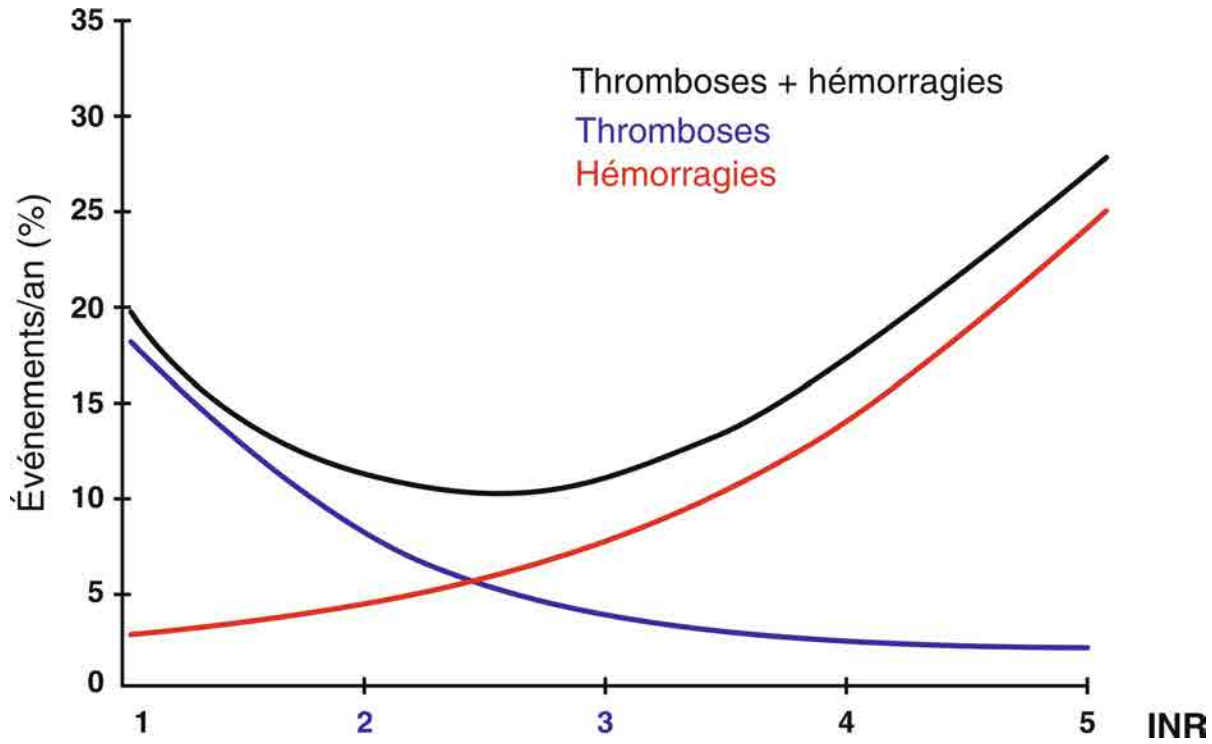


FIG. 17.7 **Relation entre INR (*International Normalized Ratio*) et évènements cliniques.**

Gestion des surdosages

Le risque hémorragique est le principal risque d'un traitement par AVK. La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage. En France, ces médicaments figurent encore à la tête des médicaments entraînant des effets iatrogènes. Ils sont responsables de 18 000 hospitalisations par an pour hémorragie, avec près de 5 000 décès par hémorragie [17]. Les moyens de corriger un surdosage sont résumés dans le tableau 17.7.

Tableau 17.7

Conduite à tenir en cas de surdosage en antivitamine K.

Cible INR 2-3	Cible INR 2,5-4	Conduite à tenir
INR < 4	INR < 6	Pas de saut de prise, pas de vitamine K
4 ≤ INR < 6		Saut d'une prise, pas de vitamine K
6 ≤ INR < 10	6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	INR ≥ 10	Arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale

INR : *International Normalized Ratio*.

D'après [17].

Héparines

L'héparine et ses dérivés sont des mélanges polysaccharides complexes issus de l'animal. Le fondaparinux fait exception dans cette classe car il s'agit d'un composé unique d'origine synthétique. En raison de leur structure chimique saccharidique, ces traitements ne s'administrent que par voie parentérale.

Présentation

L'héparine non fractionnée (HNF) est constituée d'un mélange de chaînes polysaccharidiques dont le poids moléculaire varie de 5 à 30 kDa avec un maximum compris entre 13 et 15 kDa. Les héparines de bas poids moléculaires sont obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'HNF. Leurs poids moléculaires sont compris entre de 2 à 10 kDa (maximum environ 5 kDa). Les principales spécialités et leurs caractéristiques pharmacologiques sont présentées dans le tableau 17.8.

Tableau 17.8

Propriétés pharmacologiques de l'héparine et ses dérivés.

Médicament	Nom commercial	Poids moléculaire (Da)	Ratio anti-Xa/anti-IIa	Caractéristiques pharmacocinétiques
HNF Héparine sodique Héparine calcique	Héparine Choay®/Héparine Panpharma® Calciparine®	15 000	1/1	IV SC Biodisponibilité SC 30 % Élimination SRE, rein
Tinzaparine	Innohep®	5 800-6 750	1,9/1	SC Biodisponibilité 90 % Élimination rein +
Daltéparine	Fragmine®	5 600	2/1	SC Biodisponibilité 90 % Élimination rein ++
Nadroparine	Fraxiparine®	3 500-5 500	2,7/1	SC Biodisponibilité 90 % Élimination rein ++
Énoxaparine	Lovenox®	4 200-4 800	3,2/1	SC Biodisponibilité 90 % Élimination rein ++
Fondaparinux	Arixtra®	1 728	1/0	SC Biodisponibilité SC 100 % Élimination rein +++

HNF : héparine non fractionnée ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; SRE : système réticulo-endothélial.

Caractéristiques pharmacologiques

Mécanisme d'action

L'héparine et ses dérivés exercent une action anticoagulante de façon indirecte par l'intermédiaire de l'antithrombine (ou antithrombine 3). Selon la longueur de la chaîne polysaccharidique, l'action de l'héparine ou de ses dérivés sur l'antithrombine a une action prépondérante antagoniste sur la thrombine ou le facteur X activé (Xa). Seul le fondaparinux (pentasaccharide de synthèse) exerce une action spécifique antifacteur Xa.

Pharmacocinétique

- La pharmacocinétique de l'HNF n'est pas linéaire avec la dose. Pour les doses les plus faibles, la demi-vie est comprise en 60 et 90 minutes (4 heures par voie sous-cutanée). En revanche, cette demi-vie est augmentée pour les doses les plus élevées. L'HNF est éliminée selon deux processus : le système réticulo-endothélial (saturable) et le rein. Pour ces raisons, la meilleure modalité d'administration de l'HNF intraveineuse (IV) reste la perfusion continue.
- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont principalement éliminées par le rein et leur demi-vie d'élimination est environ deux fois plus longue, autorisant une à deux administrations par jour par voie sous-cutanée. L'élimination rénale des HBPM est dépendante de la longueur des chaînes. Elle est plus importante pour les chaînes courtes comme le fondaparinux, la nadroparine et l'énoxaparine, et beaucoup plus faible pour la tinzaparine. L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) est une contre-indication absolue à la prescription des doses curatives d'HBPM et de fondaparinux. Il est d'ailleurs recommandé d'évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé avant de prescrire une HBPM à dose curative.

Indications et modes d'administration

HNF

Elle peut s'administrer par voie sous-cutanée (SC) à raison d'une injection toutes les 12 heures (parfois toutes les 8 heures), dans les traitements préventifs et curatifs. L'HNF s'administre également par voie intraveineuse, en perfusion continue. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser un bolus IV de 50 UI/kg dès le début de la perfusion de façon à atteindre une anticoagulation d'emblée efficace. Les doses utilisées en prévention sont comprises entre 10 000 et 15 000 UI tandis que pour un traitement curatif, la dose probatoire est de 500 UI/kg/24 h, dose qui sera ajustée en fonction des contrôles biologiques.

HBPM et fondaparinux

Ils s'administrent par voie SC en 1 ou 2 injections/j, selon les schémas thérapeutiques. Pour les traitements préventifs, selon l'HBPM, les doses varient de 2 000 à 3 000 UI pour les risques modérés, et de 4 000 à 5 000 UI pour les risques élevés. Pour les traitements curatifs les doses sont comprises entre 170 et 200 UI/kg/24 h. Pour fondaparinux, la dose standard de prévention en chirurgie orthopédique est de 2,5 mg/j, tandis que la dose utilisée pour le traitement curatif est de 7,5 mg/j pour un poids compris entre 50 et 90 kg.

Les indications des HBPM sont les suivantes [17] :

- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie. La durée du traitement pour un risque modéré est inférieure à 10 jours. Pour un risque élevé, elle est augmentée à 4-5 semaines pour une chirurgie de la hanche ;
- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë. La durée de traitement est comprise entre 1 et 2 semaines (tableau 17.9) ;

Tableau 17.9

Principales posologies des héparines de bas poids moléculaire.

Molécule	Traitement préventif		Traitement curatif
	Risque modéré	Risque élevé	
Énoxaparine	2 000 UI/j	4 000 UI/j	TVP : 100 UI/kg × 2/j Angor instable/IDM sans onde Q : 100 UI/kg × 2/j IDM ST + : 3 000 UI en IV + 100 UI/kg × 2/j
Daltéparine	2 500 UI/j	5 000 UI/j	TVP : 100 UI/kg × 2/j TA : 120 UI/kg × 2/j
Nadroparine	2 850 UI/j	40-60 UI/kg/j	TVP : 85 UI/kg × 2/j Angor instable/IDM sans onde Q : 85 UI/kg × 2/j (1re dose IV, le reste SC)
Tinzaparine	2 500 UI/j	3 500-4 500 UI/j	TVP : 175 UI/kg/jour

IDM : infarctus du myocarde ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; TA : thrombose artérielle ; TVP : thrombose veineuse profonde.

D'après [17].

- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse ;
- traitement curatif de la thrombose artérielle : l'angor instable/infarctus du myocarde sans onde Q/infarctus du myocarde ST +. La durée du traitement est de 6 à 10 jours puis un relais par AVK est instauré.

Sources de variabilité de la réponse

L'ensemble des molécules de cette classe est associé à une forte variabilité interindividuelle, mais elle moindre pour les HBPM et le fondaparinux en comparaison à l'HNF. Les sources de variabilité connues sont peu nombreuses. Il s'agit du poids et de l'âge des patients, et de la fonction rénale. La variabilité inexpliquée reste cependant importante et plus particulièrement pour l'HNF pour laquelle un suivi biologique est nécessaire dans certaines situations.

Suivi biologique

HNF

La forte variabilité inter et intra-individuelle de la réponse anticoagulante ainsi que la non-linéarité pharmacocinétique entre la dose et la concentration requièrent une surveillance biologique pour adapter ce traitement. C'est plus particulièrement le cas lors de l'utilisation aux doses curatives. La surveillance biologique peut se faire par deux tests d'hémostase : le temps de céphaline activée (TCA) ou la mesure de l'activité antifacteur X activé (anti-Xa). L'utilisation de l'activité anti-Xa est recommandée, car elle est plus le reflet de la concentration d'HNF. Des discordances importantes peuvent apparaître entre ces deux tests ; c'est pourquoi il est recommandé de ne pas les utiliser simultanément.

Pour les traitements curatifs, on distingue l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée ou en perfusion continue par voie intraveineuse :

- pour la perfusion continue, le premier contrôle a lieu 4 à 6 heures après le bolus initial, puis 4 à 6 heures après toute modification éventuelle du débit de la perfusion. L'allongement du TCA doit être compris entre 2 et 3 fois le temps témoin et l'héparinémie (anti-Xa) comprise entre 0,3 et 0,6 UI/mL ;
- s'il s'agit d'une administration sous-cutanée, on a le choix entre une surveillance à mi-chemin entre 2 injections ou juste avant l'administration suivante. À mi-chemin entre les 2 injections, les exigences sont identiques à celles de la perfusion continue. Avant l'injection suivante, il suffit d'obtenir un TCA à 1,5 fois le temps témoin, et une héparinémie de 0,15 à 0,25 UI/mL.

HBPM et fondaparinux

Pour la surveillance du traitement par HBPM, seule l'activité anti-Xa est utilisée. Contrairement à l'HNF, il y a proportionnalité entre la dose et l'effet pharmacologique. En pratique, pour les traitements préventifs ou curatifs, la surveillance biologique n'est donc pas utile. Uniquement chez le sujet à risque de saignement,

âgé ou insuffisant rénal, un prélèvement réalisé à la 4e heure tous les 2 à 3 jours peut être utilisé pour vérifier les signes d'accumulation. Pour le fondaparinux, aucune surveillance n'est préconisée.

Antagonisation

La protamine est l'antidote de l'HNF et des HBPM. Elle agit en libérant le complexe HNF/antithrombine en formant des complexes HNF/sulfate de protamine qui sont inactifs et stables. La neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine par la protamine est rapide. Cet agent est utilisé en pratique courante en chirurgie cardiovasculaire pour annuler l'effet des doses importantes d'HNF utilisées pour anticoagulation du circuit extracorporel. La quantité de protamine à administrer doit être équivalente à celle d'HNF circulante. L'administration intraveineuse doit être lente sur 10 minutes, pour limiter la survenue d'effets hémodynamiques (hypotension) ou allergiques dont la fréquence et les conséquences ne sont pas négligeables. Pour les HBPM, la protamine ne neutralise que partiellement (50 à 60 %) l'activité anti-Xa alors qu'elle est complète pour l'activité anti-IIa.

Effets indésirables

Hémorragies

Du fait de leur mode d'action, les accidents hémorragiques sont fréquents. La fréquence des hémorragies sévères est plus grande en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (environ 1 à 2 %). Ce risque est presque aussi important pour les HBPM que pour l'HNF ; il dépend de la dose administrée, du mode d'administration, de la durée du traitement, de l'âge, de la présence d'une insuffisance rénale et de l'association d'autres traitements antithrombotiques.

Thrombopénies

Environ 1 % des patients exposés à l'héparine pendant au moins une semaine développent une thrombopénie et approximativement 50 % d'entre eux développeront une thrombose. Il s'agit d'une réaction auto-immune dirigée le plus souvent contre le facteur 4 plaquettaire. Il en résulte une agrégation intravasculaire des plaquettes et une activation de la coagulation. Cette réaction survient en général entre le 5e et le 20e jour de traitement, parfois plus tôt en cas de sensibilisation préalable. La source de l'héparine (bovine > porcine), sa formulation (non fractionnée > faible poids moléculaire > fondaparinux), la dose (prophylactique > thérapeutique > rinçages à l'héparine), le mode d'administration (sous-cutané > intraveineux) et la durée de l'administration (supérieure à 4 jours > 4 jours ou moins) sont des facteurs déterminants [18]. Le traitement consiste à arrêter l'héparine et l'initiation d'un traitement anticoagulant alternatif. En pratique, pour dépister cette complication, il faut systématiquement réaliser une numération des plaquettes 2 fois/ semaine au cours de tout traitement par héparine. Toute baisse significative (de l'ordre de 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne le seuil critique (< 150 g/L).

Ostéoporose

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut entraîner une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec les HBPM.

Anticoagulants à action directe : antifacteur II et antifacteur X de la coagulation

Isabelle Mahe, Philippe Lechat

Depuis plus d'une dizaine d'années a été développée une nouvelle catégorie d'anticoagulants à action directe administrés par voie orale pour le traitement anticoagulant venant concurrencer et, à terme, très probablement remplacer les antivitamines K (sauf exceptions) compte tenu de leur meilleur rapport bénéfice/risque et de l'absence de nécessité de contrôle biologique. Successivement ont été mis sur le marché en France le dabigatran (Pradaxa®), anti-IIa, le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), tous deux anti-Xa. On ne dispose actuellement d'antidote que pour le dabigatran (idarucizumab) dans les situations où une annulation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise (en cas de complication

hémorragique grave notamment). L'andexanet alpha (antidote de tous les inhibiteurs du facteur Xa) a obtenu une AMM et sera bientôt disponible. Il est important de noter, qu'il s'agisse de l'idarucizumab ou de l'andexanet alpha, que ces deux antidotes permettent une inhibition totale de l'effet anticoagulant en quelques minutes (2-3 minutes), faisant de ces molécules des traitements de l'urgence.

Parmi les caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants à action directe, il faut souligner le **délai d'action rapide** (2-3 heures) permettant de s'affranchir de la nécessité d'un relais héparinique, la demi-vie d'élimination rapide diminuant le risque hémorragique, le rôle clé de la glycoprotéine P (P-gp) dans le passage membranaire de tous les anticoagulants à action directe et du CYP3A4 dans le métabolisme des -xabans.

La prescription d'anticoagulants à action directe chez les **personnes âgées** (> 80 ans), chez les personnes de **faible poids** (< 50 kg) et/ou chez les patients **insuffisants rénaux** (clairance de Cockroft 30-50 mL/min) doit être prudente. Une diminution de la posologie doit être systématiquement considérée. Ces trois situations cliniques, associées aux interactions médicamenteuses, constituent le trépied du mésusage (ANSM).

Ces médicaments sont utilisés à dose fixe pour un patient donné (variables cependant selon les molécules, les patients et les indications) sans **suivi biologique** du fait de variabilités intra et interindividuelles nettement moindres qu'avec les antivitamines K. Ils ont globalement les mêmes indications thérapeutiques et permettent de prévenir ou traiter les thrombus, qu'ils soient artériels ou veineux. Ils ont été comparés au cours de leur développement aux héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine) pour le traitement des thromboses veineuses et à la warfarine pour l'indication dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Pharmacodynamie (tableau 17.10)

Le dabigatran étexilate est une petite molécule prodrogue qui est transformée en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine qui convertit le fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation.

Tableau 17.10

Pharmacodynamie des anticoagulants oraux directs.

Caractéristiques	Ximélagatran[1]	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Édoxaban[2]
Action	Anti-IIa	Anti-Iia	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Administration	*Per os*	*Per os*	*Per os*	*Per os*	*Per os*
Pic de concentration	1 heure				
Demi-vie	8-12 heures				
Hépatotoxicité	Oui	Non	Non	Non	Non
Métabolisme	Glycoprotéine P	Glycoprotéine P	Glycoprotéine P + Cytochrome 3A4	Glycoprotéine P + Cytochrome 3A4	Glycoprotéine P + Cytochrome 3A4

1. Non commercialisé en France.

2. AMM (autorisation de mise sur le marché) retirée.

Le dabigatran prolonge le temps de thrombine (TT), le temps d'écarine (ECT) et le temps de céphaline activée (TCA). Le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran, mais compte tenu de sa sensibilité limitée, il n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant.

Le rivaroxaban et l'apixaban inhibent de manière dose-dépendante l'activité du facteur Xa. Ils prolongent les temps de Quick et le TCA mais les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important, raison pour laquelle ils ne sont pas recommandés pour évaluer leurs effets.

Données pharmacocinétiques

Dabigatran

La biodisponibilité absolue du dabigatran est de 6,5 % ; les concentrations maximales après prise orale sont atteintes en 0,5 à 2 heures. La présence d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic. Le dabigatran est principalement éliminé par voie rénale avec une demi-vie de la phase terminale d'élimination de 11 heures chez le sujet sain.

Rivaroxaban

L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour les comprimés de 2,5 et 10 mg, qu'ils soient pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés de rivaroxaban 15 et 20 mg doivent cependant être pris au cours des repas car leur biodisponibilité est plus faible et elle est augmentée par l'alimentation.

Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, deux tiers environ subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. La métabolisation du rivaroxaban se déroule en partie *via* le CYP3A4. Le rivaroxaban est un substrat des protéines de transport, P-gp et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, protéine de résistance au cancer du sein).

L'élimination du rivaroxaban hors du plasma se fait avec une demi-vie terminale de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et avec une demi-vie terminale de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.

Apixaban

La biodisponibilité absolue d'apixaban est d'environ 50 % pour des doses allant jusqu'à 10 mg. Il est rapidement absorbé et les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur l'exposition plasmatique ou la C_{max} d'apixaban à une dose de 10 mg. L'apixaban peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Les voies d'élimination d'apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose administrée chez l'homme sont retrouvées sous forme de métabolites, la majorité étant retrouvée dans les selles. L'apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5. Son excrétion rénale compte pour environ 27 % de la clairance totale. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures.

L'apixaban est un substrat des protéines de transport, la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Contre-indications

Les anticoagulants à action directe sont contre-indiqués chez les patients présentant un saignement actif et chez les patients porteurs de valvulopathie mitrale et prothèse valvulaire nécessitant un traitement anticoagulant. Ils sont également contre-indiqués chez la femme enceinte ou allaitante du fait que ces molécules traversent la barrière placentaire et de leur tératogénicité potentielle.

Aucune posologie (par absence d'études réalisées chez l'enfant) ne peut être recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Impact de la fonction rénale

Une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min en Cockcroft était un critère de non-inclusion des essais thérapeutiques de phase III. Aucune donnée clinique n'est donc disponible pour les patients ayant une clairance plus basse.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des principales études avec le dabigatran. L'administration de dabigatran n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées.

L'utilisation du rivaroxaban et de l'apixaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Ils ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B), *cf.* RCP.

Interactions[1]

D'une manière générale, les trois anticoagulants à action directe sont contre-indiqués en association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gP (kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone) exposant à un risque de surdosage en anticoagulants ainsi qu'avec les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gP (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) exposant à une réduction de l'effet anticoagulant.

Leur association avec les autres médicaments anticoagulants ainsi qu'avec les inhibiteurs des fonctions plaquettaires est fortement déconseillée compte tenu du risque accru de saignement.

Indications

Les anticoagulants à action directe sont indiqués dans deux grandes indications : la prévention du risque cardioembolique lié à la fibrillation atriale et la prévention du risque de récidive veineuse thromboembolique en cas d'événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) (tableau 17.11) [19-28].

Tableau 17.11

Indications et adaptations posologiques des anticoagulants oraux directs.

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Nom commercial	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Formes galéniques	Comprimés à 10, 15 et 20 mg	Comprimés à 2,5 et 5 mg	Gélules à 75, 110 et 150 mg
Indications			
Prévention MTEV en orthopédie	+	+	–
Traitement TVP/EP et récidives	+	+	+
Prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	+	+	+ si avec un ou plusieurs facteurs de risque suivants : – antécédent AVC/embolie – FEVG < 40 % – Insuffisance cardiaque NYHA ≥ II – ≥ 75 ans – ≥ 65 ans et diabète/hypertension/coronaropathie
Lien avec l'alimentation	Pris avec les repas pour améliorer la biodisponibilité (60 → 80 %)	Pris pendant ou en dehors des repas Contient du lactose	Pris pendant ou en dehors des repas Aucun
Posologies standards			
Prophylaxie thrombotique	10 mg × 1/j	2,5 mg × 2/j	1er jour : 110 mg et 110 mg × 2/j les jours suivants En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) ou d'association avec le vérapamil, l'amiodarone ou la quinidine : 75 mg le 1er jour et 75 mg × 2/j les jours suivants

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Traitement MTEV/ prévention de la récidive	MTEV : 15 mg × 2/j pendant 3 semaines, puis 20 mg × 1/j	MTEV : 10 mg × 2/j pendant 7 jours, puis 5 mg × 2/j Prévention de la récidive : 2,5 mg × 2/j	MTEV : 150 mg × 2/j (après au minimum 5 jours d'héparine) Prévention de la récidive : 150 mg × 2/j
Prévention des AVC	20 mg × 1/j	5 mg × 2/j	150 mg × 2/j
Adaptation des doses selon la clairance de la créatinine (mL/min)			
50-80	Non	Non si insuffisance rénale seule	Non
30-49	15 mg/j avec les repas	2,5 mg × 2/j si présence d'au moins 2 de ces points : – ≥ 80 ans – ≤ 60 kg – créatinine ≥ 133 µmol/L	75 ou 110 mg × 2/j en fonction du risque thrombotique et du risque hémorragique
15-29 et < 15	Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) : données cliniques limitées mais montrant une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban → utiliser avec prudence Utilisation non recommandée en cas de clairance de la créatinine < 15 mL/min	– Prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETEV), le traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV) → utiliser avec précaution – Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA non vasculaire → dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg × 2/j Aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés → non recommandé	Contre-indiqué
Autre	–	–	> 80 ans : 110 mg × 2/j
Cirrhose (stades Child-Pugh)			
Stade A	Possible	Possible	Contre-indiqué
Stade B	À discuter	À discuter	Contre-indiqué
Stade C	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

AVC : accident vasculaire cérébral ; ClCr : clairance de la créatinine ; DCI : dénomination commune internationale ; EP : embolie pulmonaire ; ETEV : événement thromboembolique veineux ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; P-gp : glycoprotéine P ; NYHA : *New York Heart Association* ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Fibrillation atriale [19-21, 28]

Chez les patients en fibrillation atriale, chaque anticoagulant à action directe a été évalué prospectivement par rapport au traitement de référence (antivitamines K), dans un essai prospectif randomisé de non-infériorité. Le critère principal d'efficacité était la survenue d'un accident vasculaire cérébral/d'une embolie systémique. Pour chaque molécule, deux dosages ont été évalués :

- 150 mg × 2 et 110 mg × 2/j pour le dabigatran (3 bras) ;
- 20 mg/j pour le rivaroxaban (adaptation de dose à 15 mg/j en cas de clairance entre 30 et 50 mL/min) ;
- 5 mg × 2/j pour l'apixaban, adaptation de dose à 2,5 mg × 2/j si deux critères sur trois étaient présents parmi les suivants :
  - âge supérieur ≥ 80 ans,
  - poids ≤ 60 kg,
  - altération de la fonction rénale (créatininémie ≥ 133 μmol/L).

Les antivitamines K et les anticoagulants à action directe sont efficaces dans la prévention du risque thromboembolique lié à la fibrillation atriale. Une méta-analyse des essais de phase III a permis de montrer la supériorité des doses les plus élevées d'anticoagulants à action directe (n = 42 411 patients) par rapport à la warfarine (n = 29 272) sur la prévention du risque d'accident vasculaire cérébral ou embolie systémique (réduction de 19 % : RR = 0,81, IC 95 % : 0,73-0,91, p < 0,0001). Une réduction notable du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique a été observée (RR = 0,49, IC 95 % : 0,38-0,64 ; p < 0,0001). De manière notable, une réduction de 10 % de mortalité totale a été observée chez les patients sous anticoagulants à action directe (RR 0,90, IC 95 % : 0,85-0,95, p = 0,0003) et le risque d'hémorragie intracrânienne était réduit de moitié (RR 0,48, IC 95 % : 0,39-0,59, p < 0,0001). Cependant, le risque de saignement digestif était significativement augmenté (RR 1,25, IC 95 % : 1,01-1,55, p = 0,04). La réduction du risque d'accident vasculaire cérébral avec les anticoagulants à action directe était consistante dans tous les sous-groupes considérés.

Les doses réduites d'anticoagulants à action directe ont montré un effet similaire à celui des antivitamines K sur la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral ou embolie systémique (RR = 1,03, IC 95 % : 0,84-1,27, p = 0,74), et un profil sur le risque hémorragique plus favorable (RR = 0,65, IC 95 % : 0,43-1,00, p = 0,05). Mais significativement plus d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ont été observés (RR = 1,28, IC 95 % : 1,02-1,60, p = 0,045).

Dans une méta-analyse des essais pivots de phase III concernant les patients avec une insuffisance rénale modérée, ces patients avaient moins d'accidents vasculaires cérébraux, embolies systémiques et saignements majeurs sous anticoagulants à action directe que sous warfarine. Il faut noter que pour chaque molécule, les conditions d'adaptation de dose avaient été respectées chez ces patients.

L'ensemble de ces données ont permis aux anticoagulants à action directe d'être recommandés avec un grade élevé chez les patients avec fibrillation atriale, devant être préférés aux antivitamines K (grade IA) [20].

Maladie veineuse thromboembolique

Chez les patients avec thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire, chaque anticoagulant à action directe a fait l'objet d'un essai de non-infériorité par rapport au traitement de référence héparines de bas poids moléculaire/antivitamines K.

Pour deux molécules, un traitement initial de 5 jours par HBPM était réalisé (dabigatran 150 mg × 2/j, édoxaban 60 mg/j) ; pour les deux autres, une dose plus élevée était administrée en début de traitement (pour le rivaroxaban 15 mg × 2/j pendant 21 jours puis 20 mg/j, pour l'apixaban 10 mg × 2/j pendant 7 jours puis 5 mg × 2/j) avant de poursuivre le traitement par la dose d'entretien.

La méta-analyse de ces essais (32 828 patients) confirme la non-infériorité des anticoagulants à action directe par rapport aux antivitamines K sur le risque de récidive thromboembolique veineux (RR = 0,93, IC 95 % : 0,80-1,08) [24, 27]. Il faut noter qu'aucune interaction significative n'est observée selon le dessin de l'étude (aveugle ou ouvert), qu'un traitement par héparine ait précédé ou non l'instauration de

l'anticoagulant à action directe, que l'anticoagulant à action directe soit administré 1 ou 2 fois/j et qu'il s'agisse d'une molécule anti-Xa ou anti-IIa. En outre, aucune différence d'efficacité des anticoagulants à action directe n'est observée selon que les patients ont une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

Une réduction de 39 % des hémorragies graves sous anticoagulants à action directe comparativement aux antivitamines K est confirmée (HR = 0,61, IC 95 % : 0,50-0,75) sur l'ensemble des essais (33 107 patients) [24, 25]. Aucune interaction significative n'est observée selon le dessin de l'étude (aveugle ou ouvert), qu'un traitement par héparine ait précédé ou non l'instauration de l'anticoagulant à action directe, que l'anticoagulant à action directe soit administré 1 ou 2 fois/j et qu'il s'agisse d'une molécule anti-Xa ou anti-IIa [24, 25, 27]. On observe une réduction de 66 % du risque d'hémorragie intracrânienne (HR = 0,34, IC 95 % : 0,20-0,59), confirmée aussi sur les méta-analyses publiées dans le cadre de la maladie veineuse thromboembolique, de la fibrillation atriale et des deux cumulées [19, 24, 25, 27]. En revanche, il n'est pas observé de réduction du risque de saignement gastro-intestinal dans la maladie veineuse thromboembolique [25]. Enfin, il est mis en évidence une réduction de 47 % du risque d'hémorragie mortelle (HR = 0,53, IC 95 % : 0,28-1,00), confirmée dans la méta-analyse de van Es (HR = 0,36, IC 95 % : 0,15-0,82, étude RECOVER2 non incluse) [25] et de Van der Hulle [24].

Maniement du traitement (*cf.* tableau 17.11)

Avant de traiter

- La fonction rénale doit être estimée par la formule de Cockcroft et Gault, nécessitant de connaître le poids actuel du patient et une mesure de la créatinine [29].
- Les traitements associés doivent être répertoriés, notamment ceux susceptibles d'induire une interaction significative : du fait de leur métabolisme sur le cytochrome 3A4 et la P-gp, les anticoagulants à action directe sont contre-indiqués ou à administrer avec prudence lorsque des traitements concomitants inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques agissent sur ces voies métaboliques (fig. 17.8).

Anti-Xa : rivaroxaban, apixaban et édoxaban (métabolisme par CYP3A4 et P-gp).
Anti-IIa : dabigatran (métabolisme par P-gp).

Interaction forte, association contre-indiquée
Interaction modérée à éviter
Interaction possible, à éviter sauf si pas d'autre possibilité
Pas d'information

↑ Diminution de l'activité anticoagulante.
↓ Augmentation de l'activité anticoagulante.

Médicaments	Anticoagulant avec activité anti-Xa	Anticoagulant avec activité anti-IIa
Carbamazépine	↓	↓
Ciclosporine	↑	↑
Clarithromycine	↑	↑
Dexaméthasone	↓	
Diltiazem	↑	
Éfavirenz	↓	
Érythromycine	↑	↑
Fluconazole	↑	
Grapefruit	↑	
Millepertuis	↓	↓
Phénobarbital	↓	
Phénytoïne	↓	↓
Propafénone		↑
Quinidine	↑	↑
Ranolazine	↑	↑
Réglisse	↑	
Rifampicine	↓	↓
Ritonavir	↑	↑
Tacrolimus		↑
Vérapamil	↑	↑
Voriconazole	↑	↑

FIG. 17.8 Anticoagulants à action directe et interactions médicamenteuses.
Bornet S, Dolapsakis C, Petignat PA, Gobin N. Anticoagulants oraux directs : quelques considérations pratiques. Rev Med Suisse. 2016 Sep 7;12(529):1453–1459.

- La prise d'antiagrégants plaquettaires doit être également recherchée. Si un ou plusieurs antiagrégants plaquettaires sont en cours, leur poursuite doit être discutée.

- Les anticoagulants à action directe ne devraient en principe pas être prescrits avec les inhibiteurs ou inducteurs forts de la P-gp et du CYP3A4.

Modalités du traitement initial

Fibrillation atriale

La posologie doit être systématiquement considérée, en tenant compte des facteurs d'adaptation de la dose en fonction de la molécule.

Maladie thromboembolique veineuse

Trois stratégies thérapeutiques sont envisageables sur la base des essais thérapeutiques :

- **stratégie n° 1** : traitement injectable héparinique avec relais précoce des antivitamines K avec période de chevauchement (de 5 jours minimum) tant que l'INR thérapeutique n'est pas atteint ;
- **stratégie n° 2** : anticoagulants à action directe d'emblée sans traitement héparinique au préalable (rivaroxaban, apixaban) ;
- **stratégie n° 3** : traitement héparinique de 5 jours minimum puis relais avec un anticoagulant à action directe (dabigatran ou édoxaban) sans période de chevauchement.

Surveillance [24, 25, 27, 30]

- En raison de leur pharmacocinétique prévisible, leurs larges fenêtres thérapeutiques [28, 29] et leurs faibles interactions médicamenteuses ou alimentaires, les anticoagulants oraux directs sont prescrits à doses fixes et ne nécessitent pas de surveillance biologique de leur activité, ni à l'instauration du traitement, ni pour réaliser une adaptation posologique [30]. Il n'existe malheureusement pas de mesure validée et unanimement reconnue de l'activité anticoagulante pour les anticoagulants à action directe, qui permettrait l'adaptation de leur posologie. En outre, les dosages plasmatiques de ces substances ne sont de loin pas disponibles en pratique courante.
- La fonction rénale doit être évaluée régulièrement chez les patients sous anticoagulants à action directe pour permettre une adaptation de la posologie de l'anticoagulant à action directe le cas et affiner l'évaluation de risque [20].

Observance

L'importance de l'observance est à rappeler régulièrement au patient : cet impératif doit être mentionné sur une carte indiquant le traitement anticoagulant, insérée dans les conditionnements des différents anticoagulants à action directe.

Thrombolytiques

Meyer Elbaz

Les maladies cardiovasculaires représentent une cause majeure de mortalité en conséquence des complications thrombotiques qui émaillent l'histoire naturelle de l'athérosclérose. Si la prévention repose sur le contrôle de facteurs de risque authentifiés, le traitement des phénomènes aigus donne une large part aux traitements antithrombotiques, qu'ils s'agissent d'antiagrégants, d'anticoagulants ou de médicaments thrombolytiques dont l'objectif est de rétablir rapidement la perfusion d'un organe menacé par une occlusion artérielle ou veineuse.

L'hémostase met en jeu, de façon physiologique et régulée, des plaquettes (hémostase primaire), des facteurs procoagulants, des facteurs fibrinolytiques permettant de dissoudre les caillots et des molécules qui régulent les activités enzymatiques en jeu dans les processus de coagulation et de fibrinolyse.

Nous disposons de médicaments **inhibiteurs** ou **activateurs** de chacun de ces trois systèmes avec :

- les **inhibiteurs de l'hémostase primaire** ou agents antiplaquettaires ;
- les **inhibiteurs de la coagulation** comprenant les inhibiteurs non spécifiques de la synthèse des facteurs de la coagulation (antivitamines K) et les inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation (anticoagulants oraux directs plus spécifiques et anticoagulants injectables) ;
- les **thrombolytiques**, qui activent la dégradation d'un caillot récemment formé. Ils sont parfois appelés fibrinolytiques ou fibrinogénolytiques bien que, pour une part d'entre eux, non fibrino-spécifiques.

Rappel sur la fibrinolyse

Le système fibrinolytique est constitué de protéines qui ont pour objectif de réguler l'hémostase et de maintenir la perméabilité vasculaire. Les principales protéines sont :

- le plasminogène, précurseur enzymatique inactif ;
- des activateurs du plasminogène tel que l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). Ces activateurs conduisent à la génération de plasmine circulante. Dans le sang circulant de façon concomitante coexistent les formes actives et inactives, en concentration différente selon la situation physiologique ou pathologique.

Le plasminogène est constitué de deux chaînes : une chaîne lourde où se situent les sites de liaison de la fibrine, et une chaîne légère qui comporte les sites catalytiques.

La liaison du plasminogène au fibrinogène modifie la configuration du plasminogène favorisant son activation par clivage.

La plasmine dégrade la fibrine en produits solubles de dégradation de la fibrine qui accroissent à leur tour la fonctionnalité et la production de plasmine permettant de limiter l'extension d'un caillot et au mieux de permettre sa dissolution.

La fibrinolyse est régulée par des facteurs inhibiteurs tels que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Les agents thrombolytiques sont développés et utilisés depuis une cinquantaine d'années dans différentes situations de thrombose aiguë : infarctus du myocarde avec occlusion coronaire, accident vasculaire cérébral ischémique, ischémies aiguës périphériques artérielles ou thrombose veineuse extensive ou compliquée d'embolie pulmonaire dans les formes les plus graves, thrombose aiguë sur cathéter veineux central. Le développement de ces agents a conduit à la production de plusieurs générations de molécules ayant des caractéristiques et des cibles pharmacologiques différentes.

Ces molécules sont classées en trois catégories correspondant à « des générations » mais surtout à des modes de production et d'action différents (*cf.* tableaux 17.12 et 17.13).

Tableau 17.12

Principales caractéristiques des thrombolytiques.

Caractéristiques	1re génération (streptokinase[1])	2e génération tPA (altéplase)	3e génération (rétéplase[2])
Poids de la molécule (Da)	47 000	70 000	39 000
Demi-vie (minutes)	23	< 5	13-16
Administration en bolus	Non	Non	Oui
Réponse allergique	Oui	Non	Non
Fibrino-spécifique	Non	Oui	Oui
Liaison au plasminogène	Indirecte	Directe	Directe

1. Arrêt de commercialisation en 2015.

2. Arrêt de commercialisation en 2016.

Tableau 17.13

Fibrino-spécificité des thrombolytiques.

Génération des médicaments thrombolytiques	Fibrino-spécifique	Non fibrino-spécifique	Spécificité de la fibrine	Affinité de la fibrine
1re		Urokinase[1] Streptokinase[1,2]	Basse Basse	Basse Basse
2e	Activateur du plasminogène[1] (t-PA)	Pro-urokinase (scum-PA)	Haute	Basse
	Altéplase	Sk-plasminogène	Haute	Haute
	Activateur recombinant du plasminogène tissulaire (rt-PA)	Complexe d'activation[1] (APSAC)	Basse	Intermédiaire
3e	Ténectéplase[1] (TNK-tPA)		Haute	Haute
	Rétéplase[1,3] (r-PA)			
	Montéplase[4]			
	Lanotéplase[4]			
	Pamitéplase[4]			

1. Approuvé pour usage clinique.

2. Arrêt de commercialisation en 2015.

3. Arrêt de commercialisation en 2016.

4. Non commercialisé en France.

Ces molécules thrombolytiques se caractérisent surtout par leur activité fibrino-spécifique ou non fibrino-spécifique. Les agents fibrino-spécifiques (tPA, rtPA, TNK-tPA) nécessitent la présence de fibrine pour transformer le plasminogène en plasmine. Les agents non fibrino-spécifiques agissent comme cofacteurs du plasminogène ou par action directe sur le plasminogène.

Pharmacologie (tableaux 17.12 à 17.14)

Thrombolytiques de 1re génération

Streptokinase (Streptase®, Kabikinase®)[2]

La streptokinase est une protéine de poids moléculaire 47 kDa non enzymatique produite par différentes souches de streptocoques β-hémolytiques. Elle est constituée de 414 acides aminés organisés en une seule chaîne qui peut se lier avec le plasminogène circulant et l'activateur du plasminogène.

Tableau 17.14

Pharmacocinétique des thrombolytiques.

Caractéristiques	Thrombolytiques					
	Streptokinase[1]	Urokinase	Anistréplase[2]	Altéplase	Rétéplase[3]	Ténectéplase
Demi-vie plasmatique (minutes)	18	15	90-112	4-8	11-14	20
Clairance plasmatique (mL/min)	10,8 ± 8,8	NC	594 ± 160	572 ± 132	103 ± 138	105
Volume de distribution (L/kg)	5,68	0,04	NC	0,07	NC	NC
Pic plasmatique (mg/mL)	NC	2 200-2 400	NC	1 000-4 000	4 000	> 1 000
Voie d'excrétion	Rénale	Hépatique et rénale	NC	Hépatique	Hépatique et rénale	Hépatique
Demi-vie d'élimination (phase α) (minutes)	18	NC	70-120	5-10	13-16	11-20
Demi-vie d'élimination (phase β) (minutes)	83	NC	NC	72	98-135	41-138
Métabolite actif	NC	NC	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

NC : non connu.

1. Arrêt de commercialisation en 2015.

2. Non commercialisé en France.

3. Arrêt de commercialisation en 2016.

La liaison aboutit à un complexe enzymatique qui conduit à la transformation du plasminogène en plasmine et accroît l'activité fibrinolytique physiologique lors de la constitution de caillot.

La découverte de la streptokinase remonte à 1933 (Tillet et Garner) [31] et le premier essai clinique à 1947. Le développement survient à la fin des années 1970 et la décennie 1980 avec des essais dans l'infarctus du myocarde. Néanmoins, le développement restera limité en raison des effets antigéniques de la protéine bactérienne qui conduisent à des phénomènes immunitaires et des réactions générales (fièvre, hypotension, jusqu'au choc…). Les réactions allergiques surviennent chez 2 à 5 % des patients.

Le caractère non fibrino-sélectif de la streptokinase, la variabilité de la demi-vie avec un effet en « double phase » (18 et 90 minutes) et ses effets indésirables ont conduit rapidement à la recherche d'alternatives. L'intérêt le plus important reste le coût faible permettant une accessibilité dans les pays aux systèmes de santé insuffisants.

La dose utilisée pour l'infarctus du myocarde est de 1,5 MUI dans 50 mL de glucosé 5 % administré sur 60 minutes.

Anistréplase[3]

L'anistréplase (*Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex* ; APSAC) est un complexe comportant du plasminogène humain purifié et de la streptokinase bactérienne acétylée de manière à protéger le site enzymatique. Ce thrombolytique d'action rapide a une grande sélectivité réduisant en théorie le risque de saignement mais n'est pas commercialisé.

Urokinase (Actosolv®)

Johannson décrit en 1913 le potentiel fibrinolytique de l'urine humaine mais Mac Farlanne et Pilling en 1947 [32] réalisent les travaux qui conduiront à isoler et extraire la molécule en 1952 [33].

L'urokinase est une sérine protéase humaine synthétisée par le rein, composée de deux chaînes polypeptidiques (20 et 30 kDa) connectées par un pont disulfure. Les chaînes comportent respectivement 253 et 157 acides aminés. La molécule comporte trois parties : sérine-protéase, kringle domaine et domaine facteur de croissance. L'urokinase est aujourd'hui produite à partir de cultures tissulaires ou de cultures d'*Escherichia coli* (avec recombinaison ADN). Contrairement à la streptokinase, l'urokinase est un activateur direct du plasminogène conduisant à la production de plasmine. La demi-vie plasmatique est de 20 minutes. L'urokinase n'est pas antigénique et ne conduit qu'exceptionnellement à des réactions d'hypersensibilité. Elle peut donc être réadministrée. Néanmoins, la faible spécificité de la molécule accroît le risque hémorragique.

Un précurseur pro-urokinase (monochaîne) est également isolé dans les urines à la fin des années 1970 et a pu être produit par technologie recombinante. La forme pro-urokinase est activée par la plasmine et transformée en urokinase (double chaîne) permettant l'activation de la cascade fibrinolytique.

L'urokinase peut être utilisée dans l'infarctus de myocarde, les thromboses veineuses et embolies sévères et massives, les thromboses aiguës de cathéter artériel et surtout de cathéters veineux centraux, voire cathéters de dialyse.

Agent thrombolytique de 2e génération : altéplase (Actilyse®) [34]

L'activateur tissulaire du plasminogène (*recombinant tissue Plasminogen Activator* – rtPA) est une sérine-protéase fibrinolytique produite par les cellules endothéliales, constituée d'une chaîne de 527 acides aminés de 70 000 Da. Sa demi-vie est de 4 à 6 minutes. Le tPA se lie à la fibrine à la surface du caillot avec une forte spécificité et affinité. La liaison active le plasminogène lié à la fibrine, conduisant au clivage de ce dernier et à la production de plasmine. Le tPA isolé ne se lie pas au plasminogène circulant.

La plasmine produite permet une rupture des ponts de fibrine et une dissolution du caillot.

Le rtPA est commercialisé sous forme recombinante humaine dès les années quatre-vingt (altéplase) (technologie utilisant l'ADN). Il n'est pas antigénique et n'entraîne pas de réactions allergiques. Il peut être éventuellement réadministré. Du fait d'une petite activité sur la fibrine circulante, le risque hémorragique n'est pas négligeable.

Les essais cliniques ont rapidement concerné l'infarctus du myocarde aigu et l'embolie pulmonaire puis, dans un second temps, l'accident vasculaire cérébral ischémique.

Dans l'infarctus du myocarde, l'altéplase peut être utilisée sous forme de bolus de 15 mg suivi d'une perfusion de 0,75 mg/kg (maximum 50 mg) sur une demi-heure, et d'une seconde perfusion de 0,5 mg/kg sur une heure (maximum 0,35 mg). La dose totale ne peut excéder 100 mg.

L'altéplase est actuellement autorisée en France pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu, l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu, l'embolie pulmonaire grave avec instabilité hémodynamique, la désobstruction des occlusions de cathéters veineux centraux. Pour l'instant, c'est le seul agent thrombolytique utilisable dans l'accident vasculaire cérébral ischémique.

La forme **rétéplase** (Rapilysine®)[4] correspond à un recombinant modifié par suppression des quelques séquences aminoacides (355 *versus* 527). Produit à partir d'*Escherichia coli*, il n'y a pas de conséquence immunologique. Sa demi-vie est quatre fois plus longue que celle du rtPA. La rétéplase est moins fibrino-spécifique et comporte moins de sites de liaison à la fibrine sans compétition avec les sites de liaison au plasminogène. Du fait de ses caractéristiques propres, la molécule pénètre le caillot pour agir à l'intérieur et provoque par ailleurs moins de saignements. La rétéplase peut être administrée en deux bolus de 10 UI (10 mL) administrés en 2 minutes à 30 minutes d'intervalle. Il n'y a pas d'ajustement au poids. Il y a une simplification d'administration en comparaison à l'altéplase qui facilite son usage pré-hospitalier. Comme l'altéplase, ce produit peut être réadministré en raison de son caractère non antigénique.

Agents thrombolytiques de 3e génération : ténectéplase (Métalyse®)

Le TNK-tPA correspond à une forme mutante de tPA dont la demi-vie est plus longue (20 à 30 minutes) et très fibrino-spécifique [35]. C'est une glycoprotéine de 527 acides aminés (comme le tPA) mais comportant plusieurs modifications dans le domaine protéase.

Afin d'améliorer l'efficacité, la demi-vie du tPA a été allongée par modification génétique correspondant à trois séquences aminoacides.

La ténectéplase peut donc être utilisée en un simple bolus de 30 à 50 mg administré par voie intraveineuse rapide permettant de s'affranchir de la perfusion contrairement au rtPA. La dose est néanmoins ajustée au poids : 30 mg pour les patients de moins de 60 kg à 50 mg pour ceux pesant plus de 90 kg (augmentation de 5 mg par 10 kg de poids).

Le TNK-tPA est plus résistant à l'inhibiteur du plasminogène et plus fibrine spécifique que le tPA. Le risque hémorragique est moindre. Le TNK-tPA est utilisé et autorisé dans l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST. L'association systématique de TNK-tPA et angioplastie *versus* angioplastie seule (essai ASSENT 4) n'a pas montré d'intérêt.

Cette molécule a été testée dans l'accident vasculaire cérébral ischémique *versus* l'altéplase avec des résultats de non-infériorité. Il n'y a pas pour l'instant d'autorisation de mise sur le marché.

Aucun essai n'a été réalisé dans l'embolie pulmonaire mais la molécule est utilisée pour sa rapidité d'utilisation et d'action dans l'arrêt cardiaque et la défaillance sévère de l'embolie pulmonaire massive.

Indications

Ces brefs paragraphes n'ont pas la prétention de couvrir le vaste champ des essais thérapeutiques réalisés depuis une cinquantaine d'années dans les différentes indications reconnues.

Infarctus du myocarde de type 1 en relation avec un SCA ST +

La limitation de la mortalité et de la morbidité des SCA ST + repose entre autres sur la reperfusion coronaire rapide (recommandation de classe IA ESC 2017) [36]. Dès le début des années quatre-vingt, des essais multicentriques de grande envergure ont concerné la recanalisation coronaire en comparant usage des thrombolytiques et placebo [37]. Ainsi, l'essai ISIS 2 a montré l'intérêt de la streptokinase, de l'aspirine et de leur association dans la réduction de mortalité post-infarctus du myocarde [38].

Dès le début de cette ère thrombolytique, apparaissent des limitations, risque hémorragique et immun, mais aussi une fréquence élevée des ré-occlusions coronaires conduisant à associer de l'héparine intraveineuse et à privilégier des thrombolytiques de 2^{e} génération (essai GUSTO 1 : altéplase *vs* streptokinase) permettant d'améliorer significativement les taux de reperfusion à 90 minutes après fibrinolyse [39, 40]. La réalisation d'une thrombolyse dans les 6 heures après le début des symptômes permet de sauver 30 vies pour 1 000 patients traités (le ratio s'améliore lorsque la mise en œuvre est très rapide) [41].

Très rapidement, la reperfusion assurée par les thrombolytiques a été concurrencée par les méthodes mécaniques, angioplastie coronaire au ballon, complétée généralement par implantation d'endoprothèse depuis le début des années quatre-vingt-dix, et parfois précédée d'une thromboaspiration. Les méthodes mécaniques ont montré une supériorité en termes de taux de reperfusion avec 90 à 95 % de patients dont l'artère est rouverte avec un flux satisfaisant *versus* 60 % pour la thrombolyse. Il faut néanmoins souligner que la plupart des essais comparant les deux techniques ont concerné la thrombolyse intra-hospitalière, réalisée de façon souvent tardive et nécessitant des transferts secondaires vers des centres de cardiologie interventionnelle [42-44]. La supériorité des techniques d'angioplastie décroît considérablement en fonction du délai de mise en œuvre [45, 46].

Le seul essai ayant comparé thrombolyse pré-hospitalière et angioplastie primaire (essai CAPTIM) n'a pas retrouvé de différence significative des décès, des taux de reperfusion, ou d'évènements à un mois et à un an entre les deux techniques [47]. La thrombolyse très précoce, réalisée dans les 2 heures après le début des symptômes, apparaît même plus favorable. Cette possibilité doit rester d'autant plus ouverte que le TNK-tPA en simple bolus est non inférieur à la double perfusion de rtPA, ce qui simplifie l'administration du traitement [35, 48, 49].

Le délai entre le début de la douleur et la prise en charge, les délais de transport et de mise en œuvre de l'angioplastie sont aujourd'hui les facteurs déterminants de choix entre angioplastie coronaire et thrombolyse. L'angioplastie est privilégiée si elle peut être réalisée dans les 120 minutes après le premier contact médical (recommandation IA ESC 2017) [36]. Dans tous les cas, une angioplastie peut compléter une administration de thrombolytiques notamment en cas d'échec de thrombolyse (angioplastie de sauvetage). Toute thrombolyse doit bénéficier d'un contrôle angiographique entre 2 et 24 heures, y compris en cas de succès (recommandation IA).

La thrombolyse peut être réalisée dans les 6, voire 12 heures après le début des symptômes en cas d'impossibilité d'angioplastie dans un délai de 120 minutes et une absence de contre-indication ou de choc cardiogénique. La thrombolyse est associée à l'aspirine, au clopidogrel [50] et à l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire adaptée au poids, à l'âge et à la clairance de la créatinine. De fait, plus la thrombolyse est réalisée tardivement, moins le taux de succès est élevé et plus le taux de complications hémorragiques s'accroît.

Le taux de patients bénéficiant d'une reperfusion coronaire est actuellement de 70-80 % en France avec un taux de thrombolyse de 10 % (*versus* 60 % au début des années 2000).

Thrombolyse et accident vasculaire cérébral ischémique

La limite reste, comme pour l'infarctus du myocarde, le délai de mise en œuvre entre la constitution de l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'administration de l'agent thrombolytique.

Dans l'idéal, ce délai doit être inférieur à 3 heures (AMM en 2003 pour l'altéplase réalisée dans les 3 heures portées à 4 h 30 en 2012) [51-53]. Ces données reposent sur l'essai central NINDS (1996) confirmé par d'autres essais randomisés. Au-delà de 4 h 30, le bénéfice est plus faible et le risque hémorragique s'accroît. Néanmoins, dans l'essai ECASS 3 (*European Coopérative Acute Stoke Study*), l'altéplase a été testée entre 3 heures et 4 h 30 après le début des symptômes *versus* placebo. L'étude est apparue favorable au prix d'un accroissement significatif des hémorragies intracrâniennes. Ce délai est parfois difficile à préciser en cas de symptômes ayant débuté la nuit, ou en l'absence de témoin chez une personne ne pouvant plus s'exprimer, ou de constitution progressive. La thrombectomie peut compléter la thrombolyse ou être réalisée lorsque le délai de prise en charge s'accroît au-delà de 3 heures. Néanmoins, comme pour les artères coronaires, le taux de recanalisation artérielle après thrombolyse est encore insuffisant en comparaison à la thrombectomie mécanique (56 *vs* 84 %) pour laquelle le nombre de centres experts reste faible au regard des centres de cardiologie interventionnelle.

Des essais de petite taille ont comparé l'altéplase, molécule de référence (0,9 mg/kg) à la ténectéplase en bolus administrée à différentes doses. Il apparaît que des doses de TNK de 0,1 à 0,25 mg/kg auraient une efficacité similaire sans surrisque hémorragique. Un grand essai récent ouvert, NOR-TEST, utilise une dose plus puissante de 0,4 mg/kg avec des résultats comparables à ceux de l'altéplase.

Dans tous les cas, une imagerie cérébrale préalable, tomodensitométrie ou au mieux angio-IRM, est indispensable pour éliminer une hémorragie, confirmer le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique, sa topographie.

Le développement des unités neurovasculaires sur le modèle des unités de soins intensifs cardiologiques a amélioré le recours et la réalisation de la thrombolyse.

Embolie pulmonaire

Il n'y a aucun intérêt à l'utilisation systématique d'un agent thrombolytique (plus de 10 essais randomisés pour l'altéplase) avec une augmentation du risque hémorragique non négligeable. Il est néanmoins admis que les embolies pulmonaires avec défaillance hémodynamique, voire arrêt cardiocirculatoire, peuvent bénéficier d'une thrombolyse. Malgré l'absence d'études, le TNK-tPA est fréquemment utilisé plutôt que l'altéplase en raison du mode d'administration rapide. L'urokinase peut également être utilisée, voire en théorie la streptokinase.

Thromboses sur cathéter

La thrombose des cathéters veineux sur voie profonde est relativement fréquente. Le traitement thrombolytique permet de rétablir le flux dans plus de 90 % des cas. L'altéplase ou l'urokinase peuvent être utilisées.

Contre-indications

Les contre-indications varient en fonction de l'indication initiale et, pour certaines, seront considérées comme relatives en cas de pronostic immédiat engagé : pour exemple, arrêt cardiocirculatoire sur embolie pulmonaire massive.

Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- hypertension artérielle non contrôlée ;
- situation à risque hémorragique aigu telle qu'ulcère récent < 6 semaines ;
- hémorragie en cours ou récente ;
- chirurgie moins d'un mois (neurochirurgie 6 mois) ;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ;
- accident vasculaire cérébral aigu récent ;
- traumatisme crânien ;

- anomalie sévère de l'hémostase ;
- grossesse ou accouchement récent.

Sont plus discutables et relatives les situations suivantes : hypertension mal contrôlée, massage cardiaque ou traumatisme récent, diabète avec rétinopathie, traitement par anticoagulant, délai par rapport au post-partum, néoplasie.

Conclusion

Les médicaments fibrinolytiques ont une place importante dans la stratégie de reperfusion des thromboses aiguës artérielles et plus rarement veineuses. Leur utilisation s'intègre dans des stratégies thérapeutiques incluant la filière de soin, une association avec des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires dans les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

La fibrinolyse, lorsqu'elle est réalisée, doit être pratiquée dans des délais courts après constitution du caillot et apparition des symptômes, en optimisant l'environnement pharmacologique conformément aux recommandations. L'altéplase conserve aujourd'hui le plus haut niveau de preuves dans les indications reconnues. Le TNK-tPA peut être une alternative dans le SCA ST +, l'arrêt cardiocirculatoire secondaire à une embolie pulmonaire et peut-être bientôt l'accident vasculaire cérébral ischémique. Les agents fibrino-spécifiques (altéplase, rétéplase, ténectéplase) doivent être privilégiés mais parmi les fibrinolytiques de 1re génération, il reste un intérêt à l'urokinase notamment dans les thromboses sur cathéter.

Diurétiques

Damien Logeart

Définition

Un diurétique est une substance qui augmente la diurèse, constituée majoritairement d'eau et de sodium. Les diurétiques agissent au niveau rénal qui est l'organe régulant les échanges hydrosodés. Les reins filtrent environ 180 L/j (« urines primitives ») pour environ 1,5 L d'urines « définitives ». Pour maintenir constante la volémie, l'essentiel de l'eau et des électrolytes filtrés est donc réabsorbé. Les principaux diurétiques médicamenteux ont des effets natriurétiques ou salidiurétiques par inhibition de la réabsorption de sodium à différents sites du néphron. L'accroissement de la natriurèse s'accompagne d'une augmentation du volume de diurèse car l'eau « suit » les mouvements du sodium.

Mécanismes d'action, pharmacocinétique et effets secondaires

Les échanges de sodium se font *via* des cotransporteurs (avec le chlore, le potassium ou l'hydrogène) et des pompes Na^+-K^+-ATPase-dépendantes. De façon schématique, cette réabsorption du sodium se fait pour 65 % au niveau du tubule proximal où il est réabsorbé avec de nombreux autres électrolytes, mais aussi des acides aminés et du glucose, 25 % au niveau de l'anse ascendante de Henle, 6 à 8 % au niveau du tubule contourné distal et 1 à 3 % au niveau du tube collecteur. Il ne reste dans l'urine définitive qu'entre 0,1 et 1 % de tout le sodium initialement filtré (fraction excrétée du sodium).

La modulation de ces échanges par les diurétiques interfère sur le fonctionnement d'autres transporteurs. L'action des diurétiques a donc des conséquences sur les échanges d'autres électrolytes ou métabolites – potassium, bicarbonates, chlore, calcium, magnésium ou encore acide urique – et sur leurs taux sanguins dont les fluctuations peuvent être à l'origine d'effets secondaires.

Les diurétiques sont classés traditionnellement de deux façons (fig. 17.9 ; tableau 17.15) :

- soit selon leur site d'action au niveau rénal : tubule contourné proximal pour l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique), anse de Henle pour les diurétiques de l'anse, tubule contourné distal pour les thiazidiques et tubule contourné distal et tube collecteur pour les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes et inhibiteurs du canal sodique ;

■ soit selon leur effet sur la kaliémie : hypokaliémiant pour les diurétiques de l'anse, thiazidiques et l'acétazolamide, et hyperkaliémiant pour les autres.

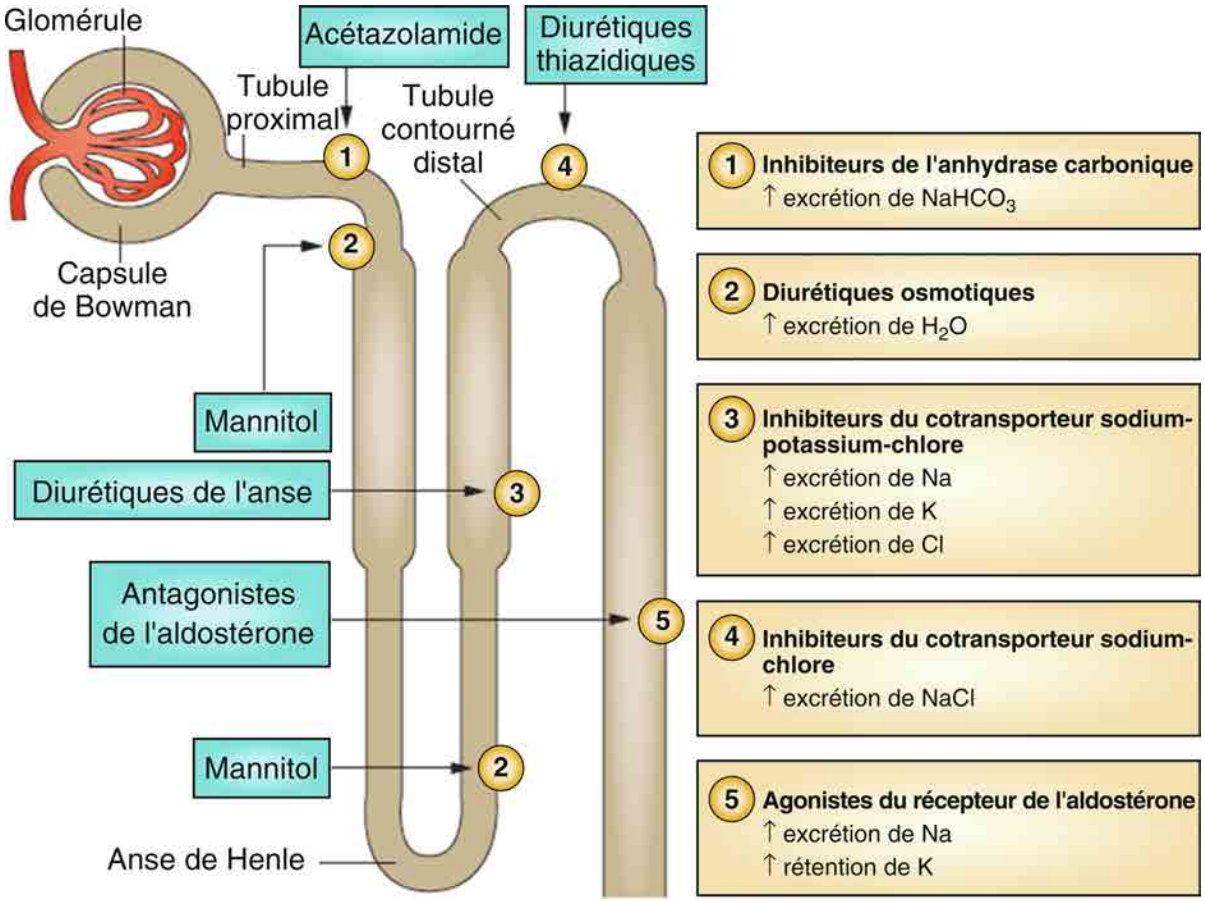


FIG. 17.9 **Les différents sites et mécanismes d'action des diurétiques.** ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat Rev Cardiol. 2015 ; 12 (3) : 184-92.

Tableau 17.15

Principales caractéristiques et indications des diurétiques.

Classe thérapeutique	Durée action (heures)	Indications	Doses (mg/j)	Effets secondaires[1]	Contre-indications[1]
Thiazidiques et apparentés – Hydrochlorothiazide – Chlortalidone – Indapamide	 8-24 48 24	HTA Insuffisance cardiaque Diabète insipide Lithiase calcique	 12,5-50 6,25-25 1,25-5	Hypokaliémie Hyponatrémie Hypomagnésémie Alcalose métabolique Dyscalcémie[2] Hyperuricémie Diabète	Hypersensibilité aux sulfamides Encéphalopathie hépatique Goutte
Diurétiques de l'anse – Furosémide – Bumétanide	4-6	Insuffisance cardiaque HTA	20-500 1-10		Encéphalopathie hépatique Goutte (Grossesse)
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique – Acétazolamide	6-12	Hypertension intracrânienne Mal de montagne Glaucome Alcalose métabolique	250	Hypokaliémie Hyponatrémie Paresthésies Troubles digestifs	Hypersensibilité aux sulfamides Insuffisance rénale sévère Hypokaliémie, hyponatrémie
Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes – Spironolactone – Éplérénone	24-36	HTA résistante Insuffisance cardiaque Hyperaldostéronisme primaire	25-75 25-75	Hyperkaliémie Hyperchlorémie Gynécomastie, perte de libido	Hyperkaliémie Insuffisance rénale sévère Grossesse
Inhibiteurs canal sodique – Triamtérène – Amiloride	< 24 ≈ 24	HTA avec hypokaliémie	50-100 2,5-40	Hyperkaliémie Hyperchlorémie Troubles digestifs Rash cutané	

1. La liste exhaustive des effets secondaires et des contre-indications est à consulter dans les RCP (résumés des caractéristiques du produit) de chaque molécule.

2. Concernant la calcémie, les thiazidiques sont hypercalcémiants et les diurétiques de l'anse sont hypocalcémiants.

Ces diurétiques agissent sur le versant luminal des cellules tubulaires. Pour y accéder, ils doivent donc être sécrétés dans l'urine primitive en amont du segment sur lequel ils agissent. Les diurétiques de l'anse ont été particulièrement étudiés. Ce sont des molécules acides sécrétées *via* les cellules tubulaires proximales grâce au transporteur des acides organiques et à MRAP4. La rapidité de leur sécrétion urinaire témoigne d'une forte affinité pour ce transport actif, en dépit d'un taux élevé de fixation aux protéines plasmatiques. Une diminution de l'action du diurétique peut se produire en cas de réduction de cette sécrétion proximale, par exemple chez l'insuffisant rénal en acidose métabolique chez qui le transport au niveau du tube proximal est saturé par les métabolites acides endogènes.

Thiazidiques et apparentés

L'hydrochlorothiazide agit au niveau du tubule contourné distal en inhibant le cotransporteur Na^+/Cl^-. Les apparentés – chlortalidone et indapamide – agissent sur le même cotransporteur mais sur un site tubulaire un peu différent et ont un effet natriurétique sensiblement plus marqué que l'hydrochlorothiazide. L'augmentation de la natriurèse ne dépasse pas 10 % du sodium filtré et s'accompagne d'une élévation proportionnelle de potassium dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, leur efficacité natriurétique diminue fortement. Utilisés au long cours, ils réduisent la calciurie avec un intérêt pour prévenir le risque de lithiase calcique ou de fracture du col fémoral en cas d'ostéoporose. L'utilisation d'un diurétique entraînant une natriurèse significative, et donc une réduction de la volémie, peut provoquer une stimulation délétère des systèmes rénine – angiotensine – aldostérone et sympathique. À terme, ils induisent une légère augmentation de la glycémie et du diabète ; les mécanismes semblent impliquer l'insulinorésistance, secondaire à l'activation des systèmes neurohormonaux précédemment évoqués. Très récemment, l'agence européenne a également adressé un signal concernant un excès de risque de cancers cutanés non mélanocytaires, de type carcinome basocellulaire et épidermoïde, proportionnel à la durée d'exposition au traitement par hydrochlorothiazide.

Diurétiques de l'anse

Agissant sur la branche ascendante de l'anse de Henle, ils inhibent le cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2) électroneutre et entraînent une diurèse isotonique au plasma. Leur action est puissante, le volume urinaire pouvant atteindre 30 % du filtrat glomérulaire. L'effet natriurétique est obtenu en 30 minutes environ. Cet effet est assez bref, de 4 à 6 heures, avec un effet « rebond » au décours par réabsorption accrue de sodium, ce qui atténue la natriurèse totale. La présence de NKCC2 dans la macula densa explique aussi que ces diurétiques de l'anse activent d'emblée la synthèse de rénine. L'excrétion du chlore est proportionnellement plus importante que celle du sodium, d'où un risque d'alcalose hypochlorémique, l'élimination des protons étant majorée. Le risque d'hyponatrémie est faible car les diurétiques de l'anse augmentent la clairance de l'eau libre. Contrairement aux thiazidiques, la calciurie est augmentée et peut être mise à profit dans le traitement des hypercalcémies. Une autre isoforme NKCC1 est présente dans les cellules musculaires lisses vasculaires expliquant un effet vasodilatateur, et dans les cellules épithéliales de l'oreille, expliquant le risque d'ototoxicité à fortes doses. En cas d'insuffisance rénale sévère, leur efficacité reste maintenue sous réserve d'augmenter les doses.

Les deux médicaments disponibles en France sont le furosémide et bumétanide qui se distinguent par leur biodisponibilité :

- elle du furosémide est assez médiocre, autour de 50 %, et très variable d'un individu à l'autre ;
- celle du bumétanide est plus stable, autour de 90 %, mais la pertinence clinique n'a jamais été démontrée.

En pratique, 20-40 mg de furosémide équivalent à 1 mg de bumétanide.

Inhibiteur de l'anhydrase carbonique : acétazolamide

L'anhydrase carbonique est une enzyme présente dans les globules rouges et différents tissus dont le tubule contourné proximal où elle interfère sur le métabolisme des bicarbonates et conduit à leur réabsorption associée à celle du sodium et du chlore. L'effet natriurétique de l'acétazolamide est modeste et ses indications sont essentiellement non cardiovasculaires : alcalose métabolique des insuffisances respiratoires décompensées, glaucome oculaire, mal de montagne, hypertension intracrânienne et certaines épilepsies.

Inhibiteurs du canal sodique des cellules tubulaires

Il s'agit de l'amiloride et du triamtérène qui agissent au niveau du tube collecteur où ils inhibent directement le canal sodique responsable de la réabsorption de sodium depuis le tubule vers la cellule épithéliale. Ce sodium est ensuite réabsorbé dans le secteur sanguin par la pompe Na^+-K^+-ATPase en échange du potassium. Leur effet natriurétique est progressif mais reste faible et leur intérêt clinique réside surtout dans la diminution significative de la kaliurèse. D'ailleurs, amiloride et triamtérène sont essentiellement disponibles en association avec l'hydrochlorothiazide ou le furosémide, pour atténuer le risque de dyskaliémie. Seul l'amiloride est disponible de façon isolée. Ces diurétiques peu puissants perdent leur efficacité natriurétique en cas d'insuffisance rénale sévère.

Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ou antialdostérones

Il s'agit de la spironolactone et de l'éplérénone qui antagonisent les récepteurs aux minéralocorticoïdes intracellulaires (et non membranaires) et dont le principal agoniste est l'aldostérone. *Via* son couplage au récepteur, l'aldostérone induit la synthèse des canaux sodiques et des pompes Na^+-K^+-ATPases du tube collecteur rénal. L'effet natriurétique de ces diurétiques est donc modeste et progressif. Il est proportionnel à l'importance de la sécrétion d'aldostérone, et donc marqué en cas d'hyperaldostéronisme primaire ou d'hyperaldostéronisme secondaire comme dans l'insuffisance cardiaque sévère. L'effet hyperkaliémiant se situe entre 0,15 et 0,30 mmol/L avec les faibles doses. La spironolactone peut aussi se fixer sur les récepteurs aux glucocorticoïdes et aux androgènes/œstrogènes, expliquant certains effets secondaires comme la gynécomastie et les troubles de libido chez l'homme ou des troubles menstruels chez la femme. L'éplérénone est plus spécifique des récepteurs à l'aldostérone et a donc moins d'effets secondaires que la spironolactone, mais est également moins puissante en termes d'effets natriurétique ou antihypertenseur : 25 mg de spironolactone équivalent environ à 50-100 mg d'éplérénone.

Diurétiques et hypertension artérielle

Les diurétiques diminuent la pression artérielle par leur effet natriurétique et par réduction de la volémie, mais aussi par un effet sur la paroi vasculaire et une modulation du tonus vasoconstricteur. Cet effet sur la pression artérielle systolique se situe entre 5 et 10 mmHg. Les diurétiques sont recommandés en 1re intention dans le traitement de l'HTA et sont d'ailleurs la deuxième classe d'antihypertenseurs la plus prescrite [54]. Ils seraient particulièrement indiqués dans l'HTA « sensible au sel » mais celle-ci n'est pas aisément discernable en pratique. Ce type d'HTA est plus fréquent dans les populations d'origine afro-caribéenne et les populations âgées.

Ce sont les thiazidiques à faibles doses qui sont indiqués dans l'HTA où sont recherchées une longue durée d'action et une faible action natriurétique. L'effet sur la kaliémie est modeste avec une diminution moyenne de 0,3 mmol/L. L'augmentation des doses expose surtout à l'augmentation des effets secondaires. Pour réduire ces derniers et majorer l'effet antihypertenseur recherché, il est recommandé de combiner de faibles doses de médicaments antihypertenseurs de classes différentes [55]. L'effet antihypertenseur des diurétiques est particulièrement synergique avec celui des bloqueurs du système rénine – angiotensine, d'où un nombre important d'associations fixes entre inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou ARA2 et thiazidiques. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou ARA2 ont de plus l'avantage de pouvoir atténuer l'effet hypokaliémiant des thiazidiques et de contrecarrer l'activation du système rénine – angiotensine. L'association d'un thiazidique à un diurétique hyperkaliémiant est également légitime en cas d'hypokaliémie sous thiazidique seul, mais a été peu étudiée. En cas d'insuffisance rénale sévère, les thiazidiques perdent leur efficacité et il est alors préférable d'utiliser un diurétique de l'anse. Au sein du groupe des thiazidiques et apparentés, l'hydrochlorothiazide a la durée d'action la plus courte et l'effet antihypertenseur le moins puissant. Il est possible que cette moindre efficacité puisse être rattrapée en augmentant sa dose. En dépit de ces remarques, l'hydrochlorothiazide est le plus prescrit et le plus utilisé dans les associations fixes et souvent à des doses très faibles. À l'inverse, il est surprenant que la chlortalidone ne soit plus commercialisée seule et n'est actuellement disponible qu'au travers une association avec un bêtabloquant. L'indapamide est disponible de façon isolée sous forme retard, ou en association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

En cas d'HTA résistante, c'est-à-dire non contrôlée par une triple association comportant au moins un thiazidique, il est recommandé d'utiliser un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes [55]. Ceci fait suite notamment aux résultats récents de l'essai PATHWAY [56]. Ces médicaments ont une double

action antihypertensive, d'une part par leur effet rénal déjà décrit, et d'autre part par une inhibition de la vasoconstriction artériolaire médiée directement par l'aldostérone. Par ailleurs, ils ont des effets cardiovasculaires bénéfiques indépendants de leur effet antihypertenseur. C'est particulièrement vrai dans l'insuffisance cardiaque (*cf.* ci-après) mais cela a également été montré chez les patients dialysés avec un bénéfice sur la morbimortalité alors que la pression artérielle n'était pas modifiée. Enfin, la spironolactone ou l'éplérénone sont le traitement médicamenteux électif de l'hyperaldostéronisme primaire, avec nécessité de doses souvent importantes.

Diurétiques et insuffisance cardiaque

Diurétiques de l'anse

Au vu de l'importance de la congestion dans les symptômes et le pronostic de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques sont une pierre angulaire de son traitement et ce, malgré le peu d'essais cliniques. Ce sont les diurétiques de l'anse qui sont utilisés en raison de leur effet natriurétique puissant. Dans l'insuffisance cardiaque stable, la seule recommandation est l'utilisation de la dose la plus faible possible, pour limiter les effets secondaires : pertes en potassium, magnésium, calcium ou thiamine, et activation des systèmes rénine – angiotensine et sympathique.

Dans l'insuffisance cardiaque décompensée ou sévère, leur maniement peut se compliquer [57]. La biodisponibilité orale du furosémide est médiocre chez le sujet sain et peut diminuer davantage avec retard d'obtention du pic sanguin en raison de l'œdème digestif. La voie intraveineuse est souvent indispensable en cas de décompensation. Sa faible durée d'action avec effet rebond au décours (réabsorption sodée décuplée) et l'effet natriurétique « plafond » nécessitent de réduire les apports sodés, de démultiplier les prises ou injections quotidiennes et d'augmenter les doses. Ces doses sont à personnaliser à chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance rénale. Il est à noter que la survenue d'une dégradation de la fonction rénale sous un traitement diurétique cliniquement efficace est de meilleur pronostic que la persistance de signes congestifs avec fonction rénale stable.

Leur utilisation chronique peut induire une résistance aux diurétiques, c'est-à-dire une perte de l'efficacité natriurétique, qui s'accompagne souvent d'une dégradation de la fonction rénale avec persistance de signes congestifs, correspondant au syndrome cardiorénal [58]. Cette résistance est due à un remodelage complexe des néphrons associé à une augmentation de la réabsorption sodée au niveau des tubules proximaux et surtout distaux. Sa prise en charge nécessite d'augmenter les doses de diurétiques de l'anse et, rapidement, de combiner un autre diurétique agissant sur un autre site. En pratique, c'est l'hydrochlorothiazide qui est ajouté à des doses croissantes de 25 à 75 mg/j. Un schéma d'utilisation de ces diurétiques a été proposé *via* l'essai CARESS-HF [59]. En cas d'échec, il est nécessaire de discuter l'utilisation de catécholamines en cas de débit et/ou de pression artérielle très abaissés et/ou d'ultrafiltration mécanique.

Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

L'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une activation du système rénine – angiotensine – aldostérone. Dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, trois grands essais randomisés contrôlés contre placebo – RALES, EPHESUS, EMPHASIS – ont montré qu'une faible dose de spironolactone ou d'éplérénone avait un bénéfice puissant sur la morbimortalité alors même que la baisse de pression artérielle était très faible, de l'ordre de 2 mmHg, ainsi probablement que l'effet sur la natriurèse [60]. Ces résultats confirment le rôle délétère de l'aldostérone sur le système cardiovasculaire, indépendant de son rôle rénal sur les échanges de sodium et de potassium, attribué notamment à des effets fibrosant, arythmogène, activateur du système sympathique, etc. La spironolactone ou l'éplérénone sont actuellement formellement indiquées dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (≤ 35 %) et symptomatique [61]. Dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, le bénéfice d'une faible dose de spironolactone semble exister mais n'a pas été démontré de façon aussi claire.

Autres types de diurétiques

Les antagonistes de la vasopressine (ou ADH) sont des agents aquarétiques qui inhibent la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur. Ils ont une indication dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. Dans l'insuffisance cardiaque sévère, ils majorent la diurèse mais leur impact à moyen terme n'a pas été clairement établi [62].

Plus récemment, une nouvelle classe d'antidiabétiques – les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose SGLT2 – a clairement démontré une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et de décès chez les

diabétiques [63]. L'effet glycosurique et diurétique de ces agents est en cours d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'existence ou pas d'un diabète.

Conclusion

Il y a plusieurs types de diurétiques aux propriétés pharmacologiques distinctes dont la compréhension permet de comprendre les indications et effets secondaires :

- les thiazidiques et apparentés sont les diurétiques de l'HTA en privilégiant de faibles doses et en association à d'autres classes ;
- les diurétiques de l'anse sont indispensables dans l'insuffisance cardiaque congestive et leur maniement peut y être complexe ;
- les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ont une place majeure dans l'HTA résistante et dans l'insuffisance cardiaque.

Médicaments interférant avec le fonctionnement du système nerveux autonome

Philippe Lechat

Le système nerveux autonome assure la régulation du fonctionnement des différents organes. Il est composé du système sympathique et du système parasympathique. Ces deux systèmes prennent naissance au niveau des centres bulbaires d'où partent les fibres préganglionnaires qui sortent du tronc cérébral et de la moelle épinière. Elles aboutissent aux ganglions para et prévertébraux de chaque côté de la moelle épinière (et en plus à la médullosurrénale pour le sympathique) au niveau desquels la transmission est cholinergique (neuromédiateur = acétylcholine). Des ganglions partent des fibres post-ganglionnaires qui libèrent la noradrénaline pour les fibres sympathiques et l'acétylcholine pour les fibres du système parasympathique. La glande médullosurrénale libère l'adrénaline.

L'intervention pharmacologique est possible à tous les niveaux. Nous n'envisageons ici que les interactions pharmacologiques au niveau des récepteurs adrénergiques.

Les récepteurs adrénergiques sont de deux types, dénommés alpha et bêta-adrénergiques. L'identification de leur structure et de leur mode de fonctionnement a bénéficié des développements récents de la biologie moléculaire.

Récepteurs alpha-adrénergiques

Ils ont été subdivisés en alpha-1 et alpha-2 selon leurs affinités différentes pour divers agonistes et antagonistes (tableau 17.16). Ils ont été subdivisés en récepteurs A et B selon leur niveau d'affinité pour différents ligands : la prazosine pour les récepteurs alpha-2 (basse affinité pour les récepteurs alpha-2A, haute affinité pour les récepteurs alpha-2B).

Tableau 17.16

Caractéristiques comparées des récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2.

Caractéristiques	Alpha-1	Alpha-2
Haute affinité	– Pour la méthoxamine (agoniste) – Pour la prazosine (antagoniste)	– Pour la clonidine (agoniste) – Pour la yohimbine et le pipéroxane (antagonistes)
Couplage protéine G	Phospholipase C : production d'inositol triphosphate et de diacylglycérol	Protéine Gi inhibitrice de l'adénylcyclase : l'AMPc diminue Échangeur Na-H Canaux calciques

AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

Au niveau du système sympathique, les récepteurs adrénergiques alpha-1 sont majoritairement post-synaptiques, alors que les récepteurs alpha-2 sont majoritairement présynaptiques. Au niveau des récepteurs alpha-adrénergiques du système nerveux central, les récepteurs alpha-2 sont prédominants.

Ces différentes localisations expliquent qu'une substance interagissant avec les récepteurs alpha-adrénergiques a des effets différents en fonction des récepteurs qu'elle peut bloquer ou stimuler.

Effets de la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques

Récepteurs alpha-1 adrénergiques

La stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques intervient dans la contraction des fibres lisses au niveau :

- des fibres vasculaires (induit l'augmentation de la pression artérielle et des résistances périphériques) ;
- du trigone vésical (favorise la miction) ;
- du col de la vessie et de l'urètre (évite l'incontinence et l'éjaculation rétrograde) ;
- de l'intestin : contraction des muscles des sphincters (facilite l'évacuation) ;
- du muscle dilatateur de l'iris (mydriase) ;
- du muscle lisse pilomoteur (hérisse le poil) ;
- au niveau du cœur : augmentation de la force des contractions (cet effet est cependant faible par rapport à celui induit par la stimulation adrénergique) ;
- de la glycogénolyse hépatique (augmentation de la glycémie).

Récepteurs alpha-2 périphériques

Leur stimulation intervient dans :

- la contraction de certaines fibres lisses vasculaires (fibres non innervées) ;
- l'inhibition de la lipolyse au niveau des adipocytes ;
- la relaxation du muscle lisse intestinal (par réduction de la libération d'acétylcholine : action alpha-adrénergique présynaptique) ;
- la diminution de la sécrétion d'eau et de sel (mise à profit dans le traitement de certaines diarrhées comme celle induite par le choléra) ;
- la stimulation de l'agrégation plaquettaire ;
- la diminution de la sécrétion de rénine ;
- la diminution de la libération de noradrénaline (effet présynaptique) ;
- la diminution de la sécrétion d'insuline.

Effets de la stimulation des récepteurs alpha-2 centraux

Ce sont les suivants :

- sédation ;
- réduction du tonus sympathique (baisse de la pression artérielle) ;
- réduction de la sécrétion de certaines glandes exocrines comme les glandes salivaires (induisant une sécheresse de la bouche).

Agonistes alpha-adrénergiques

Agonistes alpha-1 adrénergiques

Les agonistes alpha-1 adrénergiques ont été principalement utilisés comme réactifs pharmacologiques. Ce sont la phényléphrine, la méthoxamine (non commercialisée en France), la midodrine. Administrés par voie intraveineuse, ils induisent une augmentation de la pression artérielle secondaire à l'effet vasoconstricteur. Ceci entraîne une stimulation des barorécepteurs, d'où une baisse de la fréquence cardiaque, par diminution du tonus sympathique et augmentation du tonus vagal.

Les agonistes alpha-adrénergiques sont utilisés par voie intraveineuse pour restaurer une pression artérielle trop basse lors de certains états de choc mais la vasoconstriction périphérique diminue la perfusion tissulaire. Ils sont utilisés principalement en pratique comme vasoconstricteurs locaux (en cas de rhume ou de rhinite pour réduire la congestion vasculaire nasale). Mais dans cette situation, ce sont plutôt des substances sympathomimétiques indirectes qui sont utilisées comme la pseudo-éphédrine (associés à de rares complications de type poussée hypertensive, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique secondaire à l'effet vasoconstricteur).

Leurs propriétés vasoconstrictrices sont également mises à profit pour réduire la diffusion des anesthésiques locaux et augmenter ainsi leur durée d'action. Dans ce cas, c'est l'adrénaline ou la noradrénaline qui sont utilisées en association par exemple avec la lidocaïne. La midodrine est commercialisée pour traiter spécifiquement l'hypotension orthostatique ainsi que l'étiléfrine (Effortil®), agoniste alpha-1 adrénergique et agoniste bêta-2 adrénergique.

Agonistes alpha-2 adrénergiques

Les principales substances agonistes alpha-2 utilisées en thérapeutique sont la clonidine (Catapressan®) et la rilménidine (Hyperium®). Elles diminuent la pression artérielle par réduction du tonus sympathique central et la fréquence cardiaque par stimulation simultanée du tonus parasympathique. Cette action résulte de la stimulation des récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux et des récepteurs aux imidazolines. Ces substances n'empêchent cependant pas le fonctionnement du baroréflexe permettant notamment le maintien de la pression artérielle lors du passage en position debout. Elles n'induisent pas d'hypotension orthostatique. La stimulation des récepteurs alpha-2 centraux induit une sédation et une réduction des sécrétions salivaires. L'arrêt brutal du traitement prolongé par clonidine peut provoquer une crise hypertensive due à une augmentation de l'activité sympathique (effet « rebond »). La clonidine et la rilménidine sont utilisées comme antihypertenseurs centraux mais en dernier recours après l'utilisation et en ajout des classes majeures d'antihypertenseurs. Contrairement aux bêtabloquants, la réduction du tonus sympathique par action centrale n'a pas induit de bénéfice chez l'insuffisant cardiaque (*cf.* résultats de l'étude MOXCON avec la moxonidine).

Antagonistes alpha-adrénergiques

Les substances alphabloquantes qui sont utilisées sont principalement alpha-1 ou plus rarement alpha-2 bloquantes préférentielles.

L'effet alpha-1 bloquant induit les conséquences suivantes :

- inhibition de la vasoconstriction induite par la stimulation alpha-adrénergique, ce qui entraîne une réduction de la pression artérielle ;
- hypotension orthostatique lors du passage en position debout ;
- facilitation de l'évacuation vésicale par vasodilatation urétrale et relaxation du col vésical (mise à profit dans la pathologie prostatique). La relaxation du col vésical expose cependant à l'éjaculation rétrograde.

L'effet alpha-2 bloquant induit une vasodilatation (mise à profit avec la yohimbine pour restaurer une dysfonction érectile) et potentiellement une tachycardie par augmentation de la libération de noradrénaline par les fibres sympathiques (blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques).

Pour les substances passant la barrière du système nerveux central, le blocage des récepteurs alpha centraux peut induire une sédation (action alpha-2 bloquante post-synaptique).

Les substances alpha-1 bloquantes préférentielles commercialisées en France sont la prazosine, l'urapidil (utilisés comme antihypertenseurs), la doxazosine, l'alfuzosine, la silodosine, la terazosine, la tamsulosine, toutes indiquées dans la facilitation de l'évacuation vésicale dans les pathologies prostatiques. Les effets indésirables potentiels des alpha-1 bloquants sont l'hypotension orthostatique, la rétention hydrosodée (par stimulation du système rénine – angiotensine).

La seule substance alpha-2 bloquante utilisée est la yohimbine, indiquée dans le traitement de la dysfonction érectile en raison de ses propriétés vasodilatatrices sur les corps caverneux.

Certaines substances ont des propriétés de type alphabloquantes comme propriétés secondaires à côté de leurs effets principaux comme certains antidépresseurs (imipraminiques, miansérine) à l'origine de leurs effets sédatifs.

Récepteurs bêta-adrénergiques

Les récepteurs bêta-adrénergiques bêta-1 et 2 (et plus récemment identifiés bêta-3) sont couplés à l'adénylcyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMPc qui active la protéine-kinase A, laquelle phosphoryle diverses protéines. Les récepteurs bêta-1 sont majoritaires au niveau cardiaque, alors que les récepteurs bêta-2 sont prédominants aux niveaux vasculaire et bronchique. La diversité de ces cibles explique celle des effets (tableau 17.17).

Tableau 17.17

Caractéristiques comparées des récepteurs adrénergiques bêta-1 et bêta-2.

Effet bêta-1	Effet bêta-2
Stimulant cardiaque : effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs Accélération de la relaxation cardiaque ↑ lipolyse (stimule la lipase des triglycérides) ↑ sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire	Stimulant cardiaque (récepteurs non prédominants, mais présents) ↑ libération de noradrénaline à partir des fibres sympathiques Relaxation des fibres lisses : vaisseaux, bronches, utérus, intestin ↑ glycogénolyse hépatique ↑ néoglycogenèse hépatique ↑ glycogénolyse musculaire ↑ insuline (faible) ↓ kaliémie par stimulation de la pompe Na^+/K^+ ↑ tremblement des extrémités

Effets de la stimulation des récepteurs bêta-1 adrénergiques

Augmentation de la force des contractions cardiaques (effet inotrope positif)

Si les canaux calciques membranaires du sarcomère sont phosphorylés (par la protéine-kinase A), ils s'ouvrent lors de la dépolarisation membranaire pendant le potentiel d'action, générant un influx calcique. Cet influx calcique participe à la contraction. Le calcium se fixe sur la troponine C, ce qui induit l'interpénétration des filaments d'actine et de myosine. La quantité de calcium complémentaire pour assurer la contraction est fournie par le calcium du réticulum sarcoplasmique (réserve intracellulaire) : c'est l'influx calcique transmembranaire du sarcomère qui induit l'ouverture des canaux calciques « ryanodine » du réticulum sarcoplasmique, ce qui augmente la quantité de Ca^{++} disponible pour la contraction. La protéine-kinase A phosphoryle les canaux calciques du sarcolemme ainsi que les canaux ryanodine du réticulum sarcoplasmique, augmentant ainsi la quantité de calcium disponible lors de chaque cycle de contraction. La force de contraction cardiaque est ainsi majorée par la stimulation bêta-adrénergique *via* l'AMPc et l'activation de la protéine-kinase A. La protéine-kinase accélère parallèlement le repompage du Ca^{++} par le réticulum sarcoplasmique en phosphorylant le phospholambdan, protéine qui active l'ATPase calcium-

dépendante du réticulum sarcoplasmique responsable du repompage calcique, d'où l'accélération de la relaxation cardiaque sous l'effet de la stimulation bêta-adrénergique (effet lusitrope positif).

Augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif)

La fréquence cardiaque dépend du nœud sinusal (situé dans l'oreillette droite). Sa dépolarisation spontanée dépend d'un courant spécifique I_f qui est activé par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques et inhibé par la stimulation cholinergique muscarinique (M2).

Augmentation de la vitesse de conduction atrioventriculaire (effet dromotrope positif)

L'augmentation de l'influx calcique augmente la vitesse de dépolarisation initiale des fibres du nœud atrioventriculaire et accroît ainsi sa vitesse de propagation : la vitesse de conduction à travers le nœud atrioventriculaire est ainsi accélérée.

Excitabilité ventriculaire augmentée (effet bathmotrope positif)

La stimulation de l'influx calcique intracellulaire peut donner naissance à des automatismes anormaux, à l'origine de certains troubles du rythme.

Effets de la stimulation des récepteurs bêta-2 adrénergiques

Les mécanismes régulant la contractilité des muscles lisses (vasculaires, bronchiques, utérins ou intestinaux) sont différents de ceux régulant la contractilité cardiaque : le calcium se fixe sur la calmoduline (et non pas sur la troponine C). L'affinité du complexe calcium-calmoduline pour l'ATPase de la myosine dépend du degré de phosphorylation d'une kinase (MLCK). Lorsque cette kinase est phosphorylée sous l'action de la protéine-kinase A, l'affinité du complexe calcium-calmoduline pour l'ATPase de la myosine diminue, aboutissant à une relaxation des fibres lisses : vasorelaxation, bronchorelaxation, relaxation intestinale et du muscle utérin. Ce sont les effets de la stimulation des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Ces effets sont mis à profit notamment dans le traitement de l'asthme et des menaces d'accouchement prématuré.

Effets bêta-3 adrénergiques

Les récepteurs bêta-3 adrénergiques ont été récemment identifiés à l'aide des progrès de la biologie moléculaire. Leur distribution est variable selon les tissus et les espèces. Leur rôle physiologique et physiopathologique reste cependant à préciser. Ils sont particulièrement abondants au niveau du tissu adipeux et pourraient jouer un rôle dans certaines obésités ainsi que dans la motricité vésicale. De nombreuses substances ont été synthétisées comme agonistes ou antagonistes bêta-3 adrénergiques et sont à l'étude. Seul le mirabégron (agoniste bêta-3 adrénergique) a une AMM comme relaxant du muscle détrusor de la vessie dans la vessie hyperactive.

La stimulation des récepteurs bêta-3 adrénergiques induit expérimentalement chez certaines espèces animales une vasodilatation et un effet inotrope négatif cardiaque.**au 19-9.** Caractéristiques

Agonistes bêta-adrénergiques

On distingue :

- les agonistes bêta-1 et 2 : isoprénaline, adrénaline ;
- les agonistes bêta-1 préférentiels : dobutamine, noradrénaline, dopamine ;
- les agonistes bêta-2 préférentiels : salbutamol, terbutaline, salmétérol.

Propriétés pharmacocinétiques

Les agonistes bêta-1 adrénergiques tels que l'isoprénaline, la dobutamine, la noradrénaline et l'adrénaline sont des substances présentant dans leur structure une fonction amine primaire empêchant par leur ionisation pratiquement toute résorption par voie intestinale et passage de la barrière hématoencéphalique. On ne les utilise actuellement que par voie intraveineuse et leur volume de distribution est proche du volume plasmatique. Ils ne sont pas liés aux protéines plasmatiques et leur demi-vie d'élimination est très courte, de quelques minutes, ce qui impose une administration par perfusion intraveineuse continue. Les substances agonistes bêta-2 peuvent être administrées par voie orale car résorbées par voie digestive. Leur demi-vie d'élimination peut être plus longue, surtout avec le salmétérol (6 heures en moyenne). Ils peuvent également être administrés par voie aérienne (aérosols). Cette voie d'administration, particulièrement

utilisée au cours du traitement de l'asthme, permet pour certains d'entre eux (salbutamol, terbutaline) une action immédiate et prolongée et réduit la quantité d'agoniste passant dans la circulation systémique (réduction des effets indésirables par rapport à la voie orale).

Propriétés pharmacodynamiques

Les effets des agonistes bêta-adrénergiques sont donc ceux de la stimulation des différents récepteurs bêta-1 et 2 adrénergiques. Certaines substances sont agonistes préférentiels des récepteurs bêta-1 (dobutamine, noradrénaline, dopamine), certaines des récepteurs bêta-2 (adrénaline, salbutamol, terbutaline, salmétérol). La noradrénaline, neurotransmetteur physiologique des terminaisons sympathiques, stimule les récepteurs alpha et bêta-1 adrénergiques, l'adrénaline les récepteurs alpha, bêta-1 et bêta-2 adrénergiques, et l'isoprénaline les récepteurs bêta-1 et bêta-2.

Indications thérapeutiques

Les agonistes bêta-1 adrénergiques sont utilisés comme stimulants cardiaques dans les situations d'insuffisance cardiaque aiguë : dobutamine (agoniste bêta-1), isoprénaline (agonistes bêta-1 et 2). On utilise leurs propriétés inotropes positives pour restaurer la pression artérielle et le débit cardiaque.

Les agonistes bêta-2 préférentiels sont utilisés pour leurs propriétés bronchodilatatrices dans le traitement de l'asthme : salbutamol (Ventoline®), terbutaline, salmétérol. Ils peuvent être administrés soit par voie orale, soit, plus souvent aujourd'hui, par voie respiratoire (aérosols).

Ils sont utilisés pour leurs propriétés de relaxation utérine dans les menaces d'accouchement prématuré.

Effets indésirables

Ce sont les suivants :

- augmentation de la consommation cardiaque en oxygène (dangereuse chez les patients insuffisants coronariens et cardiaques car risquant d'induire une ischémie myocardique = déséquilibre entre la consommation et l'apport en oxygène pour le myocarde) ;
- sensation de palpitation cardiaque (tachycardie et effet inotrope positif) ;
- tremblements des extrémités.

Antagonistes bêta-adrénergiques (bêtabloquants) (tableau 17.18)

Ils représentent une classe majeure au sein de la pharmacopée du fait de leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire : hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque. Ils antagonisent l'effet de la stimulation soit des deux types de récepteurs bêta-1 et 2 adrénergiques, soit préférentiellement des récepteurs bêta-1 adrénergiques (bêtabloquants dits cardiosélectifs).

Tableau 17.18

Substances bêtabloquantes commercialisées en France.

Non sélectives (bêta-1 et 2)		Sélectives (bêta-1)	
Avec activité sympathomimétique intrinsèque	**Sans activité sympathomimétique intrinsèque**	**Avec activité sympathomimétique intrinsèque**	**Sans activité sympathomimétique intrinsèque**
Pindolol	Propranolol Timolol Carvédilol Sotalol Labétalol Tertatolol Propafénone Nadolol	Acébutolol Céliprolol	Aténolol Métoprolol Bisoprolol Nébivolol Bétaxolol

Ce sont des antagonistes compétitifs : ils déplacent la courbe concentration – effet d'un agoniste bêta-adrénergique de manière parallèle (lorsqu'on utilise des coordonnées logarithmiques pour les concentrations d'agoniste) avec récupération de l'effet maximal.

Certains bêtabloquants utilisés sont en fait des agonistes partiels, c'est-à-dire des substances qui se fixent sur le récepteur bêta-adrénergique et le stimulent faiblement. En l'absence de stimulation sympathique, ces substances ont un effet d'agoniste (mais faible).

C'est la propriété bloquante des récepteurs bêta-1 adrénergiques qui joue le rôle essentiel dans le bénéfice thérapeutique. La sélectivité bêta-1 permet de conserver relativement la relaxation bronchique, la vasorelaxation périphérique ainsi que les actions métaboliques bêta-2 comme celles intervenant dans la régulation glycémique. L'activité agoniste partielle (encore appelée activité sympathomimétique intrinsèque) n'apporte aucun intérêt si ce n'est lorsqu'elle et de type bêta-2 : elle permet une vasorelaxation périphérique. Cette dernière permet en outre une meilleure action de la lipoprotéine-lipase endothéliale assurant le métabolisme des lipoprotéines circulantes. Son action maintient l'équilibre des lipoprotéines plasmatiques en faveur des HDL et fait baisser les triglycérides (effets antiathérogènes). L'importance à long terme de cette action reste mal évaluée. Tous les bêtabloquants possèdent au sein de leur molécule un carbone asymétrique. Ce sont donc des produits racémiques avec deux isomères pour chaque carbone asymétrique. Ce sont les composés lévogyres qui possèdent la propriété bêtabloquante.

Comme tous les médicaments, les bêtabloquants peuvent avoir, aux doses bêtabloquantes, d'autres effets :

- blocage des récepteurs alpha-adrénergiques : labétalol et carvédilol ;
- propriétés vasodilatatrices indépendantes d'une interaction avec les récepteurs adrénergiques alpha : bucindolol (mécanisme mal établi de l'effet vasodilatateur, par effet bêta-2 adrénergique), nébivolol (par interaction avec la voie du NO) ;
- propriétés antiarythmiques de classe I : propafénone ou propranolol (à très fortes doses cependant), de classe III : sotalol (prolongation du potentiel d'action).

Propriétés pharmacocinétiques

On peut distinguer les bêtabloquants lipophiles hautement métabolisés et qui ont une demi-vie courte (comme le propranolol, le métoprolol) et les bêtabloquants hydrophiles peu métabolisés à demi-vie longue (comme le nadolol, l'aténolol ou le sotalol). Pour les bêtabloquants fortement métabolisés, l'effet de métabolisme de premier passage est important et réduit fortement la biodisponibilité. Le métabolisme de la plupart des bêtabloquants fait intervenir la voie des cytochromes P450, et en particulier le cytochrome P450 2D6 qui présente un polymorphisme génétique. Certains sujets seront ainsi des métaboliseurs rapides ou au contraire lents (10 % de la population caucasienne). L'impact de ces polymorphismes est variable selon le bêtabloquant considéré en fonction de l'activité des métabolites.

Certaines substances comme la quinidine ou les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine) sont des inhibiteurs du cytochrome 2D6, et peuvent ainsi ralentir le catabolisme des bêtabloquants fortement métabolisés et prolonger leur durée d'action.

Propriétés pharmacodynamiques

En s'opposant aux effets de la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques, les bêtabloquants diminuent la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) au repos et lors de l'exercice, la contractilité myocardique (effet inotrope négatif), la vitesse de conduction atrioventriculaire (effet dromotrope négatif). Ils s'opposent également aux effets proarythmogènes de la stimulation bêta-adrénergique (effet bathmotrope négatif). Ils induisent ainsi une réduction du débit cardiaque et de la pression artérielle systolique et diastolique, d'autant plus que la stimulation sympathique est forte. Ils réduisent de fait le travail cardiaque et la consommation myocardique en oxygène, d'où leur intérêt dans l'insuffisance coronaire, où l'apport en oxygène est insuffisant du fait du rétrécissement du calibre des artères coronaires par sténoses athéromateuses. De plus, l'effet des bêtabloquants s'accompagne d'une redistribution du débit coronaire vers les couches myocardiques sous-endocardiques, les plus sensibles à l'ischémie. Cette action de redistribution est la conséquence de l'effet vasoconstricteur alpha-adrénergique (non contrebalancé par l'effet bêta-adrénergique vasodilatateur) au niveau des artérioles coronaires épicardiques.

Les bêtabloquants diminuent la production de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire et cette action participe à l'effet antihypertenseur. Ils s'opposent aux effets de la stimulation bêta-adrénergique, en particulier en cas de choc allergique où, en l'absence de compensation bêta-adrénergique, les chocs sont plus graves. Administrés à doses pleinement bêtabloquantes, les bêtabloquants sont susceptibles d'induire une décompensation d'insuffisance cardiaque par suppression brutale de la compensation inotrope positive de la stimulation sympathique compensatrice. Ils étaient ainsi classiquement contre-indiqués chez l'insuffisant

cardiaque. C'est la découverte de leur bonne tolérance et surtout de leurs effets bénéfiques à long terme sur la fonction ventriculaire et le pronostic de l'insuffisant cardiaque (par antagonisme des effets délétères de la stimulation bêta-adrénergique chronique) qui a radicalement changé cette notion, à la condition d'une administration à doses très progressivement croissantes. Les effets des bêtabloquants sur les résistances systémiques sont fonction du temps et des propriétés annexes des différentes substances :

- en aigu, les résistances systémiques ont tendance à augmenter (par déséquilibre en faveur de l'effet alpha-adrénergique vasoconstricteur) ;
- en chronique, elles ont tendance à diminuer par réduction du niveau de stimulation sympathique et du système rénine – angiotensine.

Mécanisme de l'effet antihypertenseur

L'effet antihypertenseur dépend du blocage des récepteurs bêta-1 adrénergiques uniquement (et non pas du blocage des récepteurs bêta-2). L'amplitude de l'effet antihypertenseur lors du traitement chronique est assez similaire entre les différents produits, et comparable à celle obtenue avec les autres principales classes d'antihypertenseurs : baisse de 10 à 20 mmHg pour la systolique, de 5 à 10 mmHg pour la diastolique.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur n'est pas univoque et fait intervenir plusieurs actions :

- la baisse du débit cardiaque ;
- la diminution de la contractilité : elle entraîne une diminution du volume d'éjection, surtout à l'exercice, d'où la baisse de la pression artérielle systolique ;
- la baisse de la production de rénine ;
- possiblement : une baisse du tonus sympathique par une action centrale.

On a invoqué le rôle du blocage bêta-2 présynaptique (qui a un rôle facilitateur de la libération d'adrénaline) mais les bloqueurs bêta-1 ont le même effet antihypertenseur, qu'ils soient bêta-2 bloqueurs ou non.

Effets sur l'arbre respiratoire

Le blocage des récepteurs bêta-2 adrénergiques du muscle lisse bronchique peut entraîner une augmentation de la résistance bronchique, en particulier chez les asthmatiques ou les patients présentant une bronchopathie chronique obstructive (BPCO). Les antagonistes hautement sélectifs des récepteurs bêta-1 adrénergiques, comme le bisoprolol ou le nébivolol, peuvent présenter un certain avantage chez de tels patients porteurs de BPCO par rapport aux antagonistes bêta non sélectifs car ils ne modifient pratiquement pas les résistances bronchiques chez ces patients.

Chez les patients asthmatiques, l'utilisation des bêtabloquants même très sélectifs reste cependant contre-indiquée.

Effets sur l'œil

Plusieurs produits bêtabloquants réduisent la pression intraoculaire, en particulier en cas de glaucome. Une diminution de la production de l'humeur aqueuse est le mécanisme habituellement rapporté (par déséquilibre en faveur de l'action des récepteurs alpha-adrénergiques).

Effets métaboliques et endocriniens

Les bêtabloquants inhibent la stimulation de la lipolyse exercée par le système nerveux sympathique. Ils réduisent ainsi le taux des acides gras libres circulants. Les effets sur le métabolisme glucidique sont complexes. Les conséquences du blocage bêta-adrénergique apparaissent surtout lors de la correction des hypoglycémies. Le glucagon est l'hormone sollicitée en premier lieu par l'organisme pour restaurer la glycémie lors d'une hypoglycémie. Puis intervient la stimulation sympathique par stimulation de la glycogénolyse hépatique et néoglucogenèse. Les bêtabloquants ont été décrits comme pouvant retarder la restauration du niveau de glycémie lors d'une hypoglycémie. Ceci peut être particulièrement important chez les patients diabétiques traités par insuline ayant des réserves inadéquates en glucagon ou chez les sujets pancréatectomisés.

Le traitement bêtabloquant avec les composés non sélectifs modifie les concentrations des lipoprotéines plasmatiques : augmentation des triglycérides et diminution des HDL par réduction de l'activité de la

lipoprotéine-lipase artériolaire (en relation avec un effet alpha-adrénergique prépondérant vasoconstricteur lorsque les récepteurs bêta sont bloqués).

Ces modifications vont dans le sens d'un effet athérogène mais restent modestes. Elles sont pratiquement absentes avec les composés sélectifs, voire inverses avec les composés doués d'une activité sympathomimétique intrinsèque de type bêta-2 vasodilatatrice (facilitant l'action de la lipoprotéine-lipase).

Indications thérapeutiques

Ce sont les pathologies suivantes : hypertension artérielle, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque, hyperthyroïdie, prévention des complications de l'hypertension portale, glaucome.

Effets indésirables

Au niveau cardiovasculaire, la fréquence et la contractilité cardiaque étant diminuées, les capacités physiques à l'effort maximal sont limitées, et la récupération plus longue. La bradycardie sinusale et la baisse de conduction peuvent induire ou aggraver des blocs sinoatriaux ou des atrioventriculaires. Les symptômes d'hypoglycémie chez le diabétique traité (tachycardie, tremblements) sont diminués, donc moins perçus, d'où une précaution d'emploi chez eux.

En présence de bêtabloquants, les conséquences hémodynamiques d'un choc allergique sont plus importantes dans la mesure où la stimulation inotrope cardiaque d'origine sympathique est bloquée et empêche le maintien de la pression artérielle. Le déséquilibre en faveur de l'effet alpha vasoconstricteur peut être à l'origine de syndromes de Raynaud chez certains patients prédisposés à cette action. Des troubles du sommeil, des dépressions sont également rapportés avec les bêtabloquants, surtout s'ils ont un passage dans le SNC (avec les bêtabloquants liposolubles).

On note enfin une aggravation des lésions de psoriasis (par réduction de la production d'AMPc au niveau cutané).

Contre-indications

Elles sont représentées par les situations suivantes :

- asthme : les bêtabloquants sont contre-indiqués chez l'asthmatique ou chez les patients avec antécédents d'asthme, chez qui ils peuvent induire ou aggraver un état asthmatique ;
- bradycardie sinusale importante (< 45/min) ;
- bloc atrioventriculaire du 2^{e} degré ;
- syndrome de Raynaud ;
- auparavant classiquement insuffisance cardiaque devant le risque de décompensation lors l'administration de doses fortes. Les récentes études ont bien démontré que l'administration à doses progressivement croissantes de bêtabloquants, non seulement était bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque, mais améliorait le pronostic de la maladie en antagonisant les effets toxiques cardiaques de la stimulation sympathique chronique (*cf.* chapitre 7).

Choix d'une molécule bêtabloquante en fonction d'une indication

Les bêtabloquants ont en commun le blocage des récepteurs bêta-1 adrénergiques mais ont des propriétés pharmacologiques différentes. De nombreuses études les ont comparés pour déterminer quel pourrait être le meilleur choix en fonction de la pathologie à traiter et des caractéristiques des patients. Il en ressort les conclusions suivantes :

- **en termes d'efficacité** : elle est très semblable entre les différents bêtabloquants. C'est la propriété bêta-1 bloquante qui est responsable de tous les effets thérapeutiques, notamment antihypertenseurs et anti-ischémiques ;
- **en termes de tolérance :** il pourrait y avoir un avantage à utiliser un bêta-1 bloqueur sélectif (ne bloquant pas les récepteurs bêta-2) :
  - chez les patients porteurs d'une BPCO pour éviter la suppression de l'effet bronchodilatateur de la stimulation bêta-2,
  - chez les diabétiques pour réduire la suppression des symptômes d'hypoglycémie en relation avec la stimulation sympathique réactionnelle (tachycardie, sensation de palpitations, d'angoisse, tremblements),

– chez les patients porteurs d'une artériopathie périphérique pour préserver la vasodilatation artériolaire dépendant de la stimulation des récepteurs bêta-2 adrénergiques,
– chez les patients présentant une élévation du cholestérol et des triglycérides sanguins pour préserver l'action de la lipoprotéine-lipase.

En pratique

Les différences entre bêtabloquants sélectifs et non sélectifs ne sont pas « cliniquement » très importantes, la sélectivité n'étant que relative et diminuant avec l'augmentation des doses. C'est surtout la durée et le niveau d'action bêta-1 bloquante qui compte pour un patient donné, fonction principalement de la dose à adapter pour chaque substance et pour chaque patient, en fonction des variations interindividuelles importantes des capacités métaboliques.

Digitaliques

Pierre Gibelin

Les glucosides cardiotoniques (digitaliques) forment un groupe de médicaments d'origine végétale (digitale pourpre ou laineuse, strophantus, scille) qui ont des structures chimiques voisines, des propriétés pharmacologiques comparables mais des propriétés pharmacocinétiques très différentes.

Propriétés pharmacologiques

Action sur le cœur

Effet inotrope positif

Mise en évidence

La mise en évidence chez l'homme repose sur l'exploration hémodynamique ; toutefois, celle-ci est difficile du fait de multiples interférences liées au système neurovégétatif. En effet, tous les paramètres hémodynamiques qui peuvent être mesurés dépendent à la fois de la contractilité, de la précharge et/ou de la post-charge ventriculaire.

La dp/dt_{max} (valeur maximale de la dérivée première de la courbe de pression ventriculaire gauche en fonction du temps) et la Vmax (vitesse maximale de raccourcissement en phase isovolumétrique) sont les indices les plus spécifiques de la contractilité.

Les glucosides digitaliques renforcent la contraction de la fibre musculaire cardiaque et améliorent tous les indices de contractilité du cœur sain et défaillant avec augmentation de la dp/dt_{max}, de la Vmax et raccourcissement des temps d'éjection.

Ceci a été confirmé expérimentalement sur des préparations de muscle papillaire isolé du ventricule par exemple, présentant l'avantage d'être isolé avec pré et post-charge fixées.

Mécanisme d'action [64]

Les digitaliques inhibent la pompe Na^+/K^+- ATPase-dépendante qui entraîne dans un premier temps une accumulation d'ions Na^+ à l'intérieur de la cellule.

Cette accumulation provoque dans un deuxième temps une inversion des champs sodium-calcium aboutissant à l'augmentation du calcium intracellulaire et donc à l'amélioration du couplage excitation-contraction. Cela augmente à la fois la vitesse et l'amplitude de raccourcissement du sarcomère.

Les digitaliques agissent aussi directement sur le muscle lisse vasculaire augmentant les résistances artérielles périphériques et le tonus veineux chez le sujet normal. Ces dernières actions ne sont pas retrouvées dans l'insuffisance cardiaque, probablement en raison de la stimulation sympathique différente.

L'augmentation de la contractilité liée au traitement digitalique entraîne l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde qui peut être néfaste chez le sujet coronarien. Cet effet est partiellement compensé par la diminution de la fréquence cardiaque et de la tension pariétale qui peuvent améliorer la perfusion coronaire.

En phase aiguë, la digoxine augmente le débit cardiaque et diminue la pression capillaire pulmonaire chez l'insuffisant cardiaque. Cet effet bénéfique s'additionne à celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion à la fois au repos et à l'effort. La diminution de la fréquence cardiaque augmente la durée de remplissage et améliore le rendement myocardique.

Effet électrophysiologique

L'action des digitaliques sur l'automatisme cardiaque et sur la conduction est la résultante d'un effet myocardique direct et d'un effet indirect probablement de nature vagale.

Action sur le nœud sinusal (action chronotrope négative)

Les digitaliques ralentissent la fréquence sinusale du cœur défaillant. Cet effet est plus controversé sur cœur sain. Les digitaliques provoquent au niveau des cellules sinusales une diminution de la pente de la phase 4 et une hyperpolarisation.

Le mécanisme est essentiellement indirect en augmentant le tonus parasympathique (cet effet peut être prévenu par l'atropinisation, il n'est pas observé chez les transplantés ni chez les animaux privés de tonus cardiomodérateur).

Action sur les oreillettes

À faible dose, les digitaliques diminuent le potentiel membranaire de repos, augmentent la vitesse maximale de dépolarisation de la phase 0 et diminuent la durée des périodes réfractaires.

À forte dose, la conduction pourrait être ralentie et s'accompagner de la création de foyer d'automatisme pathologique à l'origine de troubles supraventriculaires.

Action sur le nœud atrioventriculaire

Là encore, l'effort parasympathique est prédominant et son action est comparable à celle sur le nœud sinusal avec une sensibilité encore plus franche. On enregistre donc une dépression de l'automaticité et un ralentissement des rythmes jonctionnels.

Action sur le système His/Purkinje

Les digitaliques allongent également les périodes réfractaires à ce niveau et ralentissent la conduction, en particulier aux doses élevées, en créant également une augmentation de l'automaticité favorisant des troubles du rythme ventriculaire graves.

Action sur les ventricules

On observe à ce niveau une diminution des périodes réfractaires et une augmentation de la pente de la phase 4.

Action extracardiaque

Sur les vaisseaux

Chez le patient insuffisant cardiaque, on note une vasodilatation (contrairement à ce que l'on constate chez le sujet normal ou sur une préparation de vaisseau isolé).

Cette vasodilatation peut être due à un mécanisme vagal du fait de son effet sur les barorécepteurs sinocarotidiens et aortiques.

Sur les reins

Les digitaliques ont un effet natriurétique dû à l'amélioration des conditions hémodynamiques d'une part et d'autre part par effet direct par blocage de la pompe Na^+/K^+-ATPase-dépendante au niveau du tubule rénal entraînant un blocage de la réabsorption tubulaire du sodium.

Sur le système nerveux central

Aux doses toxiques, les digitaliques peuvent stimuler certaines zones du système nerveux central comme l'*area postrema*, zone gâchette du centre du vomissement, ou le cortex visuel (expliquant les troubles visuels parfois ressentis en cas d'intoxication).

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption de la digoxine est digestive. Soixante à 85 % de la dose ingérée sont absorbés. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en 30 à 90 minutes. Les prises postprandiales sont suivies d'une absorption ralentie mais la quantité totale absorbée reste la même.

Distribution

La courbe de cinétique de la digoxine comporte deux phases : l'une rapide de distribution et l'autre plus lente d'élimination.

La demi-vie de distribution est d'une heure après administration orale et de 30 heures après administration veineuse. La digoxine se fixe préférentiellement au niveau du cœur, du foie et des reins.

Le modèle cinétique de distribution est bi ou tri-comportemental. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est de 426 L avec un compartiment central d'environ 60 L et un volume périphérique correspondant aux tissus d'approximativement 350 L indiquant une forte fixation tissulaire. Ces chiffres sont donnés pour un adulte de 60 kg.

La fixation protéique de la digoxine est faible. Chez le sujet âgé, la baisse de la masse musculaire explique la diminution du volume de distribution.

Métabolisme

La digoxine est dégradée par le foie grâce à une saturation du cycle lactonique produisant la dihydrodigoxine et par hydrolyse des molécules osidiques. Dix à 15 % de la digoxine sont transformés en métabolites.

Élimination

Elle est principalement rénale, après infiltration glomérulaire et très faible sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination varie entre 33 et 42 heures (36 heures en moyenne).

L'élimination biliaire est accessoire.

Facteurs influençant la pharmacocinétique

Âge

Chez le nourrisson

Les posologies par kg du poids corporel doivent être supérieures à celles utilisées chez l'adulte.

Chez le nouveau-né

L'immaturité rénale et surtout hépatique impose une réduction des posologies et une surveillance attentive du traitement à la recherche des signes de surdosage.

Chez le sujet âgé

Les intoxications sont fréquentes chez le sujet âgé du fait d'une hypersensibilité aux digitaliques.

Cette sensibilité est en rapport avec des troubles de l'absorption intestinale, des modifications des liaisons protéiques, des altérations du métabolisme hépatique, du ralentissement de l'élimination rénale, de la diminution de la masse musculaire de l'organisme et enfin de l'hypersensibilité des récepteurs membranaires.

Insuffisance hépatique

Les principales propriétés pharmacocinétiques de la digoxine ne sont pas modifiées par l'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale [65]

On note dans ces cas un allongement de la demi-vie d'élimination et un risque d'intoxication.

La clairance de la digoxine est proportionnelle à celle de la créatinine. On peut ainsi utiliser la digoxine chez l'insuffisant rénal en adaptant les doses à la clairance à la créatinine ou à la créatininémie :

- si la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 mL/min, la posologie de l'adulte est de 0,25 mg/j ;
- si la clairance est comprise entre 25 et 50 mL/min, la posologie n'est plus que de 0,18 mg/j ;
- si la clairance est comprise entre 10 et 25 mL/min, la posologie est de 0,125 mg/j.

Dysthyroïdie

Hyperthyroïdie

On constate une diminution des concentrations plasmatiques des digitaliques liée à :

- une diminution de leur demi-vie d'élimination ;
- une augmentation de la clairance rénale ;
- une augmentation de leur espace de diffusion.

Ainsi, classiquement l'hyperthyroïdien est résistant à la digoxine.

De plus, les hormones thyroïdiennes s'opposent aux effets inotropes et chronotropes des digitaliques, probablement en raison de l'hypersensibilité des récepteurs β-adrénergiques qu'elles engendrent.

Hypothyroïdie

En cas d'hypothyroïdie, on constate une élévation des concentrations plasmatiques liée à une augmentation de la demi-vie d'élimination, une diminution rénale.

Classiquement, le myxœdémateux est hypersensible aux digitaliques et l'intoxication peut s'observer avec des faibles doses.

Perturbations hydroélectrolytiques

Potassium

Hypokaliémie

L'hypokaliémie facilite la survenue de problèmes rythmiques chez les patients digitalisés du fait d'une augmentation de leur fixation myocardique, d'une potentialisation des effets électrophysiologiques réciproques de l'hypokaliémie et des digitaliques, et d'une diminution de l'élimination rénale des digitaliques.

Hyperkaliémie

Elle diminue l'affinité du myocarde aux digitaliques par mécanismes compétitifs.

Calcium

L'hypocalcémie diminue les effets des digitaliques.

L'hypercalcémie augmente les effets des digitaliques, d'où une contre-indication absolue de la prescription simultanée de calcium (surtout en injectable) et de digitaliques.

Interaction médicamenteuse

De nombreux médicaments peuvent modifier les propriétés pharmacocinétiques des digitaliques et provoquer soit une augmentation, soit une diminution des effets digitaliques.

Dans l'augmentation des effets, citons essentiellement les médicaments provoquant une hypokaliémie tels que les diurétiques, ainsi que les corticoïdes, les antihistaminiques et la rifampicine.

L'amiodarone, le vérapamil et la nifédipine augmentent les concentrations plasmatiques des digitaliques et il faut en tenir compte dans les prescriptions simultanées (diminution des doses).

Indications [66, 67]

Insuffisance cardiaque : recommandations de l'*European Heart Association* [67]

- Les digitaliques peuvent être prescrits en cas de fibrillation atriale et insuffisance cardiaque classe NYHA I-III quand la fréquence cardiaque reste élevée malgré le traitement par bêtabloquants ou quand les bêtabloquants sont mal tolérés ou contre-indiqués (IIa, B).
- En rythme sinusal, le traitement par digoxine peut être envisagé chez les patients symptomatiques malgré un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou ARA2), un bêtabloquant et un inhibiteur de l'aldostérone pour réduire le risque d'hospitalisation (toute cause ou par insuffisance cardiaque) (IIb, B).

Troubles du rythme

Fibrillation atriale

Les digitaliques permettent de ralentir le rythme ventriculaire. Ils peuvent donc dans cette indication être utilisés soit avant d'entreprendre une réduction à condition de les arrêter 48 heures avant celle-ci, soit dans le cadre du traitement d'entretien d'une FA permanente.

Flutter atrial

L'emploi des digitaliques répond aux mêmes principes que dans la FA.

Tachycardie supraventriculaire

La réduction des accès de tachycardie supraventriculaire est possible par les digitaliques mais d'utilisation rare.

Enfin, les digitaliques sont peu utilisés pour prévenir les récidives.

Nouvel éclairage sur ce produit ancien par de récentes publications

Migaj et al. ont étudié l'effet de la digoxine chez des patients insuffisants cardiaques traités selon les dernières recommandations (ESC 2016) [68]. Il s'agit d'une étude rétrospective polonaise dans laquelle 19 % des patients étaient traités par digoxine (89 % par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 91 % par bêtabloquants, 69 % par inhibiteurs de l'aldostérone). Ces auteurs ont retrouvé une augmentation de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite en rythme sinusal traités par digitaliques (HR = 2,52) avec un effet neutre sur les hospitalisations. En revanche, le traitement digitalique n'influençait pas la mortalité ni l'hospitalisation chez les patients en fibrillation atriale, que la fraction d'éjection soit réduite ou non. Les auteurs posent le problème de savoir si c'est un effet direct de la digoxine ou si le traitement par digoxine est un simple marqueur de risque (patients les plus sévères ou ne supportant les autres traitements).

Enfin, tout récemment, Abdull-Rahim et al. ont étudié l'effet de la digoxine chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection intermédiaire comprise entre 40 et 50 % selon la classification de l'ESC 2016 [69]. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 7 788 patients. La digoxine réduisait dans ce groupe le critère principal (mortalité ou hospitalisation) essentiellement du fait de la réduction des hospitalisations (HR = 0,71, IC 95 % : 0,65-0,77). Dans ce travail, l'effet de la digoxine sur les hospitalisations était plus marqué dans le groupe avec fraction d'éjection altérée, intermédiaire dans le groupe à fraction d'éjection intermédiaire et très faible pour le groupe à fraction d'éjection préservée.

Effets secondaires

Effets cardiaques

- Troubles de la conduction : bloc atrioventriculaire de tout degré, bloc sinoatrial.
- Troubles de l'excitabilité :
  - à l'étage ventriculaire : extrasystoles ventriculaires parfois bigéminées ou répétitives, tachycardie ventriculaire ;

– à l'étage jonctionnel : tachycardie jonctionnelle ;
– à l'étage supraventriculaire : tachycardie atriale (tachysystolie atriale).

La marge thérapeutique est étroite. Il est nécessaire de pratiquer régulièrement un dosage plasmatique [70].

Les valeurs des taux plasmatiques de digoxine doivent être inférieures à 2 ng/mL avec des concentrations thérapeutiques comprises entre 0,65 et 2 mg/mL.

Nous avons vu plus haut qu'actuellement, les taux plasmatiques recommandés étaient compris entre 0,65 et 1,1 ng/mL.

Les faibles doses sont aussi efficaces sur le plan thérapeutique avec, si les premières études se confirment, une diminution de la mortalité.

Effets extracardiaques

- Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissement, diarrhée.
- Troubles oculaires : dyschromatopsie, vison trouble, scotome.
- Troubles mentaux : céphalées, asthénie, paresthésie, névralgie faciale, confusion, psychose.
- Autres : réaction cutanée allergique, gynécomastie, thrombopénie.

Contre-indications

- Troubles de la conduction atrioventriculaire ou sinoatriale sévères non appareillés.
- Hyperexcitabilité ventriculaire persistante et sévère.
- Syndrome de pré-excitation ventriculaire.
- Tachycardie atriale (anciennement tachysystolie atriale) en rapport avec une intoxication digitalique.
- Cardiomyopathie obstructive.

Médicaments du système rénine – angiotensine – aldostérone

Antoine Fayol, David Fouassier, Pierre Boutouyrie

Le système rénine – angiotensine – aldostérone est une cible majeure des médicaments dans les maladies cardiovasculaires. Les quatre classes médicamenteuses impliquées spécifiquement dans cette voie incluent les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), les inhibiteurs directs de la rénine et les antagonistes de l'aldostérone. Ils diffèrent par leurs mécanismes d'action, ainsi que par leurs caractéristiques pharmacologiques.

Système rénine – angiotensine – aldostérone

Le système rénine – angiotensine – aldostérone est un système hormonal majeur intervenant dans la physiologie cardiovasculaire et rénale. Nous en décrivons les différents composants (fig. 17.10), ainsi que leurs effets physiologiques.

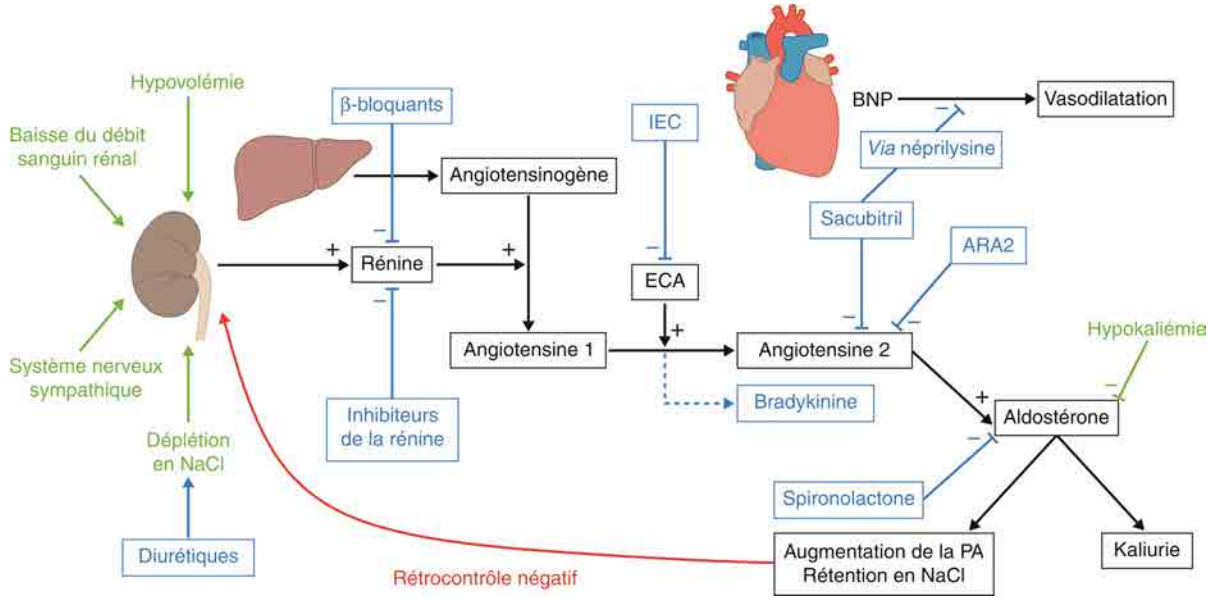


FIG. 17.10 Composants et principaux médicaments du système rénine – angiotensine – aldostérone.
ARA2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ; BNP : *Brain Natriuretic Peptide* ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; PA : pression artérielle. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Rénine

La rénine est une enzyme produite au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales. La rénine clive l'angiotensinogène, produite au niveau du foie en angiotensine 1 [71]. L'angiotensine 1 est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine 2.

Enzyme de conversion de l'angiotensine

L'ECA est une glycoprotéine acide, distribuée dans tous les tissus au niveau de la surface membranaire des cellules endothéliales (en particulier au niveau des vaisseaux pulmonaires). Elle peut être également retrouvée dans le plasma. C'est une métalloenzyme qui agit sur la partie C-terminale de l'angiotensine 1. L'ECA a un double rôle :

- elle transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2 ;
- elle dégrade la bradykinine en métabolites inactifs. La bradykinine est une hormone vasodilatatrice ainsi qu'un médiateur de l'inflammation. Elle participe aux effets bénéfiques (vasodilatation) et indésirables (toux, allergies) des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Angiotensine 2

L'angiotensine 2 est une puissante hormone vasoconstrictrice qui agit au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et potentialise de nombreux systèmes hormonaux. L'angiotensine 2 contribue à l'hypertrophie des cardiomyocytes de même que les CMLV, favorisant ainsi un remodelage négatif et la fibrose *via* la croissance des fibroblastes.

Récepteurs de l'angiotensine 2

L'angiotensine 2 agit ensuite *via* deux types de récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G : le récepteur AT1 et le récepteur AT2 [72].

Récepteur AT1

Il est notamment localisé dans les vaisseaux, le cerveau, le cœur, le système nerveux, les reins et les surrénales. Le récepteur AT1 est le principal effecteur de l'angiotensine 2. La stimulation du récepteur AT1 entraîne une vasoconstriction, majore la rétention hydrosodée, et favorise la prolifération cellulaire et celle du collagène. Sa surexpression et sa suractivation favorisent l'hypertrophie myocardique, le remodelage cardiaque et vasculaire.

Récepteur AT2

Les récepteurs AT2 sont principalement exprimés lors de la vie fœtale, puis leur nombre décroît après la période postnatale. À l'âge adulte, ils sont principalement situés au niveau rénal et surrénalien, au niveau du cœur, du cerveau, de l'utérus et des ovaires [73]. Leur distribution n'est pas homogène ; elle dépend de l'âge et des circonstances pathologiques. Les récepteurs AT2 entraînent une natriurèse et une vasodilatation par l'intermédiaire d'une cascade incluant les bradykinines, le NO et le GMPc, contrebalançant les effets vasoconstricteurs de la stimulation de l'AT1.

Les fonctions des récepteurs AT2 restent peu claires ; en plus de la vasodilatation, leur stimulation pourrait inhiber la croissance et la différenciation cellulaires, et induire l'apoptose [73]. Les études animales ont montré que la stimulation du récepteur AT2 augmentait la fonction cardiaque et prévenait le remodelage cardiaque post-infarctus.

Aldostérone

L'aldostérone est synthétisée principalement dans la zone glomérulée de la corticosurrénale. Plusieurs facteurs provoquent la libération d'aldostérone : angiotensine 2, kaliémie, apports sodés, etc. L'ensemble des éléments nécessaires à l'activation de l'aldostérone (enzyme et récepteur) a également été retrouvé au niveau cardiaque. Elle agit *via* un récepteur nucléaire en provoquant la synthèse accrue de pompes et canaux. L'aldostérone a des actions non génomiques responsables d'actions centrale (augmentation tonus sympathique) et périphérique (cœur, vaisseaux, rein).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ces médicaments inhibent la conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2. Leur effet est d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine 2. Cette inhibition induit donc :

- une diminution des résistances artérielles systémiques ;
- une vasodilatation ;
- une diminution des résistances vasculaires (grâce à une vasodilatation des artères efférentes) dans la circulation glomérulaire rénale : la fraction de filtration glomérulaire est peu augmentée ;
- une réduction de la dysfonction endothéliale dans de nombreux états pathologiques : HTA, insuffisance cardiaque, diabète de type 2. Les IEC augmentent la disponibilité du NO, améliorent la fibrinolyse endogène chez l'insuffisant cardiaque et l'hypertendu par inhibition de la synthèse du PAI-1 et en potentialisant la libération de tPA endogène par l'endothélium [74] ;
- une activation baroréflexe faible ou absente (inhibition de l'action centrale de l'angiotensine 2).

Leur prescription prolongée diminue le remodelage ventriculaire et vasculaire, la fibrose, et augmente la distensibilité artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont tous comme suffixe « -pril » ; parmi eux, seul le captopril comporte un groupement sulfhydryle. Généralement, ces médicaments sont administrés en une prise quotidienne, sauf le captopril qui se prend 2 à 3 fois/j.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont résumées dans le tableau 17.19.

Tableau 17.19

Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion commercialisés en France.

Molécule	Demi-vie (heures)	T_{max} (heures)	Absorption (%)	Métabolisme	Élimination	Interaction alimentaire	Durée d'action (heures)
Bénazépril	10	1-2	37	Prodrogue	Rénale	Non	> 24
Captopril	2	1	75	Forme active	Rénale à 75 %	Oui (↓ de la disponibilité de 60 à 35 %)	6-12
Énalapril	11	1	50-60	Prodrogue	Rénale à 70 %	Non	24
Fosinopril	9-12	2-4	35-50	Prodrogue	Rénale à 50 %, hépatique à 50 %	Non	24
Lisinopril	12	6-8	25	Forme active	Rénale à 100 %	Non	24
Périndopril	1	8	27	Prodrogue	Rénale	Oui	> 24
Quinapril	26	2-4	60	Prodrogue	Rénale à 66 %	Non	24
Ramipril	15	2-4	45-60	Prodrogue	Rénale à 60 %, fécale à 40 %	Non	24
Trandolapril	16-24	4-6	40-60	Prodrogue	Rénale et fécale	Non	> 24
Zofénopril	5,5	1,5	100	Prodrogue	Rénale à 76 %, fécale	Non	24

Indications

Les principales indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont :

- **l'hypertension artérielle** : ils abaissent la pression systolique et diastolique chez les hypertendus en fonction de l'activation du système RAA [75, 76] ;
- **l'insuffisance cardiaque** à fraction d'éjection altérée (FEVG < 40 %) : en 1re intention [77]. Ils améliorent toutes les composantes de l'insuffisance cardiaque : fonctionnelle, qualité de vie, poussées, survie et ce, quel que soit le stade fonctionnel initial ;
- **le post-infarctus du myocarde (STEMI ou NSTEMI avec diabète ou HTA) :** pour prévenir le remodelage ventriculaire, augmenter la fraction d'éjection et réduire la morbimortalité [77] ;
- **l'athérosclérose** : ils freinent le développement de l'athérosclérose et le nombre d'événements ischémiques par le biais d'une vasodilatation endothélium-dépendante et de la diminution des radicaux libres ;
- **la néphropathie diabétique** : l'effet néphroprotecteur est lié au blocage de la vasoconstriction de l'artériole efférente et leur effet antifibrosant.

Effets indésirables et contre-indications

Effets indésirables communs avec les ARA2

- Hypotension et hypotension orthostatique : une chute brutale de la pression artérielle peut survenir après la première prise en cas d'hyperréactivité préalable au système rénine – angiotensine.
- Hyperkaliémie : elle peut être entraînée par réduction de la sécrétion d'aldostérone.
- Insuffisance rénale aiguë : elle peut survenir lors d'une sténose bilatérale des artères rénales méconnue ou lors d'une hypovolémie ou situation de déplétion sodée importante.
- Œdème angioneurotique : lié à l'accumulation de bradykinine et à l'inhibition de la fraction C1 du complément. Il est beaucoup plus fréquent avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qu'avec les ARA2.
- Allergie : exceptionnelle.
- Fœtotoxicité : l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'ARA2 est formellement interdite lors de la grossesse en raison du risque de toxicité rénale avec hypoplasie des reins.

Effets indésirables spécifiques aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- Toux : la survenue d'une toux sèche après l'instauration d'un traitement est liée à l'accumulation de bradykinine et de substance P. La toux est réversible à l'arrêt de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, sa persistance doit faire rechercher un diagnostic différentiel.
- Rashs cutanés : des troubles cutanés peu spécifiques, prurigineux peuvent être rapportés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Les contre-indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont issues de ces effets indésirables. Ce sont : la sténose bilatérale des artères rénales (ou sténose unilatérale sur rein unique), la grossesse et l'allaitement, l'antécédent d'allergie et de survenue d'œdème angioneurotique.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

Les ARA2 antagonisent les récepteurs de l'angiotensine 2. Ces médicaments sont 10 000 fois plus sélectifs pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Différents facteurs distinguent les ARA2 des inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- les ARA2 réduisent l'activation du récepteur AT1 de manière plus efficace que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion du fait de l'existence de voies accessoires de synthèse de l'angiotensine 2 (voie indépendante de l'enzyme de conversion) ;
- contrairement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les ARA2 permettent l'activation du récepteur AT2 par up-régulation de la synthèse d'angiotensine 2 ;

- les ARA2 interfèrent peu (*via* le récepteur AT2) avec les autres substrats de l'enzyme de conversion tels que la bradykinine ou la substance P, expliquant la moindre fréquence de la toux sous ARA2 qu'avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'inhibition des récepteurs AT1 induit :

- vasodilatation mixte à prédominance artérielle ;
- diminution des résistances périphériques ;
- amélioration de la fonction endothéliale chez les patients atteints d'une athérosclérose coronaire ;
- activation baroréflexe faible ou absente.

Les ARA2 ont tous comme suffixe « -sartan ». Généralement, ces médicaments sont également pris en une seule prise quotidienne.

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Le tableau 17.20 reprend les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principaux ARA2 commercialisés en France.

Tableau 17.20

Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principaux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 commercialisés en France.

Molécule	Demi-vie (heures)	T_{max} (heures)	Absorption (%)	Métabolisme	Métabolisme hépatique	Élimination	Interaction alimentaire	Durée d'action (heures)
Candésartan	9	3-4	34	Prodrogue	CYP2C9 (négligeable)	Rénale à 33 %, fécale à 66 %	Non	> 24
Éprosartan	5-9	1-2	13	Glucuroconjugaison hépatique		Rénale à 7 %, fécale à 90 %	Non significative	24
Irbésartan	11-15	1-2	60-80	Glucuroconjugaison et oxydation hépatiques	CYP2C9 et 3A4 (négligeable)	Rénale à 20 %, fécale à 80 %	Non	24
Losartan	2	1-4	33	Prodrogue		Rénale à 35 %, fécale à 65 %	Oui	24
Olmésartan	12-14	2	25	Prodrogue		Rénale à 15 %, fécale à 85 %	Non	> 24
Telmisartan	20-24	1	50	Glucuroconjugaison hépatique		Fécale à 99 %	Non	> 24
Valsartan	6	2-4	23		CYP2C9 (faible)	Rénale à 13 %, fécale à 83 %	Non	24

CYP : cytochrome P450.

Indications

Les ARA2 ont été comparés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans de nombreuses études ; leur action est globalement superposable. Leurs indications sont donc similaires [73, 75-77] :

- hypertension artérielle ;
- insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (FEVG < 40 %) et post-infarctus du myocarde (STEMI ou NSTEMI avec diabète ou HTA) en cas d'intolérance/contre-indication aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- néphropathie diabétique ;
- athérosclérose.

Effets indésirables et contre-indications

Les ARA2 ont un profil de tolérance évalué comme similaire au placebo et surtout, supérieur à celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [73]. Les effets indésirables spécifiques des ARA2 sont les suivants :

- entéropathie grave avec l'olmésartan (exceptionnel) : délai de survenue imprévisible ;
- augmentation de la digoxinémie avec le telmisartan qui justifie la surveillance de ce paramètre.
- augmentation de la réabsorption rénale du lithium avec l'ensemble des ARA2, devant limiter leur utilisation concomitante ;
- toux, angio-œdèmes : exceptionnels.
- effets indésirables mineurs mais fréquents : fatigue, vertiges, etc.

Les contre-indications des ARA2 sont les mêmes que celles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des ARA2 dans l'arsenal thérapeutique

Comparaison inhibiteurs de l'enzyme de conversion *versus* ARA2

En 2014, Li et al. ont publié une revue de la littérature s'intéressant à l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'enzyme de conversion *versus* ARA2 pour les patients atteints d'hypertension essentielle. Le tableau 17.21 montre les principaux résultats [78].

Tableau 17.21

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) *versus* ARA2 [78].

Critère de jugement	Risques comparatifs illustrés (‰)		Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de participants	Qualité des études (grade)
	IEC (risque supposé)	ARA2 (risque correspondant) (IC 95 %)			
Mortalité totale Suivi : 4,3 ans	116	114 (102-128)	0,98 (0,88-1,10)	10 248 (5 études)	Moyenne
Événements cardiovasculaires Suivi : 4,5 ans	179	192 (172-213)	1,07 (0,96-1,19)	5 499 (3 études)	Faible
Arrêt du traitement dû aux effets indésirables Suivi : 4,1 ans	113	94 (84-105)	0,83 (0,74-0,93) RRR : 1,8 %	10 963 (8 études)	Élevée

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RRR : réduction du risque relatif.

Pour un patient atteint d'hypertension primaire, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les ARA2 ont une efficacité sensiblement similaire. Concernant la tolérance, les ARA2 semblent être mieux tolérés que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et entraînent moins d'arrêts de traitement.

HTA

En novembre 2018, Chen et al. ont publié une nouvelle revue de la littérature regroupant 45 essais cliniques (sur 66 625 patients) comparant les inhibiteurs du système – rénine – angiotensine aux autres classes thérapeutiques disponibles dans l'hypertension, utilisés en 1re intention dans l'hypertension essentielle [79].

Par rapport aux inhibiteurs calciques [79]

Les bloqueurs du SRA :

- sont associés à une diminution de la fréquence de l'insuffisance cardiaque (RR = 0,83, IC 95 % : 0,77-0,90 ; 35 143 patients inclus de 5 essais cliniques randomisés) ;
- ont une plus grande fréquence des accidents vasculaires cérébraux (RR = 1,19, IC 95 % : 1,08-1,32 ; 34 673 patients inclus dans 4 essais cliniques randomisés) ;
- n'ont pas de différence significative concernant :
  - les décès toutes causes confondues (RR = 1,03, IC 95 % : 0,98-1,09 ; 35 226 patients inclus dans 5 essais cliniques randomisés),
  - les événements cardiovasculaires totaux (RR = 0,98, IC 95 % : 0,93-1,02 ; 35 223 patients inclus dans 6 essais cliniques randomisés),
  - les infarctus du myocarde totaux (RR = 1,01, IC 95 % : 0,93-1,09 ; 35 043 patients inclus dans 5 essais cliniques randomisés).

Par rapport aux diurétiques thiazidiques [79]

Les bloqueurs du SRA :

- sont associés à une fréquence plus élevée d'insuffisance cardiaque (RR = 1,19, IC 95 % : 1,07-1,31 ; 24 309 patients inclus dans 1 essai clinique randomisé) ;
- sont associés à un risque plus élevé d'AVC (RR = 1,14, IC 95 % : 1,02-1,28 ; 24 309 patients inclus dans 1 essai clinique randomisé) ;
- n'ont pas de différence significative concernant :

– les décès toutes causes confondues (RR = 1,00, IC 95 % : 0,94-1,07 ; 24 309 patients inclus dans 1 essai clinique randomisé),
– les événements cardiovasculaires totaux (RR = 1,05, IC 95 % : 1,00-1,11 ; 24 379 patients inclus dans 2 essais cliniques randomisés),
– les infarctus du myocarde totaux (RR = 0,93, IC 95 % : 0,86-1,01 ; 24 379 patients inclus dans 2 essais cliniques randomisés).

Par rapport aux bêtabloquants [79]

Les bloqueurs du SRA :

- réduisent le nombre total d'événements cardiovasculaires (RR = 0,88, IC 95 % : 0,80-0,98 ; 9 239 patients inclus dans 2 essais cliniques randomisés) ;
- réduisent le risque de survenue d'AVC (RR = 0,75, IC 95 % : 0,63-0,88 ; 9 193 patients inclus dans 1 essai clinique randomisé) ;
- n'ont pas de différence significative concernant :
  – les décès toutes causes confondues (RR = 0,89, IC 95 % : 0,78-1,01 ; 9 193 patients inclus dans 1 essai clinique randomisé),
  – l'insuffisance cardiaque (RR = 0,95, IC 95 % : 0,76-1,18 ; 9 193 patients inclus dans 12 essais cliniques randomisés),
  – les infarctus du myocarde totaux (RR = 1,05, IC 95 % : 0,86-1,27 ; 9 239 patients inclus dans 2 essais cliniques randomisés).

Les comparaisons de la pression artérielle entre les inhibiteurs du SRA de 1re intention et les autres classes de 1re intention n'ont montré aucune différence notable, les légères différences n'étant pas en corrélation avec celles observées au niveau des critères de jugement relatifs à la morbidité.

Position dans les recommandations internationales

Pour la prise en charge de l'hypertension essentielle, l'*European Society of Cardiology* (ESC) a publié ses recommandations en 2018 et l'*American College of Cardiology* (ACC) en 2017. Le tableau 17.22 résume la stratégie thérapeutique recommandée dans ces deux recommandations [76, 78].

Tableau 17.22

Comparaison des recommandations ESC 2018 *versus* ACC 2017 pour la prise en charge d'un patient atteint d'hypertension essentielle.

Recommandations	ESC 2018 [76]	ACC 2017 [78]
Traitement de base	Il repose sur 5 classes thérapeutiques : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, bêtabloquants	Il repose sur 4 classes thérapeutiques : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques
Place des bêtabloquants	À utiliser dans certaines conditions	À utiliser dans certaines conditions
Stratégie initiale	Privilégier une bithérapie contenant un bloqueur du SRA (+ diurétique ou antagoniste calcique), en 1 seul comprimé pour les patients ayant une PA > 150/90 mmHg	Privilégier une bithérapie, en 1 seul comprimé pour les patients ayant une PA > 140/90 mmHg
Définition de l'hypertension artérielle résistante	Patient non contrôlé avec au minimum 1 diurétique, 1 bloqueur du SRA et 1 inhibiteur calcique	Patient non contrôlé avec au minimum 3 médicaments antihypertenseurs dont 1 diurétique

ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; PA : pression artérielle ; SRA : système rénine – angiotensine.

Les médicaments bloqueurs du SRA sont donc indispensables dans le traitement de l'hypertension essentielle de l'adulte.

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont le principal traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG altérée. Les données issues d'une méta-analyse regroupant 12 763 patients en insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou en post-infarctus montrent que, par rapport au placebo, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont entraîné [80] :

- une diminution significative de la mortalité toute cause (OR = 0,80, IC 95 % : 0,74-0,87) ;
- une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (OR = 0,67, IC 95 % : 0,61-0,71).

En 2012, Heran et al. ont publié une revue de la littérature comparant les différents bloqueurs du SRA dans l'insuffisance cardiaque chronique [81].

Par rapport au placebo [81]

- Les ARA2 ne réduisaient pas de manière significative la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % (RR = 0,87, IC 95 % : 0,76-1,00 ; 4 643 patients inclus dans 9 études).
- Le candésartan réduisait de manière significative le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % (RR = 0,71, IC 95 % : 0,61-0,82) mais augmentait de manière significative les hospitalisations pour autre cause (RR = 1,13, IC 95 % : 1,01-1,27).

Par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion

En cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 % [81] :

- il n'y avait pas de différence significative entre les ARA2 et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion concernant la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité non cardiovasculaire ;
- il n'y avait pas de différence significative entre les ARA2 et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion concernant les hospitalisations totales, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les hospitalisations pour autres causes ;
- les ARA2 diminuaient de manière significative le nombre d'arrêts de traitement dus aux effets indésirables par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (RR = 0,63, IC 95 % : 0,52-0,76 ; 3 511 patients inclus dans 6 études).

Les données chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec FEVG préservée ne sont pas aussi probantes : l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'ARA2 n'a pas réussi à démontrer un bénéfice concernant la mortalité cardiovasculaire ou sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque [82].

Position dans les recommandations internationales

Contrairement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les ARA2 n'ont pas réussi à démonter une réduction de la mortalité et donc doivent être utilisés chez les patients intolérants aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être utilisés jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient en association avec les bêtabloquants. Si le patient reste symptomatique et/ou à une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35 %, l'ajout d'un antialdostérone est justifié [82].

Autres classes thérapeutiques

Inhibiteur de la rénine

L'inhibiteur direct de la rénine est la dernière classe médicamenteuse développée dans le traitement de l'hypertension artérielle ; actuellement, le seul représentant est l'aliskirène. L'aliskirène se fixe sur le site catalytique de la rénine et empêche la transformation d'angiotensine 1 en angiotensine 2. L'inhibition de la rénine est théoriquement intéressante pour plusieurs points [83] :

- l'inhibiteur direct de la rénine permet un meilleur blocage du système rénine – angiotensine – aldostérone du fait de l'absence de voies enzymatiques indépendantes de la rénine, laissant supposer un meilleur contrôle tensionnel ;
- contrairement aux autres classes, l'aliskirène n'empêche pas la dégradation de la substance P et de la bradykinine, ce qui évite les effets secondaires liés à leur accumulation.

L'aliskirène abaisse significativement la pression artérielle, comparé au placebo. Il permet une bonne couverture sur 24 heures et s'administre en une seule prise par jour. L'aliskirène n'est pas supérieur aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux ARA2 concernant la baisse de la pression artérielle.

Aucune étude n'a démontré d'avantage flagrant de l'aliskirène par rapport aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux ARA2, notamment aucune donnée n'est disponible pour la morbidité et sur la mortalité cardiovasculaire et sur l'atteinte des organes cibles. L'aliskirène n'était pas remboursé par l'assurance maladie du fait d'une ASMR insuffisante. Il n'est plus commercialisé en France depuis 2017. Il fait pourtant l'objet d'une AMM aux États-Unis pour la prise en charge de l'hypertension chez l'enfant de plus de 6 ans et le jeune adulte.

Sacubitril

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine (endopeptidase neutre) *via* le LBQ 657 (métabolite actif du médicament sacubitril) dont l'action permet d'augmenter la concentration des peptides natriurétiques [84]. L'augmentation de la concentration dans le plasma des peptides natriurétiques majore leur effet : vasodilatation, natriurèse, diurèse accrue et augmentation de la filtration glomérulaire.

Actuellement, il existe une seule association thérapeutique commercialisée : l'association valsartan/sacubitril. Elle est indiquée chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection altérée.

L'étude Paradigm-HF a été conduite chez 8 399 patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % [84]. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit

valsartan/sacubitril, soit énalapril. Le critère principal de l'étude était un critère combiné regroupant les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Après 27 mois de suivi (arrêt prématuré de l'étude), le critère principal a été réduit de 20 % (21,8 % dans le groupe valsartan/sacubitril *vs* 26,5 % dans le groupe énalapril ; HR = 0,80, IC 95 % : 0,73-0,87). Les décès toute cause ont été diminués de 16 % et les décès cardiovasculaires de 20 %.

Concernant la tolérance, l'association valsartan/sacubitril a été associée de manière non significative à un risque accru d'hypotension et à une augmentation modérée des cas d'angio-œdème. À l'inverse, il y avait moins d'insuffisance rénale, d'hypokaliémie et de toux.

Dans l'étude Paradigm-HF, après la randomisation, la pression artérielle systolique a diminué en moyenne avec l'association valsartan/sacubitril de 2,70 mmHg (IC 95 % 3,07-2,34 ; $p < 0,001$) par rapport à l'énalapril. L'effet était persistant dans le temps.

Particularité : l'association valsartan/sacubitril doit être prescrite 36 heures après l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Antialdostérones

Spironolactone

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone. Elle agit en antagonisant le récepteur aux minéralocorticoïdes, ce qui entraîne une baisse de l'activité des canaux sodiques à la membrane luminale et une baisse d'activité de la pompe NA^+/K^+-ATPase. Ceci entraîne une perte de sodium sans perte de potassium, et réduit donc la volémie.

Une méta-analyse de 5 essais cliniques réalisés en cross-over a retrouvé une diminution de la pression artérielle systolique de 20,09 mmHg (IC 95 % : 16,58-23,06 ; $p < 0,00001$) et de 6,75 mmHg (IC 95 % : 4,8-8,69 ; $p < 0,00001$) pour la pression artérielle diastolique (doses variant de 25 à 500 mg/j). Des doses supérieures à 50 mg/j n'abaissaient pas plus la pression artérielle systolique ou diastolique [85].

En 2018, l'utilisation de la spironolactone (25-50 mg/j) est recommandée en 4e ligne de traitement chez les patients présentant une hypertension résistante [76]. Un effet indésirable fréquent est la gynécomastie (liée à la faible sélectivité de la spironolactone pour le récepteur minéralocorticoïde).

Éplérénone

L'éplérénone est un inhibiteur des récepteurs de l'aldostérone chimiquement dérivé de la spironolactone. La tolérance est meilleure, notamment du fait de sa plus grande sélectivité pour le récepteur minéralocorticoïde. Les indications pour l'éplérénone sont similaires à celle de la spironolactone :

- traitement complémentaire des patients symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, < 35 % ;
- traitement d'appoint des patients insuffisants cardiaques après infarctus du myocarde ;
- traitement de l'hypertension artérielle en complément avec les autres thérapies disponibles.

Une méta-analyse réalisée en 2017, de 5 essais cliniques randomisés incluant 1 437 patients hypertendus a montré une réduction de la pression artérielle systolique de 9,21 mmHg (IC 95 % : 11,08-7,34) et une réduction de la pression artérielle diastolique de 4,18 mmHg (IC 95 % : 5,03-3,33) pour les patients utilisant l'éplérénone de 50 à 200 mg/j [86].

Ivabradine

Philippe Lechat

Mécanisme d'action

L'ivabradine (Procoralan®) est un dérivé benzazépine. Elle réduit de manière dose-dépendante la fréquence cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et qui régule la fréquence cardiaque. L'ivabradine peut également interagir avec le courant rétinien I_h qui s'apparente au courant cardiaque I_f. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant I_h

par l'ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux (les phosphènes) que peuvent percevoir occasionnellement des patients et qui sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel.

L'analyse de la réduction de la fréquence cardiaque avec des doses allant jusqu'à 20 mg 2 fois/j indique une tendance à un effet plateau qui est cohérent avec un risque réduit de bradycardie sévère inférieure à 40 bpm. Aux posologies usuelles recommandées, la fréquence cardiaque diminue approximativement de 10 bpm au repos et à l'effort. Ceci entraîne une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde. L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif ni d'effet délétère sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ni la repolarisation ventriculaire (pas d'effet sur l'espace QT corrigé notamment).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'ivabradine est rapide et presque complète après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en une heure environ à jeun. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est proche de 40 %, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique. Les aliments retardent l'absorption d'environ une heure et augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30 %. La prise de comprimés pendant les repas est recommandée afin de diminuer la variabilité intra-individuelle à l'exposition plasmatique.

Métabolisme

L'ivabradine est fortement métabolisée par l'intestin et par le foie, par un processus oxydatif impliquant uniquement le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S18982) ; ses taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Ce métabolite actif est également métabolisé par le CYP3A4. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement significatif d'inhibition ou d'induction de ce CYP3A4 et, par conséquent, n'est pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4 sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine de façon notable.

Élimination

L'ivabradine est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de 2 heures (70-75 % de l'ASC) et une demi-vie effective de 11 heures. La clairance totale est d'environ 400 mL/min et la clairance rénale d'environ 70 mL/min. L'élimination des métabolites se fait, à parts égales, dans les selles et dans les urines. Environ 4 % d'une dose orale est éliminée de manière inchangée dans les urines.

Indications

En raison de ses propriétés bradycardisantes, l'ivabradine (comprimés à 5 et 7,5 mg) a obtenu deux indications thérapeutiques : l'insuffisance coronaire stable et l'insuffisance cardiaque chronique.

Insuffisance coronaire stable

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. Elle est indiquée chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants.

Dans l'étude de morbimortalité BEAUTIFUL comparative *versus* placebo réalisées chez 10 917 coronariens (antécédents d'infarctus du myocarde, d'angioplastie de pontage coronarien ou de sténose ≥ 50 %) avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40 %), après un suivi moyen de 19 mois, l'ivabradine n'a pas été différente du placebo sur le critère principal (mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour infarctus du myocarde, survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque) (15,4 *vs* 15,3 %, HR = 1,00, IC 95 % : 0,91-1,10), ni sur les différents items de ce critère composite : mortalité cardiovasculaire (HR = 1,07, IC 95 % : 0,94-1,22), hospitalisations pour infarctus du myocarde (HR = 0,87, IC 95 % : 0,72-1,06), hospitalisations pour survenue ou dégradation d'une insuffisance cardiaque (HR = 0,99, IC 95 % : 0,86-1,13) [87].

La dernière évaluation de la commission de transparence en date du 19 juillet 2017, à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments pris en charge par l'assurance maladie, a cependant attribué un service médical insuffisant à l'ivabradine dans l'indication « angor stable chronique ». Cette décision a fait suite à l'analyse des résultats de l'étude Signify mentionnant une augmentation du risque combiné de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients avec angor stable de classe CCS supérieure ou égale à 2 traités par ivabradine *versus* placebo [88].

Dans l'angor stable, la posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine 2 fois/j chez les patients de moins de 75 ans. Après 3 à 4 semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg 2 fois/j, sans dépasser la dose de 7,5 mg 2 fois/j.

Insuffisance cardiaque chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe II à IV de la NYHA avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Compte tenu des résultats de l'étude SHIFT [88], l'avis de la Commission de transparence du 19 juillet 2017 recommande que l'ivabradine soit réservée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à III avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés [89].

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j (soit ½ comprimé dosé à 5 mg 2 fois/j) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue.

Interactions (*cf*. RCP)

L'association de l'ivabradine aux médicaments risquant de prolonger l'espace QT de l'ECG est déconseillée. L'association avec les diurétiques hypokaliémiants dans l'insuffisance cardiaque doit faire surveiller de près la kaliémie pour corriger une éventuelle hypokaliémie, l'association de l'hypokaliémie et de la bradycardie constitue un facteur prédisposant à la survenue d'arythmies sévères.

L'association de l'ivabradine avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée, de même qu'avec les inhibiteurs modérés bradycardisants comme le diltiazem et le vérapamil.

L'ivabradine est contre-indiquée chez l'enfant, chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace, chez la femme enceinte ou allaitante.

Effets indésirables

L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

Hypolipémiants

Denis Angoulvant, Theodora Bejan Angoulvant

Les médicaments hypolipémiants ont une place très importante dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. L'efficacité démontrée de la baisse du LDL cholestérol sous statines associée aux règles hygiénodiététiques sur les complications cliniques de l'athérosclérose a fait de cette stratégie une des priorités dans les recommandations internationales. D'autres classes thérapeutiques, notamment l'ézétimibe,

ont également démontré un effet additif à celui des statines. Plus récemment, l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de PCSK9 offre la perspective d'une diminution supplémentaire du risque lié au LDL cholestérol chez les patients à haut risque. Tous ces médicaments agissent en ciblant le métabolisme lipidique (fig. 17.11). Ce texte ne traite que des médicaments hypolipémiants ayant une AMM et commercialisés en France.

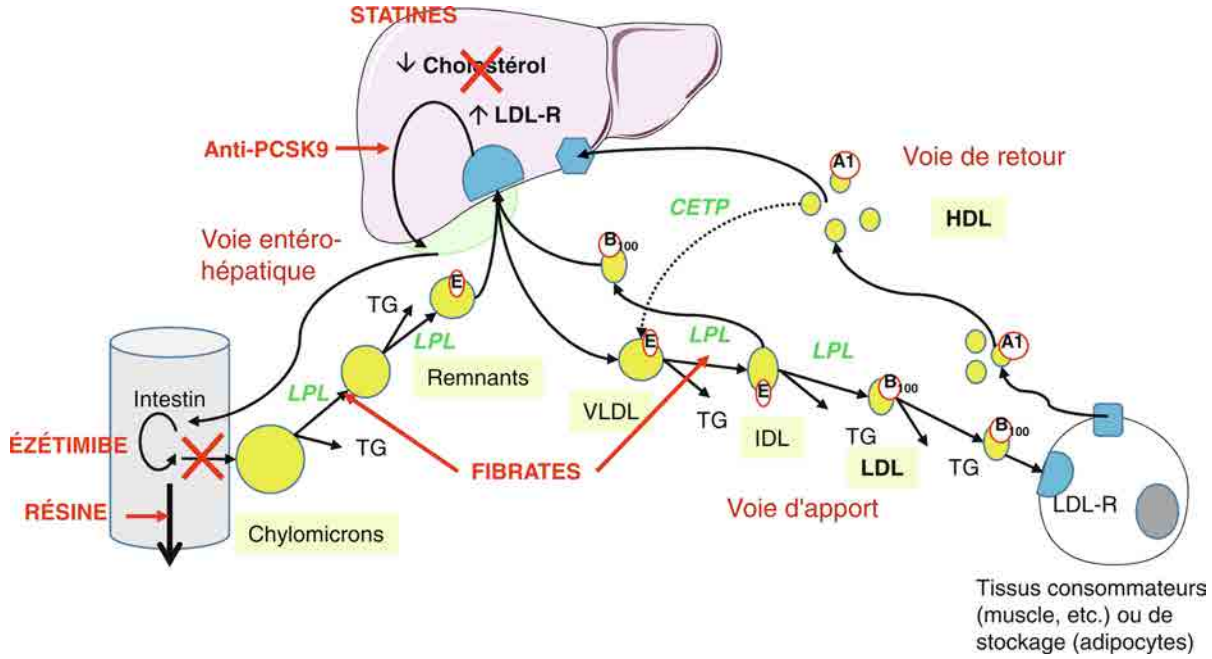


FIG. 17.11 Métabolisme lipidique et cibles des médicaments.
Aproprotéines A1, B100, E ; CETP : *Cholesterol Ester Transfer Protein* ; LDL-R : récepteur aux *Low Density Lipoproteins* ; LPL : lipoprotéine-lipase ; TG : triglycérides. D'après pharmacomedicale.org. Médicaments > Par spécialité médicale > Endocrinologie – Métabolisme > Hypolipémiants > Les points essentiels
https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypolipemiants-les-points-essentiels

Statines

Le développement des statines a commencé au début des années 70 après qu'il ait été bien démontré que l'HMG-CoA (hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A)-réductase était l'enzyme clé dans la régulation de la biosynthèse intracellulaire du cholestérol. Les statines sont obtenues soit par fermentation ou semi-synthèse pour la lovastatine (non disponible en France), la simvastatine et la pravastatine, soit par synthèse totale pour la fluvastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine (et plus récemment la pitavastatine, non commercialisée en France). Toutes les statines possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui est la partie directement active de la molécule. Les deux statines avec cycle lactone fermé (lovastatine et simvastatine) sont des promédicaments (prodrogues).

Mécanismes d'action

Toutes les statines ont pour principal mécanisme d'action d'inhiber de façon compétitive l'HMG-CoA-réductase, enzyme qui catalyse l'étape limitante qu'est la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, précurseur du cholestérol. Cette inhibition entraîne une diminution de la concentration du cholestérol libre intracellulaire, en particulier dans les hépatocytes. Cette diminution du cholestérol intracellulaire a pour effet d'augmenter l'expression du gène codant pour la synthèse des récepteurs du LDL sous l'action d'un promoteur appelé SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*). L'augmentation de la synthèse des récepteurs du LDL augmente ainsi la clairance des LDL plasmatiques par les hépatocytes, favorisant une diminution du LDL cholestérol circulant.

D'autres mécanismes d'action secondaires sont décrits. La modulation non enzymatique de l'assemblage et de la sécrétion hépatique des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (apoB). Cet effet est surtout

observé avec des statines très puissantes qui entraînent un déficit intracellulaire marqué en cholestérol, une tendance à la dégradation intracellulaire de l'apoB, et ainsi une réduction de la sécrétion hépatique des VLDL (lipoprotéines de très faible densité) et LDL. De la même façon, certaines statines auraient une action sur la production des HDL (lipoprotéines de haute densité) qui favorisent l'efflux de cholestérol. Enfin de nombreux effets dits « pléiotropes » des statines ont été décrits : protection de l'endothélium, anti-inflammatoires, antioxydants, antithrombotiques, etc. Certains semblent liés à l'inhibition de l'HMG-CoA-réductase, d'autres sont supposés en être indépendants. Ces mécanismes ont surtout été mis en évidence dans des modèles précliniques et leur impact sur le bénéfice clinique des statines n'est pas démontré [90].

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont utiles à connaître en raison des interactions médicamenteuses potentielles (notamment avec les traitements du VIH) et pour guider le choix des alternatives en cas d'intolérance musculaire. Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont regroupées dans le tableau 17.23. Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Simvastatine, pravastatine et fluvastatine ont une demi-vie courte par rapport à l'atorvastatine et la rosuvastatine. Le métabolisme par la voie du cytochrome P450 diffère selon les statines : l'isoenzyme majoritairement impliqué est l'isoenzyme CYP3A4 pour la simvastatine et l'atorvastatine, et l'isoenzyme CYP2C9 pour la fluvastatine. Pravastatine et rosuvastatine sont hydrophiles et sont peu métabolisées par la voie du cytochrome P450. Par ailleurs, les statines sont également des substrats de transporteurs impliqués dans leur absorption ou leur élimination. Ainsi, il faut s'assurer avant toute prescription de statines de l'absence de risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec des inhibiteurs des cytochromes ou de transporteurs pouvant conduire à une surexposition et à un risque accru d'effets indésirables (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases du VIH, gemfibrozil, ciclosporine, acide fusidique, etc.).

Tableau 17.23

Propriétés pharmacocinétiques des statines.

Paramètres	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
Promédicament	Oui	Non	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	< 5	18	10-35	12	20
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	95	55-60	95-98	98	88
Demi-vie (heures)	2-4	1,5-2,5	0,5-3,1	14	20
Métabolites actifs	Oui	NS	Non	Oui	NS
Isoenzyme CYP	3A	–	2C9	3A4	–
Élimination rénale (%)	13	20-60	6	< 2	10

NS : non significativement actif.

Efficacités sur les lipoprotéines plasmatiques

Diminution du LDL cholestérol

L'effet biologique principal des statines est une diminution de la concentration des LDL circulantes avec diminution des taux de LDL cholestérol, de cholestérol total et d'apoB. L'efficacité biologique est principalement évaluée par l'évolution du LDL cholestérol dont la baisse dépend à la fois de la statine utilisée et de sa posologie (fig. 17.12) [91]. Le doublement de la dose d'une statine induit en moyenne une baisse supplémentaire du LDL cholestérol d'environ 6 %.

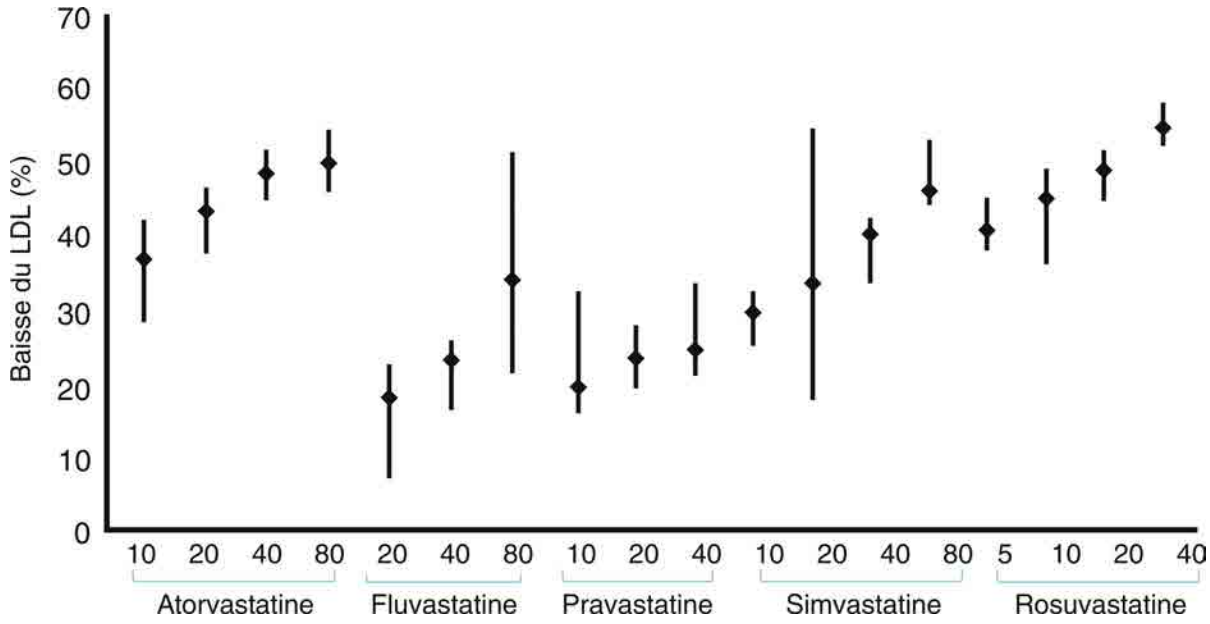


FIG. 17.12 **Comparaison de la baisse du LDL cholestérol selon les différentes statines et leurs dosages (mg) [91].**

Diminution des triglycérides

L'effet des statines sur les triglycérides dépend de la puissance d'inhibition de l'HMG-CoA-réductase de la statine utilisée et de la concentration de base des triglycérides. Pour les patients avec une concentration inférieure à 1,5 g/L, la diminution des triglycérides est modeste. Pour les sujets avec une concentration des triglycérides supérieure à 2,5 g/L, les réductions relatives des triglycérides et du LDL-cholestérol sont du même ordre de grandeur.

Augmentation du HDL cholestérol

Les statines ont un effet très modeste sur les lipoprotéines de haute densité avec une augmentation du taux de HDL cholestérol qui dépend également de la concentration de base des triglycérides. L'augmentation du HDL cholestérol peut aller de 2 à 14 %, et s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'apoA1. Le mécanisme de l'élévation du HDL cholestérol n'est pas entièrement connu.

Indications et surveillance

Indications

Les statines sont indiquées en prévention primaire et en prévention secondaire de l'athérosclérose et de ses complications. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, les statines sont indiquées en prévention primaire chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale (adultes et enfants > 6 ans) ou une dyslipidémie mixte (adultes) et chez les patients ayant un risque élevé de décès cardiovasculaire à 10 ans évalué selon l'échelle SCORE. Les objectifs de diminution du LDL cholestérol sous traitement par statine dépendent donc du niveau de risque. Pour les patients à haut risque vasculaire (prévention secondaire, diabète de type 2 à haut risque, insuffisance rénale chronique avec DFG < 30 mL/min/1,73 m^2, prévention primaire avec un risque absolu ≥ 10 % de décès cardiovasculaire à 10 ans), l'objectif est un taux de LDL cholestérol inférieur à 0,7 g/L. En cas d'hypertriglycéridémie pure, l'utilisation des statines n'est pas indiquée. Toutes les statines ont une indication chez l'enfant/adolescent ayant une hypercholestérolémie mais à des âges de début différents (rosuvastatine à partir de 6 ans, pravastatine 8 ans, fluvastatine 9 ans, simvastatine et rosuvastatine 10 ans).

Tolérance

Les statines ont classiquement un risque de toxicité hépatique et musculaire. Le risque d'hépatite (cytolytique ou plus rarement cholestatique) reste toutefois faible, de même que le risque de rhabdomyolyse (1 cas pour 10 000 personnes-années de traitement) [92]. En revanche, les douleurs musculaires sans

augmentation majeure des CPK sont rapportées chez 10 à 30 % des patients selon les séries. Les mécanismes responsables de ces douleurs musculaires sont mal connus. Des travaux récents suggèrent qu'ils résultent d'une réduction des capacités du métabolisme aérobie des mitochondries à l'origine d'une fatigabilité musculaire [93]. Les autres effets indésirables le plus souvent rapportés sont des troubles digestifs, des nausées, une asthénie, des insomnies, des céphalées, etc. Même si le risque d'hépatite et d'atteinte musculaire sévère est limité, il convient de respecter les règles de surveillance du traitement.

Les données de suivi au long cours et les méta-analyses d'essais cliniques ne montrent aucune augmentation du risque de cancer ou de maladie neurodégénérative chez les patients sous statines [94]. En revanche, les données des méta-analyses et des cohortes indiquent un surrisque de développement de diabète de type 2, avec une relation dose-dépendante, chez certains patients traités par statines. Le risque de diabète sous statine semble plus important chez les sujets âgés recevant de fortes doses de statines et ayant au préalable une intolérance aux hydrates de carbone et/ou un syndrome métabolique. Le bénéfice du traitement par statine en termes de réduction des évènements cardiovasculaires reste néanmoins supérieur au risque de développer un diabète sous traitement [95]. Enfin, toutes les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse (l'HMG-CoA-réductase jouerait un rôle dans la migration des cellules germinales primordiales), même si une revue systématique des cohortes de femmes exposées pendant leur grossesse n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de malformations par rapport à l'incidence attendue dans la population [96, 97].

Surveillance du traitement

Surveillance hépatique

Des épreuves fonctionnelles hépatiques (dosage des transaminases) doivent être réalisées avant le début du traitement, lors de l'augmentation posologique, et au moins une fois dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement. Ultérieurement, en l'absence de signes cliniques et chez les patients dont les transaminases étaient normales, un contrôle annuel peut être recommandé. Une diminution de la posologie, voire l'arrêt temporaire (fenêtre thérapeutique) ou définitif du traitement est justifiée en cas d'augmentation persistante des transaminases au-delà de 3 fois la limite supérieure de la norme.

Surveillance musculaire

Il n'y a pas de justification à pratiquer un dosage systématique des CPK avant traitement par statine. Ce dosage n'est à effectuer que dans les situations à risque suivantes : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. Sous traitement, l'apparition de tout symptôme musculaire inexpliqué doit faire pratiquer un dosage des CPK. À l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signe clinique. Concernant l'apparition de douleurs musculaires sous traitement, la Société européenne de cardiologie propose un algorithme de prise en charge combinant adaptation des posologies et substitution des statines entre elles visant à maintenir un traitement et une protection optimale.

Fibrates

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des fibrates est complexe. Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires du type PPAR-α. Les PPAR-α sont présents au niveau de divers tissus et organes avec une expression forte au niveau du foie, du cœur, des reins et du tissu adipeux brun. Les principaux effets des fibrates sur le métabolisme des lipoprotéines sont dus à une stimulation de l'expression des gènes codant pour des enzymes impliquées dans le catabolisme β-oxydatif des acides gras. L'augmentation de ce catabolisme diminue la quantité d'acides gras disponibles pour la synthèse hépatique des VLDL dont la production est réduite. De plus, les fibrates stimulent la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) en modulant l'expression des gènes qui contrôlent cette lipolyse (lipoprotéine-lipase, apoC3). Les fibrates améliorent le profil de taille et de densité des LDL, permettant un catabolisme accru de ces lipoprotéines. Enfin les fibrates augmentent les taux de HDL cholestérol en stimulant la synthèse d'apolipoprotéines A1 et A2 chez l'homme et en régulant l'expression du transporteur ABC-A1. Les fibrates ont également des propriétés non hypolipémiantes, avec en particulier des effets anti-inflammatoires et antithrombotiques. L'intérêt de ces effets en termes de bénéfice clinique n'est pas démontré.

Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

L'effet des fibrates sur le cholestérol total et le LDL cholestérol est variable et dépend du fibrate utilisé et surtout du type d'hyperlipidémie. Ainsi, dans l'hypertriglycéridémie pure de type IV, l'effet d'un fibrate sur la concentration de LDL cholestérol peut être nul, alors que dans l'hypercholestérolémie pure, les diminutions de LDL cholestérol peuvent atteindre 10 à 30 %. Les fibrates diminuent les triglycérides d'environ 30 à 50 % et augmentent le HDL cholestérol de 10 à 15 %, surtout chez les patients avec élévation des triglycérides.

Indications et surveillance du traitement

Les fibrates ont une AMM en France dans le traitement de l'hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL cholestérol et de l'hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Le fénofibrate a une AMM dans l'hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les concentrations de triglycérides et HDL ne sont pas contrôlées de façon adéquate. Cette association est à risque d'effets indésirables hépatiques et musculaires (rhabdomyolyse) et relève d'un avis spécialisé. Le niveau de preuve des fibrates est faible comparé à celui des statines (absence de bénéfice sur la morbimortalité).

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents des fibrates sont les troubles digestifs et les élévations des transaminases ; plus rarement, peuvent apparaître des allergies cutanées parfois sévères, des dysfonctions sexuelles, quelques cas de pancréatite, de lithiase biliaire, de réactions de photosensibilité (attention aux réactions croisées avec d'autres médicaments comme le kétoprofène) et des élévations des CPK associées ou non à des douleurs musculaires. Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères et peuvent potentialiser les antivitamines K. D'autres interactions médicamenteuses doivent être prises en compte (notamment avec le gemfibrozil qui inhibe les enzymes du métabolisme CYP, UGT et certains transporteurs).

Surveillance du traitement

La surveillance des transaminases et des CPK est la même qu'avec les statines. De plus, il convient de s'assurer de la normalité de la fonction rénale et, si nécessaire, d'adapter la dose de fibrate en fonction de la créatininémie.

Ézétimibe

Mécanisme d'action

L'ézétimibe est un inhibiteur sélectif de la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) située sur la bordure en brosse du jéjunum. Ce blocage diminue l'absorption intestinale du cholestérol qui provient de l'alimentation et du cycle entérohépatique (cholestérol contenu dans la bile), mais n'affecte pas en principe l'absorption des vitamines liposolubles, triglycérides ou acides biliaires. L'ézétimibe et son métabolite ont une demi-vie longue de 22 heures (cycle entérohépatique) permettant une prise unique quotidienne. Il est excrété dans le lait (chez l'animal), ce qui le contre-indique en cas d'allaitement.

La diminution importante de l'absorption intestinale du cholestérol sous l'effet de l'ézétimibe induit, par mécanisme compensateur, une augmentation de la synthèse hépatique du cholestérol. Parallèlement, l'inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol par les statines induit une augmentation de l'absorption intestinale du cholestérol. De ce fait, l'ézétimibe est un médicament qui doit être utilisé en priorité en association avec une statine pour bloquer de façon simultanée la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du cholestérol. Cet effet synergique sur la baisse du LDL ne s'est pas accompagné d'interactions pharmacocinétiques lors de la coadministration de l'ézétimibe et des diverses statines disponibles.

Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

L'ézétimibe à la dose fixe de 10 mg/j induit en moyenne une baisse du LDL cholestérol de l'ordre de 18 %, avec une augmentation modérée du taux de HDL cholestérol et une tendance à la réduction des triglycérides qui n'atteint pas toujours la significativité. Lorsque l'ézétimibe est utilisé comme traitement complémentaire à une statine chez des patients n'ayant pas atteint le LDL cholestérol cible par une statine en monothérapie,

l'ézétimibe diminue en moyenne le LDL cholestérol de l'ordre de 25 %, avec des variations interindividuelles importantes.

Indications et surveillance du traitement

Indications

L'ézétimibe doit être utilisé essentiellement en association aux statines. La monothérapie n'est possible qu'en 2e intention. Il est indiqué en traitement adjuvant au régime dans l'hypercholestérolémie primaire, en association à une statine en cas d'efficacité insuffisante ou en monothérapie si le traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.

Il est également indiqué en association à une statine en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote à partir de l'âge de 6 ans et en monothérapie, associé au régime dans la sitostérolémie homozygote. Des associations fixes d'ézétimibe et de différentes doses de simvastatine, d'atorvastatine et de rosuvastatine sont disponibles en France.

Tolérance

En monothérapie, dans les études de phases II et III, la fréquence des effets indésirables a été identique dans les groupes ézétimibe et placebo. En coadministration avec une statine, le profil global de tolérance de l'ézétimibe a été généralement trouvé similaire à celui de la statine en monothérapie. L'incidence des élévations des transaminases sériques est légèrement supérieure sous association ézétimibe et statine par rapport à une statine seule.

Surveillance du traitement

En monothérapie, aucune surveillance particulière n'est nécessaire avec l'ézétimibe. Lors de son utilisation en coadministration avec une statine, les tests fonctionnels hépatiques doivent être pratiqués selon les recommandations relatives à la statine.

Colestyramine

La colestyramine est la seule résine chélatrice des acides biliaires commercialisée en France.

Mécanisme d'action

Les résines, médicaments non absorbés, se lient aux acides biliaires dans la lumière intestinale et réduisent leur absorption intestinale. L'excrétion fécale des acides biliaires augmente et leur pool intra-hépatocytaire diminue. La conversion accrue du cholestérol en acides biliaires induit principalement une augmentation de la synthèse des récepteurs aux LDL réduisant la concentration de LDL circulant. La synthèse endogène du cholestérol est également stimulée, mais chez l'homme, l'augmentation de la captation des LDL au niveau hépatique prédomine sur l'augmentation de la synthèse endogène.

Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

La colestyramine diminue de façon dose-dépendante les concentrations de cholestérol total et de LDL cholestérol, avec à l'inverse une tendance à une élévation des triglycérides. Cet effet est surtout net chez les sujets hypertriglycéridémiques pour lesquels la colestyramine n'est pas recommandée. L'association colestyramine – statine a un effet additif sur la diminution du LDL-cholestérol.

Indications et surveillance du traitement

Indications

Elle est principalement indiquée en prévention primaire dans le traitement de l'hypercholestérolémie essentielle y compris xanthomatose lorsque le régime est avéré insuffisant et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. Elle peut être associée aux statines et aux fibrates. Elle peut être utilisée en 2e intention en cas d'intolérance aux statines. C'est aussi le seul hypolipémiant pouvant être utilisé chez la femme enceinte dans des cas sévères (très haut risque vasculaire, cholestase gravidique sévère).

Tolérance

Ses principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation, flatulences, nausées) qui limitent son utilisation. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et surtout en cas d'obstruction des voies biliaires.

Surveillance du traitement

En raison de son mécanisme d'action, la colestyramine diminue l'absorption de médicaments dont certains à marge thérapeutique étroite (antivitamine K, hormones thyroïdiennes, digoxine, hydrochlorothiazide, phénobarbital). Il est ainsi recommandé de décaler la prise de ces médicaments à distance (1 à 2 heures avant ou 4 heures après la prise de colestyramine).

Huiles de poissons

Les huiles de poissons apportent des acides gras poly-insaturés de la série oméga-3 (EPA et DHA).

Mécanisme d'action et efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

Les huiles de poissons ont une action hypotriglycéridémiante lorsqu'elles sont utilisées à forte posologie. Cet effet est lié à une diminution de la synthèse hépatique des triglycérides.

Indications et surveillance

La seule indication remboursée de Omacor® est comme traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Les huiles de poissons ont également comme indication l'hypertriglycéridémie. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux à type de reflux et d'éructations avec odeur ou goût de poisson. De rares cas d'élévation des transaminases ont été rapportés chez des patients hypertriglycéridémiques. Aucune surveillance biologique particulière n'est nécessaire lors de l'utilisation d'huiles de poissons.

Inhibiteurs de PCSK9

Cette nouvelle classe thérapeutique est actuellement uniquement représentée par les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-PCSK9. D'autres stratégies pharmacologiques visant à inhiber PCSK9 sont en développement (études de phase III en cours avec les ARN interférents).

Mécanisme d'action

PCSK9 (*Proproteine Convertase Subtilisin/Kexin* type 9) est une protéine soluble sécrétée notamment par les hépatocytes sous la dépendance du même promoteur que les récepteurs au LDL (SREBP). Lorsque PCSK9 se fixe sur le couple formé par le LDL cholestérol et le récepteur au LDL au moment de l'internalisation dans la cellule, elle agit comme une sorte de *tag* qui entraîne la dégradation du récepteur au LDL par les lysosomes de la cellule. Ce mécanisme explique en partie la limitation de l'action des statines qui, en augmentant la synthèse des récepteurs au LDL, accroissent également la synthèse de PCSK9. L'inhibition de PCSK9 par la fixation d'un anticorps monoclonal sur son site actif empêche ce dernier de se fixer sur le couple LDL cholestérol/récepteur au LDL. De ce fait, après internalisation dans la cellule, le récepteur au LDL peut être recyclé à la membrane de l'hépatocyte afin de pouvoir à nouveau fixer (et ainsi éliminer du sang circulant) une autre molécule de LDL (fig. 17.13).

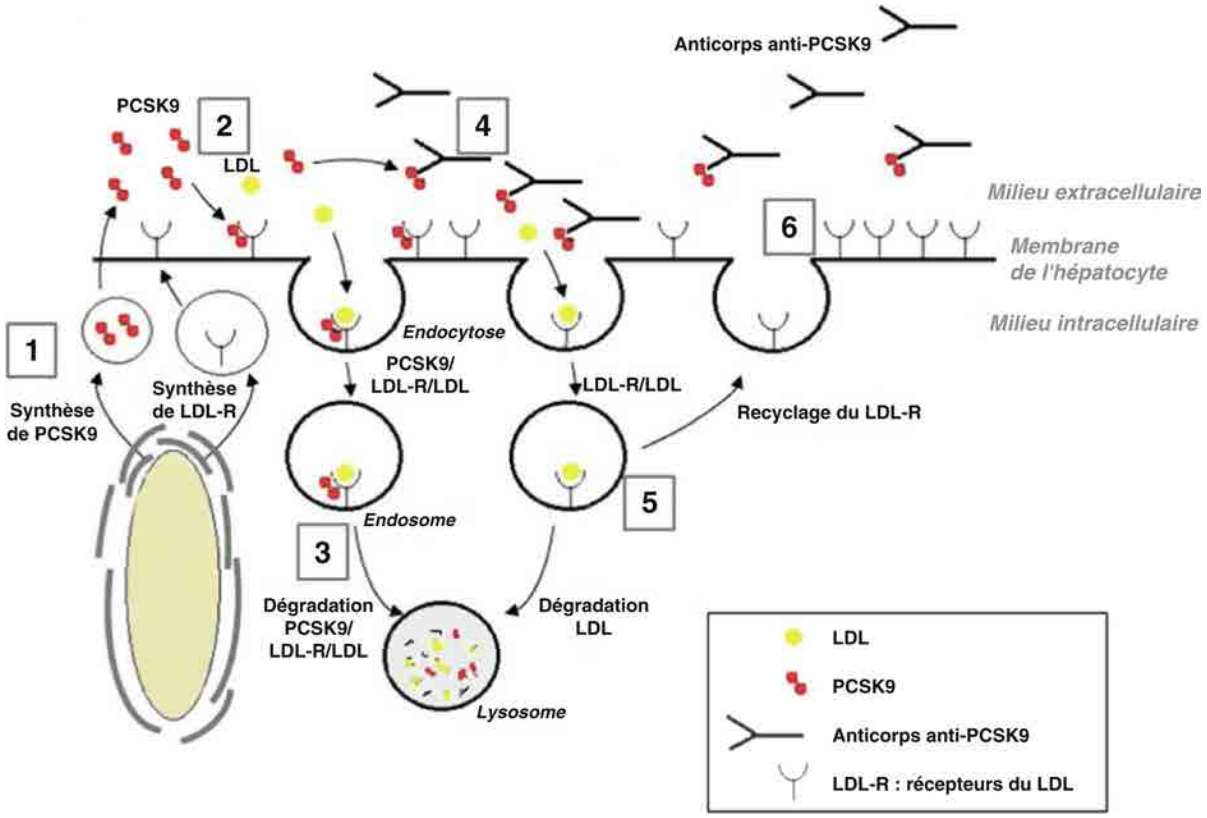


FIG. 17.13 Représentation du rôle de PCSK9 et de l'effet des anticorps anti-PCSK9.
1. PCSK9 sous forme soluble et les LDL-R sont synthétisés par les hépatocytes. Les LDL-R sont exprimés à la surface de la membrane cellulaire. PCSK9 est excrétée dans la circulation. 2. Une molécule de LDL se fixe sur un LDL-R qui est associé à une protéine PCSK9. Le complexe PCSK9/LDL-R/LDL est internalisé dans l'hépatocyte par endocytose. 3. Le complexe PCSK9/LDL-R/LDL est détruit dans un lysosome. 4. Un anticorps anti-PCSK9 se lie à la PCSK9, empêchant sa fixation aux LDL-R. 5. Le complexe LDL-R/LDL est internalisé dans l'hépatocyte par endocytose. Le complexe LDL-R/LDL est dissocié et la molécule de LDL est détruite dans un lysosome tandis que le LDL-R est recyclé vers la membrane hépatocytaire.
6. L'inhibition de PCSK9 augmente le nombre de LDL-R à la surface de l'hépatocyte. SREBP : *Sterol Regulatory Element Binding Protein*. D'après Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Paris : Elsevier Masson ; 2016.

Propriétés pharmacocinétiques

Deux anticorps monoclonaux thérapeutiques bloquant la liaison de PCSK9 sur le LDL-R sont commercialisés en France : l'évolocumab (Repatha®) développé par Amgen et l'alirocumab (Praluent®) développé par Sanofi/Regeneron. Ce sont des anticorps totalement humains administrés uniquement par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les 2 ou 4 semaines. Les anticorps thérapeutiques sont directement actifs et leur élimination est plasmatique sans influence des cytochromes ou des fonctions hématiques ou rénales. Cependant, la masse antigénique (quantité de cibles) est susceptible de modifier leur activité, ce qui explique que les statines et/ou l'ézétimibe auxquels ils sont classiquement associés peuvent influencer leur efficacité biologique en augmentant la quantité de PCSK9 excrétée par les hépatocytes [98].

Efficacité sur les lipoprotéines plasmatiques

Dans les études cliniques, les deux anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-PCSK9 associés aux statines ont entraîné des réductions de la concentration de LDL cholestérol de l'ordre de 50 à 70 % [99]. Il n'y avait pas de modifications significatives des concentrations de HDL cholestérol ou de triglycérides. En revanche, on observait également une réduction d'environ 20 à 30 % de la concentration de la lipoprotéine (a), particule très athérogène liée au LDL. Le mécanisme expliquant cette diminution de l'apoliprotéine(a) sous l'effet des anticorps anti-PCSK9 n'est pas élucidé.

Indications et surveillance du traitement

Indication

- L'évolocumab est indiqué en prévention primaire dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote à partir de 12 ans et dans les autres formes d'hypercholestérolémies (familiale hétérozygote et non familiale) en association aux autres hypolipémiants si le LDL ne baisse pas suffisamment. Il est également indiqué en prévention secondaire des complications de l'athérosclérose.
- L'alirocumab est pour le moment indiqué uniquement dans les hypercholestérolémies (familiale hétérozygote et non familiale) en association aux autres hypolipémiants si le LDL ne baisse pas suffisamment. Les résultats récents de l'étude *Odyssey Outcomes* devraient permettre une extension de son indication également en prévention secondaire.

En France, le remboursement par la solidarité nationale est pour le moment restreint à l'hypercholestérolémie familiale homozygote pour l'évolocumab et à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote éligible à la LDL aphérèse pour l'alirocumab.

Tolérance

Dans les essais cliniques, les seuls effets indésirables rapportés sont des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngites) plus fréquentes que dans les groupes contrôles, ainsi qu'un plus grand nombre de douleurs musculaires sans gravité. Des réactions cutanées au point d'injection sans gravité ont été observées. En revanche, il n'a pas été décrit de surincidence de diabète malgré les baisses intensives de LDL cholestérol constatées, pas non plus de signes d'atteinte neurocognitive qui était redoutée et recherchée compte tenu de la baisse intensive de LDL cholestérol sous traitement.

Surveillance

Compte tenu du profil de tolérance observé dans les essais thérapeutiques, il n'y a pas de surveillance particulière recommandée aujourd'hui avec les anticorps anti-PCSK9. Les seuls effets indésirables plus fréquemment notés dans les essais cliniques contre placebo sont des réactions locales au site d'injection et un prurit. Cependant, ces deux médicaments innovants font l'objet d'une surveillance post-commercialisation renforcée.

Dérivés nitrés et molsidomine

Loïc Bière, Céleste Le Roux, Fabrice Prunier

Historique

L'histoire des dérivés nitrés débute en 1847 lorsque le chimiste Ascanio Sobrero synthétise la nitroglycérine à la recherche d'un nouvel explosif. C'est un de ses collègues, Alfred Nobel, qui fera fortune en la stabilisant au contact d'un sable siliceux et élaborant ainsi la dynamite. La nitroglycérine, appelée trinitrine dans le champ médical, est décrite comme vasodilatateur et antiangineux dès la fin du XIX^{e} siècle. William Murrell, médecin et pharmacien anglais, décrit son efficacité antiangineuse sous forme sublinguale [100].

Les dérivés nitrés (dinitrate d'isosorbide) sont synthétisés dès 1939 mais leur application antiangineuse décrite seulement en 1985. La molsidomine (premier représentant de la classe des sydnonimines) est synthétisée par les laboratoires Takeda au Japon en 1970 ; sa forme injectable apparaît en 1982.

Mécanisme d'action, voie de l'oxyde nitrique

La compréhension du mécanisme d'action des dérivés nitrés est plus tardive. Elle est intimement liée aux propriétés physiologiques de l'endothélium et à sa capacité de réponse à une substance vasodilatatrice endogène.

Ce facteur vasodilatateur est mis en évidence en 1980 par Robert Furchgott (*Endothelin Derived Relaxing Factor* : EDRF). Sa structure chimique n'est identifiée qu'en 1987 : c'est le monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique ou NO).

Les dérivés nitrés sont des donneurs indirects de NO. Ils subissent une biotransformation intracellulaire par l'aldéhyde-réductase mitochondriale, libérant le NO à partir des groupements NO_2 (ces groupements NO_2 sont retrouvés sur la trinitrine et sur les produits de l'isosorbide mononitrate). Cette transformation est dépendante de la cystéine qui, lorsque son stock d'épuise, peut expliquer l'atténuation de l'effet pharmacologique en cas d'utilisation prolongée.

Le NO active la guanylate-cyclase soluble qui catalyse la transformation intracellulaire de GTP en GMPc (GMP cyclique). La molsidomine présente une activité directe *via* un groupement NO sur la guanylate-cyclase. Le GMPc active une protéine-kinase GMPc-dépendante qui inhibe l'entrée d'ion Ca^{2+} dans la cellule et active l'entrée de Ca^{2+} dans les mitochondries. Il en résulte une diminution du pool calcique intracytoplasmique, générant une relaxation de la cellule musculaire lisse et donc une vasodilatation (fig. 17.14).

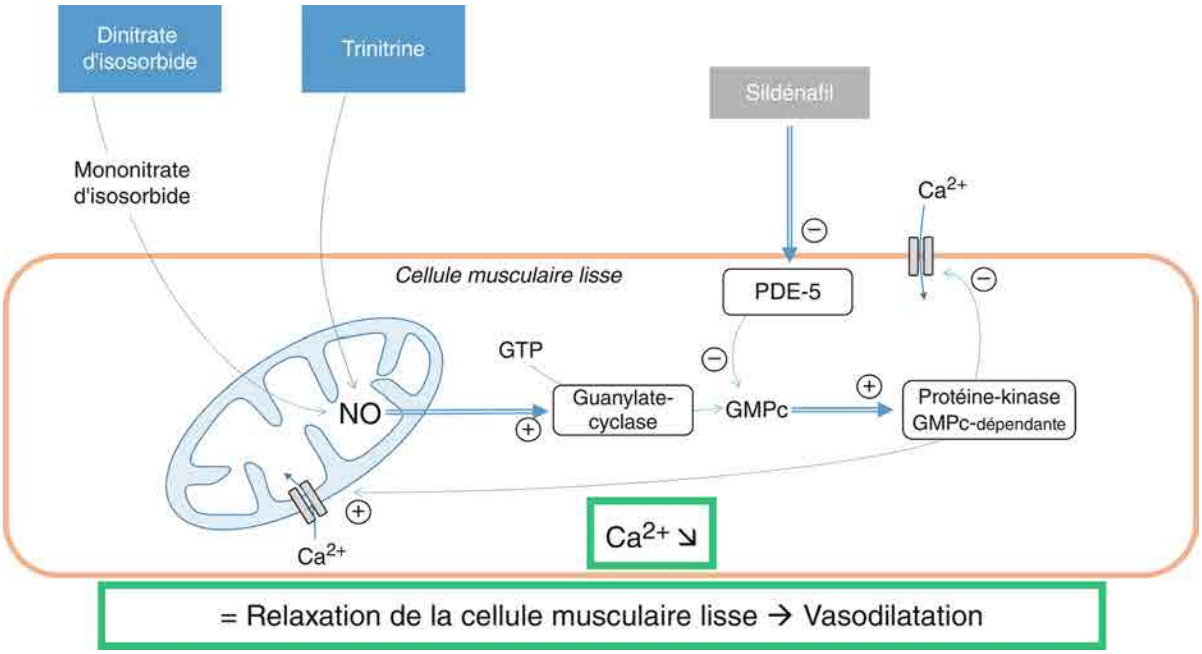


FIG. 17.14 Mécanisme d'action des dérivés nitrés sur la cellule musculaire lisse.
CML : cellule musculaire lisse ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; GTP : guanosine triphosphate ; PDE : phosphodiestérase.

Pharmacocinétique (tableau 17.24)

Nitré d'action rapide : trinitrine IV ou sublinguale

La trinitrine existe sous plusieurs formes. Les plus utilisées sont le spray sublingual et le comprimé. Alors que le comprimé sublingual nécessite un conditionnement hermétique à la lumière et peut être d'absorption limitée en cas de bouche sèche, la forme en spray permet l'administration d'aérosol de 0,3 à 0,6 mg de trinitrine directement sous la langue, avec une excellente biodisponibilité car elle évite un passage hépatique. Son action est alors effective à la 30e seconde et dure de 15 à 40 minutes. Il s'agit d'un usage à la demande en cas de douleur angineuse. L'administration peut être répétée si elle est inefficace après 5 minutes. Le spray de trinitrine peut également être utilisé à titre prophylactique 3 à 5 minutes avant l'activité physique afin de prévenir l'angor.

Tableau 17.24

Description des dérivés nitrés disponible sur le marché.

Médicament	Nom de spécialité	Délai	Demi-vie d'élimination	Durée
Nitré				
Trinitrine sublinguale ou orale	Natispray®	30 secondes – 3 minutes	14 minutes	15-40 minutes
Trinitrine percutanée	Discotrine®, Nitriderm®, Trinipatch®		14 minutes	Jusqu'à 1 h après retrait
Dérivé nitré				
Dinitrate d'isosorbide	Isocard® (sublingual) Risordan® (oral, IV ou IC)	Sublingual : 30 secondes – 3 minutes Oral : 0,5-1 heure IV et IC : 2-4 minutes	20-60 minutes	Oral et IV : 4 heures
Sydnonimines				
Molsidomine	Corvasal® (oral)	20 à 30 min	4-5 heures	
Linsidomine	Corvasal® (IV ou IC)			60 minutes

IC : intracoronaire ; IV : intraveineux.

À l'inverse, lorsque la trinitrine est absorbée par voie entérale, on estime la biodisponibilité à seulement 1 %.

Nitré percutané

La trinitrine peut être imprégnée sur un gel de silicone ou une matrice de polymère afin d'obtenir une diffusion transdermique continue et prolongée. Néanmoins, la qualité de cette diffusion varie d'un patient à l'autre. La posologie initiale doit être de 5 mg/j et augmenter par paliers de 5 mg jusqu'à 20 mg/j si nécessaire. Le dispositif doit être porté de façon discontinue en respectant un intervalle libre de 8 à 12 heures quotidiennement afin d'éviter tout phénomène d'accoutumance.

C'est un traitement de l'angor stable.

Autres dérivés nitrés : oral, intraveineux, intracoronaire

Dinitrate d'isosorbide

Le dinitrate d'isosorbide existe sous forme sublinguale, orale (comprimé) et intraveineuse. Ces deux premières galéniques souffrent d'une biodisponibilité incertaine. Après administration orale, le pic de concentration est obtenu en 0,5 à 1 heure, variable car ralentie par la prise alimentaire.

Lors de la perfusion IV de dinitrate d'isosorbide à débit constant (2 à 2,5 mg/h), sans dose de charge, les concentrations plasmatiques atteignent un pseudo-plateau d'équilibre en 90 à 120 minutes de perfusion. La baisse de pression artérielle est observée dès la 20e minute de perfusion, est maximale au plateau de concentration, et se prolonge plus de 2 heures après l'arrêt de celle-ci. En pratique, la posologie initiale est de 2 à 4 mg/h IVSE. Celle-ci est adaptée par paliers de 2 à 4 mg/h en fonction de la situation clinique (angor instable ou insuffisance cardiaque) et de la tolérance hémodynamique. Une surveillance rapprochée de la pression artérielle doit être mise en place. En cas d'œdème aigu du poumon, un bolus IVL de 2 mg sur 2 minutes peut débuter le traitement et montre son effet en quelques minutes. Chez le patient avec une pression artérielle systolique inférieure à 110 mmHg ou en déplétion hydrosodée, une posologie initiale de 1 à 3 mg/h IVSE doit être préférée.

L'administration intracoronaire connaît un usage exclusif en salle de coronarographie. Une dose intracoronaire de 0,1 à 0,5 mg permet d'obtenir une vasodilatation coronaire sans effet hémodynamique périphérique. L'effet maximum est attendu entre la 2e et la 4e minute.

Le dinitrate d'isosorbide est transformé par les glutathion-transférases hépatiques en mononitrate d'isosorbide, dérivé actif dont la demi-vie est de l'ordre de 4 à 5 heures. Les groupements NO_2 du mononitrate d'isosorbide subissent une biotransformation intracellulaire par l'aldéhyde-réductase mitochondriale pour libérer du NO.

Monitrate d'isosorbide

C'est la forme active du dinitrate d'isosorbide. Elle n'est plus commercialisée actuellement.

Molsidomine et linsidomine

La molsidomine est un promédicament qui nécessite une transformation hépatique en linsidomine, son métabolite actif. Cette transformation ne nécessite pas de cystéine ; il n'y a donc pas de risque d'échappement thérapeutique (tachyphylaxie) comme avec les dérivés nitrés. Après administration orale, la molsidomine est présente dans le plasma en 5 à 10 minutes et sa concentration est maximale en 30 à 60 minutes. L'excrétion est urinaire, non modifiée par l'insuffisance rénale.

La linsidomine IV peut être débutée à une posologie de 1 mg/h IVSE puis augmentée par paliers de 0,2 mg/h. Sa demi-vie d'élimination est de 30 minutes. Elle est en fait exclusivement utilisée par voie intracoronaire par bolus de 0,5 à 1 mg.

Effets pharmacologiques

Hémodynamique

Du fait d'une cascade d'activation incluant la production de NO puis celle du GMPc, la disponibilité du calcium intracytosolique diminue. Ceci entraîne la relaxation de la cellule musculaire lisse et ainsi une vasodilatation.

À faible et moyenne doses, les dérivés nitrés induisent une vasodilatation prédominante au niveau de la circulation veineuse. Ceci diminue le retour veineux, la pression veineuse centrale et les pressions droites. Cette baisse de la précharge induit *in fine* une diminution des volumes et pressions ventriculaires gauches, et donc de la contrainte pariétale. La baisse de la précharge est bénéfique sur la surcharge hydrosodée et diminue la consommation en oxygène.

À forte dose, un effet vasodilatateur artériel s'y associe et diminue les résistances systémiques (post-charge). On observe une baisse de la pression artérielle périphérique et de la consommation en oxygène du myocarde.

Circulation coronaire

À dose habituelle, les dérivés nitrés présentent une efficacité limitée sur les artères de petit calibre (artériole et microcirculation), mais permettent une vasodilatation des artères de grande taille (artères de conductance). Ainsi, les dérivés nitrés sont efficaces dans le traitement du spasme coronaire, même en cas de remodelage artérioscléreux.

L'effet anti-ischémique des dérivés nitrés est la résultante d'une baisse de la consommation et d'un apport d'oxygène. Il existe véritablement un effet vasodilatateur direct. La diminution de la précharge fait baisser les volumes et pressions intraventriculaires, diminuant le travail du myocarde et donc sa consommation en oxygène. La baisse de la contrainte pariétale qui lui est associée rajoute un effet de redistribution de la circulation coronaire vers les couches sous-endocardiques.

Effet antiagrégant plaquettaire

L'action du NO sur la guanylate-cyclase présente un effet antiagrégant plaquettaire sans effet clinique significatif reconnu.

Indication clinique

Capacité d'effort

L'association d'une baisse de la consommation en oxygène du myocarde et d'une baisse de la précharge permet l'amélioration de la capacité d'effort chez le patient insuffisant cardiaque. Bien que cet effet soit toujours reconnu et retenu, ses preuves sont assez anciennes et précèdent l'époque de la prescription systématique de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Maladie coronaire

Dans le syndrome coronarien aigu (avec ou sans sus-décalage du segment ST), il permet de lever une éventuelle composante spastique. Les dérivés nitrés d'action rapide sont administrés précocement (hors hypotension artérielle) et poursuivi par voie IVSE en cas d'efficacité [101].

Dans l'angor stable, il s'agit d'un traitement de fond permettant d'abaisser le seuil de l'ischémie et donc d'améliorer la qualité de vie des patients. Plusieurs stratégies sont possibles : administration prophylactique de dérivés nitrés d'action rapide avant l'effort, ou dispositifs à libération prolongée (percutanée). À ce jour, il n'a pas été décrit d'effet bénéfique sur le pronostic vital. Le niveau de recommandation est I, B pour les dérivés nitrés d'action rapide en cas de crise, et IIa, B pour les nitrés transdermiques, après avoir privilégié un contrôle par bêtabloquants ou inhibiteurs calciques [102].

Insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë et à condition que la pression artérielle systolique soit supérieure à 110 mmHg, le dinitrate d'isosorbide en bolus intraveineux de 3 mg (associé à une faible dose de diurétique de l'anse), répété jusqu'à amélioration des symptômes ou baisse de la pression artérielle, s'est avéré plus efficace que la prescription d'une forte dose de diurétique de l'anse associée à une faible dose de dinitrate d'isosorbide (1 mg/h) [103].

Dans l'insuffisance cardiaque chronique avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, les dérivés nitrés ne sont pas prescrits en 1re intention. Ils n'ont pas démontré d'effet indépendant sur la mortalité [104]. En cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, leur niveau de recommandation est seulement IIb, B [105]. En cas d'insuffisance cardiaque diastolique, les dérivés nitrés représentent un traitement symptomatique d'appoint.

Effets secondaires

- Céphalées.
- Bouffées de chaleur.
- Hypotension.
- Accoutumance. Elle existe avec toutes les formes de dérivés nitrés excepté la molsidomine. Elle survient en cas d'administration prolongée et résolutive à l'arrêt du traitement. Elle est due à la fois à la transformation cystéine-dépendante de dérivés nitrés en NO, mais également à des mécanismes de rétrocontrôles médiés par la production de radicaux libres. Le phénomène d'accoutumance impose une administration discontinue en respectant un intervalle libre quotidien de 8 à 12 heures.

Précautions d'emploi

Hypotension artérielle

L'effet vasodilatateur périphérique induit une baisse de la précharge, voire des résistances systémiques. Il en résulte un risque d'hypotension, majorée notamment à l'orthostatisme et nécessitant des adaptations thérapeutiques. Une attention particulière doit être portée aux patients déshydratés ou encore sujets à l'hypotension postprandiale.

Interaction avec le sildénafil

Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5, laquelle dégrade le GMPc. Son inhibition conduit donc à une moindre dégradation du GMPc et à une pérennisation de son action sur la protéine-kinase GMPc-dépendante. L'effet vasodilatateur du sildénafil est habituellement relativement spécifique des corps caverneux et des artères pulmonaires. La prescription de sildénafil est contre-indiquée chez les patients sous dérivés nitrés en raison d'une potentialisation de l'effet vasodilatateur et hypotensif.

Conclusion

Les dérivés nitrés d'action rapide sont des traitements incontournables de la crise angineuse, des syndromes coronariens aigus et de l'œdème aigu du poumon. L'absence de bénéfice démontré sur la morbimortalité des formes à libération prolongée explique leur disparition progressive dans l'insuffisance cardiaque chronique et l'angor stable.

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire

Jean-Luc Cracowski, Hélène Pluchart, Matthieu Roustit, Pierrick Bedouch

Rappel physiopathologique

La circulation pulmonaire est unique du fait de son régime à faible pression et faible résistance pour un débit identique à la circulation systémique. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par une oblitération vasculaire à l'origine de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Il en résulte une augmentation de la post-charge du ventricule droit qui, à terme, conduit à une chute du débit cardiaque et à une insuffisance cardiaque droite. Une hypertension pulmonaire est définie comme la mesure par cathétérisme de pression artérielle pulmonaire moyenne à 25 mmHg ou plus. L'hypertension artérielle pulmonaire correspond à une hypertension pulmonaire en présence de pressions capillaires pulmonaires normales estimées par la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, ceci en l'absence de causes d'hypertension pulmonaire précapillaire. L'HTAP correspond au premier groupe nosologique de l'hypertension pulmonaire comprenant également l'hypertension pulmonaire liée aux cardiopathies gauches, aux pathologies pulmonaires, d'origine thromboembolique ou liées à des mécanismes multifactoriels.

La physiopathologie de l'HTAP est complexe et partiellement méconnue. La prolifération artériolaire des cellules musculaires lisses pulmonaires et des cellules endothéliales est associée à un remodelage et un épaississement vasculaire, une vasoconstriction excessive et des thromboses *in situ*.

Les trois axes thérapeutiques actuels correspondent à des anomalies physiopathologiques : la production de prostacycline (ou prostaglandine I2, PGI2), prostanoïde présentant un effet antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur, est diminuée dans l'HTAP, alors que celle de thromboxane A2 (prothrombotique et vasoconstricteur) est augmentée. L'endothéline (ET-1), un peptide endothélial ayant un effet vasoconstricteur puissant, a un rôle clé dans la physiopathologie de l'HTAP. Enfin, la voie du monoxyde d'azote est altérée, avec une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote.

Médicaments existants (tableau 17.25)

La prise en charge de l'HTAP associe des médicaments spécifiques, pour la plupart récents, à d'autres médicaments dits « non spécifiques », parmi lesquels les anticoagulants (AVK) ou les diurétiques et dans certains cas, les inhibiteurs calciques (formes rares d'HTAP dites répondeuses aux inhibiteurs calciques). Ce texte se limite aux quatre familles de médicaments spécifiquement indiqués dans l'HTAP : les agonistes du récepteur de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'ET-1, les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 et le stimulateur de la guanylate-cyclase soluble.

Tableau 17.25

Médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire commercialisés en France en 2019.

DCI	Spécialités	Voies d'administration et posologies usuelles
Agonistes du récepteur de la prostacycline		
Époprosténol	Flolan®, Vélétri® (forme thermostable de l'époprosténol), génériques, 0,5 et 1,5 mg	Perfusion IV continue *via* un cathéter central subclavier tunnellisé Dose d'entretien : 16 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Iloprost	Ventavis® 10 et 20 µg/mL	Inhalation ; 6 à 9 inhalations/j
Tréprostinil	Remodulin® 1, 2,5, 5 et 10 mg/mL	Perfusion SC ou IV continue ; dose d'entretien 26 à 42 ng/kg/min selon efficacité et tolérance
Sélexipag	Uptravi® 200, 400, 600, 800, 1 000, 1 200, 1 400 et 1 600 µg	Voie orale, 2 fois/j
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan	Tracleer® 32, 62,5 et 125 mg et génériques	Voie orale, 2 fois/j
Ambrisentan	Volibris® 5 et 10 mg	Voie orale, 1 prise/j
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5		
Sildénafil	Revatio® cp à 20 mg, pdre susp. Buv. 10 mg/mL	Voie orale, 3 fois/j
Tadalafil	Adcirca® 20 mg	Voie orale en 1 prise/j
Stimulateur de la guanylate-cyclase soluble		
Riociguat	Adempas® 0,5, 1, 1.5, 2 et 2,5 mg	Voie orale 3 fois/j

DCI : dénomination commune internationale.

Mécanismes d'action

Agonistes du récepteur de la prostacycline (IP)

La PGI2 est un eicosanoïde (acide gras poly-insaturé comportant 20 atomes de carbone) produit par l'endothélium. Elle exerce ses effets antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs en activant des récepteurs couplés à des protéines G transmembranaires. La prostacycline et ses analogues de synthèse se lient aux récepteurs de la prostacycline (récepteur IP) plaquettaires et musculaires lisses (fig. 17.15). Ils ne sont pas sélectifs du récepteur IP et se lient également aux récepteurs de la prostaglandine E (EP1, EP2, EP3 et EP4) et à ceux de la prostaglandine D (DP1), avec des affinités variables selon les molécules. L'époprosténol, chef de file de cette famille, est le nom utilisé pour la prostacycline en tant que médicament. Il est à ce jour le seul traitement sur le marché ayant montré une diminution de la mortalité. Plus récemment, le sélexipag, une prodrogue agoniste du récepteur IP ne présentant pas une structure chimique de type prostanoïde, a été développé. Il est plus sélectif du récepteur IP et peut être utilisé par voie orale.

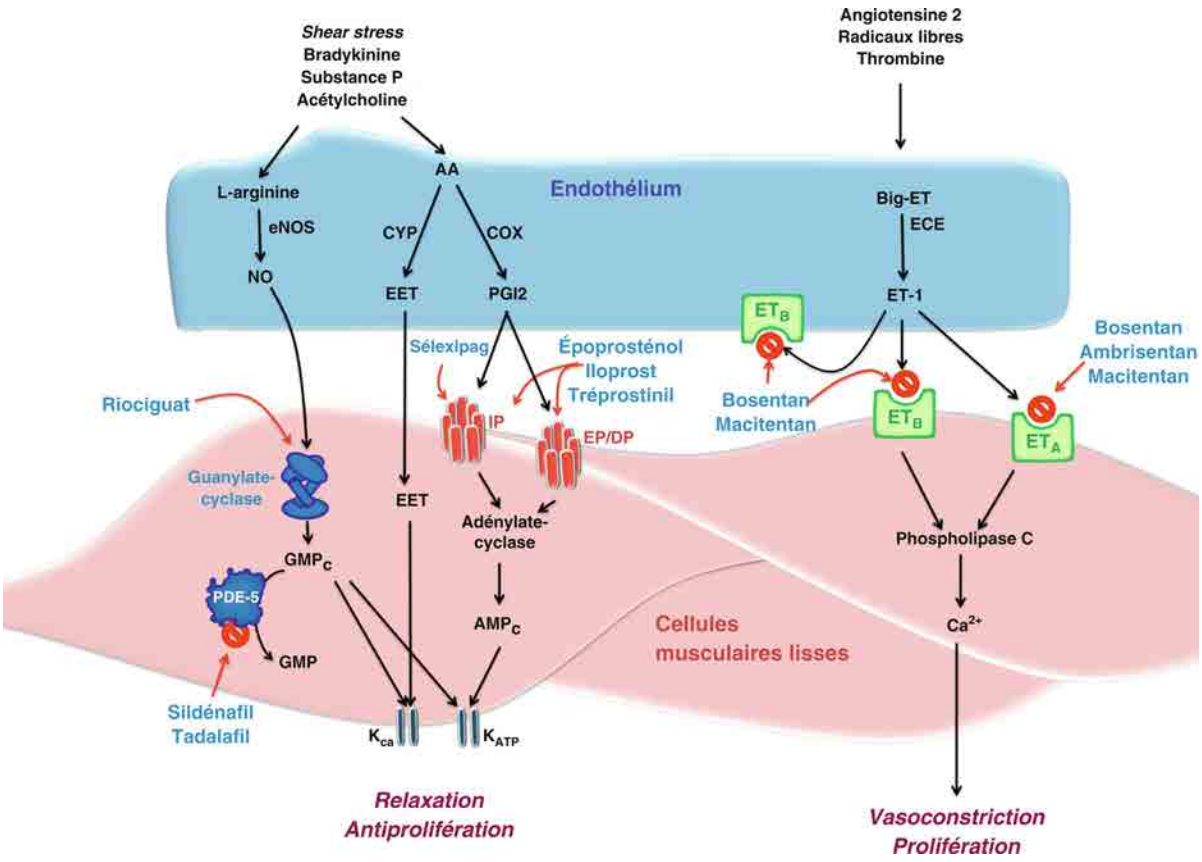


FIG. 17.15 **Cibles thérapeutiques.**
AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; COX : cyclo-oxygénase ; CYP : cytochrome P450 ; ECE : enzyme de conversion de l'endothéline ; EET : endothéline endothéliale ; eNOS : *endothelial Nitric Oxyde Synthase* ; ET : endothéline ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; NO : monoxyde d'azote.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'ET-1 agit en activant deux sous-types de récepteurs (ET_A et ET_B), présents au niveau des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires, mais aussi des fibroblastes, cardiomyocytes et cellules inflammatoires. Les récepteurs ET_B sont également présents au niveau endothélial, où ils exercent au contraire un effet vasodilatateur en potentialisant la libération de monoxyde d'azote et de PGI2.

Le bosentan est un antagoniste compétitif qui se lie avec une forte affinité aux deux récepteurs de l'ET-1 (*cf.* fig. 17.15). Le macitentan, non commercialisé, est également un antagoniste mixte. L'ambrisentan présente en revanche une plus forte affinité pour les récepteurs ET_A, mais cette distinction pharmacodynamique ne permet pas de le distinguer des antagonistes mixtes pour ses effets cliniques.

Inhibiteurs de la PDE-5 et stimulateur de la guanylate-cyclase soluble

L'effet vasodilatateur puissant du monoxyde d'azote passe par l'activation de la guanylate-cyclase soluble, qui stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), elle-même responsable de la relaxation des muscles lisses vasculaires. Le GMPc est hydrolysé en GMP par des phosphodiestérases, et notamment la PDE-5. Les inhibiteurs de la PDE-5 sont donc à l'origine d'une augmentation de la concentration de GMPc, à l'origine d'une augmentation de la vasodilatation (*cf.* fig. 17.15). Une autre solution thérapeutique est d'agir directement sur la guanylate-cyclase soluble. Les stimulateurs de la guanylate-cyclase soluble comme le riociguat augmentent la sensibilité de l'enzyme au monoxyde d'azote et peuvent stimuler l'enzyme sous sa forme réduite. Les activateurs, non commercialisés, sont actifs même lorsque l'enzyme est oxydée, ou lorsque l'hème n'est plus présent sans que cet avantage théorique ait à ce jour de conséquences thérapeutiques.

Indications

La prescription des médicaments spécifiques de l'HTAP est hospitalière et réservée aux spécialistes (cardiologie, médecine interne, pneumologie).

Les critères de choix thérapeutiques sont la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que le niveau de preuve et de recommandation :

- classe fonctionnelle NYHA II : l'ambrisentan, le bosentan et le sildénafil sont recommandés en 1re intention (I, A). Le tadalafil, le sélexipag et le riociguat peuvent également être utilisés (I, B) ;
- classe fonctionnelle NYHA III : certains traitements oraux (ambrisentan, bosentan, sildénafil), l'iloprost inhalé ou l'époprosténol IV ont le plus haut niveau de preuve chez ces patients (I, A). Le tadalafil, le sélexipag et le riociguat par voie orale, le tréprostinil par voie sous-cutanée et l'iloprost inhalé peuvent également être utilisés (I, B) ;
- classe fonctionnelle NYHA IV : seul l'époprosténol IV a un haut niveau de preuve (grade A) chez les patients les plus sévères.

Des traitements dits « combinés » associent deux médicaments ayant des mécanismes d'action différents. Ils peuvent être proposés d'emblée ou si la réponse à une monothérapie est insuffisante.

Le riociguat est le seul médicament autorisé dans le traitement de l'hypertension pulmonaire chronique thromboembolique des patients inopérables.

Pharmacocinétique (tableau 17.26)

Les propriétés pharmacocinétiques de ces classes thérapeutiques divergent considérablement, les analogues de la prostacycline étant caractérisés par des demi-vies d'élimination très courtes, imposant une administration continue (ou des inhalations fréquentes pour l'iloprost).

Tableau 17.26

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire.

DCI	Biotransformation et élimination	Effets à l'origine d'interactions médicamenteuses
Agonistes du récepteur de la prostacycline		
Époprostenol	T½ : 3-6 minutes	
Iloprost	T½ : 5-25 minutes	
Tréprostinil	T½ : 3-5 heures	
Sélexipag	Biotransformation en métabolite actif. Le sélexipag et son métabolite actif sont biotransformés par le CYP2C8, et dans une moindre mesure le CYP3A4 T½ du métabolite actif 12 heures	
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan	Transport hépatocytaire par l'OATP1B1 et l'OATP1B3 Biotransformation par le CYP2C9 le CYP3A4	– Inducteur de CYP2C9 et de CYP3A4 – Inhibiteur de transporteurs biliaires (MRP2, BSEP)
Ambrisentan	Biotransformation par le CYP3A4 principalement	
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5		
Sildénafil	Biotransformation par le CYP3A4 (et dans une moindre mesure par le CYP2C9)	
Tadalafil	Biotransformation par le CYP3A4	
Stimulateur de la guanylate-cyclase soluble		
Riociguat	Biotransformation par CYP1A1, 3A4, 3A5, 2J2	Inhibiteur CYP1A1

BSEP : *Bile Salt Export Pump* ; CYP : cytochrome P450 ; DCI : dénomination commune internationale ; MRP2 : *Multidrug Resistance-associated Protein* ; OATP : *Organic Anion Transporting Polypeptide* ; T½ : demi-vie.

Concernant les formes orales, la plupart de ces médicaments sont éliminés par biotransformation hépatique. La pharmacocinétique du bosentan expose à un risque important d'interactions médicamenteuses.

Contre-indications

Les principales contre-indications des médicaments spécifiques de l'HTAP sont résumées par le tableau 17.27.

Tableau 17.27

Contre-indications des médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Médicaments	Contre-indications
Agonistes du récepteur de la prostacycline	– Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche – Cardiopathie ischémique sévère ou angor instable, infarctus du myocarde récent (< 6 mois) – Arythmies sévères – Lésions cérébrovasculaires récentes (< 3 mois) – Suspicion de maladie veino-occlusive – Situation à risque hémorragique (risque de saignement majoré)
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline	– Insuffisance hépatique modérée à sévère – Taux sériques des aminotransférases hépatiques > 3 fois la normale avant instauration du traitement – Association à la ciclosporine – Grossesse – Fibrose pulmonaire idiopathique (pour l'ambrisentan)
Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5	– Infarctus du myocarde récent (< 3 mois) – Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) – Association aux dérivés nitrés ou aux « donneurs de monoxyde d'azote » (majoration du risque hypotenseur) – Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) – Association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (pour le sildénafil)
Stimulateur de la guanylate-cyclase soluble	– Insuffisance hépatique sévère – Pression artérielle systolique < 95 mmHg – Hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique

CYP : cytochrome P450 ; DCI : dénomination commune internationale.

Effets indésirables

Effets indésirables communs

Ils sont liés à leur effet pharmacologique principal (effet vasodilatateur). Ils sont, par ordre décroissant de fréquence, observés avec les agonistes du récepteur de la prostacycline, les inhibiteurs de la PDE-5 et le stimulateur de la guanylate-cyclase soluble, et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Ils sont dose-dépendants et nécessitent exceptionnellement une interruption du traitement :

- les **céphalées**, parfois très intenses, justifient le recours à un traitement antalgique symptomatique (paracétamol de préférence, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter) ;
- bouffées vasomotrices, érythème ;
- hypotension, vertiges.

Effets indésirables spécifiques

Les effets indésirables les plus fréquents ou les plus graves de chacune des classes thérapeutiques sont listés dans le tableau 17.28. Outre leurs effets indésirables liés à leur puissant effet vasodilatateur, le profil de toxicité de l'époprosténol et du tréprostinil est marqué par des complications liées à leur administration parentérale continue.

Tableau 17.28

Effets indésirables des médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

DCI	Nature des effets	Surveillance et conduite à tenir spécifiques
Agonistes du récepteur de la prostacycline		
Époprosténol	Douleurs de la mâchoire Diarrhées, nausées, vomissements	
	Complications au site d'administration (douleur, infection, thrombose) Dysfonction de la pompe, avec risque d'aggravation brutale de l'HTAP	L'éducation thérapeutique du patient est essentielle : – à la préparation des perfusions dans des conditions d'hygiène et d'asepsie satisfaisantes ; – à l'identification des complications
	Œdème pulmonaire : observé en cas d'atteinte veinulaire prédominante	
Tréprostinil	Douleur au point d'injection	Très fréquentes, elles sont dose-limitantes et peuvent parfois conduire à un arrêt du traitement Des antalgiques morphiniques, des anesthésiques locaux ou le changement de site de perfusion peuvent être proposés
	Douleurs de la mâchoire Diarrhées, nausées, vomissements	
	Dysfonction de la pompe	Moins grave qu'avec l'époprosténol du fait de la demi-vie plus longue du tréprostinil
Iloprost	Toux, bronchospasme	
Sélexipag	Douleurs de la mâchoire Diarrhées, nausées, vomissements Myalgies, arthralgies Hyperthyroïdie (1,6 % des patients) Anémie	
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline		
Bosentan et ambrisentan	Hépatotoxicité : élévation dose-dépendante des aminotransférases hépatiques, surtout rencontrée avec le bosentan (mais cas décrits sous ambrisentan)	Surveillance mensuelle ALAT/ASAT : – si > 3 et < 5 LSN : surveillance étroite – si > 5 et < 8 LSN : suspension du traitement (réintroduction possible) – si > 8 LSN ou signes cliniques évocateurs d'hépatotoxicité : arrêt définitif
	Anémie (dose-dépendante, dans les 4 à 12 premières semaines)	Surveillance mensuelle de l'hémoglobine en début de traitement
	Œdèmes des membres inférieurs	

DCI	Nature des effets	Surveillance et conduite à tenir spécifiques
Inhibiteurs de phosphodiestérase 5		
Sildénafil et tadalafil	Vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, NOIAN, occlusion vasculaire rétinienne Vertiges, acouphènes, voire surdité brutale (rare) Dyspepsies, diarrhées Myalgies, douleurs dorsales, douleurs des membres	
Stimulateur de la guanylate-cyclase soluble		
Riociguat	Nausées, diarrhées vomissements	
	Hémoptysie (1 % d'hémoptysie grave), épistaxis	Attention au risque d'hémorragie alvéolaire chez des patients à risque
	Œdèmes périphériques	
	Anémie	

ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; DCI : dénomination commune internationale ; LSN : limite supérieure des valeurs normales ; NOIAN : neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.

Interactions médicamenteuses

Agonistes du récepteur de la prostacycline

Les interactions médicamenteuses des analogues de la prostacycline sont essentiellement pharmacodynamiques, par addition d'effets :

- avec les diurétiques, vasodilatateurs, autres antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension ;
- avec les antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anticoagulants : majoration du risque hémorragique ;
- pour le sélexipag, attention aux inhibiteurs (gemfibrozil) et inducteurs (rifampicine) du CYT2C8.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses, pour la plupart d'origine pharmacocinétique (tableau 17.29). Elles peuvent nécessiter une adaptation posologique, une surveillance renforcée ou l'arrêt de l'un des médicaments.

Tableau 17.29

Principales interactions médicamenteuses du bosentan.

Médicament interagissant	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Conduite à tenir
Ciclosporine Association contre-indiquée	– Inhibition d'OATP1B1 et d'OATP1B3 par la ciclosporine – Induction du CYP3A4 par le bosentan	– Augmentation (× 3-30) de la concentration plasmatique de bosentan – Diminution de 50 % de la ciclosporinémie	Dans la mesure du possible, proposer une alternative à la ciclosporine (ex : tacrolimus) ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Rifampicine (et par extension : autres inducteurs enzymatiques)	Induction du CYP2C9 et du CYP3A4 par la rifampicine	Diminution > 50 % de la concentration plasmatique de bosentan	Dans la mesure du possible, proposer une alternative à la rifampicine ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Kétoconazole (et par extension : autres inhibiteurs puissants du CYP3A4)	Inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole	Augmentation (× 2) de la concentration plasmatique de bosentan	Dans la mesure du possible, proposer une alternative au kétoconazole ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Amiodarone, fluconazole, imatinib, voriconazole	Inhibition puissante du CYP3A4 et du CYP2C9 par ces inhibiteurs	Augmentation importante de la concentration de bosentan	Surveillance clinique avec recherche d'effets indésirables du bosentan
Lopinavir + ritonavir (et par extension : autres inhibiteurs de protéase du VIH boostés)	– Inhibition puissante du CYP3A4 et d'OATP1B3 par les IP – Induction du CYP3A4 par le bosentan	– Augmentation (× 5-50) de la concentration plasmatique de bosentan – Doute sur possible diminution d'efficacité des IP	Dans la mesure du possible proposer une alternative antirétrovirale ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Glibenclamide	– Inhibition de BSEP par les deux médicaments – Induction du CYP3A4 par le bosentan	– Augmentation du risque d'élévation ALAT/ASAT – Diminution de 40 % de la concentration de glibenclamide	Surveillance clinique, substitution éventuelle du glibenclamide par un autre antidiabétique ou remplacer le bosentan par l'ambrisentan
Contraception œstroprogestative	Induction du CYP3A4 par le bosentan	Risque d'inefficacité de la contraception, quelle que soit la voie d'administration	Dans la mesure du possible, proposer une autre contraception du type dispositif intra-utérin notamment en cas de coprescription d'AVK ou

Médicament interagissant	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Conduite à tenir
			substituer le bosentan par l'ambrisentan
Warfarine	Induction du CYP2C9 par le bosentan	Diminution de la concentration de warfarine Retentissement modeste sur l'INR	Adapter les doses d'AVK selon l'INR ou substituer le bosentan par l'ambrisentan
Simvastatine	Induction du CYP3A4 par le bosentan	Diminution de 40 % de la concentration de simvastatine	Substituer par une autre statine comme la pravastatine ou la rosuvastatine
Sildénafil	– Induction du CYP3A4 par le bosentan – Compétition du CYP3A4 (et dans une moindre mesure du CYP2C9)	– Diminution de 63 % de l'ASC du sildénafil – Augmentation de 50 % de l'ASC du bosentan	Surveillance clinique
Riociguat	– Induction du CYP3A4 par le bosentan	Diminution de la concentration de riociguat	Surveillance clinique

ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ASC : aire sous la courbe ; AVK : antivitamine K ; BSEP : *Bile Salt Export Pump* ; CYP : cytochrome P450 ; INR : *International Normalized Ratio* ; IP : inhibiteur de protéase ; OATP : *Organic Anion Transporting Polypeptide* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

L'ambrisentan présente relativement peu d'interactions médicamenteuses. Des élévations transitoires de la concentration d'ambrisentan ont été observées en cas de coadministration avec la ciclosporine ou la rifampicine (probablement dues à leur effet inhibiteur sur l'OATP1B1 et l'OATP1B3, faiblement impliqués dans le transport hépatocytaire de l'ambrisentan).

À l'équilibre, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été retrouvée avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, la warfarine, les inhibiteurs de la PDE-5 ou avec les contraceptifs oraux.

Inhibiteurs de la PDE-5

Une interaction pharmacodynamique avec les dérivés nitrés et les « donneurs de monoxyde d'azote » (par exemple la molsidomine) contre-indique la coadministration des inhibiteurs de la PDE-5 avec ces médicaments, du fait de la potentialisation de l'effet vasodilatateur.

Le **sildénafil** est majoritairement éliminé après biotransformation par le CYP3A4. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 diminuent la clairance du sildénafil, alors que les inducteurs enzymatiques l'augmentent :

- la coadministration de **ritonavir** augmente l'ASC du sildénafil (× 11) et est contre-indiquée ; par extension, les **inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont contre-indiqués.** Les inhibiteurs modérés peuvent être utilisés mais requièrent une baisse de la posologie à 20 mg × 1 ou 2/j selon les médicaments ;
- la coadministration de sildénafil et d'inducteurs enzymatiques (bosentan, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis, rifampicine) diminue la concentration plasmatique de sildénafil.

La coadministration d'inhibiteurs du CYP3A4 au tadalafil augmente modérément les concentrations plasmatiques de celui-ci. La rifampicine a en revanche diminué l'ASC du tadalafil de 88 %.

Stimulateur de la guanylate-cyclase soluble

- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A1 (erlotinib) est à éviter.
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (comme la ciclosporine) est contre-indiquée.
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 n'apporte pas de bénéfice thérapeutique mais potentialise les effets secondaires par interaction pharmacodynamique et est contre-indiquée.

Grossesse et allaitement

L'augmentation de la mortalité chez les femmes enceintes présentant une HTAP contre-indique la grossesse chez ces patientes. Une contraception efficace s'impose, mais la contraception œstroprogestative est théoriquement contre-indiquée du fait de l'accroissement du risque thrombotique.

Par ailleurs, certaines interactions médicamenteuses, notamment avec le bosentan, risquent de rendre inefficace cette méthode de contraception (*cf.* tableau 17.29). La mise en place d'un dispositif intra-utérin est la méthode la plus utilisée.

Il est important de noter que le bosentan, également indiqué dans la sclérodermie systémique, est contre-indiqué lors de la grossesse en raison de son effet tératogène chez l'animal (risque inconnu dans la population humaine).

Médicaments de la dysfonction érectile

Philippe Lechat

La dysfonction érectile est l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante. Les causes de dysfonction érectile sont psychologiques, organiques ou chimiques.

La cause psychologique touche principalement les hommes de 20 à 40 ans (stress, dépression, anxiété, nouveau partenaire, nouvelle situation sexuelle). Dans les causes organiques, les causes vasculaires sont les plus fréquentes. Dans ce cas, la dysfonction érectile est associée au diabète, à l'hypertension artérielle, à la maladie coronaire, à l'éthylisme, à l'obésité et au tabagisme. Les troubles neurologiques (sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral, hernie discale, chirurgie de la prostate, traumatisme de la moelle épinière) peuvent également être à l'origine de dysfonction érectile organique. Les causes chimiques peuvent être dues à des troubles hormonaux (testostérone trop faible lors de prise de stéroïdes anabolisants par exemple) ou à l'usage de médicaments type neuroleptiques, antidépresseurs, diurétiques, bêtabloquants, à l'association d'analogue de la GnRH type leuproréline à un antiandrogène type cyprotérone dans le traitement du cancer de la prostate.

L'érection pénienne est l'aboutissement d'un processus complexe combinant des stimuli psychologiques et tactiles, un relâchement musculaire lisse local associé à une dilatation artérielle et à une obstruction veineuse. Le NO joue un rôle particulièrement important en relaxant les fibres vasculaires lisses des corps caverneux qui, lorsqu'ils sont dilatés, induisent l'érection.

La stratégie thérapeutique de la dysfonction érectile est fonction de la cause et à adapter à chaque patient. Les médicaments ayant une AMM pour traiter une dysfonction érectile appartiennent à plusieurs classes pharmacologiques en fonction de leur mécanisme d'action : ceux utilisés dans le traitement des troubles de l'érection ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée, c'est-à-dire les patients :

- ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours ;
- souffrant d'angor instable ou présentant des douleurs angineuses pendant les rapports sexuels ;
- ayant présenté une insuffisance cardiaque de classe ≥ II de la classification NYHA au cours des 6 derniers mois ;
- présentant des troubles du rythme non contrôlés, une hypotension artérielle (< 90/50 mmHg) ou une hypertension artérielle non contrôlée ;

- ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

Les médicaments de la dysfonction érectile doivent être utilisés avec prudence (en particulier pour ceux administrés par voie intracaverneuse) chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Ces traitements d'une manière générale exposent au risque de priapisme. Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés qu'il faut chercher une assistance médicale immédiate. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente peuvent en résulter.

On dispose ainsi des inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, d'un alpha2-bloquant (la yohimbine), de la prostaglandine de type E1 injectable soit par voie intra-urétrale, soit par injection directe intracaverneuse (alprostadil).

Pharmacologie et utilisation thérapeutique des inhibiteurs de la phosphodiestérase 5

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 induisent une relaxation des vaisseaux péniens par inhibition de la dégradation intracellulaire du GMPc qui induit lui-même la relaxation par stimulation des pompes à calcium transmembranaires. La sortie du calcium vers l'extérieur des cellules induit la relaxation des fibres vasculaires lisses.

Le chef de file est le sildénafil (Viagra®), premier mis sur le marché. Sont arrivés ensuite le tadalafil (Cialis®), l'avanafil (Spedra®), le vardénafil (Levitra®) qui agissent plus longtemps que le sildénafil.

D'une manière générale, ces médicaments ne doivent pas être associés avec les dérivés nitrés (donneurs de NO) ou avec les stimulateurs de la guanylate-cyclase (riociguat), indiqués dans le traitement de l'HTAP ou avec les alphabloquants adrénergiques (utilisés pour traiter la dysurie des pathologies prostatiques) en raison du risque d'hypotension orthostatique. Du fait de leurs propriétés vasodilatatrices, ils ont un effet de principe potentialisateur des effets hypotenseurs des médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils sont tous métabolisés par la voie du CYP3A4 et ne doivent donc pas être associés aux médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (*cf*. RCP).

Des cas d'anomalies visuelles ont été décrits spontanément suite à la prise d'inhibiteurs de la PDE-5. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une maladie rare ont été rapportés spontanément dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise d'inhibiteurs de la PDE-5. Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter la prise du traitement par inhibiteur de PDE-5 et consulter immédiatement un médecin.

Les inhibiteurs de la PDE-5 sont contre-indiqués chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE-5.

Les doses sont à adapter en fonction des préconisations du RCP pour chaque produit. Pour le sildénafil par exemple, la dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg, surtout en cas de coprescription d'inhibiteurs du CYP3A4. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques avec les inhibiteurs des PDE-5 ont été des céphalées, des bouffées vasomotrices, une congestion nasale et des sinus, une vision trouble.

Avec le sidénafil et le vardénafil, une altération de la vision des couleurs peut survenir par inhibition de la PDE-6 au niveau de la rétine.

Pharmacologie et utilisation thérapeutique de la yohimbine

Le mécanisme de l'érection et le mode de fonctionnement précis de la yohimbine dans la dysfonction érectile ne sont pas encore totalement élucidés. Une action sur le système nerveux central, responsable d'une érection par le biais d'effets sur le système nerveux autonome, est évoquée. De plus, la yohimbine semble agir sur la dilatation des vaisseaux sanguins du pénis et directement sur le tissu pénien.

La liaison de la noradrénaline aux récepteurs adrénergiques $\alpha 2$ préjonctionnels sur les nerfs adrénergiques, cholinergiques et sur les nerfs non adrénergiques/non cholinergiques régule négativement

la libération de noradrénaline et d'oxyde nitrique, respectivement. L'inhibition de cette rétroaction par le chlorhydrate de yohimbine, antagoniste des récepteurs $\alpha 2$, entraîne une augmentation de la libération de noradrénaline et d'oxyde nitrique respectivement.

La posologie préconisée est de 3 à 4 comprimés dosés à 5 mg/j en 3 prises. Elle doit être adaptée en fonction des résultats individuels, sans dépasser 4 comprimés/j (soit 20 mg/j).

Un délai de 2 à 3 semaines peut être nécessaire pour voir apparaître les premiers effets du traitement.

La yohimbine ne doit cependant pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, d'hypertension ou hypotension artérielle, d'insuffisance coronaire, de troubles psychiatriques, d'ulcère gastro-intestinal, de glaucome et, d'une manière générale, en association avec des produits agissant sur le système nerveux central (par exemple médicaments traitant les troubles psychiatriques ou neurologiques, certains antihypertenseurs comme la clonidine en particulier, l'alcool).

Pharmacologie et utilisation thérapeutique de l'alprostadil par voie intracaverneuse ou intra-urétrale

L'alprostadil (ou prostaglandine E1) appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés. La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi ses effets les plus notables. Des études *in vitro* et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.

L'alprostadil s'administre soit par voie intracaverneuse stricte, soit par voie intra-urétrale (bâton ou crème). Sa prescription relève de professionnels spécialisés dans la prise en charge des troubles de l'érection.

Pour l'alprostadil administré par voie intracaverneuse stricte, la posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test. La dose d'essai initiale est comprise entre 5 et 20 µg, devant être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection. L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Si le malade ne présente pas d'érection suffisante à la dose initiale, celle-ci peut être majorée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg d'alprostadil.

Il ne faut pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de 2/ semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections. La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.

La 1re injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical spécialisé, les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées par le patient qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Pour les formes galéniques de prostaglandine E1 (bâtonnet intra-urétral ou crème), il convient de se reporter aux informations fournies par le RCP pour les posologies et modalités d'administration.

Autres médicaments

D'autres médicaments ont des effets favorables sur la dysfonction érectile sans avoir d'AMM dans cette indication : les dérivés nitrés en raison de leur mécanisme d'action sur la génération de NO, la testostérone qui est efficace dans les dysfonctions érectiles liées à un hypogonadisme, le minoxidil, vasodilatateur puissant, favorisant la pousse des poils et cheveux, et ayant à ce titre une AMM dans l'alopécie (il expose cependant à une hypotension quand il est utilisé par voie systémique orale).

Les agonistes dopaminergiques (apomorphine) induisent une stimulation centrale de l'érection avec une activation des voies parasympathiques, libération de NO et dilatation du corps caverneux.

Médicaments de l'hypotension orthostatique

Jean-Michel Sénard

L'hypotension orthostatique se définit comme une chute d'au moins 20 mmHg de la pression artérielle systolique et/ou de 10 mmHg de la pression diastolique, accompagnée ou non de symptômes, dans les 3 minutes suivant le début de l'orthostatisme [106]. Elle traduit la faillite du baroréflexe à maintenir la

pression artérielle et s'intègre souvent dans un trouble complexe de la régulation de la pression artérielle associant à la fois hypotension orthostatique et hypertension artérielle de décubitus (fig. 17.16).

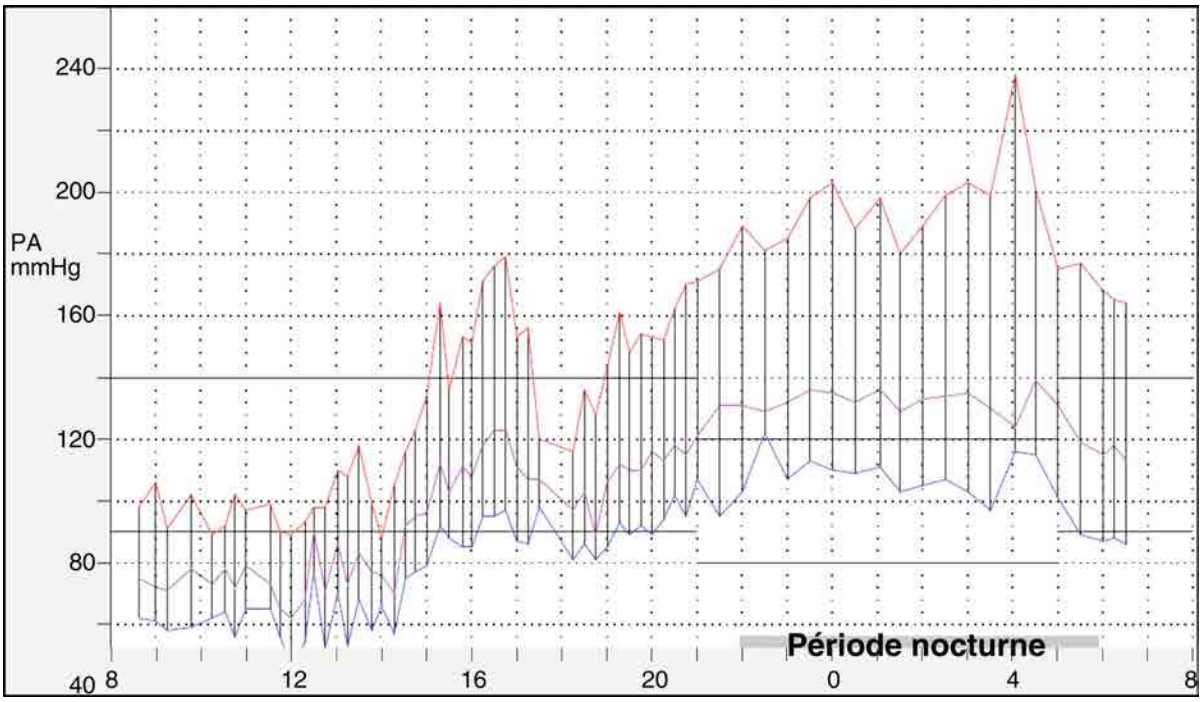


FIG. 17.16 **Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (PA) avec hypertension artérielle de décubitus chez un patient souffrant d'hypotension artérielle neurogène.**

La prévalence de l'hypotension orthostatique est élevée dans la population générale (> 10 % au-delà de 65 ans). Elle se rencontre surtout dans le cadre de dysautonomies associées à des maladies primitives (maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée, etc.) ou secondaires du système nerveux autonome (diabète, amylose, etc.) [107]. Il s'agit alors d'une hypotension orthostatique dite neurogène (HON). Outre la morbidité liée aux chutes ou aux syncopes, l'hypotension orthostatique constitue un facteur de risque de déclin cognitif, de maladies cérébro-vasculaires mais aussi de mortalité [108].

Dans cette revue ne sont pas détaillés les médicaments imputés dans la survenue d'une hypotension orthostatique qui doivent être systématiquement recherchés (encadré 17.2) [109]. En revanche, sont évoqués d'une part les médicaments de l'exploration pharmacologique et d'autre part du traitement symptomatique de l'hypotension orthostatique neurogène.

Encadré 17.2

Principaux médicaments imputés dans la survenue ou l'aggravation d'une hypotension orthostatique

Médicaments à visée cardiovasculaire

- Bêtabloquants
- Antihypertenseurs centraux (clonidine, méthyldopa, etc.)
- NO mimétiques
- Diurétiques
- Inhibiteurs des courants calciques (surtout les dihydropyridines)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1

- Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2
- Hydralazine

Médicaments à visée urogénitale

- Alphabloquants « urosélectifs »
- Inhibiteurs de PDE-5 : les « afils »

Médicaments du système nerveux central

- Antiparkinsoniens : lévodopa, agonistes dopaminergiques, IMAO-B, ICOMT
- Antidépresseurs tricycliques
- Antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones)

Médicaments déterminants des neuropathies périphériques

ICOMT : inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase ; IMAO-B : inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B ; NO : monoxyde d'azote ; PDE-5 : phosphodiestérase de type 5.

Médicaments de l'exploration pharmacologique

Le médicament peut permettre d'approcher le diagnostic différentiel des différentes formes de dysautonomies.

Clonidine

La clonidine, un agoniste α_2-adrénergique, augmente la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). L'augmentation de GH lors de l'administration aiguë de clonidine est normale au cours des dysautonomies « périphériques » (maladie de Parkinson, *pure autonomic failure*), alors qu'elle est abolie chez les patients souffrants de dysautonomie centrale (atrophie multisystématisée, AMS) [110].

Scintigraphie myocardique à la [^{123}I]-MIBG

Ce radiopharmaceutique se concentre dans les terminaisons sympathiques post-ganglionnaires permettant à la fois une analyse qualitative et quantitative de leur fonctionnement. La fixation cardiaque de la MIBG diminue dans les hypotensions orthostatiques neurogènes dues à une lésion végétative post-ganglionnaire telle que le diabète. Plusieurs études ont montré son utilité pour le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens associés à une dysautonomie. Ainsi, la fixation du traceur est diminuée ou hétérogène chez les patients souffrant de maladie de Parkinson alors qu'elle s'avère normale chez les patients souffrant d'AMS [111].

Traitements médicamenteux de l'hypotension orthostatique

Sont essentiellement discutés ici les médicaments possédant actuellement en France une AMM dans le traitement de l'hypotension orthostatique. En effet, de nombreux médicaments classiquement proposés dans le traitement de l'hypotension orthostatique (dérivés ergotés, phényléphrine, heptaminol, etc.) ont été soit retirés du marché en raison d'un profil bénéfice/risque défavorable, soit déremboursés en l'absence de preuves suffisantes de leur efficacité.

Midodrine

La midodrine est un sympathomimétique. L'hydrolyse de ce promédicament aboutit à la formation de desglymidodrine, un agoniste des récepteurs α_1-adrénergiques. Chez le sujet sain, la midodrine détermine une veinoconstriction, une augmentation modérée de la pression artérielle et des résistances périphériques accompagnées d'une bradycardie (secondaire à la mise en jeu de l'arc baroréflexe). Chez le sujet dysautonomique, les modifications des récepteurs α_1-adrénergiques post-synaptiques (hypersensibilité de

dénervation) ou l'atteinte fréquente du contingent parasympathique de l'arc baroréflexe rendent les réponses pressives imprévisibles, expliquant la nécessité d'une augmentation progressive des doses, alors que l'effet bradycardisant est atténué. La midodrine augmente les résistances cervico-urétrales, ce qui est à prendre en compte en cas d'adénome de la prostate ou chez les traumatisés médullaires.

Pharmacocinétique

Le pic plasmatique de desglymidodrine se situe 1 heure après la prise, expliquant le délai d'apparition des effets pharmacologiques et l'utilité de conseiller au patient de prendre le médicament 30 à 45 minutes avant le premier lever et avant le repas. La demi-vie courte (3 heures) impose des prises répétées au cours de la journée en évitant une prise trop tardive ou au moment du coucher susceptible de s'accompagner d'une élévation importante et inutile de la pression artérielle de décubitus. Midodrine et desglymidodrine sont éliminées par voie rénale et une surveillance de la fonction rénale est conseillée en cours de traitement.

Effets indésirables

Ils sont pour la plupart prévisibles (horripilation, dysesthésies du scalp, etc.) et font rarement remettre en question la poursuite du traitement hormis l'angor et les cardiopathies ischémiques. La possibilité d'aggravation d'une hypertension de décubitus doit être prévenue en évitant une prise vespérale trop tardive et en recommandant au patient un repos en position semi-assise. La midodrine ne doit pas être associée aux IMAO (risque de poussée hypertensive) ou aux bradycardisants (bêtabloquants, digitaliques, antagonistes calciques, anticholinestérasiques, etc.). L'association aux α_1-bloquants à destinée cardiovasculaire ou urinaire s'avère illogique, les α_1-bloquants antagonisant les effets de la midodrine et *vice-versa*. La midodrine est un inhibiteur du CYP2D6 et peut donc augmenter l'exposition systémique aux médicaments métabolisés par cette isoenzyme.

Indications

La midodrine a fait l'objet d'essais cliniques *versus* placebo dans diverses formes d'hypotension orthostatique neurogène [112, 113]. Les études comparatives disponibles n'ont porté que sur un nombre réduit de patients avec une méthodologie discutable ne permettant pas une réelle comparaison de l'efficacité des divers médicaments. Aucune étude n'a vraiment évalué le rapport bénéfice/risque de la midodrine chez des patients souffrant d'hypotension orthostatique et à risque cardiovasculaire tels que les diabétiques. Enfin, l'impact de la midodrine sur la morbimortalité de patients souffrant de dysautonomie sévère reste à préciser.

Malgré ces insuffisances, la midodrine reste le seul médicament à avoir subi une évaluation clinique relativement correcte. Ceci explique le SMR et l'ASMR importants et son indication pleine et entière pour le *« traitement de l'HO sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse avec dysautonomie avérée, etc. »*. Ce libellé de l'AMM mérite trois commentaires :

- le caractère sévère de l'hypotension orthostatique ne repose sur aucune définition ; en pratique, il ne faut traiter que les hypotensions orthostatiques symptomatiques ;
- les mots « dysautonomie avérée » indiquent qu'il ne faut prescrire le médicament qu'après exploration appropriée. Or, en France, très peu de laboratoires sont à même d'assurer ce type d'exploration ;
- les termes Shy-Drager et atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sont obsolètes. Ils devraient être remplacés par atrophie multisystématisée.

9α-fludrocortisone

La 9α-fludrocortisone est souvent considérée comme un médicament de référence de l'hypotension orthostatique. Selon les termes de l'AMM, elle est indiquée dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène. Ce minéralocorticoïde favorise la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau rénal et détermine donc une rétention hydrosodée et une expansion volémique. Ce mécanisme d'action explique les effets indésirables (hypokaliémie, œdèmes, décompensation cardiaque) et rend compte d'une utilisation qui doit rester prudente chez les patients à risque cardiovasculaire. Par ailleurs, elle potentialise les effets des catécholamines. La longue durée d'action de la fludrocortisone favorise l'aggravation d'une hypertension artérielle de décubitus fréquente chez les patients dysautonomiques.

Les preuves cliniques de son efficacité restent rares. Elle a été testée avec succès dans le traitement de l'hypotension orthostatique induite par les médicaments antidépresseurs ou antipsychotiques ou associée

au diabète. En revanche, les données manquent en ce qui concerne son efficacité dans les maladies dégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou les AMS. Il a été rapporté que la charge tensionnelle diurne et nocturne est significativement plus élevée chez des parkinsoniens traités par 9α-fludrocortisone.

Autres médicaments

- La ***droxidopa*** est un précurseur synthétique de la noradrénaline, hydrolysé par la dopa-décarboxylase pour libérer de la noradrénaline. La droxidopa a fait l'objet de nombreux essais cliniques dans différentes formes d'hypotension orthostatique neurogène. Elle est actuellement commercialisée aux États-Unis et au Japon mais pas en Europe [114].
- La ***desmopressine*** a été proposée pour limiter la polyurie nocturne expliquant la sévérité particulière des manifestations posturales.
- L'***érythropoïétine*** corrige l'anémie mais également améliore l'HON des neuropathies végétatives diabétiques mais aussi des AMS. Ces médicaments n'ont pas d'AMM pour l'hypotension orthostatique en France.

Conclusion

L'utilisation du médicament ne se conçoit qu'après échec des moyens non médicamenteux (contention des membres inférieurs, hydratation et apports salés suffisants, etc.) et en association avec ceux-ci. La prescription des médicaments antihypotenseurs survient après une réévaluation de l'ordonnance et l'élimination ou la limitation des doses des médicaments pouvant favoriser ou aggraver une hypotension orthostatique [115].

Il existe plusieurs hypotensions orthostatiques obéissant à des mécanismes différents. C'est dire l'importance de l'exploration fine, clinique et pharmacologique et aussi l'impérative nécessité de mener à bien des essais cliniques visant à démontrer l'efficacité d'un médicament donné dans chaque indication. L'hypotension orthostatique neurogène, intégrée dans le cadre de lésions primitives ou secondaires du SNA, concerne en France probablement plusieurs dizaines de milliers de patients. Cause de handicaps et facteur de mauvais pronostic, elle reste encore trop souvent méconnue.

Effets cardiovasculaires des médicaments non indiqués dans les pathologies cardiovasculaires

Philippe Lechat

Les effets cardiovasculaires des médicaments non indiqués pour traiter les pathologies cardiovasculaires sont source d'effets indésirables et d'interactions dont les conséquences peuvent être particulièrement péjoratives pour les patients. Il importe donc de les connaître et d'adapter les prescriptions pour les prévenir.

On peut distinguer les effets sur la fréquence et la conduction intracardiaque, sur la repolarisation ventriculaire (prolongation QT et troubles du rythme), sur la fonction contractile, sur la régulation de la pression artérielle et de la vasomotricité artérielle.

Effets sur la fréquence cardiaque

Effets tachycardisants

Un effet tachycardisant peut être observé en mise en jeu de propriétés anticholinergiques ou bien de stimulation soit directement des récepteurs bêta-adrénergiques, soit indirectement par stimulation du système sympathique (centrale ou baroréflexe). Il faut donc savoir y penser devant une tachycardie sinusale.

Propriétés anticholinergiques des médicaments

De très nombreux médicaments, en particulier les psychotropes, possèdent des propriétés anticholinergiques qui sont parfois méconnues. Elles exposent non seulement à la tachycardie sinusale, mais

également au risque de rétention urinaire (par relaxation du détrusor vésical), au risque de confusion (action anticholinergique au niveau du système nerveux central), de constipation, de crise d'aggravation d'un glaucome à angle aigu par augmentation de la pression intraoculaire (mydriase induisant une réduction de l'élimination de l'humeur aqueuse). Ces effets indésirables extracardiaques des propriétés anticholinergiques sont en pratique beaucoup plus péjoratifs que les effets de la tachycardie sinusale, sauf bien évidemment chez les patients coronariens. Il faut donc savoir arrêter si nécessaire (en fonction des symptômes observés et des indications thérapeutiques) un traitement présentant de telles propriétés anticholinergiques et s'arranger pour prescrire des alternatives dénuées de ces propriétés en fonction de chaque cas particulier.

Les classes de médicaments possédant des propriétés anticholinergiques sont les suivantes : antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques (phénothiazines en particulier, chlorpromazine, métopimazine), hypnotiques (doxylamine, alimémazine), antihistaminiques (anti-H1 : prométhazine, oxomémazine, méquitazine, hydroxyzine, cétirizine, anti-H2 : ranitidine), myorelaxants indiqués dans le traitement de l'impériosité/hyperactivité vésicale (oxybutinine, toltérodine, solifénacine), scopolamine (indiquée dans le mal des transports ou les douleurs aiguës intestinales).

Stimulation bêta-adrénergique

Les agonistes bêta-2 adrénergiques utilisés dans le traitement chronique de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (salbutamol, terbutaline, salmétérol, vilantérol par voie inhalée), de l'état de mal asthmatique et des menaces d'accouchement prématuré (salbutamol par voie parentérale) induisent une tachycardie sinusale et une augmentation de la consommation myocardique en oxygène. Dans le traitement chronique de l'asthme, la voie d'administration étant la plupart du temps la voie inhalée, les effets systémiques sur la fréquence cardiaque sont limités. En revanche, ce n'est pas le cas pour les administrations par voie orale ou surtout parentérale. Des troubles du rythme graves potentiellement mortels ont été rapportés au cours de l'utilisation des agonistes bêta-2 adrénergiques au cours des menaces d'accouchement prématuré, nécessitant une surveillance intensive.

Les stimulants du système nerveux central peuvent induire une stimulation sympathique (amphétamines qui ne sont plus autorisées, modafinil indiqué dans le traitement de la narcolepsie), à l'origine d'une augmentation de la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques et donc d'une tachycardie, tout comme les médicaments sympathomimétiques indirects (méthylphénidate, pseudo-éphédrine). La pseudo-éphédrine peut être associée à du paracétamol pour le traitement du rhume banal, mais expose à de rares accidents vasculaires cérébraux par vasoconstriction artérielle systémique associée.

Effets bradycardisants

Certains médicaments à visée non cardiovasculaire peuvent induire une bradycardie par une action indirecte médiée par l'acétylcholine, comme les anticholinestérasiques indiqués dans la myasthénie (néostigmine, pyridostigmine) ou dans la maladie d'Alzheimer (donépézil, rivastigmine, galantamine). Ces effets cardiaques rentrent dans le cadre des effets muscariniques de l'acétylcholine (stimulation des récepteurs muscariniques post-synaptiques des terminaisons parasympathiques : crampes abdominales, hypersalivation, myosis, bronchoconstriction, nausées, vomissements, diarrhée) et des effets nicotiniques de l'acétylcholine par stimulation des récepteurs situés au niveau de la plaque neuromusculaire (crampes musculaires, fasciculations, faiblesse musculaire).

Certains médicaments peuvent agir directement sur les courants potassiques et calciques régulant l'automatisme sinusal. C'est le cas du fingolimod indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente récurrente active, du dantrolène indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne peranesthésique.

Effets sur la conduction intracardiaque

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (*cf. supra*) accélèrent la conduction atrioventriculaire et les médicaments anticholinestérasiques (*cf.* ci-avant) la ralentissent.

Effets sur la repolarisation ventriculaire et l'espace QT

C'est manifestement le point le plus important à considérer compte tenu du risque potentiel induit par certains médicaments à prolonger l'espace QT de l'ECG, exposant aux troubles graves du rythme ventriculaire (type torsades de pointes) et à la mort subite. L'exploration des effets potentiels des nouveaux

médicaments sur le QT fait systématiquement partie des investigations effectuées au cours de leur développement. L'effet de prolongation de la repolarisation ventriculaire découle d'un blocage des canaux potassiques intervenant à la phase de repolarisation. La technologie d'évaluation de l'effet des médicaments sur la repolarisation est bien codifiée : elle utilise les modèles électrophysiologiques *in vitro* (mesure du potentiel d'action sur fibre de Purkinje isolée, mesure de l'intensité du courant Herg sur cultures cellulaires) et les modèles *in vivo* avec la mesure du QT chez l'animal éveillé et chez l'homme. Les tests chez l'homme (ICH E14, Targeted QT trial) utilisent un contrôle positif avec un macrolide prolongeant d'au moins 5 ms le QTc [116].

Le risque de survenue de troubles graves du rythme cardiaque, et donc de mort subite, est considéré par les autorités de régulation comme à prendre en compte avec les médicaments qui induisent en moyenne une prolongation du QTC à partir de 5 ms avec une borne haute de l'IC 95 % supérieure à 10 ms [116].

L'une des difficultés provient des patients *outsiders* comme les patients présentant une hypersensibilité à l'action pharmacologique des substances actives (classique risque d'effet excessif lors de la première prise de quinidine) et nécessitant d'effectuer une dose test pour la détecter sous surveillance médicale, et ceux présentant des facteurs de risque associés comme des mutations ou des polymorphismes des enzymes du métabolisme des médicaments (CYP2C19, CYP2D6) ou encore en présence de médicaments associés inhibant le métabolisme du médicament en cause (inhibition du CYP3A4 en particulier), augmentant dans tous ces cas l'exposition plasmatique des médicaments utilisant ces voies métaboliques (métaboliseurs lents).

Le risque d'induction de troubles du rythme ventriculaires graves par prolongation du QTc apparaît individuellement pour les prolongations de plus de 50 ms et en particulier pour les QTc au-delà de 500 ms. Il est généralement dose-dépendant. Le risque de troubles graves du rythme cardiaque est majoré en présence de bradycardie, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de prolongation de base du QT (notamment en cas de QT long congénital) et d'association avec des médicaments prolongeant le QT ou inhibiteurs du CYP3A4 pour les médicaments métabolisés par ce cytochrome.

Les médicaments à visée non cardiovasculaire connus pour prolonger l'espace QT de l'ECG sont nombreux (*cf*. liste des médicaments contre-indiqués en cas de syndrome du QT long congénital fournis par le site de l'AFM et Orphanet) : ce sont en particulier certains antipsychotiques, certains antidépresseurs, les macrolides, certaines fluoroquinolones, le cisapride (Prepulsid®, retiré du marché pour ce risque QT), la dompéridone (Motilium®) pour laquelle de nouvelles recommandations d'utilisation ont été publiées en 2014 par l'ANSM suite à une réévaluation par l'EMA devant la persistance d'accidents graves et de cas de morts subites avec ce médicament indiqué dans le traitement des nausées-vomissements, l'apomorphine (l'association possible de ces deux médicaments doit faire l'objet d'une très étroite surveillance, *cf.* RCP), les anesthésiques halogénés, etc.

Il est nécessaire de se référer au RCP de ces médicaments (rubriques 4.4) pour la conduite à tenir et les précautions d'emploi vis-à-vis de ce risque de prolongation de l'espace QT.

Effets sur la fonction contractile

Certaines chimiothérapies anticancéreuses, les anthracyclines en particulier, mais également la thérapie ciblée anti-HER2 par le trastuzumab (Herceptin®) exposent à une toxicité myocardique avec altération de la fonction ventriculaire à partir d'une certaine dose cumulée.

Cardiotoxicité des anthracyclines

L'insuffisance cardiaque est une contre-indication relative à l'usage des anthracyclines. Cette toxicité cardiaque est cumulative et devient une contre-indication absolue lorsque la dose maximale tolérée (variable selon l'anthracycline) a été atteinte au fil des cures de chimiothérapie. En outre, l'hyperhydratation nécessaire avant certaines chimiothérapies (cisplatine par exemple) nécessite une surveillance particulière chez les patients porteurs d'insuffisance cardiaque.

La cardiotoxicité des anthracyclines peut se manifester de façon immédiate ou retardée selon le RCP de la doxorubicine :

- la cardiotoxicité immédiate consiste principalement en une tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'électrocardiogramme telles que des modifications non spécifiques de l'onde ST-T. Des tachyarythmies incluant des complexes ventriculaires prématurés, une tachycardie ventriculaire, une bradycardie ainsi que des troubles de la conduction atrioventriculaire et intraventriculaire (bloc de branche) ont été également décrits. Ces effets, rarement importants

sur le plan clinique, ne constituent habituellement pas un motif d'arrêt du traitement et ne sont généralement pas prédictifs du développement d'une cardiotoxicité retardée ;

- la cardiotoxicité retardée peut se développer tardivement au cours du traitement ou dans les 2 à 3 mois qui suivent la fin de celui-ci. Des cas plus tardifs survenant plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin du traitement ont également été décrits.

Une cardiomyopathie retardée se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Des effets subaigus tels que péricardites/myocardites ont aussi été reportés. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère de cardiomyopathie induite par les anthracyclines et représente la toxicité cumulative limitant la dose de ce médicament.

La fonction cardiaque doit être évaluée avant et tout au long du traitement afin de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère. Il est possible de réduire le risque par un suivi régulier de la FEVG au cours du traitement avec arrêt immédiat de la doxorubicine dès les premiers signes d'altération fonctionnelle. L'évaluation répétée de la fonction cardiaque (évaluation de la FEVG) peut se faire soit par imagerie isotopique (MUGA) ou par échocardiographie.

La probabilité de développer une insuffisance cardiaque congestive, estimée à environ 1 à 2 % pour une dose cumulée de 300 mg/m^2, augmente lentement jusqu'à des doses cumulatives de doxorubicine de 450-550 mg/m^2. Au-delà, le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive s'accroît rapidement ; il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulative maximale de 550 mg/m^2.

Les facteurs de risque de toxicité cardiaque sont notamment une affection cardiovasculaire active ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante au niveau de la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou des anthracènediones et l'utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant altérer la contractilité cardiaque ou des médicaments cardiotoxiques (par exemple, le trastuzumab).

Le risque de développer une cardiotoxicité retardée à la suite de l'administration de doxorubicine est plus important chez l'enfant et l'adolescent. Le risque est également plus important chez la femme que chez l'homme. Il convient donc d'effectuer un suivi cardiaque régulier.

Cardiotoxicité du trastuzumab

Les patients traités par trastuzumab (Herceptin® – cancer du sein, cancer gastrique) présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque. Cette toxicité peut survenir chez les patients recevant le trastuzumab seul ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). L'insuffisance cardiaque peut être modérée à sévère mais également d'issue fatale.

L'évaluation de la fonction cardiaque réalisée à l'initiation du traitement doit être répétée tous les 3 mois pendant le traitement par trastuzumab. Les recommandations d'arrêt du traitement figurant à la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP doivent être respectées, ce qui inclut les situations où le pourcentage de FEVG diminue de plus de 10 points par rapport à sa valeur initiale ***et*** qu'il est inférieur à 50 %. Dans ce cas, le traitement par trastuzumab doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines.

Le trastuzumab ne doit pas être administré en association aux anthracyclines chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, ainsi qu'en situation adjuvante chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce. L'évaluation de la fonction cardiaque doit être poursuivie tous les 6 mois après l'arrêt du traitement par trastuzumab, jusqu'à 24 mois après la dernière administration. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline, une durée de surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de trastuzumab, ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique se développe lors du traitement par trastuzumab, elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés pour l'insuffisance cardiaque. La plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique dans les études cliniques pivots ont montré une amélioration avec un traitement standard de l'insuffisance cardiaque comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine et un bêtabloquant.

La mesure de la FEVG reste la méthode requise pour surveiller la fonction cardiaque. Les biomarqueurs peuvent être un outil supplémentaire pour des patients présentant un risque spécifique d'insuffisance cardiaque mais ne peuvent pas remplacer l'évaluation de la FEVG par un échocardiogramme ou une scintigraphie cardiaque (MUGA).

Effets sur la régulation de la pression artérielle

Certains médicaments (en dehors de ceux utilisés en anesthésie), en particulier les psychotropes, peuvent interagir avec la régulation de la pression artérielle et induire un effet hypotenseur ou, au contraire, un effet hypertenseur.

Les effets hypotenseurs sont notamment observés avec les médicaments ayant des propriétés de blocage des récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires périphériques comme certains antipsychotiques (famille des phénothiazines), certains antidépresseurs (tricycliques), certains antihistaminiques H1 (dérivés des phénothiazines).

Les antidépresseurs inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline peuvent induire une augmentation de la pression artérielle par stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques vasculaires (venlafaxine, minalcipram, duloxétine).

Pharmacogénétique des médicaments utilisés en pathologie cardiovasculaire

Céline Verstuyft

L'utilisation de tests de pharmacogénétique est un nouvel outil pour aider les cliniciens à optimiser leurs traitements. La pharmacogénétique des enzymes du métabolisme, des cibles et du transport des médicaments est un facteur de variabilité important à prendre en compte, tout comme les facteurs environnementaux et cliniques, pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients [117]. En effet, à ce jour, plus de 150 médicaments commercialisés aux États-Unis et près de 70 commercialisés en Europe ont un résumé des caractéristiques du produit validé par l'EMA [118] et comportant des informations relatives à la pharmacogénétique. Les facteurs de variabilité de la réponse aux traitements sont bien connus en fonction des différents médicaments. On sait que certains médicaments utilisés dans le domaine cardiovasculaire sont soumis à une grande variabilité interindividuelle quant à leur réponse mais aussi leurs effets indésirables. On peut utiliser le suivi thérapeutique pour le dosage de certains médicaments à index thérapeutique étroit. Du fait de l'étendue des données dans le domaine de la pharmacogénétique, nous nous focalisons ici sur les facteurs génétiques pouvant influencer la réponse aux anticoagulants oraux de type antivitamines K, aux antiagrégants (clopidogrel) et aux statines.

Pharmacogénétique des antivitamines K

Les antivitamines K (warfarine, acénocoumarol) sont des médicaments à index thérapeutique étroit. Ils se caractérisent par une variabilité interindividuelle importante quant à leur réponse pharmacodynamique et pharmacocinétique, constituant un des principaux facteurs d'échec au traitement. Deux gènes ont été identifiés comme pouvant influencer la réponse aux anticoagulants oraux de type antivitamines K [118].

Les polymorphismes génétiques du *CYP2C9*, enzyme principalement impliquée dans le métabolisme hépatique, influencent la pharmacocinétique et ceux de la cible des antivitamines K, la vitamine K époxyde-réductase (VKORC1), impliquée dans la réponse pharmacodynamique, évaluée par l'INR.

Dans la population caucasienne, deux principaux variants génétiques (*CYP2C9**2 ; rs 1799853 et *CYP2C9**3 ; rs 1057910) sont associés à un déficit d'activité du CYP2C9, ce qui se traduit par une élimination plus lente des antivitamines K par le foie. L'analyse de ces polymorphismes génétiques permet de détecter des individus métaboliseurs lents (génotype associant au moins deux allèles mutés, soit 1 % des individus) et des métaboliseurs intermédiaires (génotype hétérozygote pour un de ces allèles, soit environ 18 % des individus). Ainsi, près de 20 % des Caucasiens sont porteurs d'au moins d'un allèle muté, associé à une altération du métabolisme des antivitamines K.

Pour le polymorphisme génétique de *VKORC1*, la fréquence est de 39 % et la présence du variant muté entraîne une diminution de l'expression de la protéine [118].

Les effets des polymorphismes de *VKORC1* et *CYP2C9* sont cumulatifs et il est nécessaire de rechercher ces trois polymorphismes chez les Caucasiens afin de détecter des sujets « à risque hémorragique ». En effet, des sujets porteurs de plusieurs variants nécessitent une adaptation de leur dose. Plusieurs sociétés savantes, mais aussi des institutions comme l'EMA et la FDA, ont recommandé la prise en compte de

ces polymorphismes génétiques et l'utilisation d'algorithmes pour optimiser le choix de la dose initiale d'antivitamines K [119].

Pharmacogénétique des antiagrégants plaquettaires

Le clopidogrel est un promédicament dont l'un des métabolites est inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le métabolisme hépatique du clopidogrel est réalisé principalement par le CYP2C19. Il existe plusieurs polymorphismes génétiques du *CYP2C19* (*CYP2C19**2 ; rs 4244285, *CYP2C19**3 ; rs4986893), associés à une perte de fonction de l'activité métabolique. La fréquence de l'allèle *CYP2C19**2 est de 15 % chez les Caucasiens et 0,1 % pour le *CYP2C19**3. La recherche de ces deux allèles est nécessaire pour déterminer si un individu est métaboliseur lent (2 %) ou intermédiaire (25 %) chez les Caucasiens, ce qui a été associé à une résistance au traitement [119].

Ainsi, dans une grande étude française, FAST-MI, portant sur le registre français qui évalue plus de 2 200 patients ayant eu un infarctus du myocarde (dont 47 % de NSTEMI), Simon et al. ont montré que les 3 % d'individus porteurs de deux variants alléliques *CYP2C19* associés à une perte de fonction présentaient une morbimortalité à 1 an 2 fois plus importante que ceux sans variant allélique (21,5 *vs* 13,3 % ; HR = 1,98, IC 95 % : 1,10-3,58). Ce risque était 3,8 fois plus élevé chez ceux qui avaient eu une angioplastie durant l'hospitalisation [120].

D'autres études ont confirmé cela, conduisant la FDA et l'EMA à modifier et insérer ces informations dans l'AMM du clopidogrel. Le réseau national de pharmacogénétique (RNPGx), le CPIC ainsi que de nombreuses sociétés savantes européennes recommandent le génotypage des individus pour ces principaux polymorphismes génétiques du *CYP2C19* avant l'instauration du clopidogrel. Il est à noter que les polymorphismes génétiques du *CYP2C19* n'influencent pas la réponse au prasugrel. Dans l'étude TRITON-TIMI 38 comparant clopidogrel et prasugrel, il a été montré la supériorité du prasugrel chez les patients porteurs d'au moins un variant allélique *CYP2C19* associé à une perte de fonction (8,5 % d'évènement cardiovasculaire pour le prasugrel *vs* 12,1 % pour le clopidogrel) ; elle est cependant beaucoup moins importante chez les 70 % de patients non porteurs du variant [121].

Le ticagrélor est un récent antiagrégant, indépendant du génotype du *CYP2C19*, mais cela ne préjuge pas de l'influence d'autres polymorphismes génétiques tels que le CYP3A5. Ainsi, on peut s'interroger désormais sur le fait d'arrêter de prescrire le clopidogrel aux patients ayant eu un infarctus du myocarde ou subissant une angioplastie afin d'éviter sa variabilité pharmacogénétique. En l'état actuel des connaissances, les recommandations de la Société européenne de cardiologie placent le prasugrel et le ticagrélor en premier choix devant le clopidogrel.

Pharmacogénétique des statines

Les statines sont des médicaments caractérisés par une élimination hépatobiliaire prépondérante après captation par le transporteur d'influx *Solute carrier organic anion transporter family member 1* (SLCO1B1), encore appelé OATP1B1. Des effets secondaires redoutables tels que des toxicités musculaires ou une rhabdomyolyse sont décrits avec les statines ; ils sont souvent dus à des facteurs environnementaux tels que des co-prescriptions responsables d'interactions médicamenteuses.

Cependant, un polymorphisme génétique de *SLCO1B1* (SLCO1B1 521T > C ; rs 4149056) a été identifié [119]. Ainsi, il a été démontré dans plusieurs études une relation entre le fait d'être porteur d'un allèle muté et la survenue de rhabdomyolyse. La fréquence de l'allèle muté est de 16 % chez les Caucasiens, soit environ 27 % de porteurs hétérozygotes (TC) et 3 % d'homozygotes (CC) [122, 123].

En pratique, l'effet de ce polymorphisme sur la toxicité des statines varie directement selon trois facteurs :

- le génotype : risque majeur de toxicité chez les homozygotes porteurs de l'allèle muté ;
- la posologie : la toxicité augmente chez ces patients avec la posologie ;
- la nature de la statine : l'incidence est différente selon la statine qui est plus ou moins transportée par ce transporteur hépatique (incidences décroissantes de toxicité musculaire : simvastatine >> pravastatine > atorvastatine, rosuvastatine > fluvastatine, lovastatine) [119, 123].

Les sociétés savantes et le RNPGx recommandent de prendre en compte le génotype SLCO1B1 et l'AMM a été modifiée en précisant que la simvastatine est plus à risque [124].

Conclusion

Les avancées dans le domaine de la pharmacogénétique appliquée au domaine cardiovasculaire sont importantes et concernent des anciennes molécules. Les nouvelles approches de séquençage à haut débit et les connaissances en pharmacogénétique continuent de faire évoluer la prise ne charge des patients. Des études cliniques impliquant la pharmacogénétique plus précocement dans le développement des nouveaux médicaments sont cependant nécessaires pour démontrer le niveau de preuve de certains biomarqueurs pharmacogénétiques.

Inotropes

Valentine Léopold, Alexandre Mebazaa, Etienne Gayat

Les inotropes sont largement utilisés dans la décompensation cardiaque aiguë chez les patients échappant au traitement vasodilatateur et diurétique [125]. Leur effet est reconnu pour l'augmentation rapide de la contractilité myocardique associée à la diminution des pressions capillaires pulmonaires. Cependant, de nombreuses données posent la question de leur sécurité d'utilisation. Les recommandations de l'*European Society of Cardiology* de 2016 restreignent leur utilisation aux patients en décompensation cardiaque aiguë avec signes d'hypoperfusion symptomatique ou en choc cardiogénique [126].

Mécanisme d'action

Tous les inotropes agissent sur l'interaction calcium – troponine C au sein des cardiomyocytes en augmentant soit la concentration intracellulaire en calcium, soit la sensibilité de la troponine au calcium.

Le récepteur β1-adrénergique présent à la surface des cardiomyocytes est un récepteur couplé aux protéines G dont la stimulation entraîne une activation de la protéine-kinase A (PKA) *via* une conversion de l'ATP en AMP cyclique (AMPc) par l'adénylyl-cyclase. La PKA a pour effet de phosphoryler le canal calcium de type L, ce qui augmente le débit de l'influx calcique à chaque systole. La mobilisation du calcium entre la systole et la diastole est un processus très coûteux en ATP.

Les catécholamines sont des agonistes β-adrénergiques d'affinités diverses et ont un effet inotrope en activant cette voie (fig. 17.17). La phosphodiestérase 3 (PDE-3) dégrade l'AMPc en AMP. Son inhibition renforce la contraction myocardique en freinant la dégradation de l'AMPc. Enfin, le lévosimendan sensibilise la troponine C au calcium et améliore la contractilité sans changer la concentration en calcium intracellulaire et donc sans augmenter la consommation myocardique en ATP [127].

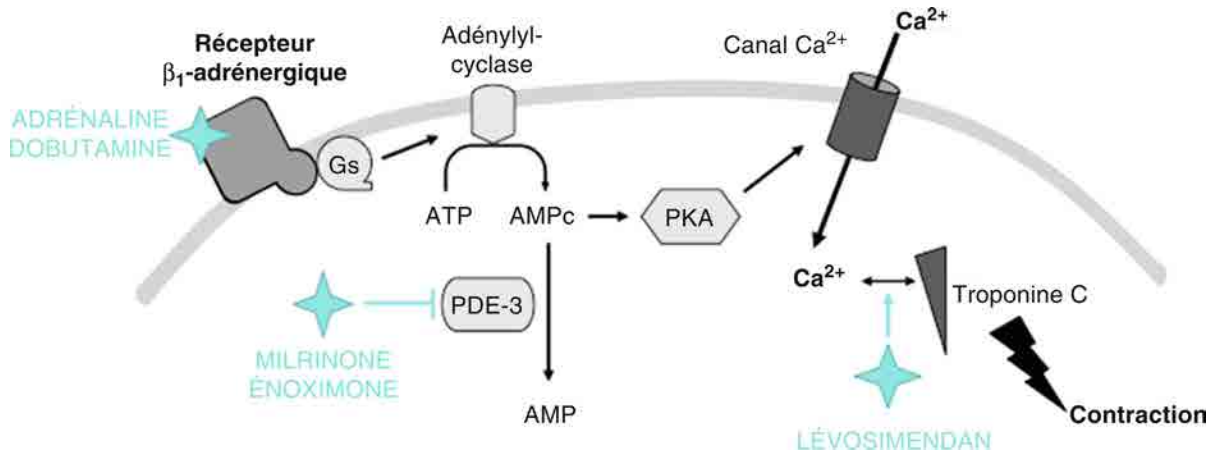


FIG. 17.17 Mécanisme d'action des inotropes.
AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate ; Gs : protéine GS ; PDE-3 : phosphodiestérase de type 3 ; PKA : protéine-kinase A. Adapté de [128].

Catécholamines

Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de synthèse agoniste β1 et β2 (tableau 17.30). Elle a un effet inotrope et vasodilatateur. Ses effets hémodynamiques sont une augmentation du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques [127]. C'est la seule catécholamine qui maintient un flux coronarien adapté à la consommation myocardique en oxygène par une vasodilatation coronaire. L'augmentation en calcium intracellulaire augmente cependant le risque d'arythmies sévères. La redistribution des récepteurs adrénergiques entraîne une tachyphylaxie après un traitement prolongé.

Tableau 17.30

Caractéristiques des principaux inotropes [127, 131, 132].

Propriétés	Dobutamine	Milrinone, énoximone	Lévosimendan
Classe thérapeutique	Catécholamine	Inhibiteur de PDE-3	Sensibilisateur de calcium
Mécanisme de l'effet inotrope	Récepteur β1 et β2-adrénergique ↑ AMPc	Inhibe la dégradation de l'AMPc	Augmente l'affinité de la troponine C au calcium intracellulaire
Calcium intracellulaire	↑	↑	→
Fréquence cardiaque	↑	↑	→
Excrétion	Dégradation tissulaire	Rénale	Rénale
Demi-vie	2-3 minutes	2-2,5 heures	1 heure (métabolite actif = OR-1896 : 80 heures)
Dose habituelle (γ/kg/min)	2-20	0,375-0,750	0,05-0,20
Effets indésirables fréquents	– Hypotension 14 % – Trouble du rythme ventriculaire 7 % – Douleur thoracique 7 % – Fibrillation atriale 6 % – Hyperéosinophilie, fièvre	– Hypotension 7 % – Fibrillation atriale 3 % – Trouble du rythme ventriculaire 2-4 % – Évènements majorés en cas de pathologie coronaire	– Hypotension 15 % – Fibrillation atriale 9 % – Trouble du rythme ventriculaire 8 % – Céphalée 8 %
Coût	€	€€€	€€€€

AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PDE-3 : phosphodiestérase de type 3.

La dobutamine est indiquée dans les situations suivantes :

- dans l'insuffisance cardiaque chronique : la perfusion intermittente n'a pas montré de bénéfices sur les symptômes ni sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique. La dobutamine est utilisée en traitement d'attente ;
- dans l'insuffisance cardiaque aiguë : elle permet une amélioration des symptômes. Son utilisation est associée avec une surmortalité, en rapport avec une incidence accrue des arythmies sévères ;

- dans le choc cardiogénique : elle reste la molécule inotrope recommandée en 1re intention mais son effet tachycardisant et hypotenseur à la phase initiale du traitement impose souvent l'association à un vasopresseur.

Adrénaline

L'adrénaline a un effet inotrope et vasopresseur *via* son action α et β-adrénergique. Son effet inotrope est associé à de nombreux effets indésirables (tachycardie, arythmies ventriculaires, exacerbation ischémique, acidose, hyperglycémie) et de nombreuses études mettent en cause sa sécurité d'utilisation. Elle n'a plus d'indication dans l'insuffisance cardiaque aiguë ni dans le choc cardiogénique, en dehors de la réanimation d'un arrêt cardiaque [126].

Dopamine

La dopamine a une action concentration-dépendante : à faible dose, elle active les récepteurs dopaminergiques qui favorisent la vasodilatation rénale et coronaire, tandis qu'à dose intermédiaire, elle active les récepteurs β2-adrénergiques, ce qui lui confère un effet inotrope modeste. Elle a longtemps été utilisée pour son effet supposé protecteur rénal, qui a été infirmé par les études et méta-analyses successives. Son utilisation est associée à une surmortalité des patients en choc cardiogénique [129].

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 3

Les inhibiteurs de la PDE-3 (milrinone, amrinone[5], énoximone, toborinone[5]) agissent en aval de la voie des récepteurs adrénergiques. Ils augmentent la contractilité myocardique en freinant la dégradation de l'AMPc. Leur effet est inotrope positif et vasodilatateur.

Leurs effets hémodynamiques sont :

- une augmentation du débit cardiaque *via* une amélioration de la fonction systolique mais aussi une amélioration de la fonction diastolique ;
- un effet bénéfique sur les pressions artérielles pulmonaires, leur donnant un avantage chez les patients présentant une défaillance ventriculaire droite.

Ces molécules court-circuitant les récepteurs β1-adrénergiques, il n'existe pas de tachyphylaxie ni d'atténuation de l'effet chez les patients sous traitement bêtabloquant. Enfin, l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène est moins marquée que pour la dobutamine.

La milrinone est indiquée dans les situations suivantes :

- dans l'insuffisance cardiaque chronique : l'administration chronique de milrinone par voie orale a montré une augmentation de la mortalité et a été abandonnée. Elle est utilisée comme traitement d'attente, ou en traitement palliatif ;
- dans l'insuffisance cardiaque aiguë : aucune étude ne permet de démarquer milrinone et dobutamine. L'amélioration des symptômes et des paramètres hémodynamiques est comparable à celle observée sous dobutamine. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité ;
- dans le choc cardiogénique : son utilisation est très limitée par ses propriétés vasodilatatrices. Il n'a pas été montré de différence en termes de pronostic ou de données hémodynamiques en raison d'un faible nombre d'études [130].

Sensibilisateur au calcium : lévosimendan

Le lévosimendan est un sensibilisateur de la troponine C au calcium. Il augmente la contractilité myocardique sans élever la concentration intracellulaire de calcium et donc sans accroître la consommation myocardique en oxygène [131]. Il a aussi un effet sur les canaux K-ATPase du muscle lisse, à l'origine de son effet vasodilatateur.

Étant indépendant des récepteurs adrénergiques, son effet n'est pas atténué chez les patients traités par bêtabloquants. Ceci lui donne une place particulière dans les recommandations ESC 2016, où il est l'inotrope de choix pour les patients chez qui les bêtabloquants sont suspects d'aggraver l'hypotension [126].

La dose recommandée est 0,1 à 0,2 γ/kg/min pendant 24 heures. La dose de charge est désormais évitée pour minimiser les risques d'hypotension artérielle. Chez les patients instables ou à risque d'hypotension, il est conseillé de commencer la perfusion à 0,05 γ/kg/min. Il n'a pas été observé de tachyphylaxie.

Les effets hémodynamiques sont observés après quelques minutes. Son métabolisme hépatique produit un métabolite actif (OR-1896), ce qui prolonge sa durée d'action au-delà de la fin de la perfusion.

Ses effets hémodynamiques sont :

- une augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection, similaire à celle observée sous dobutamine ;
- une diminution des pressions de remplissage ventriculaires droite et gauche et des résistances vasculaires systémiques, une baisse importante de la pression capillaire pulmonaire (supérieure à celle induite par la dobutamine) ;
- une hypotension artérielle fréquemment observée, justifiant un monitorage invasif de la pression artérielle.

On observe une diminution rapide et prolongée au-delà de 5 jours des peptides natriurétiques. Les symptômes de décompensation cardiaque (dyspnée, fatigue) régressent rapidement. Néanmoins, l'amélioration du pronostic global n'est pas démontrée dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Chez les patients en choc cardiogénique, il semble que le lévosimendan soit supérieur à la dobutamine sur la mortalité à court terme [130].

Sa place dans les recommandations est la suivante [126] :

- dans la décompensation cardiaque aiguë avec hypoperfusion symptomatique : si les bêtabloquants sont suspectés d'être à l'origine de l'hypotension ;
- dans le choc cardiogénique : utilisable en association avec d'autres inotropes/vasopresseurs.

Références

[1] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS : The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:213-60.

[2] Lechat P. Pharmacological basis for therapeutics : Pharmacological analysis of Summary of Product Characteristics (SPC) for the physicians. Therapie. 2015;70:403–414.

[3] Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS : The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39:213–260.

[4] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849–1860.

[5] Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction : a cohort study. Lancet. 2009;373:309–317.

[6] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–177.

[7] Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045–1057.

[8] Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–2015.
[9] Montalescot G., van't Hof A.W., Lapostolle F., et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2014;371:1016–1027.
[10] Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369:999–1010.
[11] Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372:1791–1800.
[12] The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379:1529–1539.
[13] ANSM. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations. Lettre aux professionnels de santé. novembre 2018.
[14] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. décembre 2012.
[15] Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:326–331.
[16] Eckman M.H., Levine H.J., Pauker S.G. Effect of laboratory variation in the prothrombin-time ratio on the results of oral anticoagulant therapy. New Engl J Med. 1993;329:696–702.
[17] ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : État des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.
[18] Watson H., Davidson S., Keeling D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia : second edition. Br J Haematol. 2012;159:528–540.
[19] Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955–962.
[20] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962.
[21] Del-Carpio Munoz F., Gharacholou S.M., Munger T.M., Friedman P.A., Asirvatham S.J., Packer D.L., et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2016;117:69–75.
[22] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17:1467–1507.
[23] SFMV. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. 2018.
[24] van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12:320–328.
[25] van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Buller H.R. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism : evidence from phase 3 trials. Blood. 2014;124:1968–1975.
[26] Gomez-Outes A., Suarez-Gea M.L., Lecumberri R., Terleira-Fernandez A.I., Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism : an evidence-based review. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:627–639.
[27] Vedovati M.C., Becattini C., Germini F., Agnelli G. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants after pulmonary embolism : a meta-analysis. Int J Cardiol. 2014;177:601–603.

[28] Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients : the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63:321–328.
[29] Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation : a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. Circulation. 2014;129:961–970.
[30] Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149:315–352.
[31] Tillett W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity ofhemolytic streptococci. J Exper Med. 1933;58:485–502.
[32] Macfarlane R.G., Pilling J. Fibrinolytic activity of normal urine. Nature. 1947;159:779.
[33] Sobel G.W., Mohler S.R., Jones N.W., et al. Urokinase : an activator of plasma fibrinolysin extracted from urine. Am J Physiol. 1952;171:768–769.
[34] Collen D., Lijnen H.R. The tissue-type plasminogen activator story. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:1151–1155.
[35] Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H., et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation. 1998;98:2805–2814.
[36] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. the Task Force. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2017;39:119–177.
[37] European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1979;301:797–802.
[38] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. Lancet. 1988;2:349–360.
[39] The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329:673–682.
[40] ISIS-3 Collaborative Group. ISIS-3 : a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet. 1992;339:753.
[41] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction : collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343:311–332.
[42] Zijlstra F., Hoorntje J.C., de Boer M.J., et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1999;341:1413–1419.
[43] Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapyfor acute myocardial infarction : a quantitative review. JAMA. 1997;278:2093–2098.
[44] Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomized trials. Lancet. 2003;361:1–20.

[45] Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K., et al. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;349:733–774.
[46] Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D., et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial-PRAGUE-2. Eur Heart J. 2003;24:94–104.
[47] Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A., et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thromboysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction : a randomized study. Lancet. 2002;360:825–829.
[48] Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1997;337:1118–1123.
[49] Van de Werf F., Adgey J., Ardissino D., et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet. 1999;354:716–722.
[50] Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179–1189.
[51] Marler J.R., Tilley B.C., Lu M., et al. Early stroke treatment associated with better outcome : the NINDS rt-PA Stroke Study. Neurology. 2000;55:1649–1655.
[52] Hacke W., Donnan G., Fieschi C., et al. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trial. Lancet. 2004;363:768–774.
[53] Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke : an updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2364–2372.
[54] Roush G.C., Sica D.A. Diuretics for hypertension : A Review and update. Am J Hypertens. 2016;20:1130–1137.
[55] Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of theEuropean Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;00:1–90.
[56] Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) : a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386:2059–2068.
[57] Ellison D.H., Felker G.M. Diuretic treatment in heart failure – from physiology to clinical trials. N Engl J Med. 2017;377:1964–1975.
[58] Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure : an update. Eur Heart J. 2015;36:1437–1444.
[59] Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L., et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2296–2304.
[60] Maron B.A., Leopold J.A. Aldosterone receptor antagonists : effective but often forgotten. Circulation. 2010;121:934–939.
[61] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129–2220.
[62] Berl T. Vasopressin antagonists. N Engl J Med. 2015;372:2207–2216.

[63] Zelninker T.A., Wiviott S.D., Raz I., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31–39.
[64] Swaedner K.J., Goldin S.M. Active transport of sodium and potassium ions. Mechanism, function and regulation. N Engl J Med. 1980;302:777–783.
[65] Aronson J.K. Clinical pharmacokinetics of cardiac glucosides in patients renal dysfunction. Clin pharmacokin. 1983;8:155–178.
[66] Johnson B.F., Bye c, Jones G, et al. A completely absorbed oral preparation of digoxin. Clin Pharmacol Ther. 1976;19:746–751.
[67] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;18:891–975.
[68] Migaj J., Kaluzna-Oleksy M., Nessler J., et al. Impact of digoxin on risk of death in heart failure patients treated with b-bloquers. Results from Polish part of ESC Heart Failure Long-Term Registry. Kardiol Pol. 2018;76:1064–1072.
[69] Abdul-Rahim A.H., Shen L., Rush C.J., et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20:1139–1145.
[70] Doherty J.E., Perkins W.H., Mitchell G.K., et al. Tritiated digoxin studies in human subject. Arch Intern Med. 1961;108:531.
[71] Lavoie J.L., Sigmund C.D. Minireview : Overview of the Renin-Angiotensin System-An Endocrine and Paracrine System. Endocrinology. 2003;144:2179–2183.
[72] Bellien J., Cracowski J.L. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Collège national de pharmacologie médicale, Société française de pharmacologie et de thérapeutique. 2016.
[73] Abraham H.M.A., White C.M., White W.B. The Comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. Drug Saf. 2015;38:33–54.
[74] Brown Nancy J., Vaughan Douglas E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation. 1998;97:1411–1420.
[75] Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36:1953–2041.
[76] Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults : executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269–1324.
[77] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[78] Li E.C., Heran B.S., Wright J.M. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8: CD009096.
[79] Chen Y.J., Li L.J., Tang W.L., et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11: CD008170.

[80] Flather M.D., Yusuf S., Køber L., et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction : a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000;355:1575–1581.
[81] Heran B.S., Musini V.M., Bassett K., Taylor R.S., Wright J.M. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD003040.
[82] Martin N., Manoharan K., Thomas J., Davies C., Lumbers R.T. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD012721.
[83] Netgen. Y a-t-il une place aujourd'hui pour les inhibiteurs directs de la rénine ?. Rev Med Suisse. 2010;10:1963–1967.
[84] McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
[85] Batterink J., Stabler S.N., Tejani A.M., Fowkes C.T. Spironolactone for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2010;8:CD008169.
[86] Tam T.S., Wu M.H., Masson S.C., Tsang M.P., Stabler S.N., Kinkade A., et al. Eplerenone for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:CD008996.
[87] Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.C., Tendera M., Ferrari R., the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med. 2014;371:1091–1099.
[88] Swedberg K., Komajda M., Boem M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : A randomized placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:1988.
[89] HAS. Ivabradine. Avis de la commission de transparence du. 19 juillet 2017.
[90] He Y., Li X., Gasevic D., et al. Statins and multiple noncardiovascular outcomes : umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials. Ann Intern Med. 2018;169:543.
[91] Weng T.C., Yang Y.H.K., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139–151.
[92] Coste J., Billionnet C., Rudnichi A., et al. Statins for primary prevention and rhabdomyolysis : A nationwide cohort study in France. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(5):512–521.
[93] Allard N.A.E., Schirris T.J.J., Verheggen R.J., et al. Statins affect skeletal muscle performance : evidence for disturbances in energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:75–84.
[94] Hague W.E., Simes J., Kirby A., et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease : sixteen years of follow-up of the LIPID study. Circulation. 2016;133:1851–1860.
[95] Ruscica M., Macchi C., Morlotti B., Sirtori C.R., Magni P. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. Eur J Intern Med. 2014;25:401–406.
[96] Sirtori C.R. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014;88:3–11.
[97] Karalis D.G., Hill A.N., Clifton S., Wild R.A. The risks of statin use in pregnancy : a systematic review. J Clin Lipidol. 2016;10:1081–1090.
[98] Scherer N., Dings C., Böhm M., Laufs U., Lehr T. Alternative treatment regimens with the PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab : a pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling approach. J Clin Pharmacol. 2017;57:846–854.
[99] Gouni-Berthold I. The efficacy of anti-PCSK9 antibodies : Results from recent trials. Atheroscler Suppl. 2017;30:9–18.
[100] Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet. 1879;113:80–81.
[101] Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-

segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2017;39:119–177.
[102] Members Task Force, ESC Committee for Practice Guidelines, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34:2949–3003.
[103] Cotter G., Metzkor E., Kaluski E., et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. Lancet. 1998;351:389–393.
[104] Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:303–310.
[105] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[106] The consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology. 1996;46:1470.
[107] Senard J.M. Hypotension orthostatique : physiopathologie, diagnostic et traitements. EMC – Cardiologie. 2012;7:11–305 A-10.
[108] Angelousi A., Girerd N., Benetos A., Frimat L., Gautier S., Weryha G., et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality : a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2014;32:1562–1571.
[109] Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. J Clin Pharm Ther. 2005;30:173–178.
[110] Kimber J.R., Watson L., Mathias C.J. Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple system atrophy by stimulation of growth-hormone release with clonidine. Lancet. 1997;349:1877–1881.
[111] Orimo S., Yogo M., Nakamura T., Suzuki M., Watanabe H. I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in α-synucleinopathies. Ageing Res Rev. 2016;30:122–133.
[112] Jankovic J., Gilden J.L., Hiner B.C., et al. Neurogenic orthostatic hypotension : a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med. 1993;95:38–48.
[113] Low P.A., Gilden J.L. Freeman R et al for the midodrine study group. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomize, double-blind multicenter study. JAMA. 1997;277:1046–1051.
[114] Strassheim V., Newton J.L., Tan M.P., Frith J. Droxidopa for orthostatic hypotension : a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2016;34:1933–1941.
[115] Pathak A., Elghozi J.L., Fortrat J.O., Senard J.M., Hanon O. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle : Prise en charge de l'hypotension orthostatique. 2014.
[116] ICH Harmonised Tripartite Guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and pro-arrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. E14. mai 2006.
[117] Picard N., Boyer J.C., Etienne-Grimaldi M.C., Barin-Le Guellec C., Thomas F., Loriot M.A., et al. Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Traitements

personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et recommandations du réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Thérapie. 2017;72:175–182.
[118] Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription : 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2011;12:113–124.
[119] Lamoureux F., Duflot T. Pharmacogénétique en cardiovasculaire : état des connaissances et des pratiques – recommandations du réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Therapie. 2017;72:245–255.
[120] Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009;360:363–375.
[121] Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M., et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy : 2013 Update. Clin Pharmacol Ther. 2013;94:317–323.
[122] SEARCH Collaborative GroupLink E., Parish S., et al. SLCO1B1 variants and statin-induced-myopathy – a genomewide study. N Engl J Med. 2008;359:789–799.
[123] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:130–133.
[124] NIH. Simvastatine – FDA drug label information. mars https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=fdbfe194-b845-42c5-bb87-a48118bc72e7. 2019.
[125] Mebazaa A., Motiejunaite J., Gayat E., et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure : results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20:332–341.
[126] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[127] Arrigo M., Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. Intensive Care Med. 2015;41:912–915.
[128] Léopold V., Gayat E. Nouveautés dans le traitement pharmacologique du choc cardiogénique. Prat en Anesthésie Réanimation. 2019;23:19–24.
[129] De Backer D., Biston P., Devriendt J., Madl C., Chochrad D., Aldecoa C., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779–789.
[130] Schumann J., Henrich E.C., Strobl H., Prondzinsky R., Weiche S., Thiele H., et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. Cochrane database Syst Rev. 2018;1: CD009669.
[131] Harjola V., Giannakoulas G., Lewinski D. Von, et al. Use of levosimendan in acute heart failure. Eur Heart J. 2018;20(Suppl):I2–I10.
[132] Ginwalla M., Tofovic D.S., Oliver G., Sha E.A. Current status of inotropes in heart failure. Heart Failure Clin. 2018;17:601–616.

1. Pour plus d'informations, *cf.* RCP.

2. Arrêt de commercialisation en 2015.

3. Arrêt de commercialisation en 2016.

4. Non commercialisé en France.

5. Non commercialisé en France.

CHAPITRE 18

Thérapeutiques interventionnelles : des sternotomies aux voies percutanées

Coordination : Jean-François Obadia

PLAN DU CHAPITRE

Optimisation périopératoire des traitements médicamenteux chez le patient à risque cardiaque
- Bêtabloquants
- Statines
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2
- Agents antiplaquettaires (AAP)
- Autres traitements
- Conclusion

Intervention de chirurgie non cardiaque chez un patient ayant une coronaropathie ou une valvulopathie
- En pratique, lors de la consultation d'anesthésie
- Quels examens ciblés prescrire avant l'intervention ?
- Faut-il traiter la valvulopathie avant l'anesthésie ?
- Que proposer au patient pris en charge avec une cardiopathie avérée ?
- Conclusion

Les prothèses mécaniques et leur traitement anticoagulant
- Substituts valvulaires mécaniques
- Thrombose des valves mécaniques
- Traitement antithrombotique des valves mécaniques
- Conclusion

Les prothèses biologiques et leur durabilité
- Une brève histoire du temps : *de Carpentier à Cribier*
- Description des bioprothèses valvulaires aortiques contemporaines
- Performances hémodynamiques
- Durabilité des bioprothèses valvulaires en position aortique et mitrale dans la littérature contemporaine

- Recommandations sur l'utilisation des bioprothèses valvulaires
- Endovalves aortiques
- *Valve in valve* : vers une durabilité renouvelée ?

Choix du substitut valvulaire
- Particularités des différents types de substituts valvulaires
- Particularités liées au site d'implantation
- Taille des substituts valvulaires
- Caractéristiques des patients
- Conclusion

Réparation valvulaire aortique
- Indications opératoires
- De l'analyse échocardiographique à la plastie aortique
- Principes de la plastie aortique
- Bicuspidie : une bonne indication de plastie
- Quel substitut valvulaire en cas de valve non réparable ?
- Conclusion

Valvuloplastie aortique au ballon et implantation valvulaire aortique transcathéter
- Valvuloplastie aortique au ballon
- Implantation valvulaire aortique transcathéter (TAVI)
- Conclusions et perspectives

Dissections aortiques
- Classifications
- Épidémiologie et facteurs favorisants
- Diagnostic et imagerie
- Stratégie thérapeutique
- Modalités thérapeutiques
- Conclusion

Réparation valvulaire mitrale : des sternotomies aux voies apicales ventriculaires gauches
- Sternotomie, thoracotomie droite, thoracotomie gauche… par où aborder la valve mitrale ?
- *Resct or respect*… suture bord à bord d'Alfieri, plicatures (*foldoplasty*), resections atypiques (*Butterfly techniques*)… comment réparer la valve mitrale « dégénérée » ?
- Insuffisance mitrale secondaire : abords, réparation *versus* remplacements
- Perspectives
- Conclusion

Procédures mitrales percutanées : pour qui, comment, résultats, suivi
- Pour qui ?
- Réparation mitrale percutanée
- Implantation valvulaire mitrale par cathéter
- Suivi
- Conclusions et perspectives

Traitement de la valvule tricuspide
- Chirurgie de la valve tricuspide
- Traitement percutané de l'insuffisance tricuspide
- Conclusion

Quelle place reste-t-il pour les remplacements valvulaires prothétiques ?

Remplacement valvulaire aortique
Remplacement valvulaire mitral
Conclusion
Transplantation cardiaque
Historique
Insuffisance cardiaque terminale et transplantation
Accès à la transplantation cardiaque en France
Technique chirurgicale
Résultats et suivi
Conclusion
Assistances circulatoires mécaniques temporaires et de longue durée chez l'adulte
Généralités
Assistances circulatoires mécaniques temporaires
Assistances circulatoires mécaniques de longue durée
Conclusion
Chirurgie coronaire
Historique
Indications chirurgicales
Techniques
Complications
Résultats
Évaluation postopératoire : dépistage des complications et évaluation du geste interventionnel
Recherche de complications non spécifiques cardiopulmonaires
Évaluations spécifiques

Ce chapitre est d'autant plus essentiel que le traitement des cardiopathies valvulaires repose quasi exclusivement sur les thérapeutiques interventionnelles, percutanées ou chirurgicales, le traitement médical des cardiopathies valvulaires étant essentiellement réservé à la prophylaxie ou au traitement des complications des valvulopathies elles-mêmes. Les thérapeutiques interventionnelles valvulaires ont été au cours des dernières années l'objet de révolutions technologiques dont l'adoption repose solidement sur les principes de la médecine fondée sur les preuves avec un nombre d'études randomisées rarement égalé.

L'évolution extrêmement rapide des connaissances dans ce domaine conditionne l'objectif d'un traité qui doit être considéré comme une somme résumant l'état de l'art des connaissances à un instant donné. Les thérapeutiques interventionnelles sont devenues plus souvent réparatrices et de moins en moins invasives avec en particulier la place du traitement percutané qui s'est considérablement enrichie. La morbimortalité mieux contrôlée permet aujourd'hui de proposer ces traitements de plus en plus précocement, parfois même chez des patients pas ou peu symptomatiques.

Les importantes mises à jour des connaissances décrites dans ce chapitre concernent l'ensemble des traitements interventionnels des valvulopathies (de la sternotomie aux voies percutanées) et tous les contributeurs doivent être remerciés pour leur travail de grande qualité.

Optimisation périopératoire des traitements médicamenteux chez le patient à risque cardiaque

Nicolas Tiberghien, Jean-Luc Fellahi

La gestion périopératoire du patient à risque cardiaque est aujourd'hui une illustration parfaite de ce que doit être la médecine périopératoire, à savoir une prise en charge optimale à chacune des trois étapes pré, per et postopératoires ayant pour objectif ultime la réduction des complications postopératoires graves, le raccourcissement de la durée d'hospitalisation et la diminution des coûts liés aux soins. Malgré les progrès indéniables de la prise en charge anesthésique et des stratégies chirurgicales, la prévalence des complications postopératoires graves demeure élevée et la moitié d'entre elles sont d'origine cardiovasculaire [1]. Le risque cardiaque est bien défini par le concept de fragilité myocardique limitant les capacités d'adaptation au stress chirurgical et favorisant l'apparition d'un dommage myocardique postopératoire d'origine ischémique qui impacte le pronostic à court, moyen et long terme dans tous les types de chirurgie [2]. Les patients porteurs d'une myocardiopathie ischémique, hypertrophique et/ou dilatée entrent dans la catégorie des myocardes fragiles.

Les recommandations formalisées d'experts établies conjointement par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et la Société française de cardiologie (SFC) précisent les modalités d'évaluation et de stratification préopératoire du risque cardiaque ainsi que la gestion optimale des traitements médicamenteux [3]. La grande majorité des patients peut aujourd'hui être adressée directement au bloc opératoire sans explorations fonctionnelles cardiaques moyennant l'optimisation de leurs traitements médicamenteux à tropisme cardiovasculaire [3]. De même, les sociétés savantes européennes et nord-américaines soulignent la nécessité d'optimiser le traitement médical des patients à risque cardiaque dans le but de réduire les complications cardiovasculaires postopératoires [4-6]. Cette étape apparaît donc comme la pierre angulaire moderne de la prise en charge préopératoire de ces patients. En France, elle est le plus souvent confiée à l'anesthésiste-réanimateur au moment de la consultation d'anesthésie pour les situations classiques. Néanmoins, le concept de *Heart Team* associant anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens et cardiologues est fondamental dès que la prise en charge s'avère plus compexe.

Bêtabloquants

Ils sont prescrits chez les patients coronariens afin d'améliorer les contraintes métaboliques et l'oxygénation myocardique ainsi que pour leurs effets antiarythmiques et antihypertenseurs [7]. Il est recommandé de poursuivre le traitement par bêtabloquants chez les patients chroniquement traités [3-6]. En effet, l'arrêt brutal du traitement expose à un risque d'effet rebond avec tachycardie, hypertension, arythmie et ischémie myocardique. Le traitement habituel doit être donné jusqu'au matin inclus de l'intervention et repris au plus vite en postopératoire. L'utilisation d'un protocole de service écrit améliore grandement les pratiques et la qualité de la prise en charge [8]. En cas de surdosage responsable de bradycardie ou d'hypotension, la posologie peut éventuellement être diminuée lors de la consultation d'anesthésie. Un traitement par bêtabloquants doit être introduit en préopératoire chez les patients à risque cardiaque élevé ne bénéficiant pas déjà de ce type de traitement [4]. En revanche, une utilisation préopératoire trop large ou trop systématique et sans adaptation individuelle des doses expose à un risque accru de bradycardie sinusale, d'hypotension artérielle, d'accident vasculaire cérébral et à une augmentation de la mortalité [7]. Les bêtabloquants doivent être introduits à distance de la chirurgie afin de pouvoir équilibrer le traitement [4, 5]. Les molécules cardiosélectives et dépourvues d'activité sympathomimétique intrinsèque comme l'aténolol ou le bisoprolol sont à privilégier [4].

Une surveillance périopératoire attentive des patients sous bêtabloquants est indispensable pour éviter la survenue d'une incompétence chronotropique pharmacologiquement induite qui limiterait les capacités d'adaptation physiologique du patient à l'anémie aiguë, au sepsis ou à une insuffisance circulatoire [9]. Un relais par voie intraveineuse privilégiant un bêtabloquant de courte durée d'action comme l'esmolol doit être envisagé dans toutes les situations cliniques augurant d'une résorption digestive diminuée ou lorsque l'état hémodynamique du patient est instable.

Statines

Elles sont indiquées en prévention primaire et secondaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire. De nombreux effets pléiotropes leur sont attribués comme la stabilisation des plaques d'athérome, la normalisation de la fonction endothéliale ou encore des effets antiagrégants et anti-inflammatoires. Ils pourraient expliquer la diminution observée des dommages myocardiques et des complications cardiovasculaires [10]. Les effets bénéfiques des statines sont majorés en cas de complications médicales ou chirurgicales postopératoires [11]. Il est recommandé de ne pas les interrompre chez les patients chroniquement traités [4-6]. L'introduction préopératoire d'une statine pour la prévention des complications cardiovasculaires chez le patient à risque cardiaque peut être facilement réalisée en consultation

d'anesthésie. Le choix doit alors se porter sur l'atorvastatine, de longue durée d'action, donnée à la posologie de 10 à 20 mg au minimum une semaine avant la chirurgie et sans avis cardiologique préalable. Un bilan lipidique initial doit toujours être réalisé et un suivi cardiologique à distance de l'intervention est impératif. En dépit d'un niveau de preuve relativement faible, cette attitude peut actuellement être recommandée chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire [12]. L'extrapolation à la chirurgie générale non vasculaire n'est pas préconisée.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2

Les IEC/ARA2 ont un rôle clé dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques. Néanmoins, l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone expose à un risque accru d'hypotension artérielle peropératoire [3], notamment en cas de facteurs aggravant l'instabilité hémodynamique tels que la chirurgie hémorragique, l'association d'antihypertenseurs, ou encore l'hypertension artérielle sévère ancienne ou la dysfonction diastolique ventriculaire gauche. Cette hypotension peut altérer la pression de perfusion des organes cibles et augmenter la morbimortalité postopératoire [13]. À l'inverse, l'arrêt temporaire des IEC/ARA2 n'est pas associé à un phénomène de rebond. Chez les patients traités pour une hypertension artérielle, les sociétés savantes recommandent d'interrompre les IEC/ARA2 au moins 12 heures avant la chirurgie [3-6]. Chez les patients traités pour une insuffisance ventriculaire gauche, les IEC/ARA2 améliorent le couplage ventriculoartériel au prix d'un risque d'hypotension artérielle peropératoire, justifiant une décision individuelle d'arrêt ou de maintien [3-5].

La Société canadienne de cardiologie a mis récemment l'accent sur l'absence de bénéfices prouvés liée au maintien des IEC/ARA2 et recommande de les interrompre systématiquement 24 heures avant la chirurgie quelle que soit leur indication initiale [6]. En postopératoire, les IEC/ARA2 doivent être repris dès que la volémie et la pression artérielle sont normalisées. Une large étude rétrospective de plus de 30 000 patients adressés pour une chirurgie non cardiaque a montré que l'absence de reprise des ARA2 au 2^{e} jour postopératoire était associée à une augmentation significative de la mortalité à 30 jours, en particulier chez les patients les plus jeunes [14]. Enfin, il n'y a pas d'indication à instaurer un traitement préopératoire par IEC/ARA2 chez le patient à risque cardiaque. Une synthèse des stratégies périopératoires à propos des bêtabloquants, des statines et des IEC/ARA2 est proposée dans le tableau 18.1.

Tableau 18.1

Gestion périopératoire des principaux traitements médicaments à tropisme cardiovasculaire chez le patient à risque cardiaque.

Classe thérapeutique	Arrêt préopératoire	Introduction préopératoire	Reprise postopératoire
Bêtabloquants	**Non** Dernière prise orale le matin de l'intervention	**Oui** Chez le patient à haut risque et chirurgie à haut risque	**Oui** Risque d'insuffisance circulatoire si anémie aiguë ou sepsis
IEC/ARA2	**Oui** Arrêt 12 à 24 heures avant la chirurgie	**Non** Risque d'hypotension peropératoire	**Oui** Après normalisation de la volémie
Statines	**Non** Dernière prise orale le matin de l'intervention	**± Oui** Probablement en cas de chirurgie vasculaire *(Atorvastatine 10 à 20 mg une semaine avant l'intervention)*	**Oui** Dès la reprise du transit et de l'alimentation orale

IEC/ARA2 : inhibiteurs de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2.

Agents antiplaquettaires (AAP)

Ils sont au cœur de la prise en charge du patient coronarien et vasculaire. Ils appartiennent principalement à deux familles pharmacologiques distinctes :

- l'aspirine, qui agit par inhibition de la cyclo-oxygénase 1 et la génération de thromboxane A2 ;
- le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor, qui inhibent la voie de l'adénosine diphosphate *via* le récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$.

Les AAP permettent de prévenir le risque thrombotique dans le cadre de la prise en charge de la maladie athéromateuse en prévention primaire chez le patient à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire chez les patients ayant présenté une maladie cardiovasculaire. Les AAP sont également indiqués pour prévenir le risque de thrombose de stents. À la phase initiale d'un syndrome coronarien aigu ou de la pose d'un stent, le risque thrombotique est majeur et nécessite une double antiagrégation plaquettaire qui doit être maintenue 4 à 6 semaines pour les stents nus et 6 à 12 mois pour les stents actifs.

La période périopératoire est une période comportant un double risque ischémique et hémorragique. Dans ce contexte, la poursuite du traitement par AAP augmente le risque hémorragique [15]. Le risque de saignement lié à l'aspirine est cependant plus faible que celui induit par le clopidogrel, lui-même moindre que celui associé au prasugrel et au ticagrélor. L'association de plusieurs AAP majore le risque de saignement. Le risque hémorragique lié à la chirurgie est stratifié en trois catégories selon la nature des actes :

- les actes à risque hémorragique élevé correspondent principalement à la neurochirurgie et nécessitent un arrêt de tous les AAP ;
- les actes à risque faible peuvent à l'inverse être réalisés sous double antiagrégation plaquettaire et correspondent principalement aux actes de chirurgie bucco-dentaire et aux endoscopies à visée diagnostique [16] ;
- la majorité des actes chirurgicaux est à risque hémorragique intermédiaire et peut être raisonnablement envisagée sous aspirine seule.

D'un autre côté, l'acte chirurgical est à l'origine d'une réaction inflammatoire responsable d'un état d'hypercoagulabilité et d'une diminution de la fibrinolyse. Le risque thrombotique est ainsi majoré durant toute la période périopératoire, notamment en cas d'arrêt des AAP. Il en découle également un risque de déséquilibre de la maladie athéromateuse [16], particulièrement marqué en cas de pose récente d'un stent coronaire ou dans les suites d'un infarctus du myocarde [17]. En pratique, la décision d'arrêter ou de poursuivre les AAP doit être individualisée pour chaque phénotype de patient et chaque situation clinique. Ainsi, l'aspirine prescrite en prévention primaire doit être suspendue [15]. En cas de prévention secondaire, il est recommandé de poursuivre l'aspirine sauf pour les actes chirurgicaux à risque hémorragique élevé. Chez les patients sous inhibiteurs des récepteurs $P2Y_{12}$, un relais par aspirine doit être réalisé [5]. En cas de nécessité absolue, les AAP sont totalement suspendus avant l'intervention selon les modalités suivantes :

- 3 jours pour l'aspirine ;
- 5 jours pour le ticagrélor et le clopidogrel ;
- 7 jours pour le prasugrel.

En cas de pose récente de stent ou d'infarctus du myocarde, les risques hémorragique et thrombotique sont majeurs. La chirurgie doit impérativement être différée jusqu'à l'arrêt du double traitement AAP ou au minimum au-delà du 1er mois suivant l'évènement. En cas d'impossibilité secondaire à la mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel du patient, la gestion périopératoire des AAP doit être discutée de manière pluridisciplinaire au sein du *Heart Team* et la décision retenue rigoureusement consignée dans le dossier du patient [18].

Autres traitements

- L'arrêt des antivitamines K (AVK) est impératif avant toute chirurgie en dehors de la chirurgie cutanée, de la cataracte et de certains actes de chirurgie bucco-dentaire ou d'endoscopie

digestive. Un relais par héparinothérapie curative est recommandé chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique ou présentant une arythmie complète par fibrillation atriale à haut risque thromboembolique. Dans tous les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais et doit être reprise dans les premières 24 à 48 heures postopératoires [19].

- Les antagonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques ne sont pas recommandés en chirurgie non cardiaque en raison du risque d'hypotension artérielle peropératoire et de l'absence d'intérêt formellement démontré pour la prévention des complications cardiovasculaires graves postopératoires [20].
- Il est recommandé de poursuivre les diurétiques prescrits pour une insuffisance cardiaque congestive ou une hypertension artérielle. La volémie, la fonction rénale et le statut ionique doivent cependant être surveillés attentivement au cours de la période périopératoire [4].

Conclusion

La gestion périopératoire optimale des traitements médicamenteux est devenue la pierre angulaire d'une stratégie visant à prévenir les complications cardiovasculaires graves et conditionne le pronostic à long terme des patients à risque cardiaque. Elle concerne tout particulièrement les quatre médicaments essentiels du patient coronarien, à savoir les bêtabloquants, les statines, les IEC/ARA2 et les AAP. Elle s'intègre complètement dans le cadre de la médecine périopératoire moderne. Si l'anesthésiste-réanimateur est souvent en première ligne en France, la décision est toutefois multidisciplinaire chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Intervention de chirurgie non cardiaque chez un patient ayant une coronaropathie ou une valvulopathie

Jean-Pol Depoix, Bernard Iung

Après une chirurgie non cardiaque, 7 à 11 % des patients présentent des complications avec une mortalité entre 0,8 et 1,5 %. Près de la moitié des complications sont d'origine cardiaque, la plus fréquente étant l'infarctus du myocarde postopératoire [21].

Les situations rencontrées sont très hétérogènes en raison de la variété des cardiopathies et de la diversité des interventions chirurgicales. Les cardiopathies ischémiques et les valvulopathies sont les principales cardiopathies rencontrées, surtout chez les patients âgés, et peuvent être associées. Le rétrécissement aortique (RAo) est la valvulopathie la plus fréquente et sa prévalence est particulièrement élevée chez le sujet âgé ; c'est aussi celle qui expose à la morbimortalité la plus importante après une chirurgie non cardiaque.

Les recommandations européennes et nord-américaines publiées en 2014 proposent une prise en charge périopératoire harmonisée et adaptée aux différentes cardiopathies et à leur présentation [21, 22]. Ces recommandations doivent être intégrées dans une démarche pratique pluridisciplinaire indispensable à l'amélioration de la qualité des soins [23].

En pratique, lors de la consultation d'anesthésie

Le patient sait qu'il a une cardiopathie coronaire ou valvulaire

Elle est en principe réévaluée tous les 6 mois par son cardiologue. Cette évaluation est clinique, à la recherche de symptômes (angor, dyspnée, syncope d'effort), mais également échographique. L'anesthésiste en consultation préopératoire doit s'assurer qu'une consultation cardiologique récente a eu lieu et doit la consulter. La lecture du compte rendu d'échographie permet de connaître la sévérité d'une valvulopathie et d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par exemple. S'il s'agit d'un coronarien, les résultats des coronarographies, des angioplasties, du type de stent utilisé doivent être connus. Si le patient a un pacemaker, un défibrillateur implanté, il faut s'assurer que celui-ci a été contrôlé récemment.

Le patient ne sait pas qu'il a une valvulopathie mais un souffle cardiaque est entendu par l'anesthésiste

Pour l'anesthésiste, le RAo est la cardiopathie qui représente le plus de risque pour la prise en charge. La détection d'un souffle systolique au foyer aortique est en soi suspecte et l'abolition du 2e bruit est d'emblée en faveur d'un RAo serré. Il est recommandé de prescrire une échographie et une consultation cardiologique à tous les patients de plus de 60 ans ayant un souffle cardiaque. Les souffles diastoliques sont plus difficiles à analyser. L'interrogatoire recherche des signes de retentissement clinique : angor, dyspnée, syncope. Le diagnostic de RAo peut être difficile chez le patient obèse morbide tant sur le plan de la symptomatologie, l'activité étant réduite, que sur les plans auscultatoire et échographique. Il faut également savoir que le taux de BNP est souvent anormal en raison de l'obésité.

Un patient qui effectue de longues marches ou peut gravir deux étages est à faible risque cardiologique en cas de chirurgie non cardiaque [21].

La qualité de l'auscultation par l'anesthésiste peut être discutée, mais il semble que le cardiologue n'entend que 80 à 90 % des souffles [24, 25]. Dans une étude regroupant 3 997 patients ayant une fracture du col fémoral, 908 ont eu une échocardiographie pour l'analyse d'un souffle cardiaque et 272 avaient un RAo.

L'insuffisance mitrale, comme toutes les valvulopathies fuyantes, comporte un moindre risque quant à la prise en charge anesthésique pour chirurgie non cardiaque mais se doit être évaluée de manière identique.

Échographie

La lecture du compte rendu d'échographie permet de confirmer le diagnostic et d'analyser la sévérité de la valvulopathie, qui repose sur une approche intégrative confrontant les différents critères et connaissant leurs limitations (*cf.* chapitre 6). L'échographie au bloc opératoire avant l'anesthésie est de peu d'intérêt si l'évaluation préopératoire a été rigoureuse, l'anesthésiste ne doit pas se substituer au cardiologue. L'échographie peut néanmoins avoir une place dans le cadre de l'urgence.

Retentissement clinique de la valvulopathie

L'évaluation de la tolérance à l'effort est essentielle pour toute valvulopathie car elle conditionne largement les indications d'intervention valvulaire et le risque d'une chirurgie non cardiaque.

Dans le RAo, syncope, angor et surtout dyspnée d'effort apparaissent lorsque la sténose est serrée. Ils témoignent de la mauvaise tolérance du RAo et ont une valeur pronostique importante. Il faut se méfier de la fatigue et de la réduction d'activité du sujet âgé, analysées trop facilement comme liés à l'âge. L'évaluation à l'effort est recommandée en cas de RAo serré asymptomatique lorsque le patient est physiquement actif [26]. Le retentissement ventriculaire gauche est apprécié sur la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, d'un œdème pulmonaire à la radiographie thoracique, d'un ventricule gauche dilaté, d'une FEVG inférieure à 50 %. Une fonction ventriculaire gauche altérée fait diminuer le gradient et la vélocité du RAo.

Évaluation du risque anesthésique

C'est le RAo qui expose au risque anesthésique le plus élevé. En présence de signes fonctionnels, les complications cardiaques et la mortalité demeurent élevées, même dans des séries récentes : 28 et 9,4 % respectivement *versus* 10 et 3,1 % dans un groupe témoin apparié [27]. L'anesthésie pour chirurgie non cardiaque est grevée principalement de complications cardiaques ; l'infarctus myocardique est la complication la plus fréquente. En revanche, la morbimortalité n'est pas accrue en cas de RAo serré asymptomatique [27, 28].

En l'absence de signes fonctionnels, la chirurgie non cardiaque est envisageable. Le type de chirurgie proposé est associé à un risque qui est bien connu et peut être classé en faible, intermédiaire ou élevé (tableau 18.2). Néanmoins, il faut prendre en compte les comorbidités, l'âge en soi n'en étant pas une, et le type de chirurgie qui peut être curatif, fonctionnel ou de confort. Le caractère urgent de la chirurgie, le risque hémorragique, la durée prolongée de la chirurgie source d'hypothermie augmentent le risque des complications. C'est le plus souvent la chirurgie orthopédique qui est en cause. Mais les chirurgies par laparoscopie avec augmentation des pressions intra-abdominales, qui ne devraient pas dépasser 15 mmHg, sont aussi à risque. L'association à une position proclive avec léger décubitus latéral gauche dégageant côlon et grêle permet d'éviter une insufflation trop importante. Le clampage aortique est également à prendre en compte comme augmentant le risque. Finalement, la chirurgie à faible risque ne pose pas de problème de prise en charge, mais la chirurgie à risque élevé multiplie par sept la fréquence des complications.

Tableau 18.2

Risque de complications cardiovasculaires (décès ou infarctus du myocarde) selon le type d'intervention [21].

Faible (risque < 1 %)	Intermédiaire (risque 1 à 5 %)	Élevé (risque > 5 %)
– Superficielle – Mammaire – Dentaire – Thyroïdienne – Ophtalmologique – Reconstructive – Carotide asymptomatique – Gynécologique mineure – Orthopédique mineure – Urologique mineure (résection prostatique transurétrale)	– Abdominale non majeure – Carotide symptomatique – Angioplastie périphérique – Endoprothèse pour anévrisme – Tête et cou – Neurologique et orthopédique majeure (hanche, rachis) – Urologique et gynécologique majeures – Transplantation rénale – Thoracique non majeure	– Aortique – Vasculaire des membres inférieurs – Duodénopancréatique – Résection hépatique – Œsophagectomie – Perforation intestinale – Surrénale – Cystectomie totale – Pneumonectomie – Transplantation pulmonaire ou hépatique

Quels examens ciblés prescrire avant l'intervention ?

Ces examens ont un intérêt si leurs résultats influencent la prise en charge : traitement médical, technique chirurgicale, décalage ou plus rarement annulation de la chirurgie. Hormis l'ECG et l'échographie, les autres examens sont prescrits par le cardiologue. Il faut être sélectif sur leur choix. Un coronarien stable, asymptomatique avec des tests normaux dans les 2 années précédentes ou à moins de 5 ans après un pontage aortocoronaire n'a pas besoin d'être réexploré. Idéalement, une prescription rationnelle en collaboration avec le cardiologue permet d'éviter les tests inutiles, coûteux et potentiellement dangereux.

ECG

Il peut être un examen de référence s'il survient un problème postopératoire ; cela évite de prendre une anomalie pour un événement nouveau survenu en postopératoire. Il est souvent prescrit chez l'homme de plus de 40 ans, la femme de plus de 50 ans ou ayant au moins un facteur de risque clinique. Certaines recommandations ne l'indiquent pas pour une chirurgie à faible risque chez un patient asymptomatique ainsi que pour la chirurgie à risque intermédiaire en l'absence de risque clinique, arguant que la réalisation de l'ECG ne participe pas à l'amélioration de la prise charge.

Échographie

Cet examen n'est pas recommandé chez le patient asymptomatique. En revanche, une échographie pratiquée lorsqu'un souffle était entendu en consultation d'anesthésie a retrouvé un RAo dans 22 % des cas et une insuffisance mitrale dans 16,6 % des cas. L'échographie est utile dans l'analyse d'une dyspnée sans diagnostic, d'une insuffisance cardiaque non suivie, ou pour contrôler une FEVG avant une chirurgie à risque élevé.

Examens d'effort

Ils ne sont pas recommandés pour les patients à faible risque. Ce sont des examens prescrits par le cardiologue au cours d'une évaluation cardiologique demandée par l'anesthésiste. Ces examens sont parfois difficiles à réaliser, en particulier chez le sujet âgé à capacité physique réduite. Ce peut être une échographie d'effort pour évaluer un RAo. En cas de chirurgie à risque élevé chez un patient ayant une capacité fonctionnelle réduite, il est nécessaire de rechercher une ischémie myocardique si le patient présente au moins trois facteurs de risque selon le score de Lee. L'échocardiographie et les biomarqueurs participent à la stratification du risque.

- Si l'ischémie concerne 4 segments sur 16 ou moins, la chirurgie non cardiaque peut être effectuée en optimisant le traitement médicamenteux périopératoire.
- Si l'ischémie est étendue (≥ 5 segments sur 16), il convient d'envisager une coronarographie préopératoire en vue d'une éventuelle revascularisation myocardique à discuter individuellement, en prenant notamment en compte l'impact du traitement antithrombotique périopératoire sur la chirurgie non cardiaque ultérieure, ce qui conduit à différer la chirurgie non cardiaque d'au moins 3 mois.

Coronarographie

Ses indications sont celles du patient coronarien traité. L'éventualité d'une intervention chirurgicale non cardiaque n'est pas en soi une indication à la coronarographie. La revascularisation d'une artère coronaire incriminée par les tests d'effort n'est pas associée à une diminution du risque périopératoire. Une revascularisation prophylactique n'est pas recommandée.

Biomarqueurs

La prescription de leur dosage n'est pas recommandée en routine bien que le BNP et le NT-proBNP puissent donner une information sur le statut cardiologique du patient.

Faut-il traiter la valvulopathie avant l'anesthésie ?

Il n'y a pas d'indication spécifique liée à une chirurgie non cardiaque.

- Si la valvulopathie est sévère et symptomatique et si la chirurgie non cardiaque n'est pas urgente, le traitement de la valvulopathie, quelle que soit la technique de prise en charge, doit être envisagé avant la chirurgie [21, 22]. La chirurgie non cardiaque est réalisée en général 3 mois plus tard. Si la chirurgie non cardiaque ne peut attendre ce délai ou si elle est urgente, elle doit être pratiquée si la valvulopathie est peu symptomatique. Si le patient est symptomatique et la chirurgie non cardiaque à risque élevé, un RAo peut être traité par une valvuloplastie aortique [29], dont le résultat est partiel et transitoire, ce qui conduit à pratiquer la chirurgie non cardiaque rapidement après la valvuloplastie. Dans le RAo, l'implantation valvulaire percutanée est réservée aux contre-indications à la chirurgie sous circulation extracorporelle et aux patients à risque opératoire élevé ou intermédiaire [26]. Il n'y a pas actuellement d'indication spécifique à une implantation percutanée afin de réaliser une chirurgie non cardiaque.
- Si la valvulopathie est asymptomatique et si la chirurgie non cardiaque est à risque faible ou intermédiaire, le patient peut être pris en charge à condition d'un monitorage approprié, au minimum une pression artérielle (PA) percutanée. La surveillance continue permet un meilleur contrôle de la PA. Idéalement, celle-ci doit être supérieure à 60 mmHg pour la PA diastolique et inférieure à 200 mmHg pour la PA systolique. Même si l'espérance de vie est faible, il est difficile de refuser au patient une chirurgie palliative de confort (ex : risque d'occlusion).

Le traitement médical n'est que palliatif en cas de valvulopathie. Il est proposé devant un refus du patient à la chirurgie de remplacement valvulaire. Il se résume à un contrôle de l'hypertension artérielle, de l'œdème pulmonaire.

En cas de cardiopathie ischémique, l'introduction préopératoire des bêtabloquants n'est plus qu'une recommandation de classe IIb en cas de chirurgie à haut risque avec au moins trois facteurs de risque du score de Lee. Ils doivent être introduits au moins une semaine avant l'intervention avec une titration. La poursuite des bêtabloquants et des statines en période périopératoire demeure formellement indiquée [21, 22].

Que proposer au patient pris en charge avec une cardiopathie avérée ?

Au terme de la consultation, le risque anesthésique est apprécié.

Refuser la prise en charge anesthésique n'est pas licite si la cardiopathie a été correctement évaluée. En tout état de cause, il faut informer le patient du risque, décider avec lui, surtout si la chirurgie a une visée fonctionnelle ou esthétique. En l'absence de signes fonctionnels, la chirurgie non cardiaque est envisageable. Néanmoins, il faut prendre en compte les comorbidités, l'activité physique et l'espérance de vie du patient mais surtout l'indication chirurgicale qui peut être curative ou fonctionnelle. Il peut aussi être utile de rediscuter avec le chirurgien de l'indication et du type d'intervention proposé.

- **L'anesthésie locale, tronculaire** est l'idéal quand la chirurgie le permet. Il faut vérifier les contre-indications liées aux anticoagulants, aux antiagrégants. Des allongements du temps de saignement ne sont pas rares dans le RAo.
- **La rachianesthésie et la péridurale** étaient déconseillées, voire contre-indiquées il y a quelques années. Actuellement, s'il n'y a pas de contre-indication, la préférence est à la rachianesthésie continue à condition d'un monitorage strict de l'hémodynamique.
- **L'anesthésie générale** est réalisable si l'on veille à un maintien adéquat de la volémie et du rythme sinusal. Il faut éviter les baisses de PA par une expansion volumique adéquate. Tous les agents anesthésiques diminuent la PA de 20 à 30 %, ceci est plus marqué avec le propofol qui doit être utilisé avec une extrême prudence. Cette diminution de PA est souvent plus importante chez l'hypertendu. Il est certain que l'anesthésie d'un patient ayant un RAo entraîne une utilisation plus fréquente des vasopresseurs. Il faut sûrement éviter l'association de deux techniques, anesthésie générale et rachianesthésie ou péridurale, les risques étant susceptibles de s'ajouter.

Aucune des techniques d'anesthésie n'est à contre-indiquer, le choix est fait par l'anesthésiste en accord avec le patient dans le but de minimiser le risque de complications périopératoires. Quelle que soit la technique d'anesthésie retenue, il est primordial d'avoir un monitorage optimal : ECG avec analyse du segment ST, PA invasive, mesure des pressions de remplissage si la chirurgie est prévue hémorragique. En particulier pour la chirurgie à risque élevé, il est bon que l'équipe soit habituée au monitorage invasif, à l'ETO. Si une indication de surveillance des pressions de remplissage est retenue, que ce soit par cathéter de pression veineuse centrale ou de Swan-Ganz, la mise en place doit être prudente, il faut éviter de créer des troubles du rythme toujours mal tolérés lors de l'existence d'un RAo. La présence d'un bloc de branche gauche complet doit faire réfléchir avant la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz.

Plus que le choix d'une technique d'anesthésie, c'est la connaissance de la pathologie cardiaque et l'expertise de l'équipe d'anesthésie qui font la différence (encadré 18.1) [27]. Les malades concernés ne sont pas des patients pour chirurgien et anesthésiste peu expérimentés [30]. L'équipe doit pouvoir disposer d'une unité de surveillance continue et d'un plateau cardiologique apte à pratiquer une prise en charge en urgence (coronarographie, valvuloplastie aortique).

Encadré 18.1

Particularités de la prise en charge cardiologique préopératoire

Maladie coronarienne

Instable, la chirurgie non cardiaque est envisageable uniquement si l'indication est vitale. Le principal souci est de déterminer la date opératoire optimale après revascularisation coronarienne.

Valvulopathies

Les insuffisances valvulaires posent rarement un problème lors de la période périopératoire. La cardiopathie redoutée est le RAo, mais une chirurgie à risque faible ou intermédiaire est praticable à peu de risque. Cependant, l'hypotension est fréquente et nécessite une réponse adaptée, rapide et efficace.

Troubles du rythme

Les arythmies doivent être corrigées ou contrôlées avant la chirurgie. Il n'y a pas indication à traiter les extrasystoles isolées. Les patients préalablement traités poursuivront leur traitement.

Cardiopathies congénitales

Une bonne compréhension de l'anatomie et de la physiologie de la cardiopathie est obligatoire. Cela implique une prise en charge dans un centre entraîné. L'échographie est utile. L'examen clinique évalue les risques associés à une complication périopératoire : cyanose, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, mauvais état général.

Pacemaker et défibrillateur implantés

Il faut connaître l'indication d'implantation, le type, les fonctions et surtout la dépendance du patient à l'appareil. La mise en mode asynchrone n'apporte rien. Un contrôle par le rythmologue avant et après l'intervention est recommandé.

À noter que l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse n'est plus recommandée chez le patient ayant une valvulopathie native.

La surveillance postopératoire fait partie de la prise en charge dans une unité dédiée. Une présence médicale continue améliore la prise en charge postopératoire. Les complications cardiaques sont fréquentes, 31 % si le RAo est serré, 11 % dans le RAo modéré, soit 8 fois supérieures à un groupe du même âge sans RAo. Ces dernières années, l'amélioration de la prise en charge a réduit les complications. Peu d'infarctus périopératoires, peu voire pas de décès sont observés.

Conclusion

Dans un avenir proche, de plus en plus de patients ayant une valvulopathie ou une coronaropathie seront pris en charge pour une chirurgie non cardiaque. La prise en charge per et postopératoire sera-t-elle modifiée au vu des technologies cardiologiques émergentes [21] ? Faudra-t-il développer des consultations d'anesthésie à orientation cardiologique ? Il est certain que les valvulopathies asymptomatiques posent peu de problèmes lors de leur prise en charge, d'autant plus que la chirurgie est à risque faible ou intermédiaire. Mais tout est différent s'il s'agit d'un RAo symptomatique et/ou si la chirurgie prévue à risque élevé, qui plus est, réalisée dans un contexte d'urgence. C'est sûrement dans ces cas que la collaboration cardiologue-anesthésiste est essentielle dans la période pré et parfois postopératoire. La pratique de l'anesthésie en chirurgie cardiaque, en cardiologie interventionnelle est un élément indéniable d'une meilleure approche des patients, ayant une valvulopathie, confrontés à une chirurgie non cardiaque.

Les prothèses mécaniques et leur traitement anticoagulant

Jacques Tomasi, Erwan Flécher, Alain Leguerrier

Substituts valvulaires mécaniques

Dès les débuts de la chirurgie cardiaque, la chirurgie valvulaire, en particulier aortique, a considérablement bénéficié de l'avancée technologique fulgurante.

Depuis la première implantation de valve aortique en position sous-coronaire en 1960, il y a eu plus de 70 types de prothèses valvulaires et des millions de patients implantés à travers le monde.

Sans chercher à être exhaustif, sont évoqués ici les modèles les plus caractéristiques des prothèses mécaniques [31].

Évolution technologique

La technologie des prothèses mécaniques a évolué rapidement. Si le concept de « valve à bille » reste prédominant dans les années 1960-1970, la catégorie des prothèses à axe pivotant est utilisée en clinique en 1969. À la fin de la décennie suivante, apparaissent les premières valves à double ailette (valves Saint-

Jude Medical™ [SJM™], en 1977). Cette prothèse devient très vite la valve la plus utilisée dans le monde. Le développement technologique de ces valves, à disque ou à ailettes, intègre rapidement l'utilisation du carbone pyrolytique qui s'impose par ses propriétés mécaniques et sa biocompatibilité.

Les premières valves étaient les valves à bille avec pour chef de file le modèle à bille de Silastic™ et à cage métallique Starr-Edwards™, toujours utilisé (en position mitrale dans les pays en voie de développement en raison du bon rapport coût/efficacité). D'autres variantes ont été développées : des modèles à bille métallique et à cage habillée, abandonnés pour des problèmes d'altération ou de nuisance sonore, des prothèses à double cage de Smeloff-Cutter, également abandonnées. Des modèles à cage et à disque (Starr à disque, valve de Beall) ont été rapidement abandonnés pour cause de blocage et altération, mais ont introduit le principe des valves à disque.

Les premiers modèles de valve à disque pivotant de Björk-Shiley™ comportaient un disque oscillant en Delrin™, remplacé par un disque en carbone pyrolytique plat, puis convexo-concave. D'autres modèles à disque ont été largement utilisés, notamment la prothèse de Lillehei-Kaster, la prothèse Medtronic Hall™, les prothèses Omniscience™ ou Omnicarbon™.

La génération la plus récente est représentée par les valves à ailettes qui avaient déjà été introduites dès 1960 (Gott-Daggett, Kalke-Lillehei) mais abandonnées en raison d'une conception des charnières fragile et thrombogène.

La deuxième génération a été développée de façon considérable par de nombreux laboratoires. Les valves diffèrent par le type de carbone pyrolytique, l'angle d'ouverture des ailettes, le mécanisme et la situation des charnières, la forme des ailettes (plates ou incurvées). Enfin, de nombreuses évolutions ont concerné l'anneau de suture de façon à optimiser l'hémodynamique des matériaux.

Caractéristiques générales (tableau 18.3)

Les prothèses mécaniques comportent :

- un anneau rigide circulaire ;
- un système d'occlusion et d'ouverture dont le fonctionnement repose sur les différences de pression observées au cours de la révolution cardiaque ;
- une collerette de suture, qui permet de les solidariser à l'anneau valvulaire.

Tableau 18.3

Classification des prothèses mécaniques.

Catégorie (date d'apparition)	Références principales	Profil/flux
Valve à bille (1960)	Starr-Edwards™	Haut profil Flux périphérique
Valve à disque oscillant (1969)	Björk-Shiley™ Medtronic Hall™	Profil intermédiaire Flux axial
Valve à double ailette (1977)	Saint-Jude Medical™ Carbomedics™ Advancing The Standards™ (ATS™) ON-X™ Advantage™	Bas profil Flux central

Tous ces paramètres peuvent être modifiés afin d'optimiser l'hémodynamique ou privilégier la solidité d'implantation :

- collerette de suture réduite afin d'implanter la valve la plus large possible dans les petits anneaux ;
- collerette étoffée de façon à obtenir une implantation solide, notamment sur les grands anneaux fragiles.

Les valves peuvent être décrites en fonction du système d'occlusion définissant trois grands groupes de prothèses mécaniques : à bille (et à cage), à disque oscillant, et à ailettes, ces dernières étant actuellement et de très loin les plus usitées (fig. 18.1).



FIG. 18.1 **Valve à bille (A), valve à disque (B), valve à double ailette (C).**

Prothèses à bille (*caged ball design*)

Le chef de file est la prothèse de Starr-Edwards™. L'avantage majeur est la simplicité du système, facile à réaliser, robuste et dépourvu d'impératifs d'orientation pour chaque position de l'implantation.

Les inconvénients sont le haut profil de la structure et le caractère peu performant de l'hémodynamique : flux périphérique autour de la bille atteignant une vélocité et des turbulences importantes expliquant leur haut risque thrombogène.

Toutes les autres variantes à cage et à disque (type valve de Starr à disque ou valve de Beall), et toutes les variantes à cage habillée (Starr 6320™, 6400™, etc.) ont été abandonnées pour détérioration structurelle (blocage de disque, déchirures d'habillage, etc.).

Prothèses à disque oscillant (*tilting disc design*)

Leur avantage est un profil plus bas et un flux central se répartissant de façon asymétrique dans les deux orifices d'ouverture. La performance hémodynamique dépend de deux facteurs : le ratio entre les surfaces des deux orifices et le degré d'ouverture du disque (ou plutôt sa potentialité d'ouverture maximale).

Le modèle de base de Björk-Shiley™ (1969) comportait un anneau de stellite avec un disque en Delrin™ maintenu par des arceaux soudés à l'anneau, avec une ouverture de disque à 60°.

Plusieurs modifications successives ont été apportées :

- remplacement du disque en Delrin™ par un disque en carbone pyrolytique (1972), d'abord plat puis convexo-concave (1976) ;
- modification de l'angle d'ouverture du disque : 60° puis 70° (1978) ;
- concept d'une valve Monostrut™ (1982) avec partie métallique de la prothèse réalisée dans une seule pièce et ouverture pour toutes les valves à 70°.

Pour certains modèles (convexo-concaves), de nombreux cas de fractures d'arceaux sont survenus.

La prothèse Medtronic Hall™ est implantée depuis 1977. L'anneau est en titane monobloc. Le disque plat est en carbone pyrolytique et perforé en son centre. Il flotte sur un axe métallique et ouvre à 75° (modèle aortique) et à 70° (modèle mitral). De nombreuses études ont été réalisées pour préciser l'orientation souhaitée des prothèses afin d'optimiser l'hémodynamique qui est excellente pour cette prothèse (grande ouverture en arrière vers le Valsalva non coronaire en position aortique). Sa fabrication a été interrompue en 2015.

La prothèse Omniscience™ (Omnicarbon), dérivée du modèle de Lillehei-Kaster, a été implantée à partir de 1978 et modifiée en 1982. La variante dite Omnicarbon™, introduite en 1984, a globalement montré de bons résultats à la fois en termes d'hémodynamique et de durabilité. En 2005, le laboratoire a décidé d'arrêter sa fabrication.

Au total, si les prothèses à disque oscillant peuvent être considérées comme hémodynamiquement performantes et peu thrombogènes, elles ont été supplantées par les prothèses à double ailette.

Prothèses à double ailette (*bileaflet design*)

Elles sont destinées à optimiser les performances hémodynamiques. Les premiers modèles ont été conçus dans les années 1960 : valves de Gott-Daggett, Kalke-Lillehei et prototype de Starr. Le problème était la zone charnière des ailettes, point critique affectant leur ouverture et fermeture, et surtout zone de contrainte et d'usure.

Les prothèses à double ailette ont pu être réintroduites après résolution du problème des charnières. Villafana eut l'idée de remplacer des charnières fixes par des charnières où les disques devenaient mobiles sur un axe central. De nombreux travaux ont enrichi le concept initial notamment sur les systèmes de pivot qui sont de deux types :

- système à cavité : le plus répandu (valve SJM™, Carbomedics™, Bicarbon™) avec une zone charnière creusée dans l'anneau (cavité) en forme de papillon (*butterfly hinge*) ;
- système ouvert : valve ATS™ (Advancing The Standard™), avec un système en saillie (trois butées) construit en monobloc avec arceaux, entre lesquels les ailettes s'articulent librement.

Globalement, pour toutes ces prothèses à ailette, le flux est latéral (quasi laminaire) et se répartit soit principalement dans les deux ouvertures latérales (type valve SJM™), soit de façon quasi égale dans les trois ouvertures ménagées entre les disques (type valve Bicarbon™).

Lors de l'implantation des prothèses à double ailette, une orientation particulière est recommandée pour obtenir une hémodynamique optimale : position perpendiculaire au septum pour la position aortique, position antiatomique pour la position mitrale. La plupart des modèles actuels autorisent une réorientation éventuelle après implantation (rotation possible). Chaque modèle est disponible avec des variantes de collerette de suture.

- La prothèse SJM™, implantée pour la première fois en 1977, a obtenu l'agrément FDA en 1983 et a servi de référence pour la plupart des autres valves introduites par la suite. Plusieurs modifications ont été apportées au modèle initial : modification du tissu de la collerette de suture (avec amélioration de l'hémodynamique par utilisation d'un mécanisme central plus large), version HP (hémodynamique plus) apparue en 1991, puis modèle Regent (introduit en 1998) avec amélioration de la surface utile de façon importante. À l'opposé existe un modèle avec anneau de suture élargi pour implantation sur tissus fragiles (version *expended cuff*).
- La prothèse Carbomedics™, introduite en 1986, a obtenu l'agrément FDA (*Food and Drug Administration*) en 1994. Elle est actuellement distribuée par le laboratoire LivaNova. Elle est voisine de la prothèse SJM™ avec là aussi des variantes, notamment un modèle dit Top Hat™, pour insertion supra-annulaire aortique. Les résultats sont proches de ceux de la prothèse SJM™ qui semble cependant garder une supériorité en matière de risque thromboembolique pour la position mitrale.
- La première prothèse Bicarbon™ (Sorin) fut implantée en 1980. Sa conception utilise la technologie du carbone pyrolytique. Les ailettes sont incurvées, concavité en dedans, et s'ouvrent à 80°. Le mécanisme de la charnière repose sur le principe du roulement non coulissant entre deux surfaces sphériques : l'une petite pour les pivots, l'autre plus large pour le fond des renforcements. Ce design permet de limiter les turbulences de sang le long des charnières. En position fermée, la surface est complètement régulière. En position ouverte, la prothèse délimite trois zones de flux identiques. Plusieurs versions de collerettes de suture sont disponibles permettant une implantation en position supra-annulaire (modèles Slimline™), partiellement intra-annulaire (modèle Overline™) ou en position intra-annulaire pour le modèle Bicarbon Fitline™ (taille de 19 à 31 mm).
- La prothèse ATS™, introduite en 1992, a été conçue par les mêmes ingénieurs que la valve SJM™. Chaque ailette ouvre à 85° (avec une amplitude de 60°). L'originalité principale réside dans la conception des zones de pivot à type d'hémisphère lisse sans aucune zone de récessus, autorisant un lavage optimisé conduisant certaines équipes à proposer un traitement anticoagulant de plus faible intensité. Là encore, la valve est disponible avec des collerettes variables.
- La prothèse ON-X™ (Cryolife) a été introduite en 1996. À ce jour, plus de 200 000 prothèses ont été implantées dans le monde. Sa structure est composée de carbone pyrolytique pur, sans adjonction de particules de silicone, ce qui diminue l'épaisseur des structures, les forces de cisaillement et les résistances. Cette homogénéité structurelle permet de réduire les risques

thromboemboliques [32]. Les ailettes sont planes et s'ouvrent à 90°. L'orifice ventriculaire est tronqué (permet de réduire les turbulences), la largeur de la valve est élevée (permet d'accélérer le flux au travers de cet orifice tronqué). La collerette permet une implantation supra-annulaire (diamètres disponibles de 19 à 25 mm).

Durabilité des prothèses mécaniques

Les matériaux intervenant dans la composition d'une valve possèdent des caractéristiques physiques différentes dont la complémentarité doit être recherchée. Des matériaux synthétiques (silicone, Téflon™, polyester) ont des performances remarquables pour des utilisations précises : notamment la collerette de suture. Les alliages et métaux légers (acier titane, *titanium*) sont très résistants à l'usure.

Le carbone pyrolytique, utilisé pour la quasi-totalité des valves actuellement, a une durée de vie estimée supérieure à 100 ans. Son application aux valves est attribuée à Bokros [33] qui a utilisé le brevet déposé par Carbomedics™ pour la technologie du carbone pyrolytique, et ce pour près de 15 millions de valves implantées à ce jour.

Des détériorations non liées directement aux matériaux ont été rapportées en lien avec des défauts de fabrication, de manutention, de conditionnement ou de conception de certaines prothèses. Sur les valves actuelles, quel que soit le matériau (même le plus résistant comme le carbone pyrolytique), les charnières et les pivots des valves restent des zones à risque.

Les principales détériorations structurelles notées sont :

- pour les valves à bille : « maladie de la bille » (celle-ci s'imprégnant de lipides et se fragilisant), déshabillage des cages recouvertes de tissu : valves de Starr (séries 3000™) et valves de Braunwald-Cutter ;
- pour les valves à disque : usure de disques pivotants ou oscillants en Delrin™ (premier modèle de valve Björk-Shiley™, valve de Beall, Starr à cage et à disque), surtout rupture de zone de fragilité au niveau de points de soudure, problème noté notamment avec la valve de Björk-Shiley™ ;
- pour les valves à ailettes :
  - rupture d'ailettes survenues pour le modèle Duromedics™, et pour seulement 10 cas rapportés dans la littérature pour la prothèse SJM™ (aucun depuis 1991),
  - problèmes de cavitation,
  - problèmes de fissuration sur les valves en carbone pyrolytique, rapportés au design de la valve.

Les prothèses mécaniques actuelles ne posent en pratique plus de problème concernant la durabilité du biomatériau. Les dysfonctions de prothèses mécaniques observées aujourd'hui sont le fait de problèmes thrombotiques ou liées au développement de pannus limitant le jeu des mécanismes d'ouverture et d'occlusion (dysfonctions non structurelles).

Suivi à long terme des patients porteurs de valves mécaniques

Bouhout et al. ont étudié une cohorte de 450 patients consécutifs de moins de 65 ans pour remplacement de la valve aortique isolée de 1997 à 2006 [34]. Le suivi moyen était de 9,1 ± 3,5 ans. La survie actuarielle à 1, 5 et 10 ans était respectivement de 98, 95 et 87 %. La survie sans dysfonction de valve était de 99, 95, et 91 % à respectivement 1, 5 et 10 ans. La survie sans réintervention à 10 ans était de 82 %. La survie sans complication hémorragique majeure était de 98, 96 et 90 à 1, 5, et 10 ans, respectivement.

La survie des patients jeunes implantés de prothèse mécanique apparaît excellente à long terme et l'anticoagulation en est un facteur déterminant. De nombreuses études comparent l'usage des prothèses mécaniques et biologiques aux âges intermédiaires.

Zhao et al. ont mené une revue en 2016 concernant des patients âgés de 70 ans et moins ; 12 études ont été reprises pour un total de 8 861 patients implantés d'une valve en position aortique [35]. Il n'était pas noté de différence en termes de survie chez les patients âgés de plus de 50 ans. Comme attendu, les bioprothèses permettent de diminuer les risques hémorragiques et thrombotiques mais au prix d'une détérioration valvulaire et de réinterventions avec des *Hazard Ratios* (HR) respectifs de 1,82 ($p = 0,02$), et 2,19 ($p < 0,00001$).

Les données concernant l'implantation de prothèse mécanique en position mitrale sont plus éparses en raison du développement des techniques de plastie mitrale. Chikwe et al. ont repris une cohorte de 3 433 patients âgés de 50 à 69 ans [36]. Le suivi à 15 ans dans ce travail (suivi moyen de 8,2 ans), n'a pas

permis de mettre en évidence de différence en termes de mortalité entre prothèse mécanique et bioprothèse, avec des taux de réintervention plus élevés dans le groupe bioprothèse mais des taux d'événements hémorragiques ou thrombotiques inférieurs.

Thrombose des valves mécaniques

Le traitement anticoagulant nécessaire dans les prothèses mécaniques tient au risque de thrombose de valve, complication potentiellement létale pour le patient [37]. La thrombose de valve est définie par « *tout thrombus se situant à proximité de la valve (ou attaché à la valve), qui interfère avec le fonctionnement valvulaire (ou fait obstacle au flux) et qui n'est pas en rapport avec une infection* ». La thrombose est à l'origine d'une morbimortalité non négligeable et l'une des causes importantes de réintervention sur les prothèses mécaniques.

Incidence et étiologie

L'incidence des thromboses de valves mécaniques est d'environ 0,4/100 patients/an. Les thromboses de valves mitrales mécaniques sont d'environ 0,5/100 patients/an, soit environ 5 fois plus que pour les valves aortiques mécaniques (0,1/100 patients/an). Les données concernant les valves mécaniques en position tricuspide sont très limitées mais les thromboses apparaissent plus fréquentes : 1 à 2/100 patients/an. L'incidence des thromboses de prothèses biologiques est moins étudiée et beaucoup moins fréquente, de l'ordre de 0,03/100 patients-années.

La formation des thromboses peut être expliquée selon la triade de Virchow : stase sanguine, lésion endothéliale et statut d'hypercoagulabilité. Les matériaux prothétiques sont procoagulants et activent l'adhésion plaquettaire et la cascade hémostatique par le facteur XII. De plus, chaque prothèse mécanique a ses propres caractéristiques de flux sanguin. Les prothèses à bille sont responsables d'accélération dans la cage pouvant provoquer une thrombose à l'apex de celle-ci. Les valves à disque ont une surface de sang stagnant tandis que les valves à double ailette ont un flux central plus symétrique et plus laminaire, expliquant leur moindre thrombogénicité.

Les conditions propres au patient peuvent également constituer des facteurs de thrombose : grossesse, anticoagulant lupique ou anticardiolipine, néoplasie, autre cause d'hyperviscosité sanguine, etc. Enfin, la mauvaise prise du traitement anticoagulant oral et/ou le caractère infrathérapeutique représentent bien sûr une étiologie évitable conséquente.

Clinique

La présentation clinique peut être très variée selon le degré de thrombose et le mode d'institution.

Le caractère obstructif de la thrombose a pour conséquences hémodynamiques une augmentation du gradient transvalvulaire et une diminution de la surface fonctionnelle, avec en corollaire clinique un débit cardiaque diminué et une défaillance cardiaque. La présentation clinique est habituellement insidieuse, avec des symptômes progressifs plutôt à type de dyspnée d'effort. Plus rarement, et surtout en cas de diagnostic retardé, d'authentiques chocs cardiogéniques aigus sont possibles.

En cas de thrombose incomplète non obstructive, le patient peut être asymptomatique (diagnostic porté sur une imagerie à titre systématique) ou identifié dans le cadre du diagnostic étiologique d'un accident thromboembolique. Il est alors important de distinguer un thrombus d'une végétation d'endocardite ou encore d'un pannus.

L'examen clinique peut retrouver une diminution ou une absence de bruits d'ouverture ou de fermeture de la valve mécanique, des signes congestifs ou des signes de défaillance cardiaque.

Imagerie cardiovasculaire

Elle a pour but d'identifier l'étiologie, la sévérité et l'effet hémodynamique de l'obstruction valvulaire. Les échographies transthoracique (ETT) et transœsophagienne (ETO) sont les examens clés à visée diagnostique. Au doppler couleur, l'obstruction peut causer une accélération des flux et un *aliasing* du signal doppler couleur à la surface de la valve. On peut également observer une restriction ou une immobilisation d'ailette associée à une régurgitation. Si l'orifice est totalement occlus, les flux visualisés seront très limités. Une augmentation des gradients valvulaires est classiquement observée. Cependant, l'interprétation des gradients doit prendre en compte la norme selon la prothèse implantée et surtout la notion de suivi des gradients après implantation (comparer dans le temps avec les examens échographiques précédents).

Les cônes d'ombre de la valve peuvent rendre difficile l'exploration ultrasonique. Différencier un pannus d'un thrombus peut être délicat ; les éléments évocateurs de thrombus sont une masse tissulaire large au site

d'obstruction avec une réduction des mouvements des ailettes, tandis qu'en cas de pannus, les mouvements valvulaires seront normaux.

La cinéfluoroscopie permet l'évaluation des mouvements des ailettes ainsi que la mesure des angles de mobilisation des ailettes. Cette exploration radiologique est rapide et aisément accessible ; cependant, les obstructions incomplètes peuvent être mésestimées et son irradiation la rend délicate chez les femmes enceintes. L'amélioration de l'imagerie tomodensitométrique permet une étude des mouvements valvulaires et ce d'autant qu'elle est couplée à une échocardiographie. De plus, un tissu dont la densité est supérieure ou égale à 145 unités Hounsfield semble évocateur de pannus plutôt que de thrombus. Toutefois, certains artefacts peuvent rendre l'image suboptimale pour l'analyse.

Accidents emboliques

Qu'ils soient périphériques ou centraux (AVC), ils peuvent être la conséquence d'un thrombus valvulaire (intervenant en dehors d'une infection par définition). Ils peuvent être un mode de découverte de la thrombose valvulaire. Ainsi, tout accident embolique chez un patient porteur d'une prothèse mécanique justifie d'un contrôle échographique à la recherche d'une thrombose de valve. Ces accidents sont le plus souvent associés aux thromboses dans les publications et figurent sous le terme d'accidents thromboemboliques.

Qualité du traitement anticoagulant

C'est un point majeur dans le cadre de la prévention des accidents thromboemboliques et hémorragiques. Plus que le taux absolu de l'intensité de l'anticoagulation mesuré par l'*International Normalized Ratio* ou INR, c'est sa stabilité dans le temps qui est fondamentale. Les niveaux d'INR historiquement requis (entre 3 et 4,5) restent préconisés pour les modèles anciens (prothèses à bille), et lorsqu'existent des risques thromboemboliques importants liés au patient (arythmie complète par fibrillation atriale, dysfonction ventriculaire gauche, dilatation de l'oreillette gauche, surface endocardique cruentée et notions d'accidents thromboemboliques antérieurs). Enfin, le développement récent de l'automesure à domicile (système Coagucheck™), récemment remboursé en France pour les porteurs de valve mécanique, devrait diminuer les complications du traitement anticoagulant à l'avenir, avec une possible meilleure stabilité du niveau d'anticoagulation. La qualité de vie de ces patients devrait également être améliorée par l'usage de ces dispositifs.

Accidents hémorragiques

Ils regroupent tous les saignements en rapport ou non avec le traitement anticoagulant et responsables d'une hospitalisation et/ou d'une incapacité permanente et/ou d'une transfusion et/ou conduisant à un décès.

L'analyse des accidents hémorragiques pour les prothèses mécaniques nécessite une approche rationnelle reposant sur le type de prothèse mais aussi sur l'ensemble des risques propres au patient. La prévention des accidents thromboemboliques doit être associée au souci de limiter les accidents hémorragiques iatrogènes. Les phases les plus critiques sont la période postopératoire immédiate et la phase d'équilibration du traitement, qui doit être adaptée au patient, au nombre de prothèses et à leur site d'implantation (fig. 18.2).

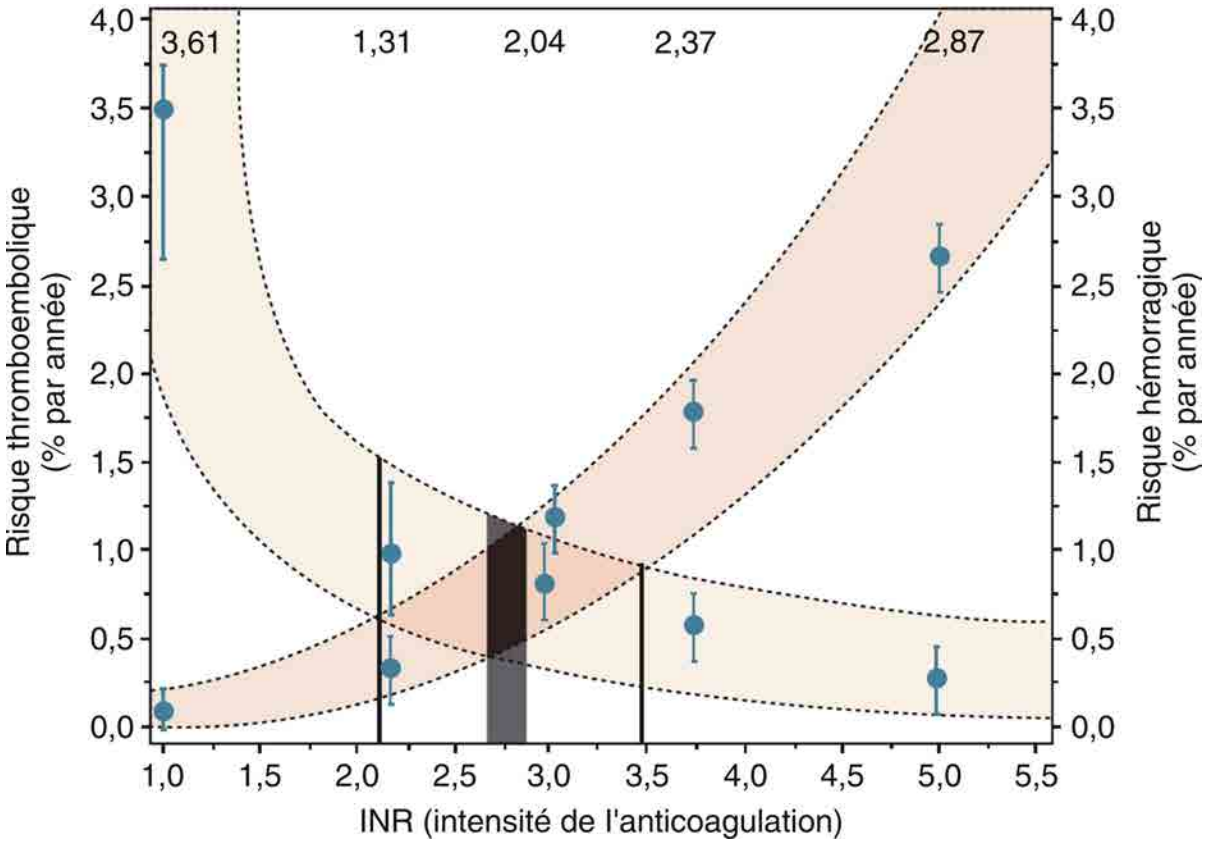


FIG. 18.2 **Relation entre niveau d'anticoagulation et accidents hémorragiques ou thromboemboliques.**

Le taux d'accidents hémorragiques est dans la plupart des séries compris entre 1,2 et 3,9 % années-patients. Ces accidents sont liés à la qualité du traitement anticoagulant (niveau et stabilité de l'anticoagulation, qualité de la surveillance). Les différences observées tiennent plus actuellement au patient (âge, comorbidités) qu'aux prothèses elles-mêmes.

En ce qui concerne les bioprothèses et dans toutes les séries, le taux d'accident hémorragique apparaît faible, compris entre 0,2 et 1,2 % années-patients avec un chiffre moyen de 0,5 % années-patients. Les accidents sont plus fréquents chez les sujets âgés et surtout lorsqu'un traitement anticoagulant est prescrit pour une indication rythmologique (arythmie complète) ou vasculaire (pathologies associées).

Traitement antithrombotique des valves mécaniques

Une anticoagulation orale efficace par antivitamines K (AVK) est nécessaire chez les patients porteurs de valves mécaniques, il apparaît préférable d'indiquer un INR cible avec une marge acceptable 0,5 unité INR [38, 39]. Les fluctuations de l'INR sont associées à une augmentation de complications. L'efficacité des AVK peut être modifiée par de nombreux facteurs : médicamenteux, alimentaires, consommation d'alcool, hépatopathie. La plupart des articles publiés ont étudié la warfarine même si d'autres agents pharmacologiques sont utilisés tels que la fluindione ou l'acénocoumarol.

En pratique clinique, l'éducation thérapeutique et la surveillance de l'INR régulière et adaptée sont nécessaires. L'autosurveillance des patients avec autoréalisation de l'INR semble être une voie prometteuse pour les patients les mieux éduqués et motivés.

Les sociétés américaine et européenne [38, 39] ont révisé leurs recommandations concernant l'anticoagulation des valves mécaniques. Il apparaît important de connaître ces deux grilles de recommandations sachant que dans la pratique française, les recommandations européennes sont applicables.

Recommandations ACC/AHA 2017 [38]

Il faut noter que ces recommandations sur l'anticoagulation des valves mécaniques sont de niveau de recommandation fort (classe 1) et à niveau de preuve élevé (A ou B).

En ce qui concerne l'anticoagulation des patients porteurs de valve mécanique, les recommandations de 2017 restent identiques à celles de 2014 : l'anticoagulation par AVK et la surveillance de l'INR sont recommandées chez les patients porteurs de valve mécanique (I, A) :

- un INR cible de 2,5 est recommandé pour les patients porteurs de valve aortique à double ailette ou à disque de génération actuelle, en l'absence d'autres facteurs de risque thromboembolique (I, B) ;
- un INR cible à 3,0 est indiqué dans le cas d'une prothèse aortique mécanique chez un patient présentant d'autres facteurs de risque thromboembolique (fibrillation atriale, antécédents thromboemboliques, dysfonction ventriculaire gauche, hypercoagulabilité) ou dans le cadre de prothèses d'ancienne génération (prothèse à bille) (I, B) ;
- l'INR cible est de 3,0 en cas de prothèse mitrale mécanique (I, B).

L'aspirine à la dose de 75 mg à 100 mg/j est recommandée en addition aux AVK chez les porteurs de valve mécanique (I, A).

En cas d'interruption nécessaire de l'anticoagulation, il est capital de bien analyser la balance des risques hémorragique et thrombotique. Dans ces circonstances, les recommandations américaines de 2017 autorisent la poursuite du traitement anticoagulant par AVK chez les porteurs de valve mécanique pour les procédures mineures (telles qu'avulsion dentaire ou chirurgie de cataracte) où le risque hémorragique peut être jugulé aisément (I, C). L'interruption temporaire des AVK sans relais lorsque l'INR est sous le niveau thérapeutique est recommandée chez les patients porteurs d'une valve aortique mécanique à double ailette et sans aucun autre facteur de risque thrombotique pour permettre la réalisation de geste invasif ou chirurgical. Le relais de l'anticoagulation lorsque l'INR est infrathérapeutique est raisonnable selon une analyse individuelle en pesant le risque hémorragique et le risque thrombotique chez les patients porteurs d'une prothèse aortique mécanique avec facteur de risque, prothèse aortique mécanique d'ancienne génération ou prothèse mitrale mécanique.

Ce dernier point représente une modification avec les recommandations de 2014, passant d'une classe I à une classe IIa et d'un niveau de preuve C à un niveau de preuve plus faible C-LD.

En ce qui concerne le relais, les héparines non fractionnées (HNF) intraveineuses sont utilisables, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont montré empiriquement une diminution du risque thromboembolique durant la période de suspension du traitement oral.

Quand l'interruption du traitement anticoagulant est absolument nécessaire, l'agent pharmacologique est interrompu 3 à 4 jours avant la procédure (permettant un INR < 1,5 avant le geste chirurgical) et est réintroduit en postopératoire dès que le risque hémorragique le permet. Le relais par HNF ou HBPM est instauré dès que l'INR est sous la cible (soit 2,0 ou 2,5 selon le contexte clinique), 36 à 48 heures avant la chirurgie habituellement et est interrompu 4 à 6 heures avant la chirurgie (pour les HNF) ou 12 heures avant (pour les HBPM). Les preuves pour supporter le relais sont issues d'études de cohorte avec des groupes de comparaison inhomogènes.

L'administration de plasma frais congelé ou de complexe de prothrombine est raisonnable chez un patient sous AVK qui a besoin d'une chirurgie non cardiaque urgente ou d'un geste invasif (IIa, C).

Recommandations ESC 2017 [39]

Il existe quelques différences de recommandations entre les sociétés américaine et européenne, en particulier concernant le relais. La Société européenne retient le relais par HNF ou HBPM comme une recommandation de classe I niveau C, tandis que l'adjonction d'aspirine, recommandée par la Société américaine n'est reconnue par la Société européenne qu'en cas d'événement thromboembolique malgré un INR adéquat (IIa, C) ou de maladie athéroscléreuse concomitante (IIb, C). L'autosurveillance de l'INR est recommandée chez les patients éduqués et entraînés (I, B).

Notons que l'usage des nouveaux traitements anticoagulants oraux dans cette indication est contre-indiqué à ce jour dans les recommandations européennes (III, B) [40].

Cible INR des valves mécaniques

Ces cibles INR sont définies selon deux critères indépendants :

- thrombogénicité de la prothèse, classée qualitativement en trois groupes : faible, moyenne et élevée :
  - le groupe à faible thrombogénicité comprend les prothèses Carbomedics™, Medtronic Hall™, Medtronic Open-Pivot™, SJM™, On-X™, Sorin Bicarbon™,
  - le groupe à risque intermédiaire comprend les autres prothèses à double ailette en l'absence de données suffisantes,
  - le groupe à thrombogénicité élevée comporte les valves Lillehei-Kaster™, Omniscience™, Starr-Edwards™, Björk-Shiley™ et autres prothèses à disque ;
- les facteurs de risque liés au patient :
  - remplacement de valve atrioventriculaire (mitral ou tricuspide),
  - antécédent thromboembolique,
  - fibrillation atriale,
  - sténose mitrale,
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %.

Ajout d'un autre antithrombotique

Les conditions d'adjonction d'un traitement antithrombotique autre que l'AVK sont détaillées dans les recommandations européennes.

En cas d'implantation de stent coronaire, une triple thérapie par aspirine (75-100 mg/j), clopidogrel (75 mg/j) et AVK doit être considérée (IIa, B) quel que soit le type de stent utilisé ou la présentation clinique. Cette triple thérapie peut être considérée jusqu'à 6 mois chez les patients à haut risque ischémique. Une double thérapeutique par clopidogrel (75 mg/j) et AVK peut être considérée comme une alternative à la triple thérapeutique antithrombotique pendant 1 mois chez les patients à haut risque hémorragique (IIa, A).

Relais des antivitamines K (fig. 18.3)

Concernant les relais d'AVK, seules les héparines non fractionnées restent le traitement approuvé, l'utilisation d'HBPM étant une alternative en pratique mais hors indication. Lorsque les HBPM sont utilisées, elles devraient être administrées 2 fois/j à dose thérapeutique en contrôlant l'activité anti-Xa (objectif 0,5-1,0 U/mL). Le fondaparinux ne devrait pas être utilisé dans cette indication.

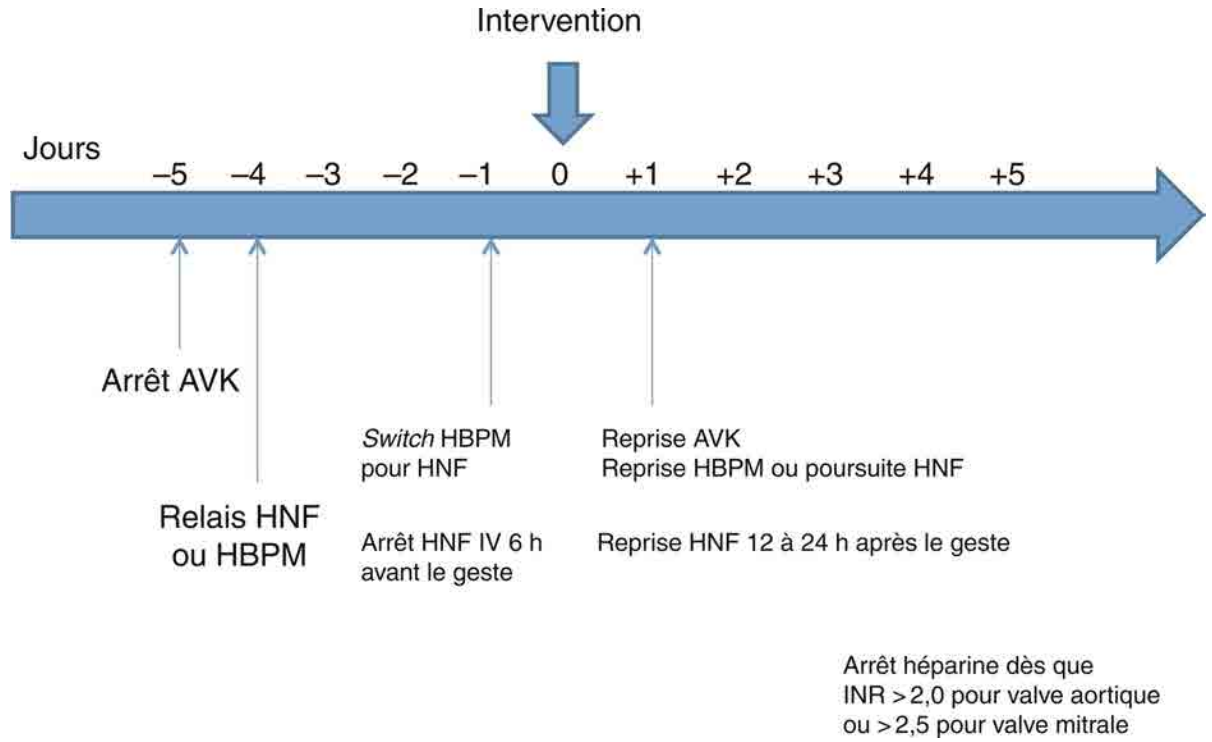


FIG. 18.3 **Schéma simplifié d'arrêt et reprises des antivitamines K chez le porteur de valve mécanique.**

Points concernant l'anticoagulation pour la valve On-X™ en position aortique

La valve On-X™ commercialisée par Cryolife est une valve mécanique à double ailette en carbone pyrolitique pur. Une étude prospective randomisée (PROACT) concernant son anticoagulation a démontré que les patients pouvaient, après 3 mois d'anticoagulation conventionnelle, diminuer l'INR cible entre 1,5 et 2 en association avec l'aspirine à faible dose [32]. Ce travail retrouvait une diminution du risque hémorragique sans augmentation du risque thromboembolique. Cette étude s'inscrit dans les recommandations américaines : warfarine avec INR cible entre 2 et 3 associée à 81 mg/j d'aspirine dans le groupe contrôle et diminution de l'INR cible entre 1,5 et 2 après 3 mois dans le groupe testé, la randomisation des groupes étant effectuée 3 mois après la chirurgie. Le nombre d'événements hémorragiques recensés était de 2,67 %/an/patient dans le groupe à anticoagulation réduite et de 6,62 %/an/patient dans le groupe contrôle, soit une réduction significative de 65 % d'événements, cette différence est démontrée dans cet article dans les complications majeures et mineures. Concernant les événements thromboemboliques, aucune différence significative entre les deux groupes n'était retrouvée dans ce travail. Il s'agit actuellement de la seule valve mécanique aortique pour laquelle les INR cibles peuvent être diminués et approuvés par la FDA. Enfin, il faut noter que l'étude PROACT comporte un bras de valve On-X™ en position mitrale pour laquelle les données ne sont pas encore publiées.

Prise en charge des thromboses de valve selon l'ESC 2017

La thrombose de valve doit être suspectée chez tout patient, quel que soit le type de prothèse, en cas de dyspnée récente ou d'événement embolique. Le diagnostic devrait être confirmé par ETT avec doppler et ETO, cinéfluoroscopie ou scanner si disponible rapidement.

La prise en charge des thromboses de valve mécanique est à haut risque. La reprise chirurgicale également car souvent réalisée dans des conditions d'urgence, possiblement chez un patient en défaillance cardiaque et pour lequel des difficultés d'abord chirurgical sont à prévoir. La fibrinolyse augmente considérablement le risque hémorragique et le risque embolique initial.

La chirurgie est recommandée en urgence en cas de thrombose de valve obstructive et en l'absence de contre-indication chirurgicale.

La prise en charge des thromboses non obstructives dépend de la survenue d'événement thromboembolique et de la taille du thrombus. En cas de thrombus large (> 10 mm), la chirurgie doit être considérée en présence d'embolie ou de persistance malgré une anticoagulation optimale.

La fibrinolyse peut être proposée si la chirurgie est jugée à haut risque mais augmente le risque hémorragique et le risque thromboembolique initial. Si celle-ci est choisie, le protocole recommandé est le suivant : fibrinolyse utilisant le rtPA (*recombinant tissue Plasminogen Activator*) en bolus de 10 mg + 90 mg en 90 minutes avec une héparine non fractionnée IVSE, ou la streptokinase 1 500 000 UI en 60 minutes sans HNF. La fibrinolyse peut être plus volontiers proposée pour les thromboses de prothèse valvulaire du cœur droit.

Conclusion

Les prothèses mécaniques restent indiquées en 1re intention chez les sujets les plus jeunes malgré la perspective des thérapeutiques *Valve in Valve*. L'excellente durabilité des matériaux utilisés justifie ce choix mais au prix d'une thrombogénicité qui rend la thérapeutique anticoagulante indispensable.

L'anticoagulation postopératoire à vie doit être rigoureusement et scrupuleusement respectée. L'autosurveillance représente sans doute un élément de meilleur suivi pour ces patients devant la corrélation évidente entre INR, risque thrombotique et risque hémorragique.

L'essentiel du suivi postopératoire consiste à équilibrer le risque thrombotique et le risque hémorragique.

Les prothèses biologiques et leur durabilité

Reda Belhaj Soulami, Hervé Corbineau

Une brève histoire du temps : de Carpentier à Cribier

L'histoire des substituts valvulaires biologiques trouve son essor dans les années 1960. Après l'avènement de la circulation extracorporelle, le développement des prothèses valvulaires mécaniques dans les années 1950 va d'emblée soulever leur problématique inhérente : la thrombogénicité.

C'est ainsi qu'en 1962, Ross sera à l'origine des premiers substituts valvulaires biologiques. Il s'agit alors d'homogreffes humaines fraîches, puis préservées, implantées en position aortique. En 1965, Carpentier introduit les premières hétérogreffes porcines. Leur détérioration précoce, notamment liée à l'utilisation du formaldéhyde, soulève alors la question de la durabilité de ces substituts biologiques. Pour en réduire l'antigénicité et améliorer leur durabilité, il introduit en 1968 l'utilisation du glutaraldéhyde. Ces hétérogreffes sont ensuite montées sur des armatures métalliques afin d'en simplifier l'implantation. Carpentier les baptise alors « bioprothèses ».

Dans les années 1970, il poursuit ses travaux pour en améliorer l'approvisionnement, optimiser le conditionnement des tissus, l'armature, réduire les traumatismes tissulaires (faible pression ou pression nulle) et développer des procédés d'anticalcification. Ainsi sont nées les bioprothèses de 2e génération. Parallèlement, les recherches menées sur les propriétés du péricarde bovin aboutiront à la conception des premières bioprothèses péricardiques, valves composites à trois feuillets, montés sur une armature flexible.

En marge de ces développements, le concept initial d'hétérogreffes sans armature aboutit au développement des valves dites *stentless*. Le bénéfice escompté est alors lié à un flux plus physiologique avec une meilleure hémodynamique, notamment du fait d'un moindre encombrement.

Le design, les propriétés et la durabilité des bioprothèses les plus fréquemment implantées actuellement font l'objet d'une description ultérieure dans ce chapitre.

Une large population de patients présentant une sténose aortique ne peut cependant pas bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical, car jugés alors inopérables ou à haut risque chirurgical. La valvuloplastie aortique au ballon est alors souvent la seule alternative thérapeutique, mais la récidive de la sténose aortique à court terme en compromet les résultats. Le concept des thérapies endovasculaires est en fait né dans les années 1970, sur plusieurs modèles animaliers. Le principe reposait sur l'implantation, *via* cathéter, d'un stent « valvé » au sein même de la valve pathologique. En 2000, Bonhoeffer fut le premier à implanter une endovalve en position pulmonaire.

En 2002, Cribier réalise la première implantation d'endovalve chez l'Homme en position aortique. En deux décennies, l'évolution des endovalves, du matériel et des techniques endovasculaires aura grandement

modifié les pratiques en excluant les patients à haut risque du traitement chirurgical, et élargi les indications du traitement des valvulopathies aortiques notamment.

Description des bioprothèses valvulaires aortiques contemporaines

La prévalence des valvulopathies mitroaortiques significatives est évaluée à 2,5 % de la population [41]. Cette prévalence est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population (et donc de la pathologie valvulaire dégénérative) et de la persistance des atteintes rhumatismales dans les pays en voie de développement. Dans ce contexte, il est estimé qu'en 2050, 800 000 procédures valvulaires seront réalisées annuellement [42]. Par l'amélioration de leurs performances hémodynamiques et de leur durabilité, les bioprothèses représentent actuellement plus de 80 % des prothèses valvulaires implantées en Europe et Amérique du Nord. Les bioprothèses de dernière génération sont décrites ci-dessous et représentées dans les figures 18.4 à 18.8.

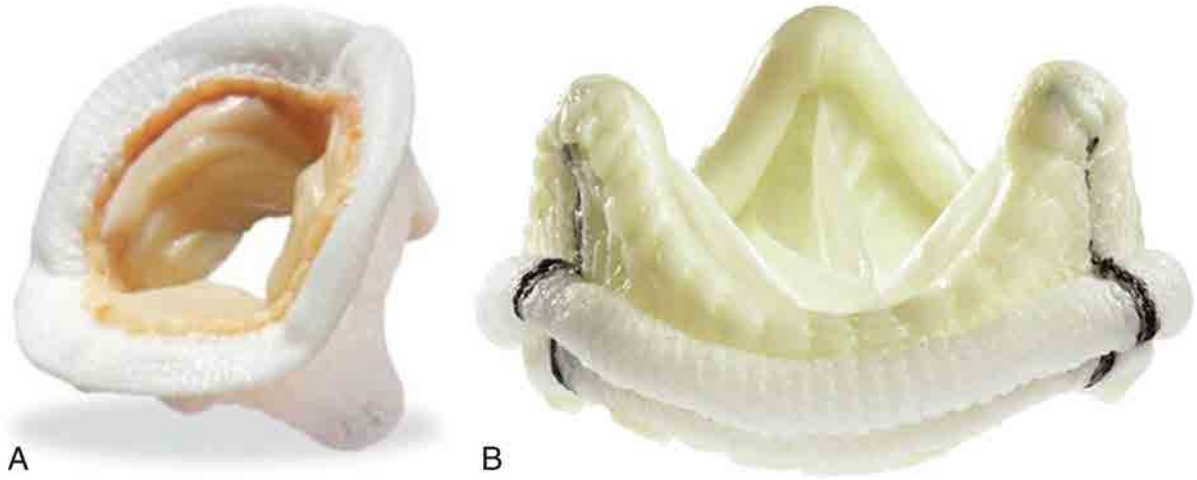


FIG. 18.4 **Design des bioprothèses valvulaires porcines les plus utilisées.**
A. Medtronic Mosaic™. B. Saint-Jude Medical Epic™.



FIG. 18.5 **Design de la bioprothèses *stentless* Medtronic Freestyle™.**

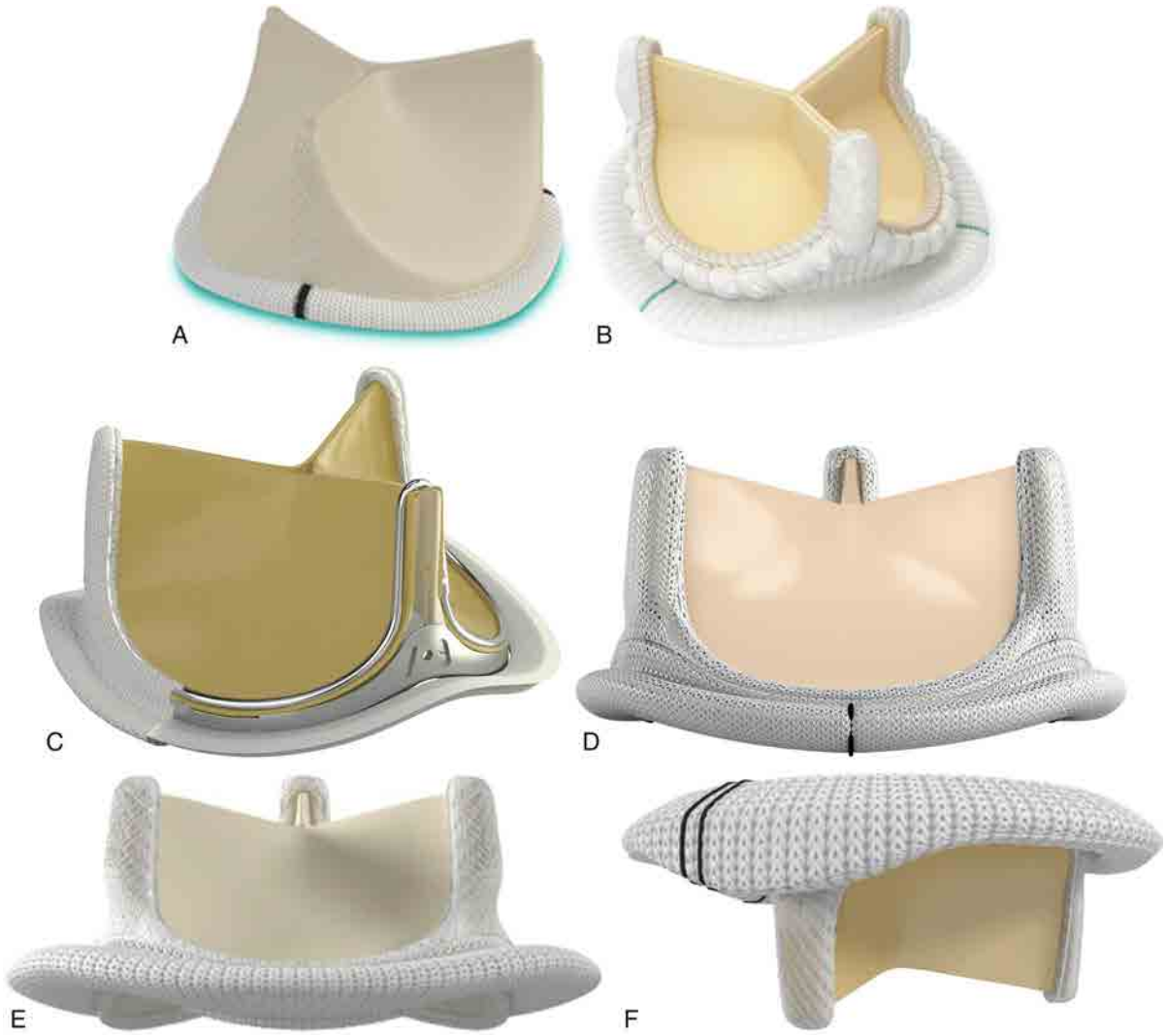


FIG. 18.6 **Design des bioprothèses péricardiques les plus utilisées.**
A. Saint-Jude Medical Trifecta™. B. Medtronic Avalus™. C. Edwards Inspiris™. D. Carpentier Edwards Magna Ease™. E. Carpentier Edwards Perimount™. F. Carpentier Edwards Magna Mitral Ease™. C, D, E et F : Images fournies avec l'aimable autorisation d'Edwards Lifesciences Corporation.

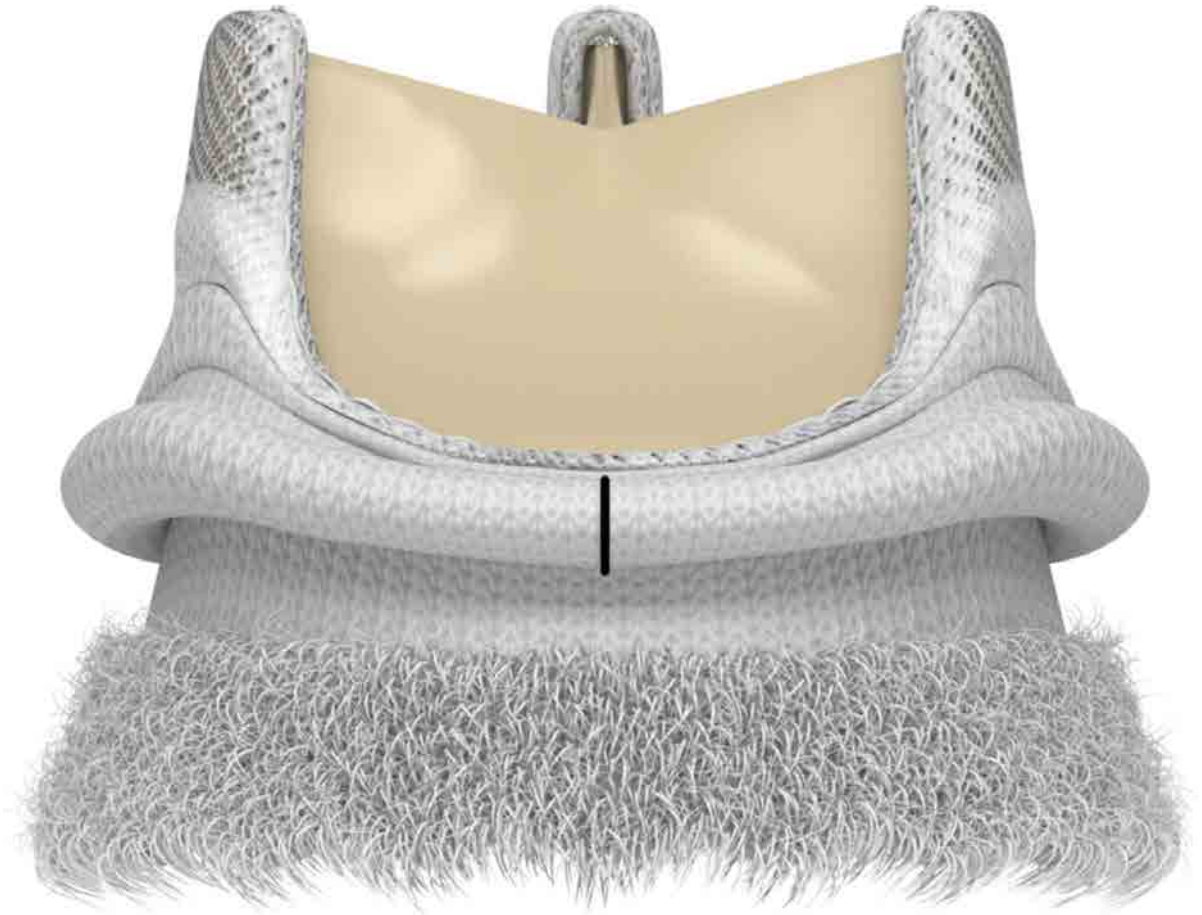


FIG. 18.7 **Design de LA bioprothèse valvulaire *sutureless* Edwards Intuity Elite™.**

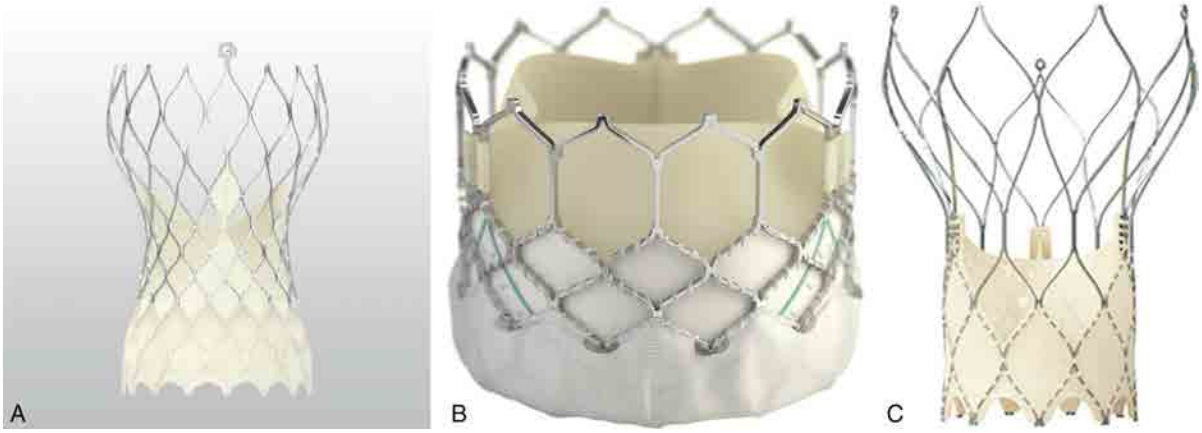


FIG. 18.8 **Design des endovalves aortiques (TAVI) les plus utilisées.**
A. Medtronic Evolut Pro™. D. Edwards Sapien 3™. C. Saint-Jude Portico™. B : Image fournie avec l'aimable autorisation d'Edwards Lifesciences Corporation.

Bioprothèses avec armatures (stentées)

Elles représentent l'extrême majorité des bioprothèses valvulaires implantées. Elles peuvent être porcines (obtenues à partir de valves aortiques porcines) ou péricardiques (reconstituées par des feuillets péricardiques bovins ou porcins). Certaines sont destinées à l'ensemble des remplacements valvulaires

(aortique, mitrale, tricuspide, pulmonaire), tandis que d'autres sont exclusivement implantées en position aortique.

Bioprothèses porcines

Elles reposent sur les valves de 2e génération. Les différentes améliorations liées à leur évolution portent sur le traitement anticalcique, les procédés de préparation, de traitement et de conservation des tissus, les méthodes de fixation, ainsi que l'optimisation de la flexibilité des armatures.

Bioprothèses péricardiques

Elles sont reconstituées à partir de péricarde (le plus souvent bovin), monté sur la face interne ou externe de l'armature.

Bioprothèses sans armature ou *stentless*

Elles présentent l'avantage théorique d'un flux physiologique et d'une meilleure hémodynamique du fait d'un encombrement réduit et de la préservation du culot aortique. Elles sont implantées quasi exclusivement en position aortique. Leur bénéfice hémodynamique ou sur la durabilité n'a pas été démontré, d'autant plus que les techniques d'implantation, inhomogènes, en limitent la diffusion.

Bioprothèses *sutureless*

Les prothèses sans sutures, ou *sutureless*, et les valves à déploiement rapide, ont été développées au cours des années 2000. L'argument avancé est celui de combiner l'avantage de la chirurgie conventionnelle (dépose de la valve aortique et décrustation de l'anneau) et des procédures endovasculaires (facilité et rapidité de déploiement). En effet, le concept de ces prothèses repose sur une implantation chirurgicale « ouverte », après dépose de la valve aortique, mais ne nécessitant pas ou peu de suture à l'anneau aortique. Le concept paraît notamment intéressant chez les patients les plus fragiles, au cours de gestes combinés, afin de réduire le temps de clampage aortique ou dans le cas d'abords mini-invasifs (tableau 18.4).

Tableau 18.4

Caractéristiques des bioprothèses.

Type	Modèle	Position	Armature	Traitement anticalcification	Particularités
Porcine	Medtronic Mosaic™/Mosaic Ultra™	Aortique/ Mitrale	Polymère	AOA	Le stent, à bas profil, est réalisé en matériau polymérisé et muni de marqueurs radio-opaques à l'apex de chaque montant du stent pour permettre une visualisation fluoroscopique. La bioprothèse aortique Mosaic Ultra™ est un complément de gamme de la bioprothèse aortique Mosaic™ qui présente un diamètre de l'anneau réduit pour les petites racines aortiques.
	Saint-Jude Medical Epic™	Aortique/ Mitrale	Copolymère acétal flexible	LINX™	3 feuillets péricardiques porcins. Une bandelette en péricarde bovin est fixée du côté de la sortie du flux de la valve. Elle contient également un fil en acier inoxydable sous la collerette de suture afin de permettre la visualisation radio-opaque.
Péricardiques	Carpentier Edwards Perimount™	Aortique	Alliage chrome-cobalt	Xenologic	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face interne de l'armature.
	Carpentier Edwards Perimount Mitral™	Mitrale	Elgiloy	Neutralogic Thermafix	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face interne de l'armature.
	Carpentier Edwards Magna Ease™	Aortique	Elgiloy	Thermafix	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face interne de l'armature.
	Carpentier Edwards Magna Mitral Ease™	Mitrale	Elgiloy	Neutralogic Thermafix	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face interne de l'armature.
	Saint-Jude Medical Trifecta GT™	Aortique	Titane	LINX™	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face externe de l'armature. Le stent, à l'exception de la collerette de suture, est ensuite recouvert de tissu péricardique porcin.

Type	Modèle	Position	Armature	Traitement anticalcification	Particularités
	LivaNova Crown PRT™	Aortique	Polymère flexible	PRT	Feuillets en péricarde bovin fixé sur la face externe de l'armature. La collerette est imprégnée de poudre de tungstène (radio-opaque) pour les procédures sous fluoroscopie.
	Medtronic Avalus™	Aortique	Polyétheréthercétone (PEEK).	AOA	Feuillets en péricarde bovin fixés sur la face interne de l'armature. Le stent est imprégné de sulfate de baryum (solution radio-opaque permettant de rendre la structure visible sous radioscopie). La hauteur ainsi que la largeur des montants du stent sont minimisées par rapport aux modèles de valves Medtronic existantes. L'anneau de suture de la valve aortique est festonné pour pouvoir être monté dans l'anneau natif ou en position supra-annulaire.
	Edwards Inspiris™	Aortique	Alliage chrome-cobalt	Glycérol	Péricarde bovin Resilia™. Valves de 19 à 25 mm, les extrémités de la bande d'alliage chrome-cobalt sont fixées à l'aide d'un manchon rétractable en polyester (zone d'expansion pour de potentielles procédures *Valve in Valve* par TAVI). Ces diamètres possèdent également des marqueurs de taille visibles par fluoroscopie.
Stentless	Medtronic Freestyle™	Aortique	–	AOA	Racine aortique porcine conservée dans du glutaraldéhyde recouvert de polyester fin. Peut être implantée en position aortique ou pulmonaire.
	LivaNova Solo Smart™	Aortique	–	Acide homocystéique	Fabriquée à partir de deux feuillets péricardiques bovins : le 1er prend la forme des trois valvules tandis que le 2nd a un bord de sortie permettant la suture à la paroi aortique. Armature

Type	Modèle	Position	Armature	Traitement anticalcification	Particularités
					provisoire en nitinol permettant l'implantation.
Sutureless	Edwards Intuity Elite™	Aortique	Alliage flexible	Thermafix	Issue des bioprothèses Perimount™. Le stent inférieur est en acier inoxydable recouvert de tissu en polyester. Il s'agit d'une valve à déploiement rapide, déployée par inflation d'un ballon dans l'anneau aortique. Son implantation est guidée, puis solidarisée par 3 sutures dans l'anneau aortique.
	LivaNova Perceval S™	Aortique	Nitinol	Acide homocystéique	Bioprothèse totalement sans suture, autoexpensible, avec implantation complétée par inflation d'un ballon dans l'anneau aortique. Guidée dans l'anneau aortique par 3 sutures provisoires retirées après l'inflation. Le péricarde n'est pas comprimé, seul le stent est resserré par le système de préparation de la prothèse juste avant son largage.

AOA : *Amino-Oxyacetic Acid* ; TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*.

Performances hémodynamiques

Outre la problématique de la durabilité, les performances hémodynamiques des bioprothèses ont fait l'objet de multiples comparaisons par rapport aux résultats des prothèses valvulaires mécaniques.

Dans ce contexte, l'argument des bioprothèses sans armature (*stentless*) s'appuie sur un flux physiologique de la racine aortique et donc, une hypothétique amélioration des performances hémodynamiques. La littérature sur le sujet demeure contradictoire, et retrouve des performances hémodynamiques comparables entre bioprothèses stentées de dernière génération et bioprothèses *stentless*. Celles-ci restent notamment tributaires de leur technique d'implantation. Enfin, la durabilité des bioprothèses *stentless* paraît comparable à celle des bioprothèses stentées.

Durabilité des bioprothèses valvulaires en position aortique et mitrale dans la littérature contemporaine

Récemment, Wang a publié une méta-régression [43] retenant 54 études comportant des données de durabilité de bioprothèses valvulaires aortiques avec des résultats au-delà de 10 ans, l'objectif étant de déterminer le délai moyen de suivi sans dégénérescence. Ce calcul tenait compte de la durée de suivi jusqu'à la dégénérescence et de la durée du suivi sans dégénérescence, que le patient soit vivant ou décédé. Au total, le suivi de 42 305 bioprothèses aortiques a révélé une durée moyenne de 18,2 ± 6,4 ans sans dégénérescence pour une population d'âge moyen à l'implantation de 62,8 ans. Cette durée était plus importante chez les patients de plus de 65 ans (21,4 ± 6,1 contre 14,5 ± 4,4 ans chez les moins de 65 ans au moment de l'implantation).

Dans le tableau 18.5 figurent les études parmi les plus importantes s'intéressant aux résultats à long terme de bioprothèses valvulaires en position aortique et mitrale.

Tableau 18.5

Études s'intéressant aux résultats à long terme de bioprothèses valvulaires en position aortique et mitrale.

Auteur	Année	Prothèse	Position	Effectif	Âge moyen à l'implantation (années)	Durée moyenne du suivi (années)	Durabilité
Bouguignon	2014	Carpentier Edwards Perimount™	Mitrale	404	68	7,2	– Risque actuel de réintervention pour SVD à 20 ans = 25,5 ± 2,9 % – Durabilité attendue de la prothèse (tous âges confondus) = 16,6 ans
Johnston	2015	Carpentier Edwards Perimount™	Aortique	12569	71	Médiane : 5,8 ans	– Risque actuariel de réintervention pour SVD à 10 et 20 ans respectivement : 1,9 et 15 % – Risque actuariel de réintervention pour SVD à 10 et 20 ans chez les moins de 60 ans : 5,6 et 46 % respectivement
Bourguinon	2015	Carpentier Edwards Perimount™	Aortique	2659	70.7	6,7	– Liberté de réintervention pour SVD stratifiée selon l'âge à l'implantation à 15 et 20 ans (respectivement) : • < 60 ans : 70,8 ± 4,1 % et 38,1 ± 5,6 % • 60 à 70 ans : 82,7 ± 2,9 % et 59,6 ± 7,6 % • > 70 ans 98,1 ± 0,8 % à 15 ans – Durabilité attendue de la prothèse (tous âges confondus) = 19,7 ans
Bach	2014	Medtronic Freestyle™	Aortique	725	71,7	7,6	Liberté de réintervention pour SVD à 10 et 15 ans respectivement : 96,5 ± 1,3 % et 83,3 ± 4,8 %
Rieβ	2018	Medtronic Mosaic™	Aortique	797	69,5	8,8	Liberté de réintervention pour SVD à 17 ans stratifiée selon l'âge : – < 60 ans : 47,5 % – > 60 ans : 89,1 %
			Mitrale	232	67,9	8,5	Liberté de réintervention pour SVD à 16 ans stratifiée selon l'âge : – < 60 ans : 65,2 % – > 60 ans : 83,8 %

Auteur	Année	Prothèse	Position	Effectif	Âge moyen à l'implantation (années)	Durée moyenne du suivi (années)	Durabilité
Lehmann	2017	Saint-Jude Trifecta™	Aortique	918	73,2	2,7	– Liberté de SVD à 5 ans : 97,9 ± 1,5 % – Réintervention pour SVD à 5 ans : 0,65 %

SVD : *Structural Valve Deterioration*.

De ces différentes publications, il faut essentiellement retenir que :

- à ce jour, parmi les différentes prothèses actuellement disponibles, il n'y a aucune différence significative mise en évidence entre les prothèses porcines et les prothèses péricardiques ;
- quel que soit le type de prothèse ou le sous-groupe d'âge considéré, le risque de dégénérescence n'apparaît significatif qu'après 10 ans de suivi ;
- ce risque diminue avec l'âge du patient, en particulier à partir de 60 ans.

Facteurs de risque

La dégénérescence des bioprothèses valvulaires est apparue dès leur conception comme facteur limitant. La littérature, parfois contradictoire, semble s'accorder sur plusieurs facteurs de risque favorisant leur détérioration structurelle [44]. L'âge à l'implantation est le plus consensuel : les patients jeunes présentent une dégénérescence accélérée. D'autres facteurs de risque, comme l'insuffisance rénale chronique, les anomalies du métabolisme calcique et la disproportion patient/prothèse sont également souvent évoqués [44]. Enfin, certaines bioprothèses ont démontré des défaillances structurelles précoces intrinsèques liées à leur mode de fabrication. C'est le cas notamment de la Ionescu-Shiley™, bioprothèse péricardique retirée du marché suite à des déchirures tissulaires rapportées au mode de montage sur le stent.

Dégénérescence et durabilité, risque actuariel et risque réel (fig. 18.9 et 18.10)

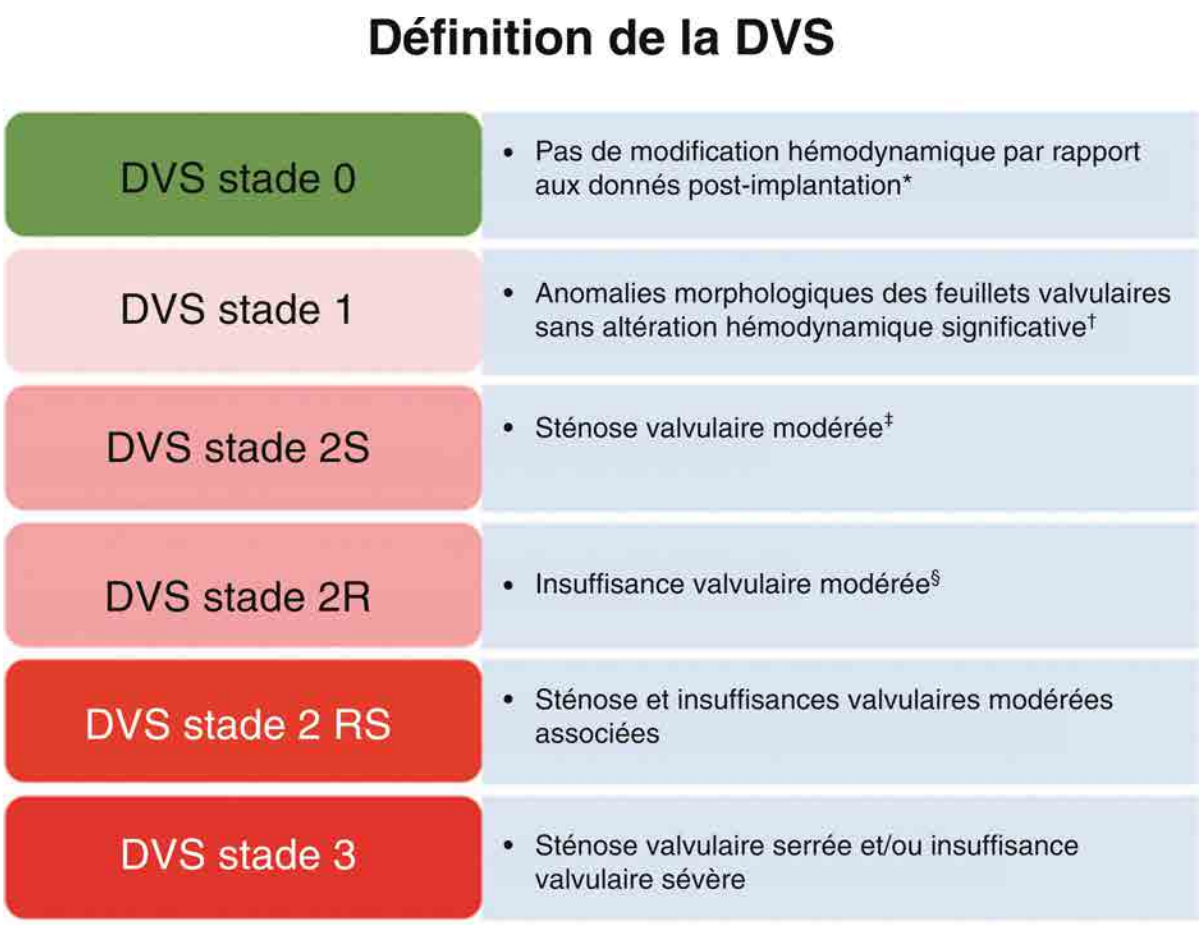


FIG. 18.9 Définition de la dégénérescence valvulaire structurelle (DVS) [46].
La définition de la DVS exclut l'endocardite infectieuse, la thrombose de valve, le mismatch isolé de prothèse sans détérioration de fonction valvulaire, la régurgitation paravalvulaire isolée, et la distorsion sans anomalie de feuillet valvulaire. Néanmoins, ces anomalies peuvent rendre compte de DVS de stade 1 parce que ces bioprothèses sont sujettes à une DVS précoce. * Pas d'anomalie apparue significative (gradient moyen < 20 mmHg et régurgitation intravalvulaire moins que moyenne) sans anomalie morphologique de feuillet (p. ex. épaississement de feuillet). † Calcification de valvule, sclérose, épaississement ou altération de mobilité valvulaire apparue. ‡ Doit comprendre une augmentation > 10 mmHg par rapport à la valeur de base associée à une diminution de surface orificielle effective et d'index de vélocité au doppler. Doit exclure l'épaississement valvulaire par thrombose. En cas de réversibilité sous anticoagulants, doit être considéré comme d'origine thrombotique. § Si la composante principale est paravalvulaire, il ne faut pas considérer qu'il s'agit d'une DVS.

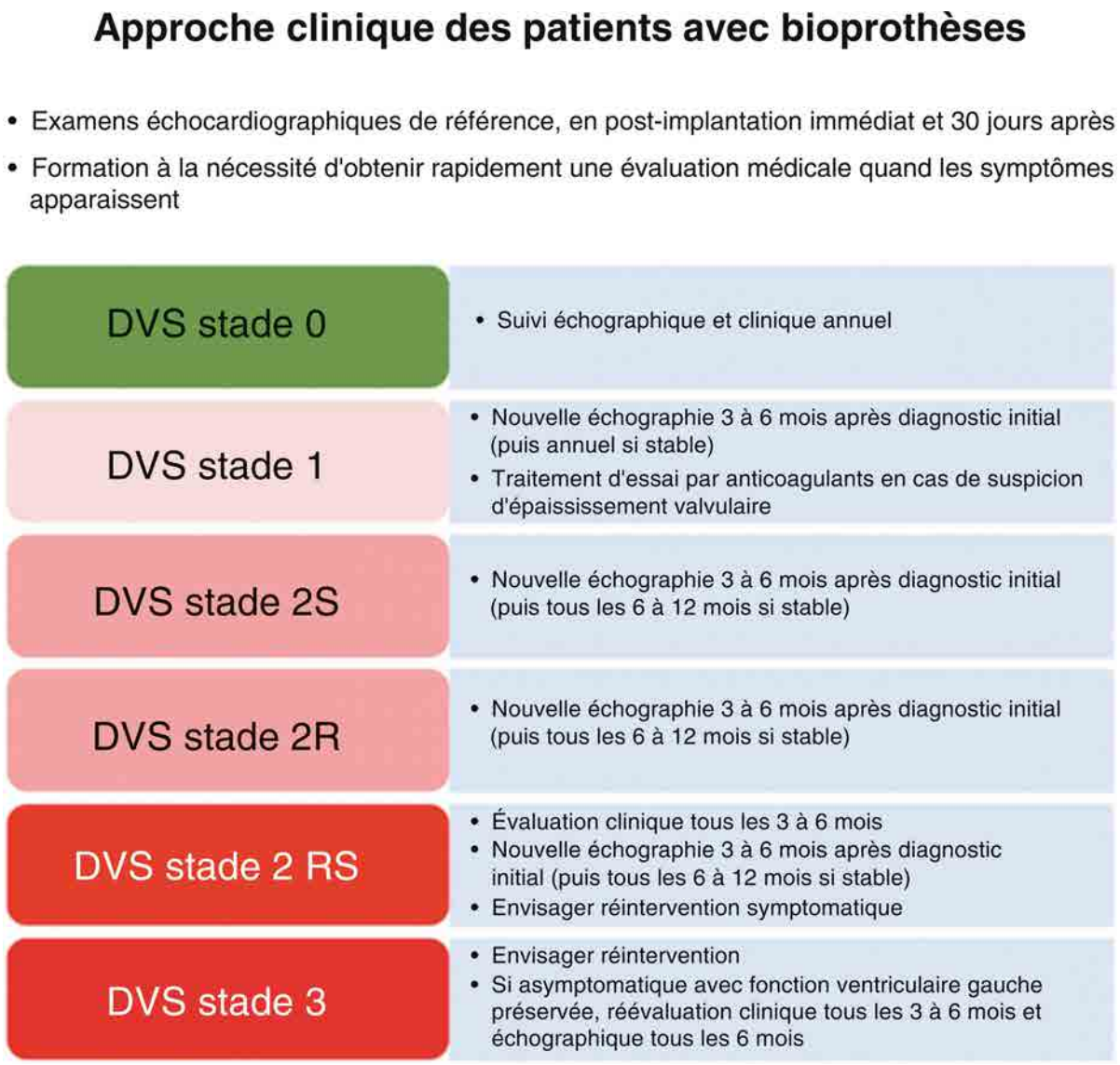


FIG. 18.10 **Approche clinique des patients après implantation de bioprothèse valvulaire [46].**
DVS : dégénérescence valvulaire structurelle.

L'une des problématiques soulevées par ces études de durabilité est liée à l'hétérogénéité de la définition même de la dégénérescence valvulaire structurelle. En effet, les critères hémodynamiques, morphologiques valvulaires et cliniques sont variables. De plus, les cohortes sont le plus souvent observationnelles, rétrospectives, le suivi inconstant, les techniques d'implantation inhomogènes. D'un point de vue méthodologique, le calcul actuariel est recommandé notamment par Bodnar et Blackstone dans l'établissement de la durabilité des bioprothèses [45]. Toutefois, dans le choix pour chaque patient, il convient de tenir compte du taux réel ou « actuel », qui tient compte du cumul de deux évènements en compétition, à savoir la dégénérescence structurelle et le décès du patient. C'est ce taux réel qui permet de dire à un patient donné que son risque de présenter une dégénérescence de sa prothèse est de x %, essentiellement en fonction de son âge.

À l'ère des thérapeutiques endovasculaires, la durabilité des bioprothèses valvulaires devient cependant un enjeu majeur, notamment dans l'extension du TAVI à des populations plus jeunes et/ou à moindre risque chirurgical.

C'est ainsi qu'en 2018, les investigateurs du registre VIVID (*Valve In Valve International Data*) proposent une définition standardisée de la dégénérescence valvulaire structurelle des bioprothèses valvulaires et des endovalves et une terminologie unifiée, reposant sur des paramètres échographiques précis [46]. La dégénérescence y est stratifiée en quatre stades avec une approche clinique et échographique adaptée à chaque stade.

Recommandations sur l'utilisation des bioprothèses valvulaires

Au vu des données de durabilité et des performances hémodynamiques des bioprothèses valvulaires, les recommandations européennes de 2017 suggèrent l'usage de bioprothèses valvulaires en position aortique à partir de 65 ans et en position mitrale à partir de 70 ans [47]. Entre 60 et 65 ans en position aortique, et entre 65 et 70 ans en position mitrale, les auteurs y suggèrent l'équivalence entre prothèse mécanique et biologique. À l'inverse, les recommandations américaines de la même année suggèrent que dès 50 ans, en position aortique, il n'est pas déraisonnable de proposer aux patients une bioprothèse [48]. En effet, dans cette tranche d'âge, avec des taux d'accident vasculaire cérébral et d'accident thromboembolique similaires entre les deux types de prothèses en position aortique, le risque hémorragique accru pour les mécaniques contrebalance celui de dégénérescence des bioprothèses. Le choix dans cette tranche d'âge doit être individualisé en tenant compte des préférences, du mode de vie et des comorbidités du patient.

Il va de soi que l'information délivrée au patient concernant les substituts valvulaires doit être claire, loyale et complète, sur les avantages et limites de chaque type de prothèse. Quel que soit son âge, le choix du substitut valvulaire incombe au patient, sous réserve d'une pleine compréhension et acceptation des bénéfices à en attendre et des risques associés. À ce jour, le manque de recul chez les patients porteurs d'endovalves fait que la possibilité de réintervention par TAVI en cas de dégénérescence ne doit pas être un argument pour orienter un patient vers le choix d'une bioprothèse.

Endovalves aortiques

Depuis l'émergence duTAVI, les endovalves ont connu en moins de deux décennies une évolution très rapide, tant sur le plan des prothèses elles-mêmes que sur le matériel et les techniques d'implantation, qu'au niveau des indications des thérapeutiques endovasculaires dans la prise en charge de la sténose aortique. En effet, depuis la première Cribier-Edwards™ implantée en 2002, 4 générations d'endovalves successives ont abouti à une simplification des procédures, une miniaturisation du matériel d'implantation et une réduction des complications [49].

Les endovalves peuvent être implantées par voie fémorale, qui est aujourd'hui la plus utilisée, mais le chirurgien cardiaque reste un acteur dans ce domaine, avec pour un nombre non négligeable de patients pour lesquels l'accès fémoral n'est pas envisageable, des procédures par voie transapicale, transaortique, subclavière ou carotidienne. D'autres voies d'abord ont été décrites mais restent peu usitées (voie transcave, ou *via* le TABC notamment).

In fine, cela permet aujourd'hui d'étendre l'indication des endovalves aortiques aux patients inopérables et à haut risque chirurgical, mais également aux patients à risque intermédiaire [49].

Edwards Sapien 3™

C'est une endovalve péricardique composée d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, sur lequel sont montés 3 feuillets en péricarde bovin, et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. Elle dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. Un marqueur radio-opaque central indique le niveau d'implantation au niveau de l'anneau aortique. Il s'agit d'une endovalve *balloon-expandable*, implantée dans la racine aortique par inflation d'un ballon à haute pression. Les systèmes d'introduction mesurent entre 14 et 16 F selon le diamètre de l'endovalve. C'est la seule endovalve pouvant être implantée également par voie antérograde (transapicale).

Medtronic Corevalve Evolut R™ et Evolut Pro™

La Medtronic Corevalve Evolut Pro™ est une endovalve en péricarde porcin montée sur une armature en nitinol auto-expansible. Elle possède une membrane externe en péricarde porcin visant à optimiser sa surface d'adhésion à l'anneau aortique, et réduire les fuites périvalvulaires. Elle ne peut être implantée que par voie rétrograde. La bioprothèse peut être recapturée jusqu'à trois fois jusqu'à l'obtention d'un positionnement satisfaisant dans l'anneau aortique. Les dispositifs d'implantation ont un diamètre entre 14 et 16 F. Elle possède un design supra-annulaire.

Saint-Jude Portico™

C'est une endovalve en péricarde bovin montée sur un stent en nitinol auto-expansible. Elle est munie d'une jupette en péricarde porcin visant à réduire les fuites périprothétiques. Elle est recapturable et repositionnable. Elle possède un design supra-annulaire. Elle peut être introduite à travers un cathéter 18 F.

Autres modèles

Au-delà de ces trois valves, une douzaine d'autres endovalves ont été développées et implantées en position aortique. L'enthousiasme suscité par les résultats des thérapeutiques « endovalvulaires » s'étend aujourd'hui à la valve mitrale, avec déjà les premières générations d'endovalves mitrales en cours d'évaluation.

Durabilité

La durabilité des endovalves est actuellement au cœur du débat sur l'extension des indications des thérapies endovasculaires aux patients plus jeunes et/ou à moindre risque chirurgical. Les premières générations d'endovalves ayant été implantées chez des patients trop âgés ou fragiles, leur suivi a de fait été limité par une espérance de vie réduite. De plus, le renouvellement rapide des générations de prothèses et l'évolution constante des matériaux font qu'il est difficile aujourd'hui d'évaluer la durabilité des générations actuelles d'endovalves. Dans une étude récente, un recul équivalent à 5 ans permet de confirmer une stabilité des performances hémodynamiques des endovalves auto-expansibles et une durabilité satisfaisante à 5 ans (2,6 % de dégénérescence et 1,2 % de réinterventions) [50]. Ces résultats doivent néanmoins tenir compte de l'âge avancé des patients à l'implantation (81 ans) et de la mortalité à 5 ans atteignant 50,7 % dans cette cohorte. Les résultats de cette étude peuvent donc difficilement être difficilement extrapolés à des patients plus jeunes.

Valve in valve : vers une durabilité renouvelée ?

L'extension des thérapeutiques endovasculaires au traitement de la dégénérescence valvulaire symptomatique a abouti aux procédures *Valve in Valve*. Le concept repose sur l'implantation d'une endovalve au sein d'une bioprothèse valvulaire dégénérée. Initialement décrit en position aortique dans une situation *off-label*, il est désormais établi comme alternative à la réintervention chirurgicale conventionnelle, notamment chez les patients à haut risque. La procédure peut se faire au sein des bioprothèses dans toutes les positions (aortique, mitrale, tricuspide, pulmonaire), mais également au sein des anneaux d'annuloplasties mitrale et tricuspide.

La procédure permet en outre, chez les patients les plus fragiles ou à haut risque chirurgical, de surseoir à la chirurgie redux, plus morbide chez cette population de patients. Elle expose néanmoins à son lot de complications spécifiques, notamment liées aux malpositions de l'endovalve au sein de la bioprothèse dégénérée (embolisation de l'endovalve, fuites interprothétiques, obstruction des ostia coronaires). Le risque de gradient résiduel élevé dans les bioprothèses de petit diamètre en représente également une limite, tandis que la durabilité des endovalves dans ce genre de configurations est encore largement méconnue. À l'heure actuelle, les recommandations européennes suggèrent que la stratégie doit être évaluée selon le risque opératoire, le type et la taille de la bioprothèse valvulaire dégénérée.

Ces procédures *Valve in Valve* ont rapidement, nous l'avons dit, fait reconsidérer le problème de l'âge « idéal » pour l'implantation d'une première bioprothèse. En effet, on conçoit bien que le *Valve in Valve* pourrait permettre de prolonger artificiellement la durée de vie des bioprothèses valvulaires conventionnelles en repoussant, voire en palliant la nécessité d'une réintervention pour dégénérescence structurelle. L'absence de données à long terme dans ce type de configuration impose de s'en tenir, en l'état des connaissances, aux recommandations habituelles.

Choix du substitut valvulaire

Thierry Le Tourneau, Jean-Christian Roussel, Caroline Cueff

Tout remplacement valvulaire corrige la valvulopathie native mais entraîne une nouvelle pathologie liée à la prothèse. Le choix du substitut valvulaire se pose entre une prothèse mécanique ou biologique, et sur le

mode d'implantation chirurgical ou percutané. « *Le substitut valvulaire idéal devrait avoir d'excellentes qualités hémodynamiques, comparables à celles d'une valve humaine normale, avoir une durabilité identique à l'espérance de vie humaine, ne pas présenter de dégénérescence ou de détérioration, ne nécessiter aucun traitement médical adjuvant tel qu'une anticoagulation et pouvoir être implanté de façon la moins invasive possible lors d'une courte hospitalisation* » (encadré 18.2) [51]. Même si des progrès substantiels ont été réalisés ces dernières années, le substitut valvulaire idéal n'existe toujours pas, imposant un choix qui repose sur de nombreux paramètres tenant compte de l'avis du patient. Les deux principaux facteurs à prendre en considération sont la durabilité d'une bioprothèse comparée à l'espérance de vie du patient, *versus* les complications hémorragiques ou thromboemboliques des valves mécaniques sous anticoagulant. Le développement des valves biologiques aortiques à implantation percutanée impose également une réflexion sur le mode d'implantation entre chirurgie conventionnelle et voie percutanée pour les patients à haut risque chirurgical. Le choix final, réfléchi de façon multidisciplinaire au sein d'une *Heart Team*, repose sur le souhait du patient, son mode de vie, ses comorbidités et les caractéristiques hémodynamiques de la prothèse [52].

Encadré 18.2

Caractéristiques du substitut valvulaire idéal du point de vue du patient

La prothèse devrait :

- guérir la maladie,
- avoir une fonction normale,
- permettre une normalisation ou au minimum une nette amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la survie ;
- avoir un minimum de traitement.

L'intervention devrait :

- être possible avec une faible morbimortalité ;
- non délabrante pour les autres organes que le cœur ;
- avoir une courte durée d'hospitalisation ;
- avoir un coût abordable ;
- pouvoir être faite par une voie peu invasive, en percutané.

Particularités des différents types de substituts valvulaires

Les valves mécaniques à disque ou à double ailette et les bioprothèses péricardiques et porcines avec ou sans armature ont été bien étudiées, permettant d'avoir une idée assez précise de leurs avantages et inconvénients. Les seules différences confirmées par les rares études randomisées résident dans le risque accru de thrombose ou d'hémorragie pour les valves mécaniques et le risque de dégénérescence conduisant à une réintervention plus fréquente pour les substituts biologiques. Les valves biologiques à implantation percutanée (TAVI) ont maintenant une place importante dans l'arsenal thérapeutique, en particulier en position aortique, chez les patients à risque chirurgical intermédiaire ou élevé. Une des difficultés rencontrées dans le choix de la prothèse valvulaire reste la mise à disposition régulière de nouveaux substituts, dont il est impossible d'appréhender l'évolution à long terme au travers d'un modèle expérimental, laissant planer une incertitude sur leur devenir qui ne pourra être levée qu'après 10 à 20 ans d'utilisation.

Valve mécanique (tableau 18.6)

Les prothèses mécaniques nécessitent une anticoagulation au long cours stricte par antivitamines K (AVK) du fait d'un risque thromboembolique précoce ou tardif important (1,15 % patients-années, chaque accident thromboembolique étant grevé d'un risque de décès de 7 %) inhérent au matériel utilisé et au

fonctionnement non physiologique de la prothèse. Sous anticoagulant, le risque d'événement embolique des valves mécaniques ne diffère cependant pas sensiblement du risque embolique des bioprothèses [51]. Les complications hémorragiques sont toutefois plus fréquentes (1,58 % patients-années, chaque accident hémorragique étant grevé d'un risque de décès de 10 %), mais ce risque ne semble réellement augmenté qu'en position aortique par rapport aux bioprothèses [51]. Le risque hémorragique s'accroît avec l'âge, plus élevé chez les patients de plus de 65 ans et *a fortiori* chez ceux de plus de 75 ans. À cet âge, la probabilité de devoir arrêter le traitement par AVK ne doit pas être négligée (hémorragie grave, intervention chirurgicale non cardiaque, etc.) et expose au risque thromboembolique. Ce substitut n'est donc pas recommandé chez les sujets âgés.

Tableau 18.6

Facteurs déterminant le choix d'un substitut valvulaire mécanique en position aortique et mitrale : recommandations ESC 2017 [52[1]].

Prothèse valvulaire mécanique	Classe	Niveau de preuve
Une prothèse mécanique est recommandée selon le souhait d'un patient informé et sans contre-indication à l'anticoagulation.	I	C
Une prothèse mécanique est recommandée chez les patients à risque de dégénérescence prématurée.	I	C
Une prothèse mécanique devrait être envisagée chez les patients déjà sous anticoagulants pour une valve mécanique dans une autre position.	IIa	C
Une prothèse mécanique devrait être envisagée chez les patients âgés de moins 60 ans en position aortique et moins de 65 ans en position mitrale.	IIa	C
Une prothèse mécanique devrait être envisagée chez les patients ayant une espérance de vie raisonnable et chez qui une chirurgie redux serait à haut risque.	IIa	C
Une prothèse mécanique pourrait être considérée chez les patients déjà sous anticoagulation au long cours en raison d'un haut risque thromboembolique.	IIb	C

La durabilité illimitée des prothèses mécaniques en regard de l'espérance de vie des patients est un avantage déterminant dans le choix de ce type de substitut. L'influence sur la survie du type de valve implantée (mécanique ou biologique), si elle existe, semble cependant modeste. Les études randomisées (*Edinburgh Heart Valve Trial*, *Veterans Affairs Randomized Trial*) et, plus récemment, les études sur de grandes cohortes n'ont montré qu'un avantage limité des valves mécaniques comparé aux valves biologiques, en position mitrale ou aortique, disparaissant après l'âge de 50-55 ans [51, 53, 54]. En d'autres termes, au-delà de 50-55 ans, le choix entre valves biologique et mécanique n'a pas de conséquence significative sur la survie.

De nouvelles prothèses mécaniques sont cependant en cours de développement qui pourraient changer fondamentalement le positionnement actuel de ce type de substitut valvulaire. Le profil hémodynamique de la valve aortique mécanique à double-ailettes On-X™ (CryoLife, Kennesaw) est ainsi sensiblement amélioré et semble accepter un niveau réduit d'anticoagulation (INR 1,5-2) avec une diminution de 65 % du risque hémorragique sans augmentation du risque thromboembolique [55]. Un nouveau concept de prothèse mécanique à trois ailettes (Lapeyre-Triflo Furtiva™ aortic valve, Novostia, Neuchatel) semble encore plus prometteur grâce à une hémodynamique proche de celle des valves natives et pourrait ne nécessiter aucune anticoagulation au long cours.

Enfin, le risque d'endocardite paraît identique quel que soit le type de substitut valvulaire employé.

Bioprothèse (tableau 18.7)

Les prothèses biologiques ne requièrent pas de traitement anticoagulant ou antiagrégant au long cours. La dégénérescence est leur principale complication qui survient au bout de 5 à 15 ans en fonction du type de substitut, du site d'implantation et de l'âge du patient. L'analyse et la comparaison des données publiées sont difficiles car la définition initialement retenue était « chirurgicale » et ne prenait en compte que les dégénérescences réopérées, avec un suivi souvent trop court [51]. Les études plus récentes ont

intégré une définition de la dégénérescence plus pertinente, fondée sur l'échocardiographie [56], distinguant la dégénérescence préclinique de la dégénérescence clinique [57]. Le risque de décès entre cependant en concurrence avec le risque de dégénérescence, si bien que la plupart des patients âgés décèdent avant la survenue de cette complication [57].

Tableau 18.7

Facteurs déterminant le choix d'un substitut valvulaire biologique en position aortique et mitrale : recommandations ESC 2017 [52[1]].

Prothèse valvulaire biologique	Classe	Niveau de preuve
Une prothèse biologique est recommandée selon le souhait d'un patient informé.	I	C
Une prothèse biologique est recommandée lorsque l'anticoagulation efficace est contre-indiquée en raison d'un haut risque hémorragique (antécédent d'hémorragie grave, comorbidités, mode de vie, etc.) ou risque de ne pas être optimale (observance).	I	C
Une prothèse biologique est recommandée en cas de réintervention pour thrombose de valve mécanique en dépit d'une bonne anticoagulation.	I	C
Une bioprothèse devrait être envisagée chez les patients ayant une faible probabilité de réintervention ou un faible risque opératoire de chirurgie redux.	IIa	C
Une prothèse biologique devrait être envisagée chez les femmes jeunes en âge de procréer.	IIa	C
Une prothèse biologique devrait être envisagée chez les patients de plus de 65 ans en position aortique ou de plus de 75 ans en position mitrale ou chez ceux dont l'espérance de vie est inférieure à la durabilité des bioprothèses.	IIa	C

L'émergence des techniques d'implantation de prothèses biologiques par voie percutanée dans la valve aortique native (TAVI) ou dans une bioprothèse (*Valve in Valve* ou ViV) a également modifié le raisonnement du choix de substitut, car elles ouvrent la porte à une réintervention à moindre risque. Ces valves conservent le risque de dégénérescence, et un risque de thrombose de l'ordre de 5 à 10 % a également été mis en évidence [58].

Bioprothèse avec armature

Le taux de dégénérescence des différents substituts biologiques est considéré comme comparable (bioprothèse porcine avec ou sans armature, bioprothèse péricardique, homogreffe), avec un avantage cependant pour certains types de bioprothèses péricardiques telles que les prothèses Edwards en position aortique [51]. La durabilité de cette bioprothèse est considérée comme supérieure à celle des bioprothèses porcines avec un taux de dégénérescence de seulement 2 % comparée à un taux de 8 % à 10 ans. Ce résultat n'apparaît cependant pas transposable aux autres bioprothèses péricardiques, certaines d'entre elles présentant un taux anormal de dégénérescence parfois précoce, liée à leur design ou à l'absence de traitement anticalcique [56, 57]. Le taux de dégénérescence des bioprothèses mitrales ne semble pas différer en fonction des modèles, mais les séries sont en général plus limitées. Les bioprothèses péricardiques dégénèrent principalement sur un mode sténosant alors que les bioprothèses porcines présentent surtout un mode fuyant par déchirure de cusp.

Les bioprothèses chirurgicales à déploiement rapide (*sutureless*) proposent une implantation plus rapide, dans un esprit proche de celui du TAVI, avec aucun ou seulement 3 points de fixation. Cependant, des données récentes laissent à penser que le taux de complications de ces prothèses serait plus important [59].

Bioprothèse sans armature

Les bioprothèses sans armature (*stentless*) ont une excellente hémodynamique, en particulier pour les valves de petite taille en position aortique [51]. Ces prothèses peuvent non seulement être utilisées en position sous-coronaire, en « greffe libre », ou en « inclusion » dans la racine aortique, mais également en remplacement de la racine aortique avec réimplantation coronaire. Les bioprothèses sans armatures ont ainsi pu représenter

une alternative intéressante dans les endocardites aiguës avec abcès de l'anneau, du fait de la pénurie d'homogreffes. Néanmoins, le risque de dégénérescence structurelle est similaire à celui d'une bioprothèse avec armature et la réintervention en cas de conservation de la racine aortique native est plus complexe avec une plus lourde mortalité opératoire. À ce jour, ces substituts ne sont plus recommandés en 1re intention [51].

Bioprothèse percutanée en position aortique (TAVI)

Bien que la première implantation chez l'homme date de 2002, les données restent limitées pour les patients à faible risque opératoire (< 75 ans ou STS/EuroSCORE II < 4 %), chez qui le remplacement valvulaire chirurgical reste la référence. Chez les jeunes patients, la valve aortique est de plus souvent bicuspide, ce qui peut poser des difficultés d'un TAVI. Les données de durabilité sur le long terme restent également insuffisantes à ce jour. Pour les patients âgés ou à haut risque chirurgical (STS/EuroSCORE II > 4 %, Logistic EuroSCORE > 10 %), le TAVI est supérieur au traitement médical, non inférieur, voire supérieur au remplacement chirurgical et non inférieur à la chirurgie chez les patients à risque intermédiaire lorsque la voie d'abord fémorale est possible [52]. En post-implantation, le TAVI expose au risque de fuite paravalvulaire et d'implantation de pacemaker, alors que la chirurgie augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë et de fibrillation atriale, sans différence en termes de complications cérébro-vasculaires. La sélection des patients repose sur des critères cliniques (âge, comorbidités, fragilité, risque chirurgical selon le STS/EuroSCORE II, absence d'endocardite), des critères anatomiques et/ou techniques évalués en scanner aortique « pré-TAVI » (diamètre des artères des membres inférieurs, taille de l'anneau, degré de calcification, distance anneau – coronaires, présence d'une aorte porcelaine, etc.) et les gestes associés (revascularisation coronaire, plastie tricuspide, remplacement valvulaire mitral, etc.). Même si le TAVI est privilégié chez les sujets âgés et à haut risque chirurgical, le choix final entre remplacement chirurgical et TAVI doit être décidé par la *Heart Team* après une évaluation au cas par cas [52].

Autogreffe et homogreffe

L'intervention de Ross et l'homogreffe aortique présentent un avantage hémodynamique par rapport aux autres substituts valvulaires, avec une surface fonctionnelle comparable à celle d'une valve aortique native [51]. L'intervention de Ross consiste à remplacer la valve aortique par le culot pulmonaire et à implanter, en position pulmonaire, une homogreffe ou une bioprothèse sans armature. Les limites de cette intervention tiennent à sa relative complexité transformant un remplacement valvulaire aortique standard en double remplacement avec réimplantation coronaire. L'autogreffe pulmonaire est cependant le seul substitut à conserver des propriétés de croissance, ce qui en fait une intervention intéressante chez l'enfant. La mortalité opératoire des équipes expérimentées est inférieure à 2-3 % chez l'adulte jeune, mais semble cependant être 2-3 fois plus élevée que pour un remplacement valvulaire simple. Dans une méta-analyse de 39 études, le taux de réintervention à long terme n'était pas négligeable avec un risque plus élevé (anévrisme de la racine aortique, difficultés de réimplanter de nouveau les coronaires, etc.) lors de la réintervention, ce qui pose un problème chez les sujets jeunes qui vont être exposés à de multiples interventions de complexité croissante.

Les homogreffes aortiques ont été considérées comme un substitut valvulaire biologique idéal pour le sujet jeune, mais le taux de dégénérescence est finalement comparable à celui des bioprothèses porcines [51]. Lorsqu'elles sont utilisées en remplacement de la racine aortique avec réimplantation coronaire, la réintervention est souvent complexe et associée à une mortalité non négligeable. Leur utilisation n'est plus recommandée chez les sujets jeunes mais reste un substitut intéressant en cas d'endocardite infectieuse délabrante.

Particularités liées au site d'implantation

Position aortique ou mitrale

La dégénérescence des bioprothèses en position aortique est considérée comme plus précoce et plus fréquente chez le patient jeune (< 65 ans) et débute après 7 à 8 ans de suivi, avec un taux de l'ordre de 20 % à 12 ans. Certaines études suggèrent que le délai d'apparition de la dégénérescence ne serait pas influencé par l'âge après 40-50 ans, mais que cette dégénérescence serait seulement plus souvent diagnostiquée du fait d'une espérance de vie plus longue. En position mitrale, la dégénérescence est considérée comme plus précoce, débutant après 5 à 6 ans, avec un taux de l'ordre de 35 % à 12 ans. L'émergence des procédures ViV, qui ouvre la voie à une réintervention à moindre risque, pourrait dans certains cas favoriser le recours à une bioprothèse aortique ou même mitrale.

Le risque thromboembolique des prothèses mécaniques mitrales est 3 fois plus important par rapport à la position aortique quel que soit le type de prothèse [51]. Le niveau d'anticoagulation recommandé est ainsi plus élevé pour les valves mécaniques [52] en position mitrale (INR cible : 3) qu'en position aortique (INR : 2,5). De nombreux patients âgés ayant une valvulopathie mitrale ont besoin d'une anticoagulation, en particulier pour fibrillation atriale, si bien que le risque de complication hémorragique des prothèses mécaniques n'apparaît augmenté qu'en position aortique par rapport aux bioprothèses [51]. Le risque d'endocardite sur prothèse est en revanche tout à fait comparable en position mitrale ou aortique.

Position tricuspide

En position tricuspide, les prothèses mécaniques présentent un taux élevé de thrombose, nécessitant une anticoagulation équivalente à celle d'une prothèse mitrale, tandis que les bioprothèses dégénèrent rapidement chez les sujets jeunes. Une méta-analyse incluant 1 160 prothèses en position tricuspide concluait en l'absence de différence en termes de survie entre les prothèses mécaniques et biologiques après un suivi de 15 ans [51]. Il n'existait pas non plus de différence en termes de réopération entre les deux types de prothèses avec 21 thromboses de prothèse mécanique (0,87 % patients-années) et 37 dégénérescences de bioprothèse (1,02 % patients-années). Le choix du type de prothèse tricuspide doit donc prendre en considération les particularités (âge, autre geste valvulaire, anticoagulation pour un autre motif, toxicomanie, etc.) et les demandes de chaque patient, tout autant que le risque de thrombose ou de dégénérescence. L'émergence des procédures ViV pourrait dans certains cas faire pencher la balance vers l'implantation d'une bioprothèse.

Taille des substituts valvulaires

Les différentes prothèses valvulaires aortiques avec armature ont été impliquées dans la genèse d'une « discordance » entre la dimension de la prothèse et la surface corporelle du patient, ou *prosthesis-patient mismatch*. Ce *mismatch* est significatif lorsque la surface fonctionnelle indexée est inférieure à 0,85 cm^2/m^2, générant un gradient transvalvulaire significatif. Lorsqu'il est sévère (< 0,6 cm^2/m^2), le *mismatch* paraît être responsable d'une diminution de la survie à court et à long terme, en particulier chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche [51]. Il peut également être responsable de la persistance de symptômes, d'une moindre régression de l'hypertrophie ventriculaire, et d'une altération de l'hémostase primaire [60]. Le *mismatch* pourrait être prévenu par le calcul en préopératoire de la taille de prothèse nécessaire pour obtenir une surface fonctionnelle supérieure à 0,85 cm^2/m^2. En cas *mismatch* anticipé, le chirurgien pourrait ainsi s'orienter vers un substitut présentant une surface fonctionnelle plus importante ou réaliser un élargissement de la racine aortique. La présence d'un petit anneau aortique est un argument en faveur d'une procédure de type TAVI qui expose à un risque moindre de *mismatch* [52]. En position mitrale, le *mismatch* existe pour une surface fonctionnelle inférieure à 1,2 cm^2/m^2 et a été associé à la persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire et à une altération de la survie à long terme [61].

Caractéristiques des patients (encadré 18.3)

Âge

Les patients âgés de 55-60 ans en position aortique et de plus de 60-65 ans en position mitrale ont une espérance de vie plus courte, un plus haut risque hémorragique sous AVK, mais un risque moindre d'être exposés à la dégénérescence de bioprothèse. Les valves biologiques porcines ou péricardiques sont considérées comme un substitut de choix à cet âge [51], mais exposent au risque de réintervention à un âge avancé avec une mortalité plus importante. Le développement des techniques percutanées de type ViV diminue le risque de la réintervention et pourrait favoriser le choix d'une bioprothèse en 1re intention, surtout en position aortique. Le patient doit cependant être averti que la réintervention, si elle survient, reste principalement chirurgicale à l'heure actuelle.

Encadré 18.3

Facteurs influençant le choix de la prothèse

- Âge du patient
- Comorbidités :
  - cardiaques : dysfonction ventriculaire gauche, NYHA III-IV, antécédent d'infarctus du myocarde ou de pontage aortocoronaire, arythmie, hypertension artérielle pulmonaire, endocardite
  - non cardiaques : insuffisance rénale chronique, diabète, hépatopathie, pathologie pulmonaire
- Espérance de vie du patient
- Utilisation d'un substitut valvulaire :
  - qui ne nécessite pas de remplacement de la racine aortique en cas de RVA isolé
  - dont la longévité connue est aussi bonne que les meilleurs substituts disponibles
  - dont la *Heart Team* a l'expérience
- Probabilité d'adhésion et d'observance au traitement anticoagulant
- Souhaits et attentes du patient
- Autres circonstances

À l'inverse, les prothèses mécaniques à double ailette présentent une stabilité hémodynamique et une durabilité illimitée. Ces prothèses sont donc recommandées actuellement pour les patients âgés de 60 ans en position aortique et pour les moins de 65 ans en position mitrale, mais imposent une anticoagulation au long cours, qui repose obligatoirement sur les AVK avec contre-indication, même temporaire, des anticoagulants oraux directs. Le risque cumulatif des complications thromboemboliques ou hémorragiques augmente avec la durée « d'utilisation » d'une prothèse mécanique. Les complications thromboemboliques ont un impact important chez un patient jeune qui présente une longue espérance de vie, tandis que les complications hémorragiques ont une incidence annuelle et une gravité qui augmentent avec l'âge.

Une bioprothèse sera de fait préférée chez certains sous-groupes de patients jeunes avec une espérance de vie altérée (toxicomanie intraveineuse, dialyse). De même, le mode de vie du patient (sportif, voyageur, etc.), en particulier s'il présente un risque important de traumatisme, peut justifier le choix d'une bioprothèse en 1re intention. Le patient doit avoir reçu une information claire sur le risque de dégénérescence presque certain à 10-12 ans et accepter l'augure d'une réintervention à moyen terme. Le risque chirurgical d'une réopération reste cependant faible avec une mortalité inférieure à 2 % dans cette population. Ainsi, pour les adultes jeunes (moins de 45 ans), l'alternative d'un substitut biologique reste une option à discuter, clairement établie par les recommandations actuelles.

Observance du traitement anticoagulant

L'adhésion du patient au traitement anticoagulant est primordiale pour le choix du substitut. En cas de contre-indication, de refus ou si l'efficacité de l'anticoagulation ne peut être garantie (mauvaise observance, intoxication œnolique, médicaments interférant avec les AVK, difficultés d'accès aux traitements ou aux laboratoires comme dans certains pays en voie de développement, troubles psychiatriques, etc.), un substitut valvulaire biologique doit être privilégié. De même, la nécessité d'un traitement anticoagulant pour une autre raison que la prothèse mécanique est un argument en faveur, mais non suffisant, pour le choix d'un substitut mécanique (niveau d'INR différent en cas de valve mitrale, risque thromboembolique majoré par la valve). La mise sur le marché de systèmes d'autocontrôle de l'INR (Coaguchek™), accessibles après éducation thérapeutique chez environ 50 % des patients porteurs de prothèse mécanique, peut améliorer l'observance au traitement, son efficacité et faciliter la vie des patients.

Femme en âge de procréer

En cas d'indication de remplacement valvulaire chez une femme jeune, le choix du substitut doit mettre en balance d'une part la nécessité d'une réintervention ultérieure en cas de prothèse biologique et, d'autre part, les risques fœto-maternels liés à l'anticoagulation lors de la grossesse [52]. La grossesse ne semble pas avoir d'influence défavorable sur la dégénérescence des substituts biologiques, mais le taux de réopération à 10 ans pour dégénérescence est de l'ordre de 60 % en position aortique et de 80 % en position mitrale. L'anticoagulation nécessaire aux prothèses mécaniques expose au risque hémorragique maternel et fœtal, au risque tératogène des AVK (5-6 %) au cours du 1er trimestre, et au risque de thrombose valvulaire et de décès maternel, en particulier sous héparine [62].

Terrain

Bien que l'âge et l'espérance de vie soient liés dans la population générale, certaines caractéristiques propres au patient peuvent modifier son espérance de vie. Ainsi, certains patients de 70 ans sans aucune pathologie associée peuvent avoir une espérance de vie supérieure à la durabilité d'une bioprothèse, les exposant au risque d'une réintervention à plus de 80 ans. À l'inverse, certaines comorbidités peuvent réduire l'espérance de vie et inciter à l'implantation d'une bioprothèse chez des patients plus jeunes. Les principales comorbidités réduisant l'espérance de vie sont l'insuffisance cardiaque, l'existence d'une coronaropathie, l'hypertension pulmonaire et les pathologies pulmonaires, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle et le diabète.

En présence d'une endocardite active, aucun substitut valvulaire n'a démontré de supériorité certaine dans le traitement et la prévention de la récidive de l'endocardite active et il est actuellement recommandé de faire reposer le choix du substitut sur les mêmes critères que pour les autres étiologies. Le taux de récidive sur prothèse, quels que soient son type et sa position, est de l'ordre de 3,1 % par an. L'intervention de Ross, les homogreffes ou les bioprothèses sans armature peuvent néanmoins permettre de disposer d'un matériel de reconstruction en cas de destruction extensive de la racine aortique.

Conclusion

Le remplacement valvulaire est le seul traitement efficace des valvulopathies sévères symptomatiques. Il améliore la survie et la qualité de vie des patients. Néanmoins, il s'accompagne de complications inéluctables et d'une modification du mode de vie en fonction du type de substitut valvulaire retenu. Le choix du type de substitut doit être le résultat d'une discussion éclairée entre le cardiologue (qui présente les bénéfices et les risques de chaque substitut, connaît l'espérance de vie et les comorbidités du patient), le patient (qui doit donner son avis) et le chirurgien (qui est confronté aux contraintes techniques et anatomiques). Le patient doit comprendre et accepter ces risques.

Réparation valvulaire aortique

Emmanuel Lansac, Isabelle Di Centa

La plastie aortique est aujourd'hui reconnue comme une alternative au remplacement valvulaire prothétique afin d'en réduire la mortalité qui peut atteindre 30 % à 15 ans après implantation d'une bioprothèse et 26 % après remplacement valvulaire mécanique chez les 45-54 ans réduisant ainsi leur espérance de vie par rapport à la population générale [63]. C'est la raison pour laquelle les recommandations européennes 2017 préconisent une discussion multidisciplinaire pour sélectionner les candidats potentiels à une plastie aortique. Elle s'adresse aux patients porteurs d'une dystrophie de l'aorte ascendante à valve souples bicuspides ou tricuspides, incluant les anévrismes et les insuffisances aortiques isolées (tableau 18.8) [64].

Tableau 18.8

Indications de la chirurgie dans l'insuffisance aortique sévère et les affections de la racine aortique (indépendamment de la sévérité de l'insuffisance aortique) [64[2]].

Indications de chirurgie	Classe	Niveau de preuve
Insuffisance aortique sévère		
La chirurgie est indiquée chez les patients symptomatiques	I	B
La chirurgie est indiquée chez les patients asymptomatiques avec une FEVG < 50 %	I	B
La chirurgie est indiquée chez les patients devant avoir un pontage aortocoronaire ou une chirurgie de l'aorte ascendante ou d'une autre valve	I	C
La discussion en *Heart Team* est recommandée chez les patients sélectionnés[1] chez lesquels une plastie aortique est une alternative possible au remplacement valvulaire	I	C
La chirurgie doit être envisagée chez les patients asymptomatiques avec une fraction d'éjection > 50 % et une dilatation ventriculaire gauche importante : DTDVG > 70 mm ou DTSVG > 50 mm (ou DTSVG > 25 mm/m^2 chez les patients de petite taille)	IIa	B
Anévrisme[2] de la racine aortique ou de l'aorte tubulaire ascendante (indépendamment de la sévérité de la fuite aortique)		
La réparation valvulaire aortique, en utilisant la réimplantation ou le remodelage avec une technique d'annuloplastie aortique, est recommandée chez les patients jeunes avec une dilatation de la racine aortique et des valves aortiques tricuspides, quand elle peut être réalisée par des chirurgiens expérimentés	I	C
La chirurgie est indiquée chez les patients avec un syndrome de Marfan qui ont une maladie de la racine aortique avec un diamètre maximal de l'aorte ascendante ≥ 50 mm	I	C
La chirurgie doit être considérée chez les patients qui ont une maladie de la racine aortique avec un diamètre maximal de l'aorte ascendante : – ≥ 45 mm en présence d'un syndrome de Marfan et de facteurs de risque supplémentaires[3] ou de patients ayant une mutation *TGFBR1* ou *TGFBR2* (incluant le syndrome de Loeys-Dietz)[4] – ≥ 50 mm en présence d'une bicuspidie aortique avec facteurs de risque supplémentaires[3] ou coarctation – ≥ 55 mm pour tous les autres patients	IIa	C
Quand une chirurgie est principalement indiquée pour la valve aortique, le remplacement de la racine aortique ou de l'aorte ascendante tubulaire peut être envisagé lorsque > 45 mm, en particulier en présence d'une bicuspidie aortique[5]	IIa	C

DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; DTSVG : diamètre télésystolique ventriculaire gauche ; ECG : électrocardiogramme ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; TDM : tomodensitométrie.

1. Patients avec valve aortique souple non calcifiée à trois sigmoïdes ou bicuspides ayant un mécanisme de fuite aortique de type I (élargissement de la racine aortique avec mobilité sigmoïdienne normale) ou II (prolapsus).

2. Pour les décisions cliniques, les dimensions de l'aorte doivent être confirmées par mesures TDM couplées à l'ECG.

3. Histoire familiale de dissection aortique (ou histoire personnelle de dissection vasculaire spontanée), insuffisance aortique sévère ou insuffisance mitrale, désir de grossesse, hypertension artérielle et/ou augmentation de la taille aortique > 3 mm/an (sur des mesures répétées utilisant la même technique d'imagerie couplée à l'ECG, réalisées au même niveau de l'aorte avec comparaison face à face et confirmation par une autre technique).

4. Un seuil < 40 mm peut être considéré chez les femmes de petite surface corporelle, chez les patients avec une mutation *TGBR2* ou chez les patients avec des manifestations extra-aortiques sévères.

5. En considérant l'âge, la surface corporelle, l'étiologie de la valvulopathie, la présence d'une bicuspidie aortique, la morphologie et l'épaisseur de l'aorte ascendante observées en peropératoire.

Indications opératoires

Les indications opératoires des anévrismes de l'aorte ascendante restent fondées sur le diamètre aortique maximal mesuré en diastole sur un scanner synchronisé, en coupes transverses perpendiculaires à l'axe du vaisseau. Au niveau des sinus de Valsalva, la mesure doit être de fond de sinus à fond de sinus, correspondant à la mesure grand axe bord d'attaque à bord d'attaque en échographie.

En l'absence de facteur de risque, le seuil d'intervention est de 50 mm de diamètre pour syndrome de Marfan et de 55 mm pour les formes idiopathiques et les bicuspides. En présence de facteur de risque (antécédents familiaux ou personnels de dissection ou de mort subite, insuffisance aortique sévère, désir de grossesse, croissance anévrismale > 3 mm/an, coarctation), le critère opératoire est abaissé de 5 mm [64]. L'hypertension artérielle n'est considérée comme un facteur de risque que dans le syndrome de Marfan et dans la bicuspidie.

Pour les insuffisances aortiques isolées, l'indication chirurgicale est liée à la présence de symptôme et/ou à une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche au repos < 50 à 55 % ou diamètre télésystolique ventriculaire gauche > 50 mm [25 mm/m^2] ou diamètre télédiastolique non indexé ventriculaire gauche > 70 mm) [64].

De l'analyse échocardiographique à la plastie aortique

Le bilan échographique d'une racine aortique repose sur :

- la mesure des quatre diamètres caractéristiques de l'aorte ascendante permettant de définir son phénotype : base de l'anneau aortique, sinus de Valsalva, jonction sinotubulaire et aorte sus-coronaire ;
- l'analyse des mouvements valvulaires et de la direction du jet ;
- le nombre de cuspides ;
- la mesure de la coaptation valvulaire. L'anneau aortique est considéré comme dilaté au-delà de 25 mm.

On distingue trois phénotypes d'aorte ascendante en fonction du diamètre des sinus de Valsalva (fig. 18.11) [65] :

- les anévrismes de la racine aortique (sinus de Valsalva ≥ 45 mm) ;
- les anévrismes sus-coronaires ;
- les insuffisances aortiques isolées (sinus de Valsalva < 40 mm).

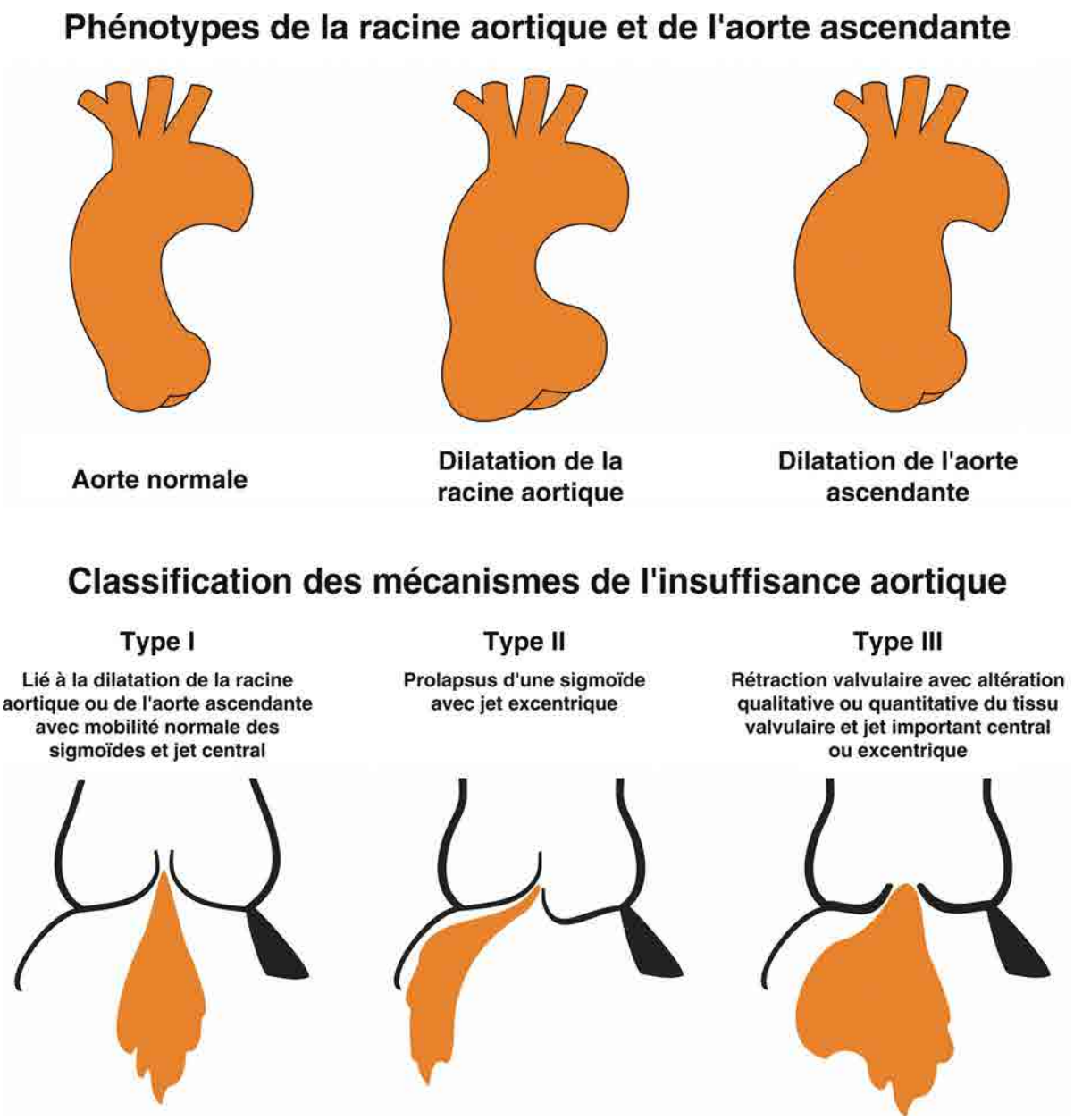


FIG. 18.11 **Phénotypes de l'aorte ascendante et analyse des mécanismes de l'insuffisance aortique [65[2]].**

En effet, le geste et le risque chirurgical varient en fonction du phénotype, les anévrismes de la racine nécessitant une réimplantation des artères coronaires, les anévrismes de l'aorte ascendante ne nécessitant qu'un remplacement par tube sus-coronaire et les insuffisances aortiques isolées ne nécessitant aucun geste de remplacement.

Ensuite, à l'instar de la classification fonctionnelle mitrale, on analyse le mécanisme de la fuite aortique selon le type de dysfonction valvulaire (*cf.* fig. 18.11) :

- **fuite centrale** par dilatation des diamètres aortiques (type I) ;
- **fuite excentrée** par prolapsus valvulaire (type II) ;
- **fuite restrictive** par rétraction valvulaire (type III).

L'analyse valvulaire en petit axe précise aussi le nombre de cuspides (par ordre de fréquence) : tricuspide, bicuspide, unicuspide, quadricuspide (fig. 18.12). La présence d'un raphé entre deux cuspides est caractéristique d'une bicuspidie dont on précise le type en fonction des cuspides fusionnées et du nombre

de raphés (exemple : bicuspidie type I coronaire droite – coronaire gauche). Le positionnement des commissures peut aider au diagnostic. En cas de valve tricuspide, les trois commissures sont à 120°, avec une ouverture des feuillets jusqu'à la commissure. En cas de valve bicuspide, l'angulation des commissures varie entre 120 et 180°; en regard du raphé, l'ouverture des feuillets valvulaires n'atteint pas la commissure. La présence de deux raphés signe une valve unicuspide. Le point de départ du jet peut être central, commissural ou s'étendre sur toute la coaptation. Le caractère central ou excentré d'une fuite aortique se définit en coupe grand axe. La présence d'un jet excentré signe une lésion valvulaire. En cas de prolapsus, le jet est opposé à la cuspide prolabée.

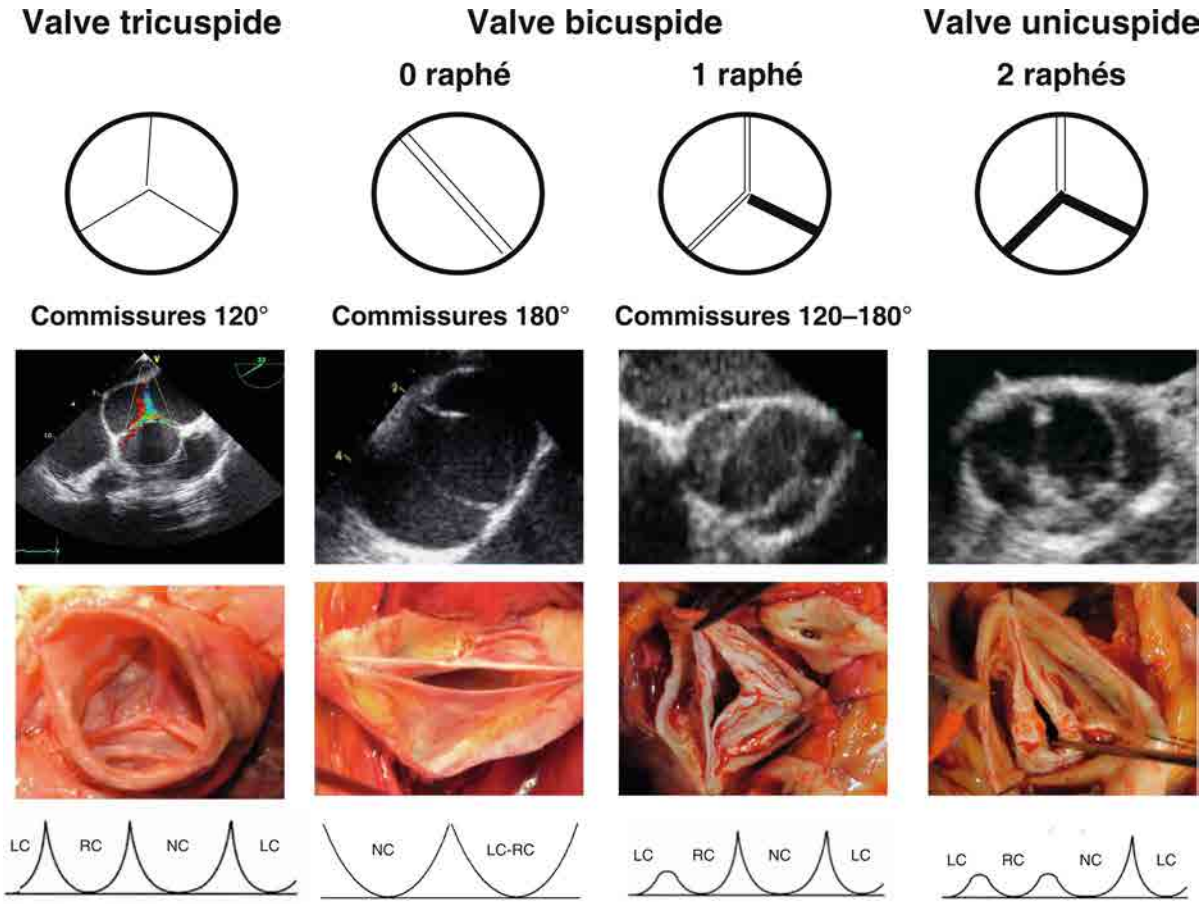


FIG. 18.12 Types valvulaires et orientation commissurale avec les variations anatomiques de l'anneau aortique sur la ligne d'insertion valvulaire.
LC : *Left Coronary* ; NC : *Non Coronary cusp* ; RC : *Right Coronary*.

L'évaluation de la coaptation valvulaire se décompose en deux paramètres (fig. 18.13) :

- la hauteur de coaptation (Hc : 4-5 mm) correspondant à la zone d'apposition des feuillets (normal 4-5 mm) ;
- la hauteur effective (He : 8-10 mm) correspondant à la distance entre le plan de l'anneau et le sommet de la coaptation valvulaire.

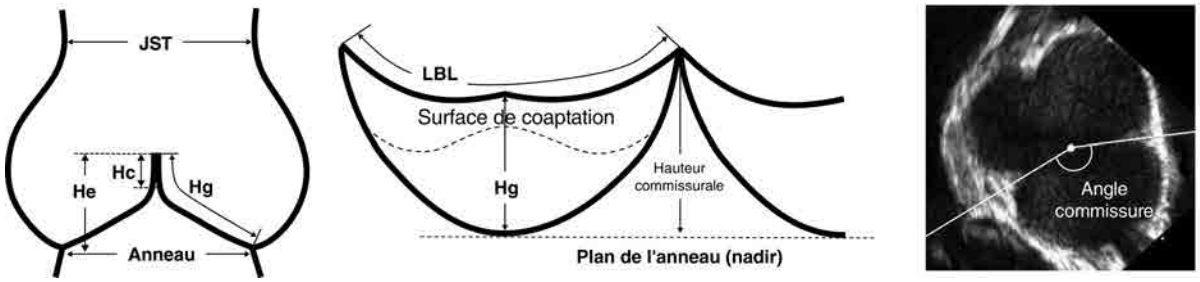


FIG. 18.13 **Diagramme de la racine aortique et valve aortique : mesures.**
Hc : hauteur de coaptation ; He : hauteur effective ; Hg : hauteur géométrique ; JST : jonction sinotubulaire ; LBL : longueur du bord libre.

Principes de la plastie aortique

Les plasties aortiques visent à rétablir la coaptation valvulaire, en conservant ou réparant la valve native. En cas d'anévrisme de la racine aortique, le *remodeling* et la réimplantation sont les interventions de conservation valvulaire les plus fréquemment réalisées. Le *remodeling* décrit par Yacoub et al. en 1983 réalise un remplacement de la racine aortique au moyen d'un tube en Dacron® festonné en trois néosinus, dans lesquels seront réimplantés les ostia coronaires [66]. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le *remodeling* procure une reconstruction physiologique de la racine avec des mouvements valvulaires proches de la normale, mais cette technique ne traite pas la dilatation de l'anneau aortique [35]. À l'inverse, la technique de la réimplantation décrite par David et al. réalise une inclusion de la valve dans un tube en Dacron®, ancré en position sous-valvulaire [67]. Cette procédure traite la dilatation de l'anneau aortique, mais fixe la valve dans un tube inexpansible altérant la dynamique valvulaire. De nombreuses variantes techniques ont été décrites, visant à associer la préservation de la dynamique de la racine avec le traitement de la dilatation de l'anneau aortique natif. Il en résulte un manque de standardisation qui limite la diffusion de ces procédures.

Nous proposons une approche standardisée et physiologique de la réparation valvulaire aortique qui associe les avantages de la technique du *remodeling* à ceux de la réimplantation, par l'association d'un remodelage de la racine aortique à une annuloplastie sous-valvulaire aortique externe afin d'augmenter la hauteur de coaptation valvulaire (fig. 18.14) [65, 68]. Cette approche physiologique utilise un anneau aortique prothétique expansible. À l'instar de l'annuloplastie mitrale, l'annuloplastie aortique traite la dilatation de l'anneau natif et augmente la surface de coaptation des cuspides protégeant la réparation valvulaire. Cette approche a fait l'objet d'une évaluation multicentrique comparative (étude CAVIAAR) montrant une supériorité de la plastie aortique par rapport au Bentall mécanique avec une réduction de la mortalité et les événements majeurs liés à la valve à 4 ans [69].

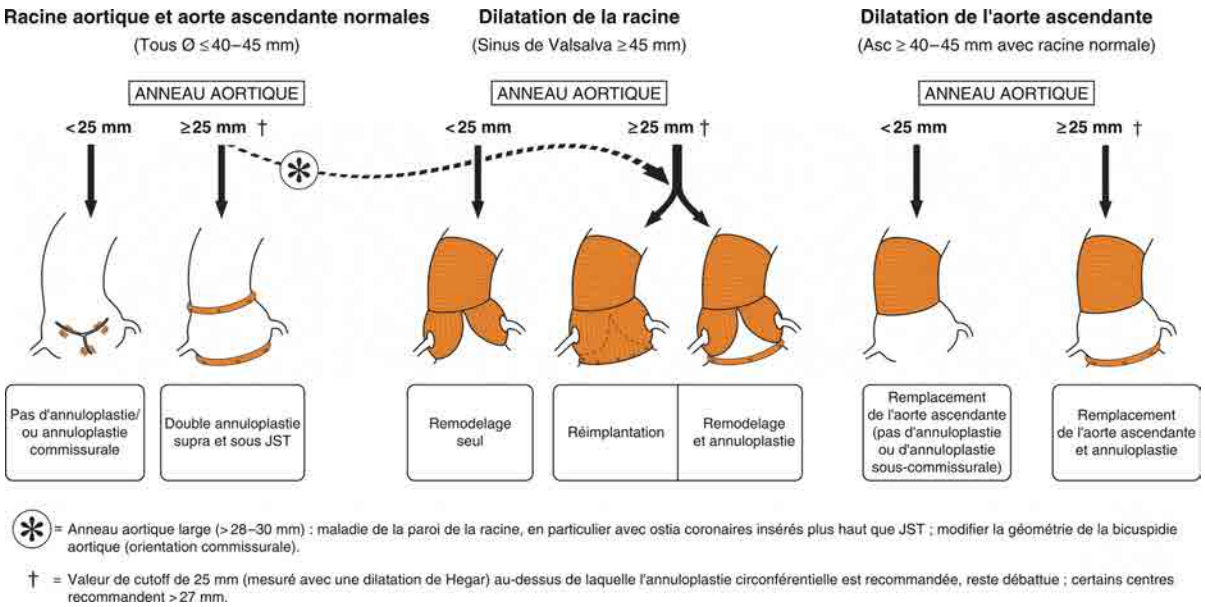


FIG. 18.14 Algorithme décisionnel pour une standardisation de la réparation valvulaire en fonction du phénotype aortique [65[2]].
Asc : aorte ascendante ; JST : jonction sinotubulaire.

En cas d'insuffisance aortique isolée et/ou associée à un anévrisme sus-coronaire, nous proposons d'associer une annuloplastie sous-valvulaire aortique externe à la correction des lésions valvulaires et au remplacement de l'aorte sus-coronaire si nécessaire (*cf.* fig. 18.14). Cette technique standardisée permet d'avoir une espérance de vie similaire à celle de la population générale avec une absence de réopération de 98,9 % à 7 ans [68, 70].

Le principe de la réparation des lésions valvulaires consiste à effectuer une re-suspension du bord libre de chaque cuspide afin d'obtenir chirurgicalement une hauteur effective supérieure à 9 mm [71].

Bicuspidie : une bonne indication de plastie

La plastie aortique des valves bicuspides donne des résultats superposables à ceux des plasties de valves aortiques tricuspides [68, 70]. Le principe de la plastie aortique dans les bicuspidies (0 ou 1 raphé) est de transformer la valve en bicuspidie symétrique afin d'aligner la longueur du bord libre de la valve fusionnée sur celle de la valve non fusionnée en positionnant les commissures à 180°, tout en adaptant le geste chirurgical en fonction du phénotype de l'aorte ascendante et de la racine aortique. La réparation est systématiquement protégée par une annuloplastie sous-valvulaire afin d'augmenter la surface de coaptation valvulaire (fig. 18.15). La réparation des valves unicuspides (2 raphés) est plus complexe car elle nécessite la reconstruction d'une commissure en péricarde autologue pour une bicuspidisation symétrique. Elle ne se justifie qu'en pédiatrie ou chez l'adulte jeune en alternative à une bioprothèse ou une intervention de Ross.

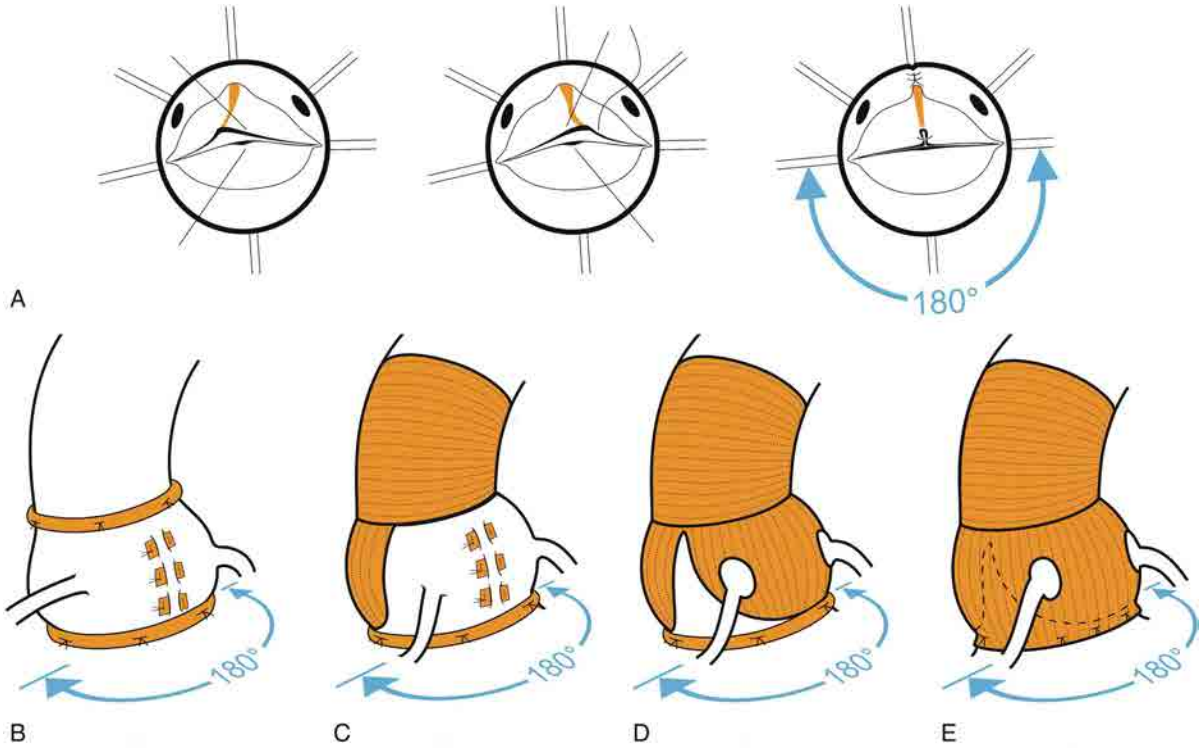


FIG. 18.15 Standardisation de la réparation valvulaire des bicuspidies en fonction du phénotype [65[2]].

A. Alignement de la longueur de bord libre de la valve fusionnée sur celle de la valve non fusionnée. B. Réparation bicuspidie isolée avec double annuloplastie sus et sous-valvulaire positionnant les deux commissures à 180° sur l'anneau de la jonction sinotubulaire avec plicature du sinus R-L en regard du raphé. C. Plastie aortique associée à un anévrisme sus-coronaire avec replacement de l'aorte ascendante et du sinus NC par *hemi-remodeling* positionnant les deux commissures à 180° avec plicature du sinus R-L en regard du raphé et annuloplastie sous-valvulaire. D. *Remodeling* avec 2 néosinus, positionnant les deux commissures à 180° et annuloplastie sous-valvulaire. E. Réimplantation positionnant les deux commissures à 180°. L : *Left* ; NC : *Non Coronary* ; R : *Right*.

Quel substitut valvulaire en cas de valve non réparable ?

Conformément aux recommandations, ce choix doit être celui du patient éclairé en fonction de sa qualité de vie, de son âge, de son risque opératoire. Au regard de la morbimortalité à long terme du remplacement valvulaire mécanique et de la bioprothèse, l'intervention de Ross qui consiste à faire une autogreffe de la valve pulmonaire en positon aortique revient en choix de 1re intention chez l'adulte actif de moins de 50 ans. En effet, à 20 ans, elle montre une supériorité de survie (95 %) par rapport à la valve mécanique (68 %) [72]. De plus, à l'instar de la plastie aortique, l'autogreffe pulmonaire selon la procédure de Ross est le seul substitut valvulaire qui permet d'avoir une survie similaire à celle de la population générale.

Conclusion

Les plasties aortiques permettent de réduire la morbimortalité liée à la valve par rapport au remplacement valvulaire prothétique. Elles se positionnent en choix thérapeutique de 1re intention pour la prise en charge des insuffisances aortiques à valves souples bicuspides ou tricuspides. En cas de valve non réparable, l'intervention de Ross se justifie chez l'adulte actif de moins de 50 ans en alternative au remplacement prothétique afin d'avoir, comme pour les plasties, une survie à long terme similaire à celle de la population générale.

L'évaluation multicentrique rigoureuse des résultats à long terme telle qu'actuellement organisée dans le cadre du registre AVIATOR (*Aorticvalve repair International Registry*) de la *Heart Valve Society* est indispensable pour clarifier la place de chaque option technique dans la stratégie de prise en charge chirurgicale de ces patients.

Valvuloplastie aortique au ballon et implantation valvulaire aortique transcathéter

Jean Porterie, Patrice Guérin, Jihed Laribi, Bertrand Marcheix

Le rétrécissement valvulaire aortique dégénératif calcifié (rétrécissement aortique) est la valvulopathie acquise la plus fréquente chez l'adulte (4 % des sujets de plus 65 ans). Une fois symptomatique, son pronostic spontané est sombre, avec une mortalité de près de 80 % dans les 3 ans. Le traitement de référence du rétrécissement aortique est le remplacement valvulaire aortique conventionnel qui a d'excellents résultats sur les symptômes et la survie. Cependant, plus du tiers des patients présentant un rétrécissement aortique serré symptomatique sont jugés à haut risque chirurgical.

C'est pour répondre à ces situations qu'ont été développées la valvuloplastie aortique au ballon puis l'implantation valvulaire aortique par méthode de cathétérisme ou *Transcatheter Aortic Valve Implantation* (TAVI), qui est devenue le traitement de référence en cas de contre-indication pour un remplacement valvulaire aortique conventionnel et une alternative validée pour les patients considérés à risque chirurgical intermédiaire à élevé.

Ces techniques sont encadrées par des recommandations récentes émises par les sociétés européennes de cardiologie et de chirurgie cardiothoracique (ESC/EACTS, 2017) intégrées à ce chapitre [73].

Valvuloplastie aortique au ballon

Au milieu des années 1980, Alain Cribier propose la réalisation d'une valvuloplastie aortique au ballon chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré symptomatique et récusés pour un remplacement valvulaire aortique.

Dans la plupart des cas, cette valvuloplastie permet une diminution des symptômes et une amélioration de la fonction du ventricule gauche. Malheureusement, cet effet s'est révélé le plus souvent transitoire du fait d'un phénomène de resténose assez rapide, avec pour conséquence l'absence d'amélioration de la survie à moyen terme.

Actuellement, la valvuloplastie aortique au ballon reste discutée au cas par cas dans les situations suivantes [73] :

- patient en attente d'un TAVI ou d'un remplacement valvulaire aortique conventionnel lorsque l'hémodynamique reste instable sous traitement médical optimal (IIb, C) ;
- patient porteur d'un rétrécissement aortique nécessitant une chirurgie majeure non cardiaque en urgence (IIb, C) ;
- patient pour lequel il est difficile de faire le lien entre les symptômes et le rétrécissement aortique du fait des comorbidités associées (coronaropathie, insuffisance respiratoire, etc.) (IIb, C) ;
- patient pour lequel on souhaite améliorer une dysfonction d'organe (insuffisance rénale), en vue d'une potentielle indication de TAVI (IIb, C).

Les complications de cette technique sont rares malgré la fragilité des patients, mais potentiellement graves (embolie, rupture de l'anneau, trouble conductif).

Implantation valvulaire aortique transcathéter (TAVI)

Le TAVI vise à éviter la resténose et améliorer les résultats à long terme de la valvuloplastie.

Après plusieurs décennies d'étude de faisabilité chez l'animal, la première bioprothèse aortique stentée sertie sur ballon est implantée chez l'homme en 2002 (Pr Alain Cribier, CHU de Rouen), suivie en 2004 de la première implantation de bioprothèse auto-expansive en nitinol.

À l'heure actuelle, le TAVI s'est imposé comme le traitement de référence pour les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à haut risque chirurgical et représente une alternative validée à la chirurgie conventionnelle chez les patients à risque intermédiaire. Son évaluation est en cours chez les patients à

faible risque, avec des résultats tout à fait intéressants. Entre 2002 et 2019, plus de 400 000 patients ont été implantés dans 65 pays.

Indications et sélection des patients

La sélection des patients et la validation des indications doivent reposer sur une équipe multidisciplinaire ou *Heart Team* (incluant cardiologues interventionnels et non interventionnels, chirurgiens cardiaques, anesthésistes-réanimateurs, gériatres, etc.) permettant une évaluation globale de chaque patient (I, B) [73]. L'objectif est d'identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement en termes d'amélioration de la qualité de vie et de la survie.

Le TAVI est indiqué chez les patients présentant un rétrécissement aortique serré symptomatique, contre-indiqués pour un remplacement valvulaire aortique conventionnel ou jugés à risque chirurgical intermédiaire à élevé. La réflexion thérapeutique repose sur trois temps d'analyse :

- prouver le caractère serré et symptomatique du rétrécissement aortique ;
- évaluer le risque opératoire ;
- et, le cas échéant, évaluer la faisabilité d'un TAVI.

Prouver le caractère serré et symptomatique du rétrécissement aortique

Clinique : imputabilité des symptômes au rétrécissement aortique

Les symptômes (dyspnée, angor, etc.) doivent être imputables au rétrécissement aortique, dont la participation peut être plus difficile à évaluer en présence de pathologies associées (coronaropathie, insuffisance respiratoire, obésité, etc.). Dans ces situations, l'amélioration fonctionnelle et/ou de la fonction ventriculaire gauche peut être réévaluée à distance après valvuloplastie ou revascularisation coronaire percutanée.

Échocardiographie : sévérité du rétrécissement aortique

- La sévérité du rétrécissement aortique est objectivée par une surface valvulaire aortique < 1 cm^2 (indexée < 0,6 cm^2/m^2), un gradient transvalvulaire moyen > 40 mmHg, une vélocité du jet > 3 m/s (I, B).
- L'échocardiographie dobutamine peut être utile pour déterminer :
  - les rétrécissements aortiques à FEVG basse/gradient bas (< 40 mmHg) avec (I, C) ou sans réserve contractile (IIa, C) ;
  - les rétrécissements aortiques à FEVG conservée/gradient bas avec hypertrophie ventriculaire gauche (IIa, C).

Évaluer le risque opératoire

Risque chirurgical [74]

Son évaluation doit s'appuyer sur le jugement clinique de la *Heart Team*, une évaluation gériatrique globale mais aussi des scores de risque opératoire. D'autres paramètres non intégrés par ces scores doivent être pris en compte, tels que le syndrome de fragilité, la dénutrition, la perte d'autonomie, une hépatopathie, une hémopathie ou des caractéristiques anatomiques défavorables pour la chirurgie conventionnelle :

- le TAVI est recommandé chez les patients contre-indiqués pour un remplacement valvulaire aortique conventionnel (I, B) ;
- chez les patients à risque intermédiaire à élevé (EuroSCORE ≥ 10 %, EuroSCORE II ou STS-score ≥ 4 %, autres comorbidités), la décision entre remplacement valvulaire aortique conventionnel et TAVI revient à la *Heart Team* (tableau 18.9) ;
- chez les patients à faible risque chirurgical (EuroSCORE < 10 %, EuroSCORE II ou STS-score < 4 %, pas de comorbidité majeure), le remplacement valvulaire aortique conventionnel reste le traitement de référence (I, B).

Tableau 18.9

Critères devant être intégrés par la *Heart Team* dans la décision entre TAVI et remplacement valvulaire aortique [73[1]].

En faveur de :	TAVI	RVA
Caractéristiques cliniques		
STS/EuroSCORE II < 4 % Logistic EuroSCORE < 10 %		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4 % Logistic EuroSCORE ≥ 10 %	+	
Comorbidités majeures non intégrées par les scores	+	
Âge < 75 ans		+
Âge ≥ 75 ans	+	
Chirurgie cardiaque antérieure	+	
Syndrome de fragilité	+	
Mobilité réduite et affections susceptibles d'affecter la réhabilitation après la procédure	+	
Suspicion d'endocardite		+
Caractéristiques anatomiques et techniques		
Faisabilité de l'abord transfémoral	+	
Abord transfémoral défavorable		+
Séquelles d'irradiation thoracique	+	
Aorte porcelaine	+	
Déformation thoracique sévère ou scoliose	+	
Présence de pontages coronaires intacts à risque lors de la sternotomie	+	
Risque de disproportion patient – prothèse	+	
Distance anneau aortique – *ostia* coronaires faible		+
Taille de l'anneau aortique en dehors des limites du TAVI		+
Morphologie de l'anneau aortique défavorable pour le TAVI		+
Morphologie valvulaire défavorable pour le TAVI (bicuspidie, calcifications sévères, etc.)		+
Thrombus intra-aortique ou intraventriculaire gauche		+
Cardiopathies associées/interventions concomitantes		
Coronaropathie sévère requérant une revascularisation par pontage coronaire		+
Valvulopathie mitrale sévère pouvant être traitée par chirurgie		+
Valvulopathie tricuspide sévère		+
Anévrisme de l'aorte ascendante		+
Hypertrophie septale requérant une myomectomie		+

RVA : remplacement valvulaire aortique conventionnel ; TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*.

Contre-indications

Le TAVI est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- endocardite évolutive ;
- indications compassionnelles (III, C) : espérance de vie < 1 an, perte d'autonomie, fragilité excessive, etc.

Évaluer la faisabilité du TAVI

Bilan « pré-TAVI »

Bilan préopératoire « standard »

L'échocardiographie évalue la fonction ventriculaire gauche et recherche d'autres valvulopathies.

Le bilan angio-coronarographique recherche des lésions coronaires associées. La revascularisation des lésions significatives des troncs proximaux est généralement effectuée avant le TAVI (IIa, C).

Outre l'évaluation anesthésique, une échographie doppler des troncs supra-aortiques et des explorations fonctionnelles respiratoires participent à l'évaluation du risque opératoire et de la stratégie interventionnelle.

Bilan pré-TAVI spécifique

Il est destiné à établir la stratégie opératoire.

Étude tridimensionnelle de l'anatomie de la racine aortique

L'angioscanner cardiaque synchronisé à l'ECG est l'examen de référence. Il évalue (fig. 18.16) :

- les diamètres et périmètres de l'anneau, de la chambre de chasse du ventricule gauche et du sinus de Valsalva ;
- les calcifications annulaires, valvulaires et du culot aortique ;
- la hauteur des ostia coronaires.

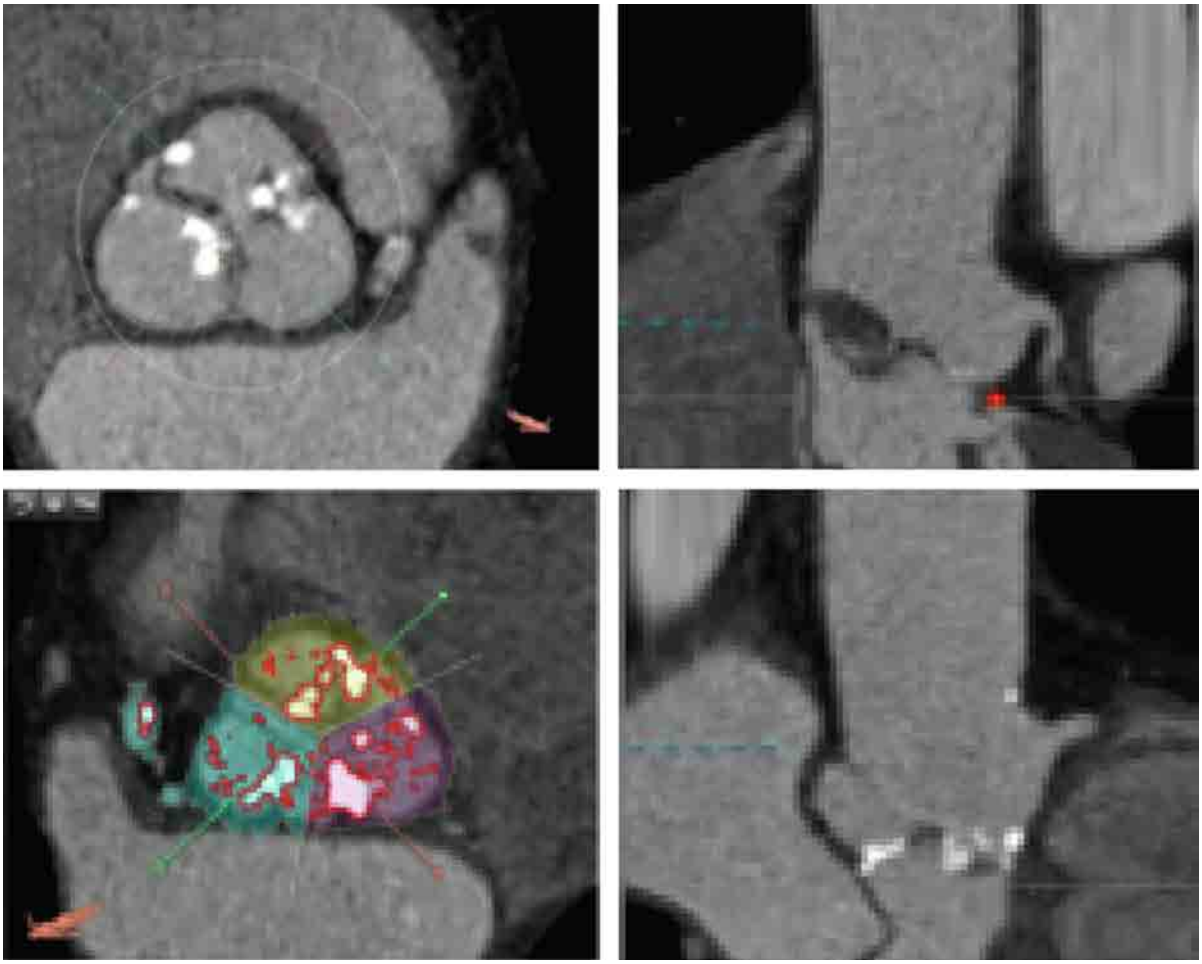


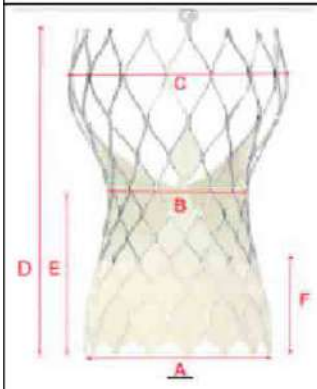
FIG. 18.16 **Étude tomodensitométrique 3D de l'anatomie de la racine aortique.**
Logiciel de post-traitement d'images scanographiques 3Mensio® (Pie Medical Imaging, Maastricht). Évaluation des périmètres, aire et diamètres de l'anneau aortique, de la distance entre l'anneau aortique et les ostia coronaires, de l'importance et la répartition des calcifications valvulaires et annulaires.

L'objectif est de choisir la prothèse la plus adaptée, tout en évaluant le risque d'occlusion coronaire, de rupture annulaire ou de migration prothétique (tableau 18.10).

Tableau 18.10

Choix du type et de la taille de la prothèse en fonction de l'anatomie de la racine aortique, selon les recommandations fournies par le constructeur.

Prothèse expansible sur ballon (Edwards Lifesciences)			
	 23 mm	 26 mm	 29 mm
Introducteur Edwards Commander® (F)	14	14	16
Diamètre vasculaire minimal (mm)	5,5	5,5	6,0
Introducteur Edwards Certitude® (F)	18	18	21
Diamètre de l'anneau natif (échocardiographie) (mm)	18-22	21-25	24-28
Aire de l'anneau natif (mm^2)	338-430	430-546	540-683
Diamètre de l'anneau (dérivé de l'aire) (mm)	20,7-23,4	23,4-26,4	26,2-29,5

Prothèse auto-expansive (Medtronic)					
		23 mm Evolut R™/Pro™	26 mm Evolut R™/Pro™	29 mm Evolut R™/Pro™	34 mm Evolut R™
	A. Diamètre proximal (mm)	23	26	29	34
	B. Diamètre minimal (mm)	20	22	23	24
	C. Diamètre distal (mm)	34	32	34	38
	D. Hauteur de la prothèse (mm)	45	45	45	46
	E. Hauteur commissurale (mm)	26	26	26	26
	F. Hauteur de la jupe (mm)	13	13	13	14
	Diamètre annulaire (mm)	18-20	20-23	23-26	26-30
	Périmètre annulaire (mm)	56,5-62,5	62,8-72,3	72,3-81,7	81,7-94,2
	Diamètre moyen du sinus d Valsalva (mm)	≥ 25	≥ 27	≥ 29	≥ 31
	Hauteur moyenne du sinus de Valsalva (mm)	≥ 15	≥ 15	≥ 15	≥ 16

L'ETO représente une alternative au scanner cardiaque lorsque celui-ci est contre-indiqué.

Étude des voies d'abord

L'angioscanner thoraco-abdomino-pelvien permet une évaluation précise des voies envisageables : axes iliofémoraux, artères subclavières, axes carotidiens, aorte ascendante et tronc artériel brachiocéphalique

(TABC), apex du ventricule gauche. Il permet notamment de déterminer les diamètres des lumières vasculaires, la présence de tortuosités ou de calcifications et leur répartition.

Situations particulières

Insuffisance mitrale

Elle est fréquente mais rarement sévère. Une insuffisance mitrale de grade supérieur ou égal à 3 est associée à un pronostic défavorable. Après TAVI, la fuite mitrale peut être améliorée (notamment si la fonction ventriculaire gauche s'améliore), aggravée (notamment en cas de calcifications annulaires mitrales, d'implantation prothétique basse) ou non modifiée.

Bicuspidie

L'anneau est souvent large, quasi vertical et/ou asymétrique, à l'origine de difficultés techniques et d'un risque plus important de fuite paraprothétique. On privilégie l'implantation d'une bioprothèse auto-expansive, dont le choix de la taille repose alors sur la distance intercommissurale.

Insuffisance aortique

En cas d'insuffisance aortique pure, la souplesse de l'anneau et son diamètre souvent large peuvent être sources de difficultés techniques et de résultats imparfaits. Le TAVI est envisageable, en privilégiant l'implantation d'une prothèse auto-expansive.

Dégénérescence de bioprothèse aortique

Si une potentielle réintervention est jugée à haut risque chirurgical, l'implantation d'une endoprothèse dans la prothèse dégénérée (procédure de *Valve in Valve*) peut être discutée (IIa, C). Le bilan doit s'intéresser à l'anatomie du patient et aux dimensions de la prothèse dégénérée.

Prothèses

Bioprothèse expansible sur ballon (*cf.* tableau 18.10)

Il s'agit des modèles Sapien™ puis Sapien XT™ et Sapien 3™ (Edwards Lifesciences, Irvine). La bioprothèse Sapien 3™ est constituée d'un stent en cobalt-chrome, de trois feuillets valvulaires en péricarde bovin traités par un procédé anticalcification et de deux jupes interne et externe en polyéthylène téréphtalate. Les quatre diamètres disponibles 20, 23, 26 et 29 mm sont destinés à des diamètres d'anneau compris entre 16 et 28 mm. Avant implantation, la prothèse doit être rincée de sa solution de conservation (glutaraldéhyde) puis une manœuvre de *crimping* doit réduire sa taille sur le cathéter muni d'un ballon.

Bioprothèse auto-expansive (*cf.* tableau 18.10)

Il s'agit des modèles Corevalve Evolut R™ et Evolut Pro™ (Medtronic, Minneapolis), constitués d'un stent en nitinol (alliage à mémoire de forme malléable au froid et reprenant sa forme à 37 °C), d'une jupe et de trois feuillets valvulaires en péricarde porcin traités par un procédé anticalcification. Les quatre diamètres disponibles 23, 26, 29 et 34 mm sont destinés à des diamètres d'anneau compris entre 18 et 30 mm. Avant implantation, la prothèse doit être rincée de sa solution de conservation puis insérée dans une gaine située à l'extrémité du dispositif de largage, dont la rétraction permettra de découvrir le stent.

Autres bioprothèses

D'autres modèles de valves ont vu le jour, pour la plupart auto-expansives (St-Jude Portico™, Medtronic Engager™, Symetis Acurate™, etc.), bien que d'autres concepts émergent : valve expansible mécaniquement (Boston Scientific Lotus™) ou par inflation de fluide (Direct Flow™). Toutes sont repositionnables et/ou recapturables, avec pour objectif de diminuer les risques d'embolisation, de malposition et de fuite paraprothétique.

Techniques d'implantation et voies d'abord

La procédure de TAVI doit être réalisée par une *Heart Team*, en salle hybride et dans une ambiance d'asepsie de bloc opératoire de chirurgie cardiaque. L'ensemble de la procédure est réalisé sous contrôle fluoroscopique.

Les premières implantations ont été réalisées par voie veineuse fémorale antérograde et transseptale. Actuellement sont utilisées une voie antérograde transapicale et 4 voies rétrogrades : transfémorale, subclavière, transcarotidienne et transaortique (ou trans-TABC).

Points communs de toutes les voies d'abord

Par ponction veineuse fémorale, une sonde de stimulation temporaire est positionnée dans le ventricule droit. Une stimulation rapide (160-200 bpm) amenant la pression artérielle systémique en dessous de 60 mmHg permet de stabiliser le système de largage pendant le déploiement. Afin de simplifier la procédure et d'éliminer le risque de perforation du ventricule droit par la sonde de stimulation, certaines équipes effectuent la stimulation *via* le guide rigide, en prenant garde à ce que ce dernier reste bien en contact avec le ventricule gauche.

Par ponction artérielle fémorale (5-6 F), un cathéter *pigtail* est positionné dans le sinus non coronaire, permettant le repérage radio-opaque du plan de l'anneau aortique et la réalisation d'aortographies.

Un bolus d'héparine non fractionnée est injecté après la mise en place de l'introducteur de gros calibre, avec pour objectif un temps de coagulation activé de 250-300 secondes. L'antibioprophylaxie peropératoire repose sur une céphalosporine ou la vancomycine.

Dans les voies rétrogrades, il est indispensable de positionner dans le ventricule gauche un guide rigide de type SAFARI™ (Boston Scientific, Natick) ayant un support suffisant pour acheminer la prothèse. L'extrémité du guide doit avoir été préformée afin d'obtenir un contact harmonieux avec les parois antérieure, apicale et inférieure du ventricule gauche (en incidence oblique antérieure droite) et de réduire le risque de perforation.

Voie transfémorale (fig. 18.17 et 18.18)

En l'absence de preuve permettant d'affirmer sa supériorité sur les autres voies, c'est classiquement la technique de 1re intention car considérée comme la moins invasive. Bien que la jonction iliofémorale puisse être abordée chirurgicalement, l'abord percutané sous anesthésie locale tend à se systématiser du fait de la miniaturisation des systèmes.

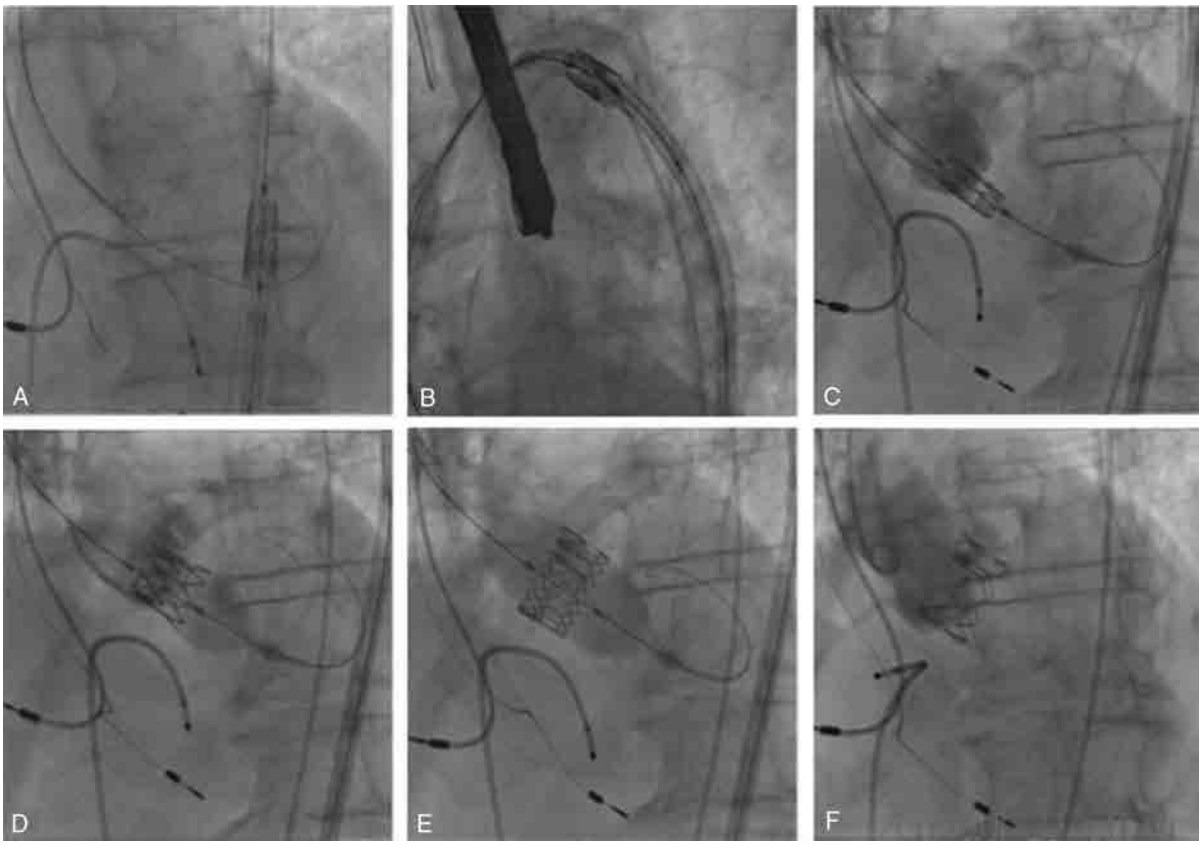


FIG. 18.17 Implantation d'une bioprothèse expansible sur ballon par voie transfémorale.
La prothèse étant sertie en amont du ballon de façon à réduire la taille du dispositif de largage, elle est d'abord alignée sur le ballon dans l'aorte thoracique descendante (A). Le cathéter est ensuite progressivement courbé lors du franchissement de l'arche aortique puis de la valve native (B). Dans une incidence fluoroscopique perpendiculaire à la prothèse non déployée visualisée « en rectangle », celle-ci est positionnée de façon orthogonale au plan de l'anneau à 50 % sur le versant aortique et 50 % sur le versant ventriculaire. Les repères utilisés sont l'extrémité inférieure du cathéter *pigtail* mis en place au fond du sinus non coronaire et la ligne passant par le fond des sinus de Valsalva alignés dans le même plan. Le positionnement de la prothèse est ajusté par poussée ou retrait du guide *stiff* qui permettent respectivement d'ascensionner ou d'abaisser la prothèse (C). La prothèse est alors déployée par inflation du ballon porteur sous stimulation rapide, le plus souvent en deux temps permettant si besoin un ajustement de position (D). Elle est impactée après retrait du cathéter *pigtail* par une inflation de 5 secondes (E). Aortographie de contrôle (F) : perméabilité des ostia coronaires et absence de fuite significative.

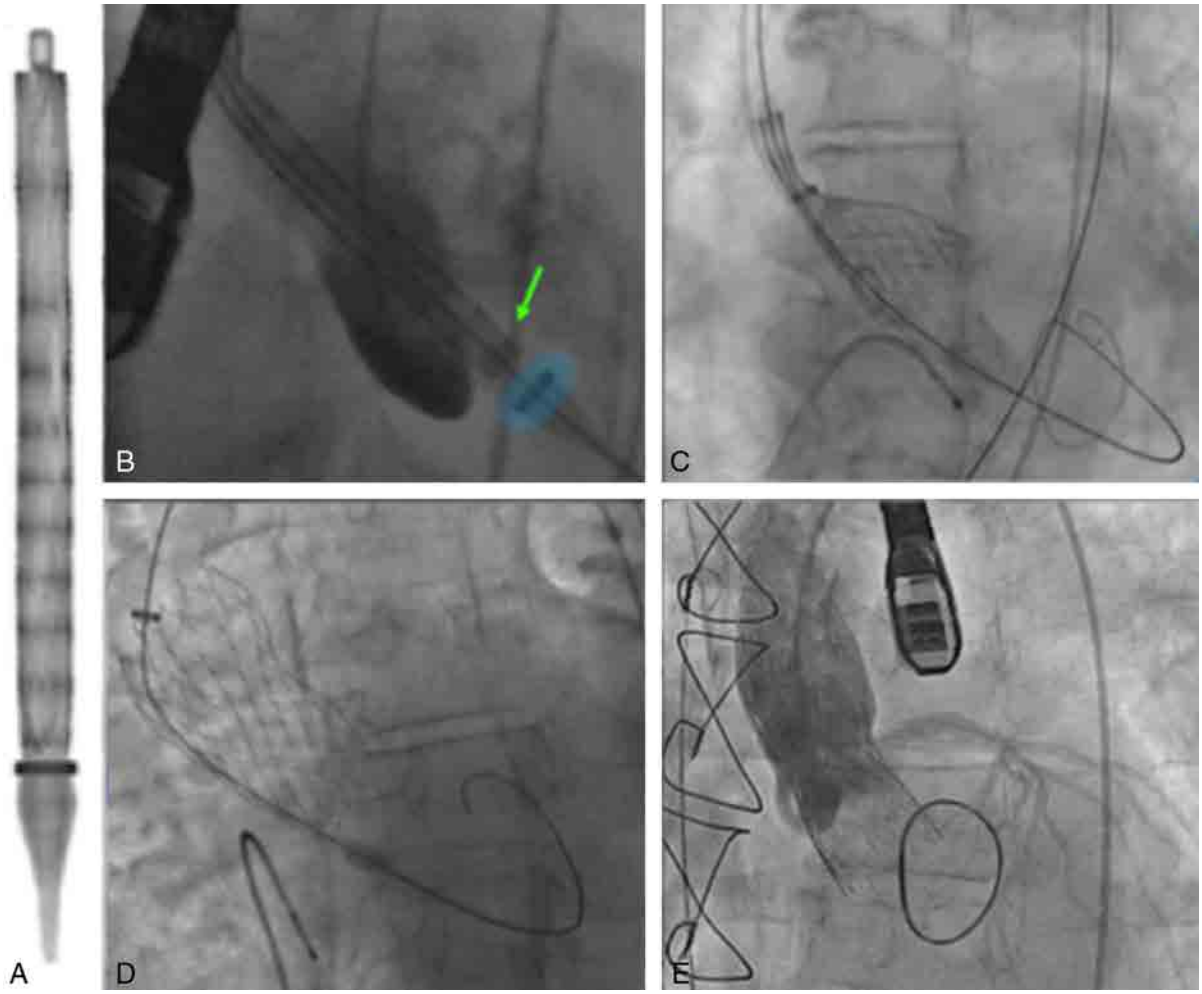


FIG. 18.18 **Implantation d'une bioprothèse auto-expansive par voie transfémorale.**
Plusieurs repères radio-opaques peuvent être utilisés (A). En incidence oblique antérieure gauche, perpendiculaire au cathéter (visualisation linéaire de l'anneau inférieur), le bord inférieur de la prothèse est idéalement positionné 2 à 4 mm sous l'anneau aortique, la première ligne radio-opaque étant située au niveau de l'anneau (B). Un positionnement précis de la prothèse nécessite de solidariser le ventricule, le guide et le système de largage en exerçant et en maintenant une poussée constante sur le guide *stiff*. La gaine est lentement rétractée et le premier tiers de la prothèse se déploie progressivement jusqu'à un contact circonférentiel avec l'anneau natif. La prothèse est alors « occlusive » (feuillets prothétiques toujours contraints dans la gaine) et la pression artérielle chute. Le largage rapide du deuxième tiers de la prothèse est réalisé, les feuillets prothétiques deviennent fonctionnels et l'hémodynamique s'améliore (C). Une aortographie confirme le positionnement de la prothèse. Le largage est alors achevé par retrait complet de la gaine, après avoir restitué toute la tension mise dans le cathéter, de façon à éviter tout ressaut (D). Le guide *stiff* est partiellement retiré pour mettre le *nose cone* en position centrale et éviter toute mobilisation de prothèse au retrait du cathéter. Aortographie de contrôle (E) : perméabilité des ostia coronaires et absence de fuite significative.

Après ponction artérielle rétrograde, un ou deux dispositifs de fermeture percutanée (type Proglide™ ou Prostar™, Abbott, Chicago) sont mis en attente (pré-*closing*). Puis le guide souple est échangé pour un guide rigide sur lequel l'introducteur de gros calibre est avancé jusque dans l'aorte abdominale sous-rénale.

La valve aortique native est franchie à l'aide d'un guide 0,035 souple droit sur un cathéter de courbure adaptée type AL1 ou 2. Le guide souple est alors échangé pour le guide rigide positionné dans le ventricule gauche.

Les petits diamètres iliofémoraux (diamètre minimal requis de 6 mm) ou la présence de calcifications ou tortuosités excessives sont associés à une augmentation du risque de complications vasculaires et hémorragiques. Dans ces conditions, il est préférable de s'orienter vers une voie alternative.

Voie transaortique ou trans-TABC (vidéo e.18.1)



Vidéo e.18.1 Procédure TAVI par voie transaortique.

Elle s'effectue sous anesthésie générale par manubriotomie en J ou mini-thoracotomie antérieure dans le 2e espace intercostal droit. L'aorte ascendante ou le TABC sont directement ponctionnés au centre de deux bourses concentriques. Un introducteur de petit calibre (4-8 F) est mis en place et la valve aortique native est franchie par un guide 0,035 souple droit sur une sonde de type JR4. Après échange pour un guide rigide, l'introducteur de gros calibre est avancé, la prothèse est implantée, puis le système de largage est retiré et les bourses sont ligaturées.

Cette voie est techniquement simple et la proximité entre le point de ponction et l'anneau aortique augmente la précision du positionnement et du largage de la prothèse. Parmi les autres avantages potentiels, **l'absence de navigation dans l'arche aortique pourrait réduire le risque d'événement neurologique**. L'abord du TABC évite l'ouverture du péricarde et le drainage postopératoire, favorisant la réhabilitation précoce des patients.

Voie carotidienne

L'artère carotide primitive est abordée par une courte incision cervicale, sous anesthésie générale ou locale. L'utilisation de bourses doit être évitée de façon à limiter le risque de lésion carotidienne résiduelle et une fermeture par points séparés est conseillée.

Voie subclavière gauche

L'abord chirurgical sous-claviculaire demeure plus sûr que la ponction percutanée. Parmi les contre-indications relatives de cette voie, on peut citer, outre un calibre minimal inférieur à 6 mm ou des tortuosités excessives, la présence d'un pontage mammaire interne gauche pédiculé perméable.

Voie transapicale

Elle s'effectue sous anesthésie générale, par mini-thoracotomie antérolatérale gauche et ouverture du péricarde. La partie latérale de l'apex du ventricule gauche est ponctionnée au centre de deux bourses

concentriques, un introducteur de petit calibre (4-8 F) est mis en place et la valve native est franchie avec un guide 0,035 souple droit sur une sonde de type JR4, en évitant les interférences avec l'appareil sous-valvulaire mitral. Le guide souple est échangé pour un guide rigide positionné dans l'aorte thoracique descendante. L'introducteur de gros calibre est positionné perpendiculairement au plan de l'anneau, puis une bioprothèse expansible sur ballon est implantée. Au retrait de l'introducteur, les bourses sont ligaturées.

Cette voie est techniquement simple mais, du fait de l'impact potentiel de la thoracotomie et de la ponction du ventricule gauche, elle doit être évitée chez les patients insuffisants respiratoires ou présentant une dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Implantation d'une prothèse expansible sur ballon (*cf.* fig. 18.17)

En cas d'abord rétrograde périphérique, le système d'implantation Commander™ (Edwards) permet l'insertion et le déploiement de la prothèse *via* un introducteur de 14 ou 16 F. En cas d'abord transaortique ou transapical, c'est le dispositif Certitude™ (Edwards) qui est utilisé (introducteur de 18 ou 21 F) et la prothèse est directement sertie sur le ballon (dans le sens inverse en cas abord transapical).

Implantation d'une prothèse auto-expansive (*cf.* fig. 18.18)

Cette prothèse ne peut être implantée que de façon rétrograde et exclut donc la voie transapicale. Le système EnVeo Pro™ permet une implantation directe sans introducteur (*sheathless*) avec un diamètre réduit à 14 F et une possibilité de recapture et de repositionnement de la prothèse en cours de largage.

Évaluation peropératoire

En fin d'intervention, l'angiographie (*cf.* fig. 18.17E et 18.18F), l'échographie et la mesure des pressions aortique et intraventriculaire gauche permettent d'évaluer le positionnement de la prothèse, le fonctionnement des feuillets valvulaires, l'existence d'une fuite paraprothétique ainsi que la perméabilité des ostia coronaires.

Complications

Complications peropératoires

Dans tous les cas, même si la sternotomie voire la conversion chirurgicale en urgence restent possibles, elles sont grevées d'une mortalité élevée.

Embolisation

Pour la prothèse expansible sur ballon, les principaux facteurs favorisants sont une jonction sinotubulaire étroite et calcifiée (embolisation ventriculaire), un bourrelet septal ou une mauvaise stimulation lors du largage (embolisation aortique). Le maintien du guide rigide au sein de la prothèse peut permettre sa recapture avec un ballon et son impaction dans la chambre de chasse du ventricule gauche ou dans l'isthme aortique, puis l'implantation d'une seconde prothèse en bonne position.

Pour la prothèse auto-expansive, le principal facteur favorisant est un surdimensionnement prothétique excessif. Si l'embolisation survient avant le largage complet, la recapture et le repositionnement sont possibles. Dans le cas contraire, des critères tels que le fonctionnement de la prothèse, l'embolisation ventriculaire (risque de trouble conductif ou d'interférences avec l'appareil sous-valvulaire mitral) ou aortique peut conduire à la traction de la prothèse au lasso et/ou à l'implantation d'une seconde prothèse, voire à l'abstention de tout geste complémentaire.

Perforation ventriculaire (2-4 %)

Elle peut résulter de lésions du ventricule gauche par le guide rigide (petite cavité, insuffisance de préformation) ou du ventricule droit par la sonde d'entraînement et se compliquer d'un hémopéricarde, voire d'une tamponnade.

Rupture de l'anneau aortique natif (< 1 %)

Elle survient généralement lors de l'inflation du ballon (calcifications importantes et/ou asymétriques, surdimensionnement prothétique excessif) et peut se compliquer d'un hémopéricarde, voire d'une tamponnade.

Occlusion coronaire (< 1 %)

Les facteurs favorisants sont les calcifications volumineuses, une origine basse de l'orifice coronaire (< 12 mm de l'anneau), un sinus de Valsalva étroit, une prothèse surdimensionnée ou une implantation trop haute. Même en cas de traitement efficace (*stenting*), cette complication a un impact négatif sur la survie.

Complications vasculaires et hémorragiques

Elles sont fréquentes après TAVI, vont souvent de pair et ont un impact négatif sur la mortalité et les durées de séjour. Cependant, la diminution de la taille des systèmes, la sélection de la voie d'abord la plus adaptée pour chaque patient et l'expérience des équipes participent à la diminution de ces complications.

Complications secondaires cardiaques

Fuites paraprothétiques

Même si leur incidence a diminué avec les prothèses de nouvelle génération, elles restent extrêmement fréquentes après TAVI. Les principaux facteurs de risque sont une grande taille d'anneau et des calcifications sévères. Il a été démontré qu'une fuite de grade supérieur ou égal à 2 est un facteur prédictif indépendant de mortalité [75]. Elle doit donc faire discuter sa correction perprocédure par post-dilatation ou implantation d'une seconde valve.

Troubles conductifs

La proximité anatomique des voies de conduction explique la grande fréquence des troubles conductifs après TAVI. Les principaux facteurs de risque d'implantation de pacemaker post-TAVI sont la préexistence d'un bloc de branche droit, l'implantation d'une bioprothèse auto-expansive, un surdimensionnement excessif, une implantation basse et la survenue d'un BAV perprocédure. La surveillance ECG doit donc être prolongée dans ces situations.

Dysfonction prothétique

Elle peut se traduire par l'apparition d'une sténose et/ou d'une régurgitation. Plusieurs facteurs peuvent être impliqués : calcification, altération ou déchirure d'un feuillet valvulaire, pannus, thrombose, endocardite.

Thrombose de prothèse

Elles sont très rares mais des analyses post-mortem de bioprothèses ont mis en évidence du matériel thrombotique fixé au cadre et/ou aux feuillets.

Une bithérapie antiplaquettaire est recommandée pour une période de 3 à 6 mois après TAVI, suivie d'un relais par monothérapie au long cours (IIa, C). Chez les patients ayant une indication d'anticoagulation, une AVK doit être associée (I, C), bien que les AVK seules soient parfois utilisées.

Endocardite

Bien que rare, cette complication grave souligne l'importance de l'antibioprophylaxie et des mesures générales entourant l'implantation d'une prothèse valvulaire.

Complications secondaires non cardiaques

Accidents vasculaires cérébraux

Ils peuvent être multifactoriels : navigation dans l'arche aortique, positionnement du dispositif, valvuloplastie au ballon ou variations hémodynamiques. De plus, la population traitée est âgée avec une incidence élevée de fibrillation atriale et d'athérosclérose. Des études récentes ont montré la fréquence de l'ischémie cérébrale « silencieuse » objectivée par imagerie, dont les conséquences à long terme restent mal connues.

Insuffisance rénale aiguë

Parmi les facteurs prédictifs, on peut citer l'EuroSCORE, l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle ou la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Résultats

L'abondante littérature concernant le TAVI comprend un nombre important d'études randomisées et de registres multicentriques (tableau 18.11). Afin d'harmoniser les critères de jugement des études réalisées et la définition des complications du TAVI, le *Valve Academic Research Consortium* (VARC) a récemment publié des définitions, précisées par le VARC-2 [74].

Tableau 18.11

Études randomisées et registres multicentriques.

Caractéristiques	PARTNER II [79][1]		SURTAVI [80][2]		NOTION [81][2]		France 2 [75][3]	FRANCE TAVI [82][3]
	TAVI	RVA	TAVI	RVA	TAVI	RVA		
N	1 011	1 021	864	796	145	135	3 195	12 804
Âge (années)	81,5	81,7	79,9	79,7	79,2	79	82,7	83,4
EuroSCORE (%)	–	–	11,9	11,6	8,4	8,9	21,9	17,9
STS-score (%)	5,8	5,8	4,4	4,5	2,9	3,1	14,4	–
Succès procédural (%)	–	–	–	–	97,9	98,5	96,9	96,8
Mortalité à J30 (%)	3,9	4,1	2,2	1,7	2,1	3,7	9,7	5,4
Mortalité à 1 an (%)	12,3	12,9	6,7	6,8	4,9	7,5	24	–
AVC à J30 (%)	6,4	6,5	4,5	6,5	2,8	3	–	2
AVC à 1 an (%)	10,1	9,7	8,2	8,6	5	6,2	4,1	–
PM à J30 (%)	8,5	6,9	25,9	6,6	34,1	1,6	–	17,5
PM à 1 an (%)	9,9	8,9	–	–	38	2,4	15,6	–
Complications vasculaires graves à J30 (%)	7,9	5	6	1,1	5,6	1,5	4,7 (1 an)	–
Complications hémorragiques graves à J30 (%)	10,4	43,4	12,2	9,3	11,3	20,9	1,2 (1 an)	–
Fuites paraprothétiques ≥ 2 à J30 (%)	26,3	3,3	–	–	–	–	–	10,2
Fuites paraprothétiques ≥ 2 à 1 an (%)	26,6	4,2	–	–	71,7	17,7	16,5 (≥ 3)	–

AVC : accident vasculaire cérébral ; PM : pacemaker ; RVA : remplacement valvulaire aortique conventionnel ; TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*.

1. Valve expansible sur ballon.
2. Valve auto-expansive.
3. 2 types de valves.

Études randomisées

L'étude PARTNER, portant sur la bioprothèse expansible sur ballon, regroupait 2 cohortes parallèles (fig. 18.19). PARTNER IB a démontré la supériorité du TAVI sur le traitement médical conventionnel chez les patients récusés pour la chirurgie, concernant la réduction de la mortalité et des réhospitalisations ainsi que l'amélioration fonctionnelle [76]. PARTNER IA a démontré la non-infériorité du TAVI sur le remplacement valvulaire aortique conventionnel chez les patients jugés à haut risque chirurgical, concernant la mortalité, le

taux d'AVC et l'amélioration fonctionnelle [77]. L'étude *US CoreValve Pivotal High Risk* a montré des résultats similaires avec la bioprothèse auto-expansive dans une population également à haut risque [78].

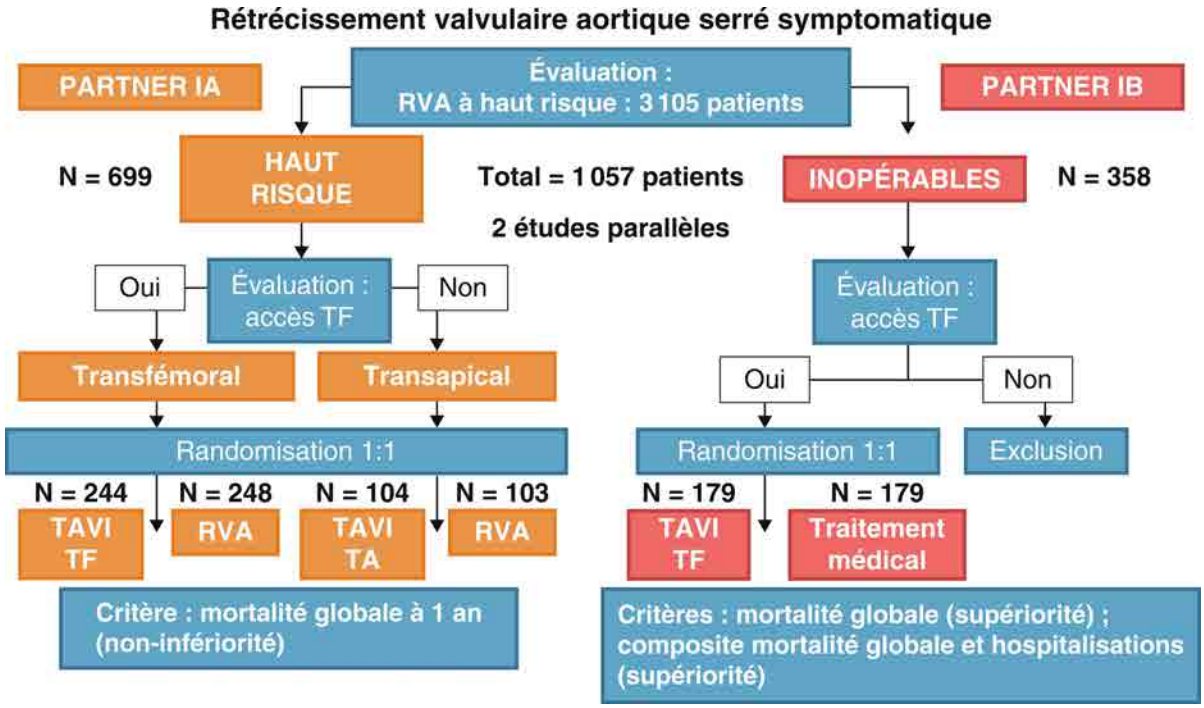


FIG. 18.19 **Étude PARTNER (*Placement of aortic transcatheter valves trial*).**
RVA : remplacement valvulaire aortique conventionnel ; TA : transapical ; TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation* ; TF : transfémoral.

Les études PARTNER II (prothèse expansible sur ballon) et SURTAVI (prothèse auto-expansive) ont montré chez les patients à risque intermédiaire des résultats équivalents entre TAVI et remplacement valvulaire aortique concernant la mortalité, les AVC, l'amélioration fonctionnelle et les paramètres hémodynamiques valvulaires [79, 80]. Des résultats favorables ont également été rapportés par l'étude NOTION dans une population incluant des patients à faible risque chirurgical [81].

Cependant, ces études ont mis en évidence des taux significativement plus élevés de complications vasculaires, de fuites paraprothétiques et d'implantation de pacemaker dans les groupes TAVI, l'insuffisance rénale aiguë et la fibrillation atriale étant plus fréquentes après chirurgie.

Plus récemment, les études PARTNER III (prothèse expansible sur ballon) [83] et Evolut Low Risk (prothèse auto-expansive) [84] ont évalué le TAVI chez les patients à faible risque chirurgical. L'étude PARTNER III a suggéré la supériorité du TAVI sur la chrirugie conventionnelle concernant le critère composite décès et/ou AVC et/ou réhospitalisation à 1 an, sans différence significative entre les deux techniques quant aux complications vasculaires majeures, aux implantations de pacemakers définitifs ou aux fuites modérées à sévères. Cependant, cette étude pose de nombreuses questions quant à sa méthodologie (groupes peu comparables, fréquence élevée d'interventions concomitantes dans le groupe chirurgie reflet d'un risque opératoire majoré, hétérogénéité des bioprothèses conventionnelles utilisées, critères de jugement contestables, etc.), invitant à pondérer ses conclusions. Plus robuste semble être l'étude Evolut Low Risk, qui rapporte la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie, concernant le critère composite mortalité et/ou AVC à 2 ans. Elle retrouve également moins d'AVC, de complications hémorragiques graves, d'insuffisance rénale aiguë et de fibrillation atriale dans le groupe TAVI, mais moins de fuites modérées à sévères et d'implantations de pacemakers définitifs après remplacement chirurgical. Par ailleurs, les paramètres hémodynamiques semblent meilleurs après TAVI qu'après remplacement conventionnel ; mais là encore se pose la question de l'hétérogénéité des bioprothèses conventionnelles utilisées.

À l'heure actuelle, ces observations ainsi que le manque de recul sur la durabilité des endovalves, parallèlement aux excellents résultats du remplacement valvulaire aortique, incitent à la prudence quant à une éventuelle extension des indications du TAVI à des patients plus jeunes et/ou à plus faible risque chirurgical.

Registres

Plusieurs registres multicentriques ont rapporté les résultats du TAVI avec un type de bioprothèse ou les deux. Parmi ces derniers, on peut citer les registres français FRANCE 2 (plus de 4 000 patients entre 2010 et 2012) et FRANCE TAVI (près de 13 000 patients entre 2013 et 2015).

FRANCE 2 rapportait des taux respectifs de succès procédural, de mortalité globale à 30 jours et à 1 an de 96,9, 9,7 et 24 % [75]. Plus récemment, les patients de FRANCE TAVI étaient plus âgés mais à risque chirurgical plus faible (EuroSCORE moyen : 15 *vs* 18,4 %), les procédures étaient de plus en plus fréquemment réalisées en salle hybride (38 % en 2015 *vs* 16,8 % en 2010) et le taux de succès restait stable à 96,8 %. À 30 jours, la mortalité globale était réduite à 5,4 %, mais le taux d'AVC restait stable à 2 %. Enfin, si le taux de fuites paraprothétiques modérées à sévères (3-4/4) passait de 16,5 à 10,2 %, celui de pacemaker augmentait de 12,6 à 17,5 % [82].

Conclusions et perspectives

Le TAVI est devenu le traitement de référence des patients présentant un rétrécissement aortique serré symptomatique contre-indiqués pour la chirurgie conventionnelle ou considérés à haut risque opératoire, en permettant d'en améliorer la survie et la qualité de vie. Il s'agit également d'une alternative validée à la chirurgie conventionnelle chez les patients à risque intermédiaire. Cette technique doit être intégrée à l'arsenal thérapeutique à la disposition des *Valvular Heart Teams*, équipes médico-chirurgicales interventionnelles garantes d'une prise en charge globale du patient par l'addition de leurs compétences et de leurs expériences. Le succès d'un programme de TAVI repose sur l'expertise de ces équipes dans la sélection des patients, l'intégration et l'analyse du bilan d'imagerie, les différentes techniques d'implantation par cathétérisme mais aussi la prise en charge de leurs complications. L'évolution des techniques et des dispositifs a permis une amélioration des résultats, mais l'essor de cette technique doit rester rationnel et fondé sur une évaluation rigoureuse.

Dissections aortiques

Thomas Gandet, Ludovic Canaud, Pierre Alric, Jean-Marc Frapier, Bernard Albat

Malgré l'amélioration de l'imagerie, les progrès chirurgicaux et l'avènement des techniques endovasculaires, la prise en charge des dissections aortiques reste aujourd'hui un véritable challenge. De plus les difficultés diagnostiques exposent non seulement à un risque de méconnaissance de diagnostic qui peut retarder la prise en charge, mais également à la possibilité de mise en œuvre d'un prétraitement inapproprié tel que la prescription d'antithrombotiques ou d'antiagrégants pouvant compliquer la prise en charge ultérieure [85]. Devant un large panel thérapeutique incluant chirurgie conventionnelle, chirurgie hybride et traitement endovasculaire, la prise en charge de la dissection aortique en centre référent est justifiée [86].

Classifications

Anatomie

L'apparition d'une brèche intimale ou porte d'entrée permet au flux sanguin de pénétrer dans le mur artériel créant ainsi un vrai et un faux chenal, séparés par le flap intimal. Laennec décrit pour la première fois en 1819 le terme d'anévrisme disséquant [87].

La classification la plus simple est celle de Stanford où seule l'extension de la dissection est prise en compte. Toute dissection atteignant l'aorte en amont du TABC, quelle que soit la localisation de la porte d'entrée, est classée A. Les autres dissections respectant l'aorte ascendante sont classées B.

La classification de Debakey comporte, elle, trois types de dissection en fonction de la localisation de la porte d'entrée et de l'extension :

- type I : porte d'entrée située sur l'aorte ascendante et dissection s'étendant à l'aorte thoracique descendante ;
- type II : porte d'entrée située sur l'aorte ascendante et dissection limitée à l'aorte ascendante ;
- type III : porte d'entrée située sur l'aorte descendante et dissection qui s'étend au-delà du diaphragme avec une possibilité d'extension rétrograde en direction de l'aorte ascendante.

Délai depuis les premiers symptômes

La dissection aortique est qualifiée :

- d'aiguë lorsque le délai depuis les premiers symptômes est < 15 jours ;
- de chronique lorsque les symptômes datent de plus de 6 semaines ;
- de subaiguë lorsque les symptômes datent de plus de 15 jours et de moins de 6 semaines.

Épidémiologie et facteurs favorisants

La dissection aortique est la plus fréquente des pathologies aortiques avec une incidence comprise entre 2,9 et 6 cas pour 100 000 personnes. Selon les données de l'IRAD (*International Registry of Acute Aortic Dissection*), les hommes sont plus fréquemment touchés avec un sexe ratio de 4/1 et les dissections de type A représentent environ deux tiers des cas de dissections aortiques [88]. L'incidence semble croissante dans la plupart des études, pouvant être expliquée par le vieillissement de la population et les progrès diagnostiques [89]. Des variations saisonnières ont été rapportées, avec notamment un pic de survenue lors des changements météorologiques avec baisses de températures [90]. La survenue d'une dissection aortique est également favorisée par la dégénérescence mucoïde de la média et par l'existence de contraintes mécaniques sur la paroi artérielle, bien que dans plus de 80 % des cas, la dissection survient en l'absence d'anévrisme préexistant [91].

Les facteurs de risque communément admis sont l'hypertension artérielle, présente dans plus de 70 % des cas, et les antécédents personnels ou familiaux de cure d'anévrisme thoracique et de dissection aortique. Certaines pathologies telles la coarctation aortique, la bicuspidie aortique mais également certaines maladies dégénératives, pour lesquelles des facteurs génétiques sont responsables de la fragilité aortique, peuvent être associées à des risques élevés de dissection. En effet, 20 % des patients présentant une dissection ou un anévrisme thoracique ont des antécédents familiaux pouvant être en lien avec une mutation sur un seul gène ou sur un profil autosomique dominant. On retrouve entre autres la maladie de Marfan et formes apparentées, ainsi que le syndrome de Loyes-Dietz en lien avec des mutations portant sur le gène de la fibrilline et la voie du TGF. La maladie d'Ehlers-Danlos est associée au gène codant pour le collagène de type 3 [92-95].

Diagnostic et imagerie

Dans sa forme typique, la dissection aortique aiguë se manifeste par une violente douleur thoracique d'apparition brutale, transfixiante à irradiation postérieure, parfois migratrice et associée ou non à une asymétrie tensionnelle. La dissection peut être à l'origine de malperfusion dynamique par compression dynamique du vrai chenal par le faux chenal ou d'une malperfusion statique par dissection intrinsèque d'une branche de l'aorte. Ces malperfusions peuvent se traduire par des manifestations ischémiques cardiaques, neurologiques, digestives ou périphériques. La gravité des dissections de type A tient principalement au fait que l'aorte ascendante est intrapéricardique. Une suffusion sanguine, voire une rupture dans le sac péricardique peuvent alors occasionner un tableau de tamponnade et le décès du patient. La dissection en se prolongeant dans les sinus de Valsalva peut également entraîner une fuite aortique aiguë par décrochage de la suspension, commissurale occasionnant de ce fait un prolapsus valvulaire aortique. Le risque vital est donc engagé avec une mortalité de 1 % par heure les premières 24 heures [96]. Une échographie transthoracique peut être réalisée en urgence pour visualiser l'aorte ascendante mais ne doit pas retarder la réalisation d'un angioscanner thoraco-abdomino-pelvien idéalement synchronisé sur le rythme cardiaque pour permettre une analyse précise de l'aorte ascendante et de la racine aortique [97, 98]. L'échographie transœsophagienne est, elle, réalisée en salle d'opération pour guider la procédure thérapeutique.

Stratégie thérapeutique (fig. 18.20)

Dissections aortiques aiguës

Traitement médical

Il doit être instauré sans délai chez tous les patients suspects de dissection aortique pour atteindre un objectif de pression artérielle systolique entre 100 et 120 mmHg. Devant un patient instable avec suspicion de

tamponnade, le remplissage doit être privilégié aux drogues vasopressives et un transfert doit être immédiat vers le bloc opératoire [99].

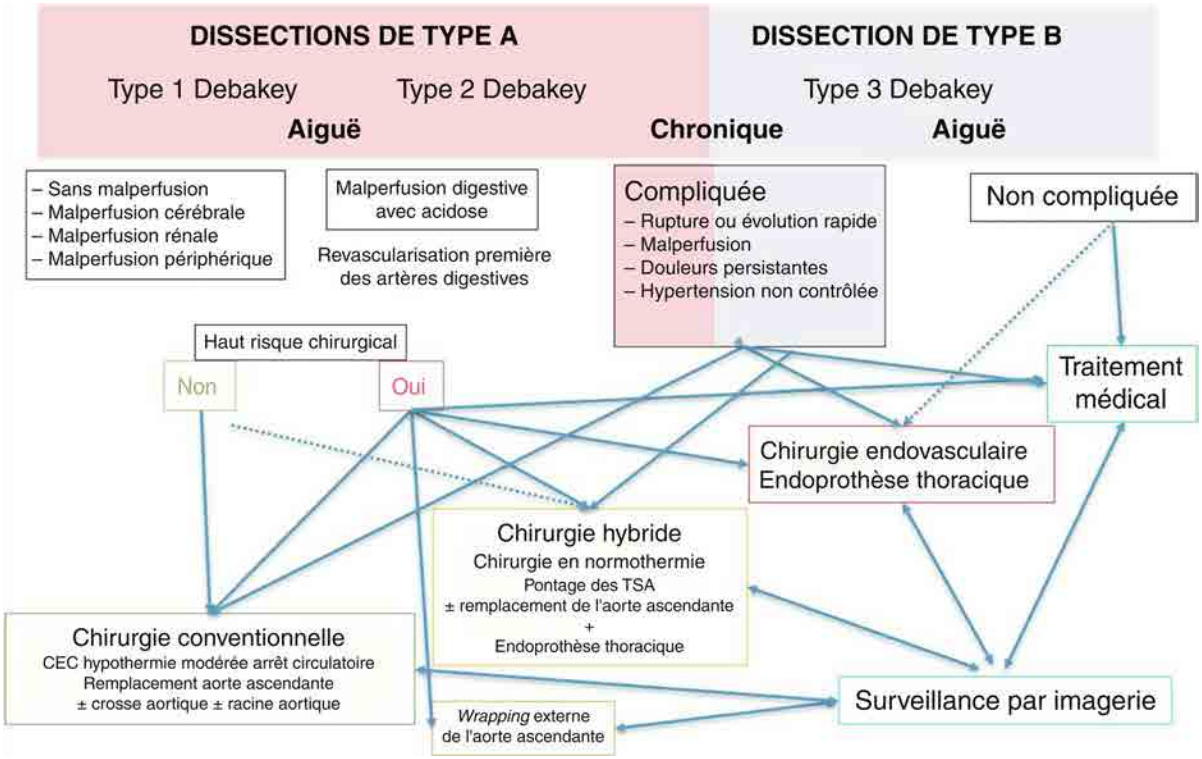


FIG. 18.20 **Prise en charge des dissections aortiques.**
TSA : troncs supra-aortiques.

Prise en charge des dissections aortiques de type A

Fermeture de la porte d'entrée proximale

Il s'agit d'une urgence chirurgicale dont le principe est d'exclure la porte d'entrée proximale et de remettre en charge le vrai chenal. Le traitement de référence est le remplacement de l'aorte ascendante avec circulation extracorporelle (CEC) avec arrêt circulatoire pouvant s'associer à un remplacement de la racine aortique et/ou de la crosse aortique [100].

Gestion des patients instables au bloc opératoire

Concernant les patients instables avec un épanchement péricardique compressif, le conditionnement du patient en salle d'opération doit être réalisé sous anesthésie locale pour prévenir un collapsus réfractaire. La priorité initiale doit être l'évacuation de l'hémopéricarde.

Prise en charge des malperfusions

Les malperfusions myocardiques, neurologiques et périphériques ne doivent en rien ralentir la fermeture de la porte d'entrée proximale et la remise en charge du vrai chenal [101, 102].

En revanche, concernant les patients présentant une ischémie digestive avec acidose, la réalisation de la chirurgie conventionnelle première retarde la reperfusion des organes digestifs, s'associant à une mortalité majeure. Une revascularisation première des artères digestives doit donc être discutée [103, 104].

Une imagerie de contrôle post-procédurale peut être réalisée immédiatement devant la suspicion d'un syndrome de malperfusion postopératoire [105].

Patients à haut risque opératoire ou jugés inopérables

Chez les patients à haut risque opératoire ou jugés inopérables de façon conventionnelle, peuvent être réalisés, selon les cas, une chirurgie hybride en normothermie, un *wrapping* externe de l'aorte ascendante, un traitement endovasculaire ou un traitement médical.

Prise en charge des dissections aortiques de type B compliquées

Dissections aortiques de type B compliquées

Environ 20 % des dissections aortiques de type B sont compliquées au moment du diagnostic. Le traitement endovasculaire mis en place d'une endoprothèse (EDP) avec couverture de la porte d'entrée proximale est alors le traitement de 1re intention. Une dissection est dite compliquée en cas d'expansion rapide du diamètre aortique, d'apparition d'une rupture, de douleurs thoraciques persistantes, d'hypertension résistante aux médicaments antihypertenseurs, ou en cas de syndrome de malperfusion [106].

Dissections de type B non compliquées

Pour la plupart des auteurs, le traitement médical reste le traitement de 1re intention. Un traitement endovasculaire peut être envisagé si l'anatomie est favorable pour favoriser le remodelage à long terme [107].

Dissections aortiques chroniques

Classification

Dissection de type A

Évolution après chirurgie

Après traitement chirurgical des dissections de type A, la perméabilité du faux chenal en aval du remplacement chirurgical reste très élevée, entre 75 et 100 % [108]. La dissection chronique résiduelle peut donc intéresser la crosse aortique, l'aorte thoracique et l'aorte thoracoabdominale.

Dissection de type A méconnue à la phase aiguë

Dans de rares cas, la dissection de type A peut passer inaperçue ou ne pas être diagnostiquée à la phase aiguë et découverte à la phase chronique.

Dissection de type B

Après traitement médical

En cas de dissection aortique de type B non compliquée, pour la plupart des auteurs, le traitement médical reste le traitement de 1re intention. La dissection chronique peut donc intéresser la fin de crosse aortique, l'aorte thoracique et l'aorte thoracoabdominale.

Après fermeture de la porte d'entrée proximale par une endoprothèse thoracique

En cas de dissection aortique de type B compliquée, le traitement endovasculaire (fermeture de la porte d'entrée proximale par la mise en place d'une endoprothèse thoracique) est le traitement de 1re intention. Cependant, le faux chenal en aval de l'endoprothèse reste perméable dans la majorité des cas (77 %). La dissection chronique peut ici intéresser l'aorte thoracique et l'aorte thoracoabdominale [109].

Indications thérapeutiques

En l'absence de complication mortelle chez les patients non traités ou sur les portions non traitées de l'aorte disséquée, la paroi artérielle et le *flap* intimal se fibrosent. Cependant, dans 20 à 50 % des cas, l'aorte s'élargit progressivement et évolue vers un anévrisme [110]. L'indication thérapeutique des dissections chroniques repose sur :

- l'existence d'une rupture aortique ;
- une récidive des symptômes ;
- une évolution anévrismale (> 55 mm) ;
- l'expansion du diamètre aortique maximal annuel > 4 mm ;

- la survenue d'une malperfusion : rare à distance de la phase aiguë.

Une approche multidisciplinaire au sein de centres référant dans la prise en charge de la pathologie aortique est indispensable. Un traitement à la carte peut être choisi entre :

- chirurgie avec CEC ± arrêt circulatoire ;
- chirurgie hybride : revascularisation artérielle sans CEC + traitement endovasculaire ;
- traitement endovasculaire total : par voie fémorale mais aussi apicale, carotidienne, axillaire et humérale.

Modalités thérapeutiques

Chirurgie conventionnelle par sternotomie

Principes et progrès

Le traitement de référence est le remplacement de l'aorte ascendante sous CEC. L'anastomose aortique distale est idéalement réalisée ouverte, lors d'un arrêt circulatoire en hypothermie modérée sous couvert d'une perfusion cérébrale antérograde. L'anastomose distale ouverte permet une résection complète de l'aorte ascendante et de la concavité de la crosse sans nécessité de réimplantation des TSA. La canulation axillaire semble recommandée bien que la canulation du TABC ou de la crosse aortique puisse être réalisée. Dans la majorité des cas, un traitement conservateur sur la racine aortique peut être réalisé avec une resuspension des commissures valvulaires aortique lorsque la racine est disséquée. Cependant, lorsque la déchirure intimale touche la racine aortique ou que cette dernière est dilatée, un remplacement avec réimplantation des ostia coronariens doit être effectué. La valve peut être remplacée (opération de Bentall) ou conservée chez les patients jeunes (intervention de Tirone David ou de Yacoub) [111].

La présence d'une porte d'entrée dans la crosse aortique impose le remplacement partiel ou complet de cette dernière.

Traitement concomitant de la crosse aortique et aorte thoracique descendante

Avec remplacement de la crosse : trompe d'éléphant et *frozen elephant trunk*

Dans l'objectif de traiter les lésions extensives de l'aorte thoracique en un seul temps, des prothèses hybrides ont été développées (Open-Evita Plus™, JOTEC GmbH, Hechingen ; Thoraflex Hybrid™, Vascutek, Tokyo), inspirées de la technique originale de la trompe d'éléphant décrite par Hans Borst en 1982. Leur partie proximale est constituée d'une prothèse en polyester tissé imprégnée de gélatine et leur partie distale est une endoprothèse thoracique couverte.

Une hypothermie modérée ou profonde est induite. Lorsque l'hypothermie est obtenue, sous arrêt circulatoire et perfusion cérébrale antérograde, l'endoprothèse est introduite et larguée par voie antérograde dans l'aorte thoracique descendante à l'aide d'un guide introduit préalablement par voie fémorale dans l'aorte thoracique descendante. L'extrémité proximale est suturée à l'isthme aortique ou en amont après revascularisation subclavière. La prothèse tubulaire en Dacron® est utilisée pour remplacer la crosse aortique, avec réimplantation des TSA [112, 113].

Avec conservation de la crosse

Différents types d'endoprothèses peuvent être déployés durant l'arrêt circulatoire dans l'aorte thoracique descendante et la crosse aortique. Ces approches moins agressives permettent de limiter le remplacement chirurgical à l'aorte ascendante et tendent à favoriser la cicatrisation de la dissection au niveau la crosse et de l'aorte thoracique (fig. 18.21) [114-116].

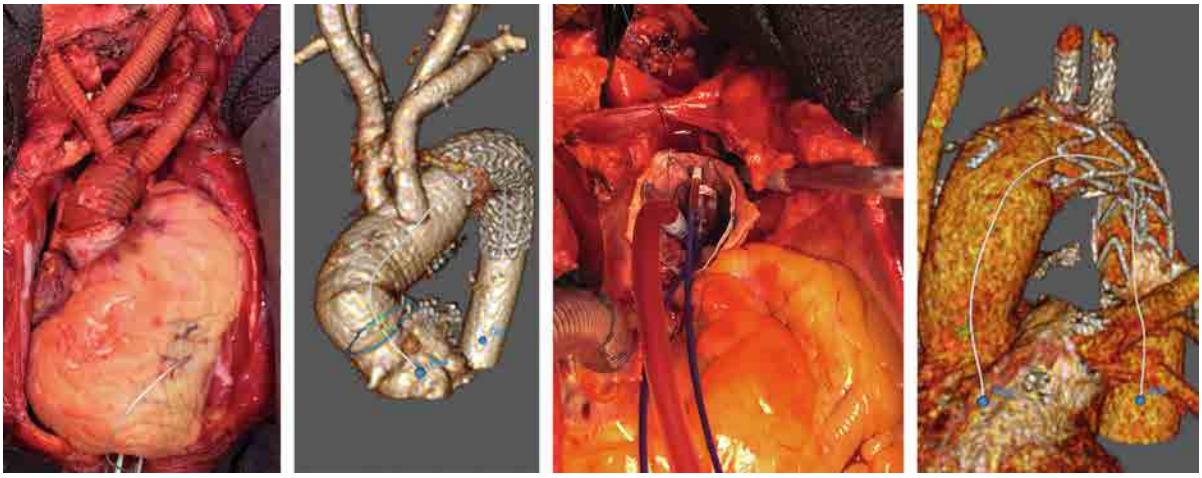


FIG. 18.21 **Chirurgies conventionnelles avec remplacement complet de la crosse aortique ou reconstruction endovasculaire de la crosse aortique durant l'arrêt circulatoire.**

Indications possibles de la chirurgie conventionnelle par sternotomie

Ce sont :

- la dissection de type A aiguë et chronique ;
- la dissection de type B chronique avec extension vers la crosse.

Chirurgie hybride

Définition

Les critères morphologiques pour permettre le traitement endovasculaire d'une dissection sont :

- un collet aortique proximal dont les caractéristiques doivent être les suivantes : absence de thrombus, longueur > 15 mm (idéalement 20 mm), angulation modérée < 60°, diamètre < 40 mm et collet non disséqué ;
- une zone d'ancrage distale qui doit présenter les caractéristiques suivantes : absence de thrombus, longueur > 15 mm (idéalement 20 mm), angulation modérée < 60°, diamètre < 40 mm.

La principale limitation au niveau du collet proximal et de l'ancrage distal est la création par l'endoprothèse d'une blessure intimale pouvant entraîner une nouvelle dissection aortique d'évolution rétrograde ou une nouvelle porte d'entrée distale. La solution est alors de recréer chirurgicalement une zone d'apposition pour l'endoprothèse en réalisant la transposition d'un ou plusieurs des troncs supra-aortiques parfois associée à un remplacement de l'aorte ascendante.

Indications

Dissections aortiques de type B aiguës et chroniques compliquées

La dissection aortique naissant souvent à proximité de l'artère subclavière gauche (ASG), il est nécessaire de rallonger le collet proximal en pontant ou transposant l'ASG ; parfois même en réalisant un pontage intercarotidien [117].

Après remplacement de l'aorte ascendante pour dissection aortique de type A

Après sternotomie redux, on expose la prothèse aortique qui sera clampée latéralement pour implanter un pontage prothétique permettant de revasculariser les troncs supra-aortiques. Une des limites à cette approche est la longueur parfois insuffisante de la prothèse d'aorte ascendante pour permettre d'implanter le pontage à destinée des TSA et avoir un collet proximal assez long pour l'endoprothèse [118].

Après dissection de type A aiguë ou chronique

Le principe est de traiter l'aorte ascendante et la crosse sans réaliser d'arrêt circulatoire. Un remplacement de l'aorte ascendante associé à une revascularisation des TSA à partir de la prothèse aortique peut être réalisé. Le remplacement de l'aorte ascendante est effectué sous CEC avec clampage aortique en normothermie. Cette prothèse aortique doit être de longueur suffisante pour obtenir une zone d'ancrage de bonne qualité pour l'endoprothèse [119].

Traitements endovasculaires

Dissections aortiques de type B compliquées

Elles sont traitées en 1re intention par mise en place d'endoprothèses.

Les mensurations de l'endoprothèse sont les suivantes :

- longueur, fonction de l'extension en longueur sur l'aorte thoracique de la pathologie à traiter. Certaines endoprothèses sont proposées dans des longueurs de plus de 20 cm. Il est possible de juxtaposer deux endoprothèses ou plus, avec un recouvrement d'au moins 5 cm entre chacune d'entre elles ;
- *oversizing* :
  - proximal : la survenue d'une dissection rétrograde de l'aorte thoracique est une complication redoutable du traitement endovasculaire de l'aorte thoracique avec une mortalité supérieure à 30 %. Un diamètre de l'aorte ascendante > 20 mm/m^2 et l'*oversizing* de l'EDP sont des facteurs clés favorisant la survenue de cette complication [120, 121]. La plupart des équipes chirurgicales choisissent un diamètre d'endoprothèse supérieur à celui de l'aorte, de 0 à 5 % dans les dissections aiguës et de 5 à 10 % dans les dissections chroniques ;
  - distal : le diamètre de la zone d'ancrage est le diamètre maximal du vrai chenal.

Dissections chroniques de la crosse compliquées

Elles surviennent dans deux pathologies :

- après remplacement de l'aorte ascendante pour une dissection de type A ;
- après dissection type B avec évolution rétrograde.

Endoprothèses branchées

Plusieurs modèles d'EDP destinés à exclure les anévrismes de la crosse ont été proposés. Actuellement, deux modèles avec des branches internes sont disponibles sur le marché (Cook Medical et Bolton Medical).

Il existe plusieurs limites à cette approche :

- la longueur ou plicature de la prothèse aortique ;
- la présence d'une valve aortique mécanique ;
- les angulations extrêmes de la crosse aortique ;
- la distance entre la jonction sinotubulaire et le pied du tronc artériel brachiocéphalique qui doit être > 38 mm ;
- une anatomie du TABC compatible avec une réparation endovasculaire, à savoir une longueur > 20 mm et un diamètre ≤ 20 mm [122].

Endoprothèses échancrées, et endoprothèses fenestrées et/ou branchées sur mesure

Elles sont adaptées à l'anatomie du patient mais le délai de fabrication est important.

Traitements endovasculaires « off label »

Technique de la cheminée endovasculaire (*chimney technique*)

Criado et al. ont décrit une technique percutanée par ponction rétrograde de l'artère carotide commune gauche [123]. Un stent couvert est déployé en parallèle de l'endoprothèse jusqu'à rejoindre la lumière

aortique. La pérennité incertaine de cette technique fait d'elle une solution d'urgence, qui doit être réservée aux cas de couverture accidentelle des TSA lors du déploiement de l'endoprothèse.

Modification des endoprothèses thoraciques

Des techniques de fenestration préalable (fig. 18.22) ou rétrograde *in situ* par laser ont été rapportées pour conserver la perméabilité des TSA. Ces techniques sont en cours d'évaluation et nécessitent un suivi à long terme. Elles ont l'avantage de permettre une adaptation aux différentes anatomies dans le cadre de l'urgence [124].

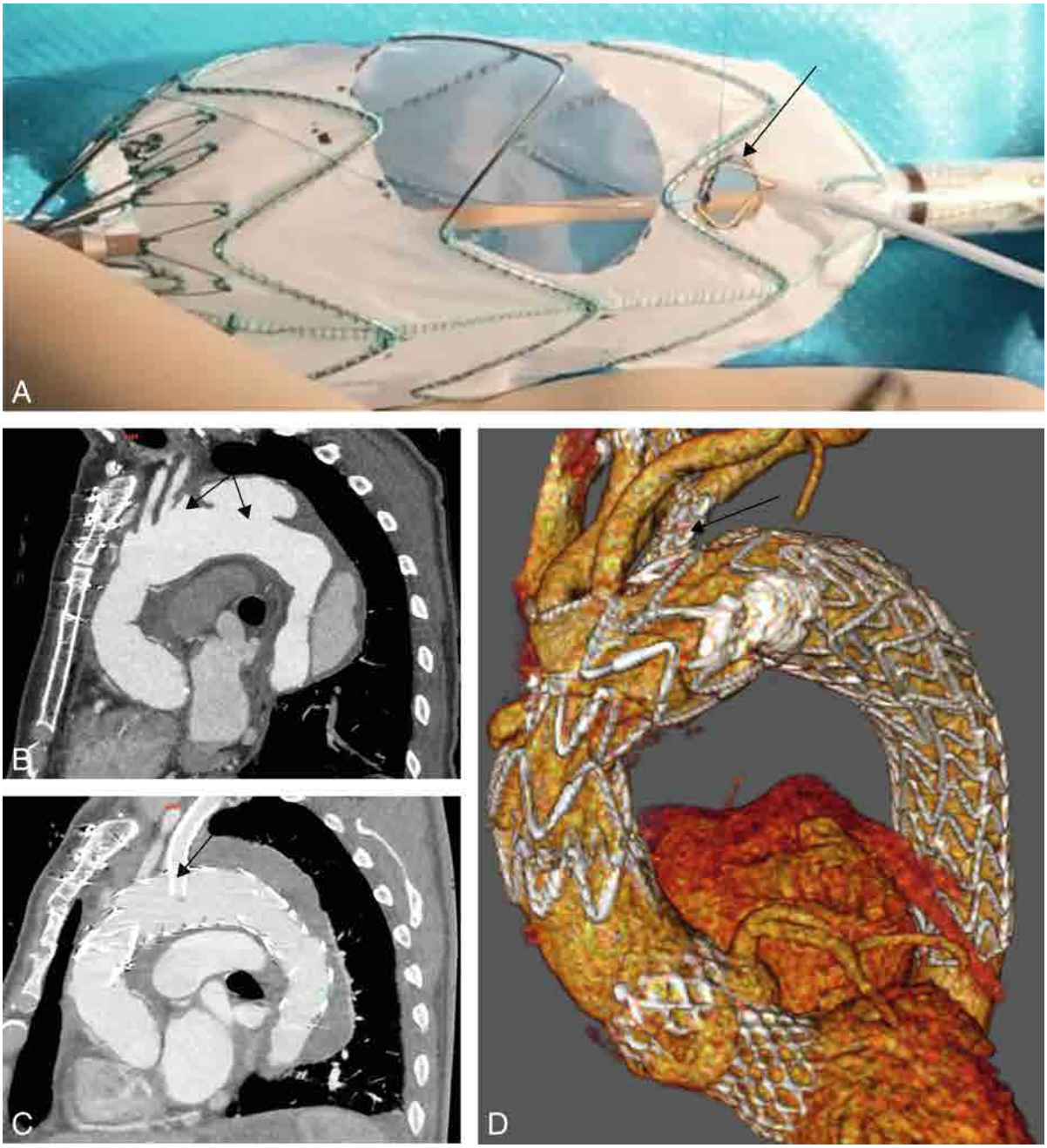


FIG. 18.22 Modification d'une endoprothèse thoracique.
A. Double fenestration pour les TSA. Un marqueur radio-opaque est cousu sur la fenêtre à destinée de l'artère subclavière gauche. B. Évolution après chirurgie de type A : les flèches indiquent deux portes d'entrées résiduelles au pied de l'artère subclavière gauche et au niveau de l'isthme. C, D. Scanners de contrôle post-procédure.

Techniques de thrombose induite du faux chenal

Différentes procédures sont possibles :

- fermeture d'une ou plusieurs portes d'entrée par un Amplatzer™ [125] ;
- stents aortiques non couverts thoracoabdominaux [126] ;
- embolisation du faux chenal [127] ;
- technique du Candy-Plug [128] ;
- technique du Knickerbocker [129].

Traitements endovasculaires des dissections aortiques de type A

Contraintes anatomiques

Les défis anatomiques et physiologiques du traitement endovasculaire de l'aorte ascendante restent importants. Ils comprennent une fixation proximale de l'endoprothèse à proximité de la valve aortique et des ostia des artères coronaires, et d'une zone d'ancrage distale qui nécessiterait de couvrir le tronc artériel brachiocéphalique. De plus il existe une grande variabilité en longueur de l'aorte ascendante. Des études d'imagerie par TDM ont rapporté qu'un traitement endovasculaire est anatomiquement possible chez près de 30 % des patients atteints de dissection de type A aiguë avec une porte d'entrée proximale située dans l'aorte ascendante. Ce taux peut atteindre 39 % avec une dérivation extra-anatomique, afin d'atteindre une zone d'atterrissage distale appropriée [130, 131].

Options thérapeutiques

La dissection aortique de type A est une indication rare de traitement endovasculaire des dissections chroniques réservée aux patients à très haut risque chirurgical.

Les impératifs à la mise en place d'une endoprothèse au niveau de l'aorte ascendante sont [132] :

- un collet proximal et distal non disséqué d'au moins 20 mm de long et de diamètre > 40 mm ;
- un déploiement précis aidé par un entraînement électrosystolique ventriculaire (*pacing* ventriculaire rapide) ;
- une longueur adaptée : avec une longueur moyenne de l'aorte ascendante de 70,5 mm, la plupart des endoprothèses thoraciques disponibles mesurent au minimum 100 mm de long et ne sont pas utilisables en premier choix sans artifices techniques.

Plusieurs solutions sont envisageables :

- l'utilisation d'une endoprothèse dédiée : Zenith Ascending Dissection™ (Cook Medical, Bjaeverskov). Cette endoprothèse n'est pas disponible en pratique courante ;
- l'utilisation d'une extension proximale d'une endoprothèse Cook Zenith Proform™ (Cook Medical, Bjaeverskov), de longueur 77 ou 80 mm, ou l'utilisation d'une extension proximale d'une endoprothèse abdominale (*cuff*) ;
- un abord transapical (fig. 18.23), carotidien ou axillaire : le lanceur des endoprothèses abdominales trop court n'autorise souvent pas un déploiement au niveau de l'aorte ascendante. De plus, une voie d'abord courte améliore la maniabilité des dispositifs et augmente la précision du largage au niveau du collet proximal ;
- l'allongement du collet distal en réalisant une revascularisation rétrograde des TSA à partir de l'artère subclavière gauche (*cf.* fig. 18.23) [133].

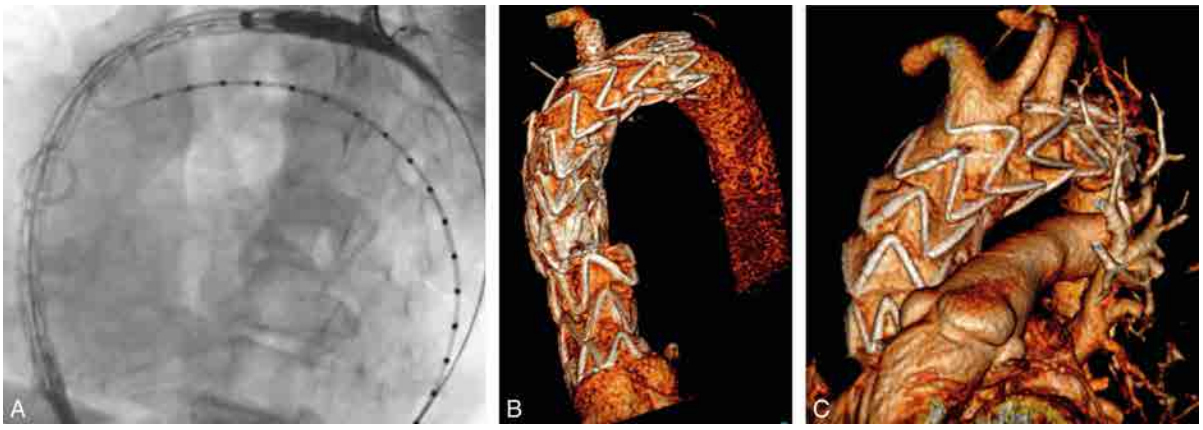


FIG. 18.23 Traitements endovasculaires des dissections de type A par voie apicale.
A. Mise en place de l'endoprothèse. B. Endoprothèse avec simple fenestration et pontage des troncs supra-aortiques (TSA) depuis l'artère subclavière gauche. C. Endoprothèse avec fenestration pour l'ensemble des TSA.

Ces données sont hors recommandations et découlent de l'expérience limitée à quelques centres experts. L'utilisation de la salle hybride est requise [134]. Une approche multidisciplinaire est indispensable [135].

Conclusion

Les possibilités endovasculaires pour les dissections de l'aorte se sont considérablement étendues ces dernières années, permettant d'envisager une amélioration du pronostic de cette affection redoutable. L'expertise de centres spécialisés est indispensable pour appréhender au mieux cette pathologie rare.

Réparation valvulaire mitrale : des sternotomies aux voies apicales ventriculaires gauches

Daniel Grinberg, Jean-François Obadia

Chaque année, plus de 6 000 chirurgies mitrales sont réalisées en France. L'incidence de la pathologie mitrale dégénérative croît avec l'âge et, compte tenu du vieillissement de la population et du développement d'outils permettant de repousser les indications opératoires, le nombre de patients à traiter augmente sans cesse.

En France, 60 % des chirurgies mitrales sont réalisées dans des indications d'insuffisance mitrale (IM) primaire dégénérative.

La place de la chirurgie mini-invasive reste marginale (10 à 20 % des procédures) et le taux de réparation mitrale toutes indications confondues est de 50 % (le taux de réparation national dans l'indication dégénérative reste néanmoins de 60 à 70 %).

Nous proposons ici de faire le point sur les voies d'abord et les techniques de réparation de la valve mitrale ainsi que sur les perspectives d'avenir. Les insuffisances mitrales primaires et secondaires sont traitées chapitre 6.

Sternotomie, thoracotomie droite, thoracotomie gauche… par où aborder la valve mitrale ?

De manière assez ironique, l'histoire retient que l'un des premiers succès de la chirurgie cardiaque fut la commissurotomie mitrale au doigt, décrite en 1925 par Henry Souttar et réalisée par thoracotomie gauche, à cœur battant et sans clampage aortique (fig. 18.24) [136]. Quatre-vingt-dix ans après ces premières

descriptions, des traitements innovants proposent à nouveau des procédures transapicales par thoracotomie gauche, à cœur battant et sans circulation extracorporelle (CEC).

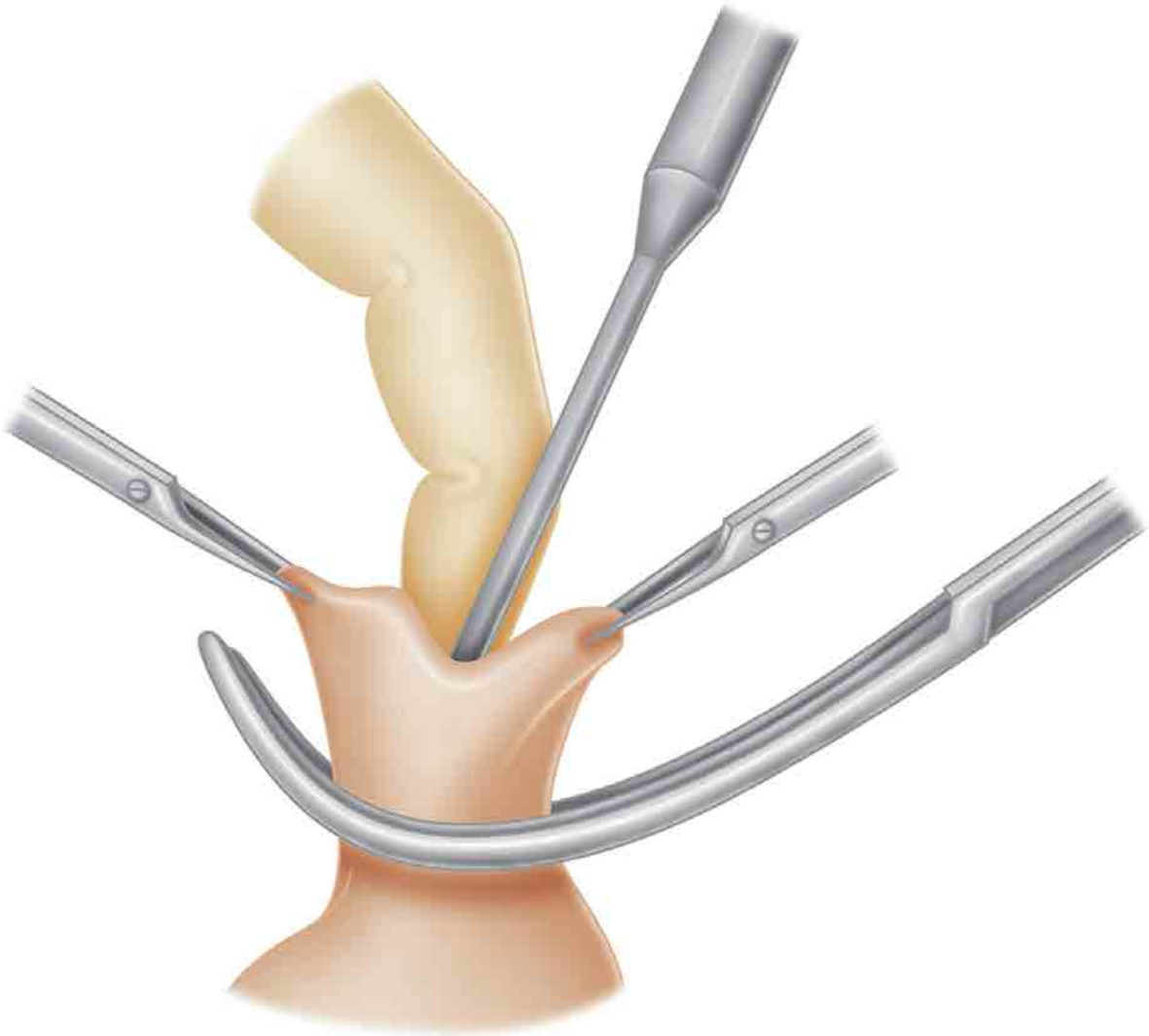


FIG. 18.24 Technique de commissurotomie mitrale au doigt.
D'après [136]. Dessin : Eléonore Lamoglia.

Nous proposons ici de revenir sur l'historique et les pratiques actuelles concernant la chirurgie de la valve mitrale.

Historique

Dans les débuts de la chirurgie cardiaque moderne, la sternotomie est la voie « reine ».

La CEC est introduite en 1953. Elle est possible par une canulation initialement réalisée de façon périphérique (abord des vaisseaux fémoraux), puis de façon « centrale » (intrapéricardique).

Les chirurgies sont d'abord réalisées à cœur battant, puis à cœur fibrillant par glaçage péricardique (1959), avant que la cardioplégie ne fasse son apparition dans les années soixante-dix.

Dès 1987, la thoracotomie antérolatérale droite est décrite comme une bonne alternative à la sternotomie chez le patient aux antécédents de chirurgie cardiaque par sternotomie. En 1989, une première série évaluant cette technique chez 11 patients « redux » la décrit comme beaucoup moins fastidieuse, moins chronophage et moins dangereuse qu'un nouvel abord par sternotomie.

Deux principaux abords de la valve mitrale par sternotomie sont décrits (fig. 18.25) :

- l'atriotomie gauche, qui consiste en une ouverture verticale de l'oreillette gauche unique en arrière du sillon interatrial de Sondergaard ;
- l'approche transseptale dite de « Guiraudon », dans laquelle l'oreillette droite est d'abord ouverte, permettant d'exposer le septum interatrial. La fosse ovale est incisée verticalement et l'incision est ensuite largement poursuivie en haut jusqu'au toit de l'oreillette gauche. Cet abord permet une exposition large de la valve mitrale sans traction excessive sur les tissus environnants. Certains auteurs lui reprochent des troubles rythmiques plus fréquents.

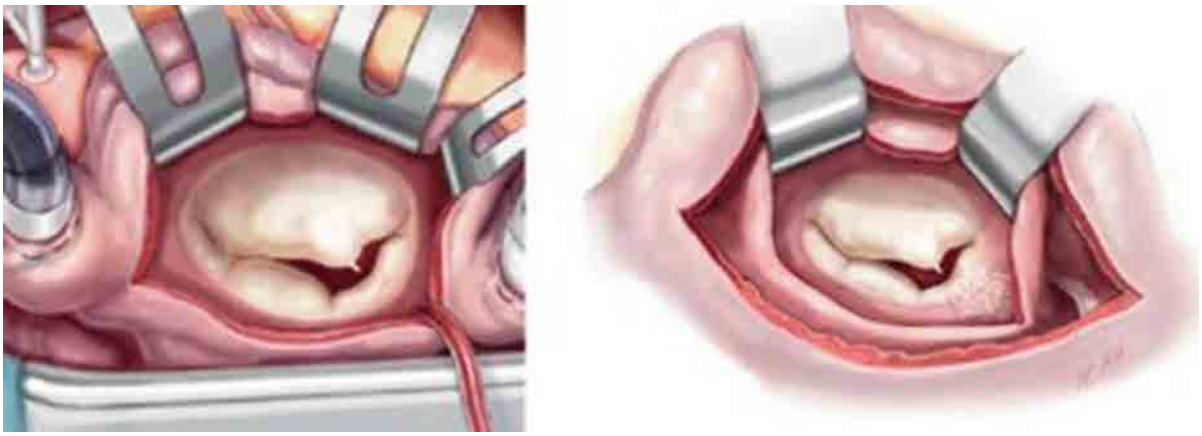


FIG. 18.25 Ouvertures cardiaques habituelles pour l'abord de la valve mitrale : atriotomie gauche (à gauche) et technique transseptale dite de « Guiraudon » à droite [137[3]].

La naissance de la chirurgie mitrale vidéo-thoracoscopique suit une évolution logique de miniaturisation des abords comme on la retrouve dans toutes les spécialités chirurgicales.

La primauté de « La » première procédure mitrale mini-invasive par mini-thoracotomie droite (ou CMMI pour chirurgie mitrale par voie mini-invasive) reste débattue (premières publications en 1996).

Dès les années 2000, les bases techniques de l'approche mitrale mini-invasive sont posées. Parmi les « pionniers », on peut citer Alain Carpentier (France), Hugo Vanermen (Belgique), Freidrich Moor (Allemagne) et Randolph Chitwood (États-Unis).

Dans cette intervention, une canulation périphérique est réalisée par abord ou ponction des vaisseaux fémoraux (parfois une canulation veineuse jugulaire est associée pour obtenir un meilleur drainage veineux).

L'abord cardiaque se fait au travers d'une courte thoracotomie droite de quelques centimètres dans le 4^{e} ou le 5^{e} espace intercostal et plusieurs autres petites incisions sont réalisées pour insérer les différents outils chirurgicaux (clamps transthoraciques, écarteur atrial, optique vidéo). Une instrumentation spécifique de thoracoscopie est nécessaire (fig. 18.26).

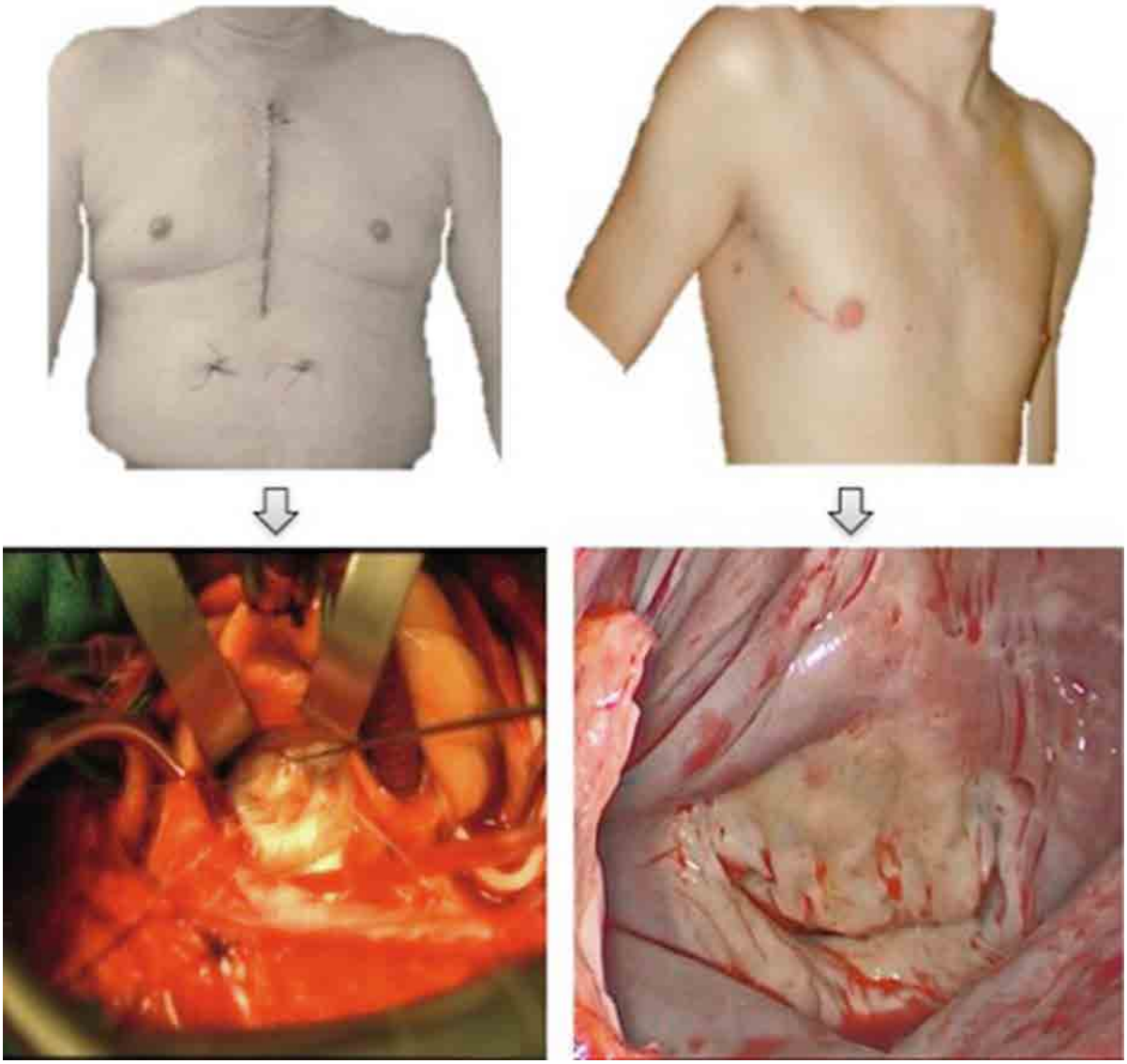


FIG. 18.26 **Abord par sternotomie (à gauche) et par thoracotomie (à droite) : résultats esthétiques (en haut) et vues opératoires (en bas).**

Après initiation de la CEC, clampage aortique et cardioplégie, la valve mitrale est abordée par une atriotomie gauche verticale en arrière du sillon interatrial de Sondergaard. Toutes les chirurgies mitrales (réparation et remplacement) peuvent être réalisées par cet abord.

Ces mêmes pionniers décrivent en 1998 les premières interventions robot-assistées. Les abords sont identiques, l'instrumentation et les techniques de réparation sont optimisées pour ce nouvel outil, ainsi que la sélection des patients. Certains centres accumulent déjà plus de 1 000 procédures.

Pratiques actuelles et résultats

Les techniques mini-invasives mitrales réalisées dans des équipes entraînées sont au moins aussi efficaces et probablement meilleures que les classiques sternotomies. Les dernières méta-analyses confirment, avec près de 20 ans de recul, le bénéfice de la voie mini-invasive par rapport à la sternotomie en termes de durée du séjour réanimatoire et hospitalier (moins de saignements et de transfusions, extubation plus précoce), de survenue d'arythmie et d'intérêts fonctionnels à long terme (cicatrice « satisfaisante », plus de reprise d'une activité physique et professionnelle « normale »).

La mortalité précoce et à long terme est cependant identique avec les deux approches.

Plusieurs écueils limitent cependant l'expansion de la technique (tableau 18.12), en particulier la courbe d'apprentissage nécessaire pour l'obtention de résultats opératoires identiques à ceux obtenus en sternotomie.

Tableau 18.12

Avantages et inconvénients de la chirurgie mitrale mini-invasive.

Avantages	Inconvénients
– Diminution de la durée de séjour en réanimation et de la durée moyenne de séjour hospitalier – Moins de saignements, moins de transfusions – Extubation plus précoce – Moins de survenues d'arythmie – Diminution des complications pariétales – Même mortalité précoce et à long terme – Même coût global – Particulièrement indiquée en cas de thorax hostile, d'antécédent de pontages coronaires (chirurgie sans clampage), etc.	– Courbe d'apprentissage – Résultats dépendants du volume du centre – Temps de clampage et durée de CEC plus longs – Limite la chirurgie aux gestes sur la valve mitrale (ainsi qu'à la chirurgie de la fibrillation atriale, la fermeture d'atrium gauche, la chirurgie tricuspidienne), pas de gestes aortiques ni de pontages possibles – Risques inhérents à la canulation périphérique

Enfin, aucune étude randomisée ne compare la chirurgie par sternotomie et la chirurgie mini-invasive.

En France, on estime que 10 % des chirurgies mitrales sont réalisées par voies mini-invasives.

Chirurgie robotique

La technique reprend les principes de la chirurgie mini-invasive : canulation périphérique en général percutanée, mini-thoracotomie droite, clampage par clamp transthoracique ou endoclampage, réparation mitrale par les techniques conventionnelles (*cf. infra*).

La série de la Mayo Clinic est la plus grande rapportée jusqu'à présent [138]. Réalisée après une sélection scrupuleuse des cas idéaux et par des chirurgiens d'expérience, la technique permet d'obtenir des résultats séduisants en termes de taux de réparation (99,5 %), de résultats post-réparation (fuite minime ou moins chez 98 % des patients), de morbimortalité opératoire et de séjour hospitalier.

Aucune étude randomisée ne compare le robot et la chirurgie mini-invasive « classique ».

L'expansion de la technique dépend essentiellement des politiques d'établissement en termes d'investissement et de marketing. En France, peu de centres la proposent.

Abords par thoracotomie gauche

L'abord cardiaque transapical par une courte thoracotomie dans le 5^{e} espace intercostal s'est développé avec le succès des implantations des prothèses aortiques transcathéter (TAVI) de 1re génération (2006). Il est ensuite progressivement devenu une voie d'exception du fait de la miniaturisation des cathéters permettant des implantations percutanées transfémorales de façon plus fréquente, et du fait du développement des autres approches vasculaires (abord carotidien, etc.).

Le succès du TAVI a entraîné « l'explosion » de la recherche dans le domaine des traitements innovants et moins invasifs pour la valve mitrale. Sa situation anatomique rend son accès transvasculaire complexe (abords transveineux, puis cathétérisme transseptal) et la voie transapicale par mini-thoracotomie gauche est à nouveau usitée pour la plupart des implantations d'outils moins-invasifs, en particulier dans les étapes initiales de leur développement.

Parmi ces dispositifs, on peut citer le NeoChord DS1000™.

Après exposition de l'apex cardiaque et la réalisation de bourses apicales, le dispositif est introduit dans le ventricule gauche par la pointe du cœur sous contrôle de l'échocardiographie transœsophagienne (ETO),

à cœur battant et sans CEC. Une pince permet de capturer le segment prolabé pour y fixer plusieurs néocordages en Gore-Tex™. Ces néocordages sont ensuite extériorisés par la pointe du cœur. Une traction progressive sur les cordages est alors réalisée pour traiter le prolapsus.

Les résultats semblent être excellents et reproductibles quand la sélection des patients est rigoureuse. Ils devront être confirmés grâce au suivi prospectif des patients dans de vastes études multicentriques (PHRC-MitraChord).

Le principal écueil de ce traitement est l'absence d'annuloplastie associée, ce qui limite les indications. Certaines équipes proposent déjà d'associer les techniques (annuloplastie + néocordages apicaux) pour pallier cette limite.

L'implantation nécessite également l'apprentissage par l'opérateur du guidage ETO, avec la difficulté d'appréhender la valve mitrale par le côté ventriculaire.

La plupart des nouvelles prothèses transcathéters mitrales, encore trop encombrantes pour être implantées par voie transseptale, sont également implantées par voie transapicale.

Un certain nombre de complications spécifiques à cet accès transseptal est néanmoins décrit, comme les ruptures ventriculaires gauches per-procédures et les anévrismes de la pointe à distance du geste.

Resct or respect… suture bord à bord d'Alfieri, plicatures (*foldoplasty*), resections atypiques (*Butterfly techniques*)… comment réparer la valve mitrale « dégénérée » ?

Historique

En 1983, Alain Carpentier publie *The French correction*, l'article princeps établissant les bases de la réparation de la valve mitrale pour l'insuffisance mitrale dégénérative (fig. 18.27) [139].

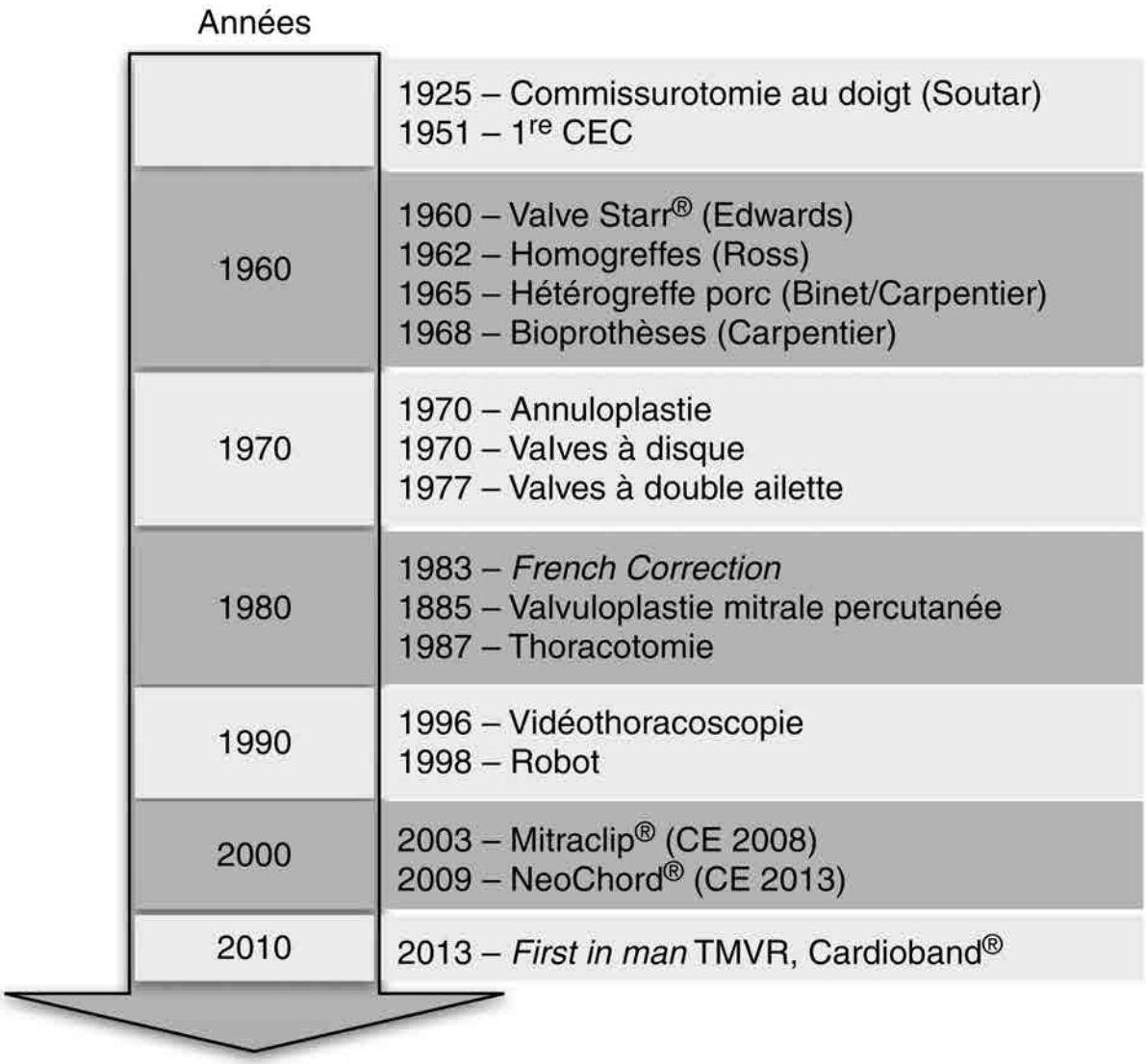


FIG. 18.27 Rappel historique des techniques opératoires pour la valve mitrale.
TMVR : *Transcatheter Mitral Valve Replacement*.

Jusqu'alors, la chirurgie de la valve mitrale était rarement réparatrice et le plus souvent, elle consistait en une résection de la valve pathologique avec son appareil sous-valvulaire et en la mise en place de prothèses identiques à celles utilisées pour la valve aortique (anneau rond, tri-*leaflets* pour les valves biologiques et à double ailette pour les valves mécaniques).

La réparation, préservant bien mieux la structure valvulaire, montre rapidement sa supériorité et s'impose comme technique de référence pour la maladie mitrale primaire dégénérative. Des « écoles de réparation » émergent, cherchant à identifier et enseigner les meilleures techniques de réparation.

Aujourd'hui et grâce au suivi prospectif de milliers de patients sur plus de 20 années, les centres experts rapportent :

- des taux de réparation proche de 100 % (le taux de réparation national reste néanmoins de 60 à 70 %, une telle différence étant au moins partiellement expliquée par des biais de recrutement) ;
- une mortalité à 30 jours < 1 % ;
- une mortalité à long terme identique à celle de la population générale (pour les patients opérés avant 65 ans) ;
- un taux de récurrence de fuite et de réintervention à 20 ans faible, de 4 à 6 % (même si, comme pour les bioprothèses, il est un marqueur insuffisant pour évaluer la qualité à long terme des réparations).

Principes élémentaires

Les trois règles d'or de la réparation mitrale

Selon Carpentier, toute réparation bien conduite (quelle que soit la technique choisie) doit répondre à trois objectifs [137] :

- **préserver (ou restaurer) la mobilité valvulaire**. Ceci est particulièrement vrai pour la valvule antérieure qui, en diastole, doit permettre un remplissage ventriculaire sans résistance et qui, en systole, doit fermer parfaitement l'orifice atrioventriculaire tout en dirigeant le flux ventriculaire vers la valve aortique (élément essentiel de la voie d'éjection ventriculaire). Il n'est pas rare que la valvule postérieure soit figée après la réparation, servant alors essentiellement de butée à la fermeture de la valvule antérieure ;
- **créer une large surface de coaptation**. Les deux bords libres valvulaires doivent s'adosser sur toute la largeur de la valve et sur une hauteur d'au moins 5-6 mm pour autoriser un résultat pérenne ;
- **remodeler et stabiliser l'anneau.** La physiologie annulaire est complexe. Les modifications annulaires sont constantes dans l'évolution naturelle de la maladie dégénérative (dilatation, aplatissement, disjonction mitrale annulaire). S'il est acquis que l'annuloplastie protège la réparation, en revanche, le type d'anneau prothétique optimal (rigide semi-rigide ou souple, complet ou partiel) reste encore débattu.

Réparation adaptée aux lésions

Les profils lésionnels sont nombreux dans la pathologie dégénérative (fig. 18.28), caricaturalement de :

- la **maladie fibroélastique** (FED). Les feuilles valvulaires sont subnormaux et peu redondants, le mécanisme d'insuffisance mitrale est souvent un prolapsus du feuillet postérieur avec ou sans rupture de cordage, l'anneau est peu dilaté. Dans ce cas, une réparation isolée du segment prolabé suffit généralement (résection triangulaire ou implantation de néocordage), associée à une annuloplastie restrictive. Des calcifications annulaires postérieures peuvent compliquer le geste dans les formes dégénératives chez des sujets plus âgés ;
- la **maladie myxomateuse de Barlow** du patient de moins de 60 ans. Les deux feuillets sont redondants et épaissis, la fuite est centrale et les jets multiples, les cordages sont allongés et l'anneau dilaté (≥ 36 mm). C'est pour ces patients que la notion d'« école » de réparation est la plus flagrante et de nombreuses techniques sont décrites. La réparation est souvent plus complexe, nécessitant le traitement de la redondance tissulaire en hauteur et en largeur (résection quadrangulaire), des élongations de cordages (transposition pour le feuillet antérieur et néocordages multiples pour le feuillet postérieur) et une annuloplastie peu ou pas restrictive. C'est aussi dans cette indication qu'Ottavio Alfieri a proposé sa technique *Edge-to-edge* qui peut alors représenter une solution simplifiée pour un problème complexe ;
- toutes les **étapes intermédiaires** peuvent se rencontrer, expliquant la diversité lésionnelle et thérapeutique.

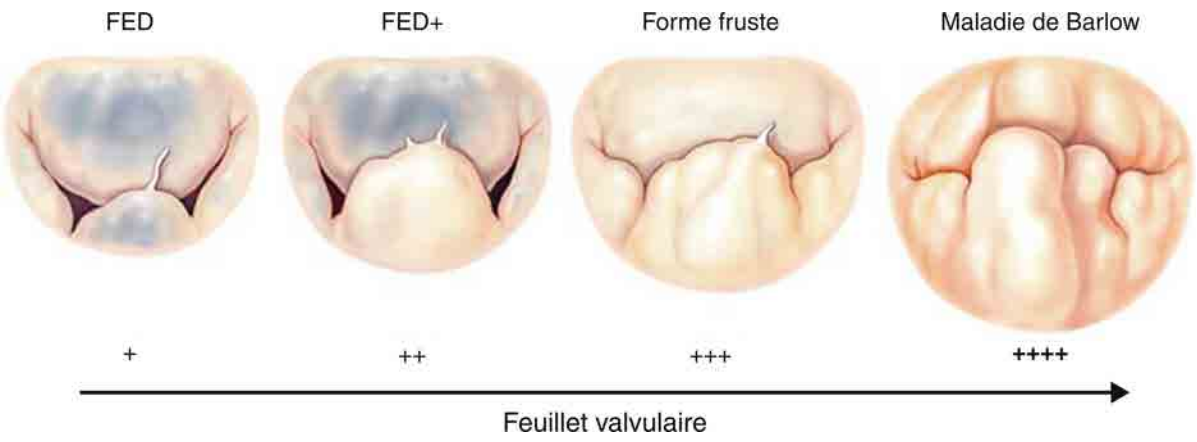


FIG. 18.28 **Principes de la réparation adaptée au profil lésionnel [140[2]].**
FED : *Fibroelastic Deficiency*.

Concept de la réparation « multicible »

Les gestes de réparation peuvent être classés en fonction de leurs cibles anatomiques (tableau 18.13). Plusieurs gestes de réparation sont habituellement associés pour traiter la maladie dégénérative.

Tableau 18.13

Cibles anatomiques de la réparation mitrale et principales techniques décrites.

Feuillet valvulaire	Appareil sous-valvulaire	Anneau mitral
– Résections : • triangulaires • quadrangulaires • atypiques – Plicatures • simples • élargies (*foldoplasty*) – *Magic suture* (ou fermeture de l'angle commissural) – Suture bord à bord d'Alfieri – Patch d'élargissement (rare)	– Implantation de néocordages de Gore-Tex® (simple, multiple, *loops*) – Transposition de cordages (cordage secondaire mis en position primaire pour le feuillet antérieur +++) – Traitements de piliers – Les raccourcissements de cordages sont aujourd'hui abandonnés	– Annuloplastie • souple • semi-rigide • rigide • ouverte ou fermée • plane ou 3D – Plicature annulaire

Ces gestes de réparation multiples servent de « protections mutuelles », que ce soit en compensant une action de réparation insuffisante ou, de façon plus globale, parce qu'elles améliorent la répartition du stress tissulaire.

Ce concept de réparation « multicible » a été mis en exergue lors de l'introduction des thérapeutiques innovantes qui sont, elles, « monocibles ».

Choix de la chirurgie et résultats fonctions du chirurgien et de son équipe

Les premières procédures de Carpentier décrivent des procédures complexes, nécessitant des résections extensives quadrangulaires ou atypiques (*resect technics*).

Dans une démarche de promotion de la réparation mitrale (standardisation, reproductibilité) et également pour permettre la réalisation des réparations par des accès mini-invasifs et robotiques, des techniques favorisant l'implantation de néocordages plutôt que la résection tissulaire ont été développées (*respect technics*).

Après des années de débats et devant des résultats globalement identiques mais dans des populations hétérogènes, le consensus est le suivant :

- les opérateurs doivent être expérimentés et faire ce qu'ils ont l'habitude de faire ;
- l'idéal est probablement de dominer plusieurs techniques, pour offrir un geste adapté au profil lésionnel de chaque valve mitrale.

Il ressort également que le taux de réparation et les résultats de la réparation sont liés à l'expertise globale (nombre total de procédures réalisées) et au volume annuel du chirurgien et de son département.

En effet, les résultats de la prise en charge de l'insuffisance mitrale dépendent de la qualité du centre à tous les niveaux :

- évaluation échographique préopératoire ;
- qualité de la *Heart Team* (ou *Valvular Team*) pour guider le parcours du patient ;
- expertise anesthésique et réanimatoire, qualité d'évaluation échocardiographique peropératoire ;
- qualité de la prise en charge périopératoire (expertise paramédicale et administrative) ;
- qualité du suivi.

Ainsi, la notion de « centres d'excellence de la réparation valvulaire mitrale » devrait s'imposer comme gold standard.

Quelle place pour le remplacement valvulaire ? Faut-il réparer à tout prix ?

Les récidives d'insuffisance mitrale après réparations sont peu fréquentes. Elles sont plus souvent associées aux prolapsus antérieurs ou bivalvulaires. Elles sont un facteur péjoratif pour le remodelage ventriculaire gauche et la survie.

Le bénéfice d'une chirurgie de réparation (par rapport au remplacement) persiste même après 70 ans.

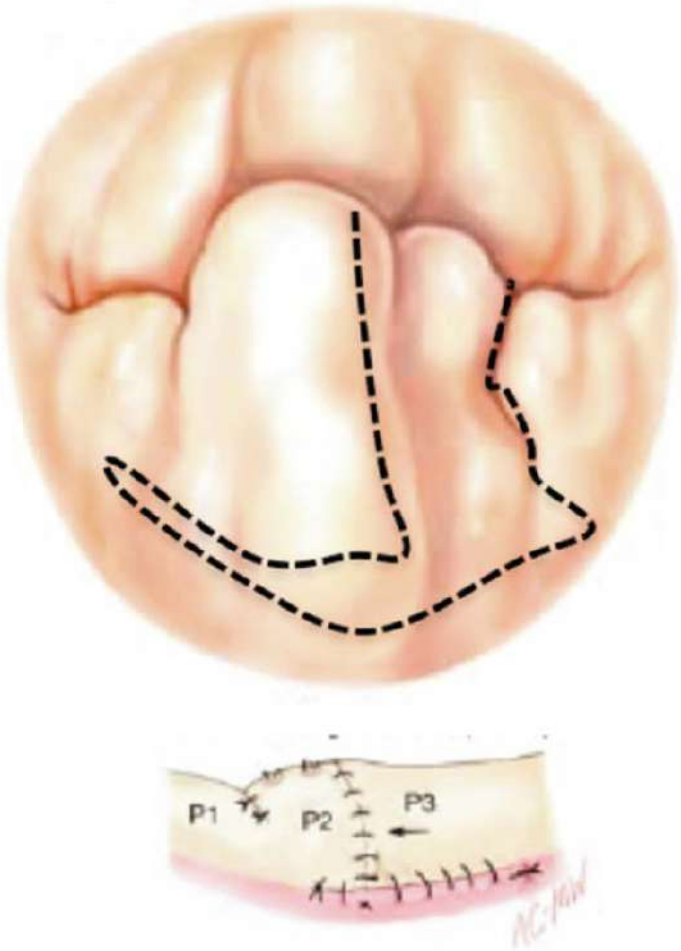
Chez le patient dégénératif en bon état général, la réparation mitrale doit systématiquement être considérée en 1re intention quels que soient l'âge et la fonction ventriculaire gauche.

Lexique de la réparation : quelques exemples

Le tableau 18.14 présente quelques exemples de réparation.

Tableau 18.14

Schéma des principales réparations réalisées pour la maladie mitrale primaire.

Techniques conservatrices (*respect*)	Résection minime	Techniques non conservatrices (*resect*)
Mise en place de néocordages	Résection triangulaire postérieure	Résection quadrangulaire asymétrique
		
Dans le cadre de prolapsus isolé du feuillet postérieur (ici P2), une simple résection des cordages rompus avec l'ajout de néocordages de Gore-Tex® permet de traiter le prolapsus. Une résection triangulaire peut également être suffisante si les cordages adjacents sont normaux.		Dans le cadre de maladie de Barlow, la résection traite l'excès de tissus en largeur (résection quadrangulaire) et en hauteur (résection d'une bandelette à la base). De nombreuses variantes sont décrites.

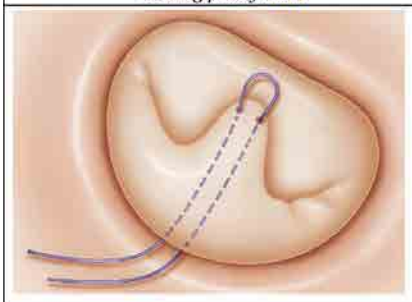
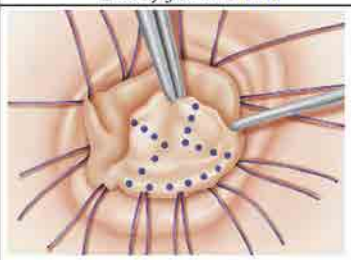
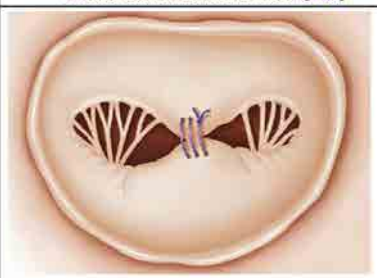
Dessins du haut : d'après [137[3]] et dessins du bas issus de [140[1]].

Techniques alternatives

Elles sont résumées dans le tableau 18.15.

Tableau 18.15

Techniques de plastie mitrale alternatives.

Folding plasty [141]	*Butterfly technic* [142]	Plastie bord à bord d'Alfieri [143]
		
Cette technique a été imaginée pour traiter de façon simple un prolapsus isolé du feuillet postérieur. Le concept est utilisé dans le développement d'outils innovants percutanés.	Il s'agit d'une résection atypique traitant l'excès de largeur et de hauteur. Elle a été développée à des fins de standardisation de plastie complexe.	Décrite il y a 20 ans, la technique constituait un changement de paradigme en proposant une réparation « non physiologique » (ne cherchant pas à recréer une anatomie normale). La plastie bord à bord a été la source d'inspiration du Mitraclip™ dont le concept est identique. Les indications sont essentiellement le traitement des prolapsus bivalvulaires et antérieurs isolés et la prévention du SAM.

SAM : *Systolic Anterior Motion*. Dessins : Eléonore Lamoglia.

Insuffisance mitrale secondaire : abords, réparation *versus* remplacements

Il s'agit d'une pathologie fonctionnelle complexe encore insuffisamment comprise, ce dont témoignent les incertitudes mêmes de sa définition. En effet, les recommandations européennes considèrent qu'une insuffisance mitrale secondaire est significative lorsque la surface de régurgitation est supérieure à 20 mm^2, alors que les recommandations nord-américaines posent la frontière à 40 mm^2 (comme pour les insuffisances mitrales primaires).

Néanmoins, il est certain que :

- les insuffisances mitrales secondaires, même minimes et modérées, ont un impact pronostique péjoratif ;
- la présence d'une insuffisance mitrale ≥ modérée est fréquente en cas de dysfonction ventriculaire gauche (50 à 70 % des patients). Les cardiopathies ischémiques sont plus à risque d'insuffisance mitrale fonctionnelle que les autres cardiopathies (70 *vs* 30 %) ;
- les insuffisances mitrales secondaires entretiennent ou accompagnent la détérioration ventriculaire ;
- la correction de la fuite ne traite donc qu'une conséquence de la cardiopathie primitive (chirurgie suspensive et non curative).

Les enjeux dans ce domaine sont donc :

- la décision opératoire : l'insuffisance mitrale peut servir de soupape à un ventricule gauche dysfonctionnant. Le bénéfice de la chirurgie concerne donc plus les symptômes que la survie. La balance bénéfice/risque de l'indication opératoire doit être évaluée scrupuleusement ;

- le choix du type de chirurgie : la chirurgie ne suspend pas toujours l'évolution de la cardiopathie et le résultat d'une réparation dans cette indication peut rapidement s'altérer. Le choix de la technique opératoire repose principalement sur l'analyse échocardiographique préopératoire.

Ces patients sont des cibles privilégiées du développement des thérapeutiques innovantes, permettant de mimer les actions de chirurgie conventionnelle tout en limitant la morbidité opératoire. La prise en charge sera donc probablement très différente dans les prochaines années.

Abord

Les mêmes abords que ceux de la chirurgie pour insuffisance mitrale primaire peuvent être réalisés. Néanmoins, la principale indication chez ces patients concerne une chirurgie mitrale associée à une revascularisation coronaire et, dans ce cas, la sternotomie s'impose.

Réparation *versus* remplacement

Les recommandations restent imprécises concernant le type de chirurgie à effectuer [144].

Les arguments les plus fréquemment retrouvés faisant préférer une réparation à un remplacement (facteurs prédictifs négatifs) sont :

- une cardiopathie ancienne ;
- une dilatation ventriculaire sévère (diamètre télédiastolique > 65 mm, diamètre télésystolique > 50 mm) et un ventricule sphérique (index de sphéricité > 0,7) ;
- un *tenting* sévère (distance de coaptation > 10 mm, *posterior leaflet-annular plane angle* > 45°, *distal anterior leaflet-annular plane angle* > 25°) ;
- une insuffisance mitrale asymétrique ;
- une distance interpapillaire > 20 mm.

Les réparations habituellement réalisées sont des annuloplasties restrictives utilisant des prothèses annulaires rigides. Celles-ci peuvent être associées à un traitement de l'appareil sous-valvulaire (approximation de pilier) pour prévenir le risque de traction paradoxale des cordages secondaires de la valvule antérieure que peut provoquer l'annuloplastie.

Quand un remplacement valvulaire est décidé, une conservation de l'ensemble de l'appareil sous-valvulaire doit être privilégiée car elle limiterait le remodelage postopératoire de la cardiopathie primitive.

Perspectives

Depuis la description de la *French correction* en 1983, les techniques chirurgicales de traitement de la pathologie mitrale sont en constante évolution, concernant tant les abords que les techniques de réparation.

À ce jour, les constats et les perspectives peuvent être décrits comme dans le tableau 18.16.

Tableau 18.16

Perspectives pour le traitement de la maladie mitrale.

	Insuffisance mitrale primaire	Insuffisance mitrale secondaire
Constat	Les résultats de la réparation mitrale sont difficilement perfectibles : – taux de réparation proche de 100 % – mortalité à 30 jours : < 1,5 % – taux de réintervention à 20 ans : 4 à 6 % La marge de manœuvre est faible.	Elle est fréquente, l'étiologie ischémique prédomine. L'intérêt de la chirurgie est surtout symptomatique, le pronostic dépendant avant tout de la cardiopathie initiale. Le bénéfice de la réparation n'est acquis qu'après une sélection rigoureuse des patients.
Pour tous les patients	Promotion de centres d'excellence des valvulopathies, disposant d'une équipe pluridisciplinaire, d'un volume patient significatif et d'un accès à l'ensemble des thérapeutiques, des sternotomies aux voies percutanées en passant par toutes les options moins invasives. Participation à des protocoles multicentriques. Programmes de formation par la mise à disposition de nouveaux outils (simulation).	
Traitement médical	Aucune thérapie médicamenteuse n'a démontré de capacité à ralentir l'évolution de la pathologie mitrale dégénérative chez l'homme.	La chirurgie ne s'envisage qu'en cas de persistance de symptômes malgré un traitement médical optimal (en dehors d'une indication de revascularisation coronaire).
Perspectives pour les patients à risque opératoire faible	La recherche s'intéresse à la réalisation des réparations habituelles avec un stress chirurgical moindre (chirurgie mini-invasive, chirurgie robotique). La standardisation et la simplification des techniques permettent d'augmenter le taux de réparation, notamment dans des centres non experts.	Des nouveaux dispositifs permettent des interventions moins invasives, chez des patients fragiles. Les prothèses de TMVR sont dessinées spécifiquement pour la valve mitrale (anneau ovalaire, mono/bi/quadrifeuillet, appareil sous-valvulaire, etc.), à la différence des prothèses chirurgicales qui ne sont que des valves aortiques inversées. Les résultats du TMVR pourraient donc être surprenants et modifier les indications opératoires. La possibilité d'associer plusieurs traitements « monocibles » permettra d'adapter le traitement au fur et à mesure de l'évolution de la cardiopathie primaire.
Patient à risque opératoire élevé, et patients non opérables	De nouveaux outils permettent de mimer les gestes de chirurgie conventionnelle par des abords moins invasifs (traitement « monocible » type NeoChord™, Mitraclip™, etc.).	

	Insuffisance mitrale primaire	Insuffisance mitrale secondaire
	L'association de ces thérapies (en un ou plusieurs temps) pourrait être une alternative intéressante pour ces patients.	

TMVR : *Transcatheter Mitral Valve Replacement*.

Conclusion

L'histoire de la chirurgie mitrale moderne, née il y a moins de 60 ans, a été marquée de nombreuses « révolutions », en particulier dans les années quatre-vingt-dix avec l'énoncé des principes de la réparation mitrale pour la maladie dégénérative et la description des principes de la chirurgie mini-invasive.

L'essor actuel des thérapies innovantes, transapicales et percutanées, constitue une nouvelle révolution majeure, non seulement grâce au développement d'outils mimant les procédés de réparation chirurgicale conventionnelle, mais également en mettant enfin à la disposition des spécialistes des prothèses destinées (dessinées) spécifiquement pour la valve mitrale.

La prise en charge de l'insuffisance mitrale sera donc vraisemblablement radicalement différente dans la prochaine décennie.

Procédures mitrales percutanées : pour qui, comment, résultats, suivi

Dominique Himbert, Marina Urena

Les procédures mitrales percutanées se sont fortement développées au cours des 10 dernières années, en complément des traitements médicaux et chirurgicaux de l'insuffisance mitrale (IM). Nous envisageons ici successivement les interventions de réparation puis d'implantation valvulaire mitrale par cathéter. Le traitement du rétrécissement mitral rhumatismal par commissurotomie percutanée n'est pas abordé.

Pour qui ?

L'insuffisance mitrale est une pathologie valvulaire fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Des études observationnelles ont montré qu'un grand nombre des patients qui en sont atteints sont récusés pour la chirurgie avant toute discussion médico-chirurgicale en raison d'un risque jugé prohibitif, sans tenir compte de l'histoire naturelle de la maladie. Les indications de ces interventions percutanées doivent donc être discutées et portées par des équipes multidisciplinaires (*Heart Team*) expertes dans le domaine des pathologies valvulaires. Elles représentent une alternative au traitement médical, à la chirurgie, à la transplantation cardiaque ou à l'assistance circulatoire chez les patients à haut risque ou inopérables. Du fait de l'existence de deux types d'insuffisance mitrale, primaire et secondaire, et de multiples causes potentielles, les techniques requises sont diverses, portant sur les feuillets valvulaires, l'anneau, l'appareil sous-valvulaire ou le ventricule gauche (fig. 18.29) [145].

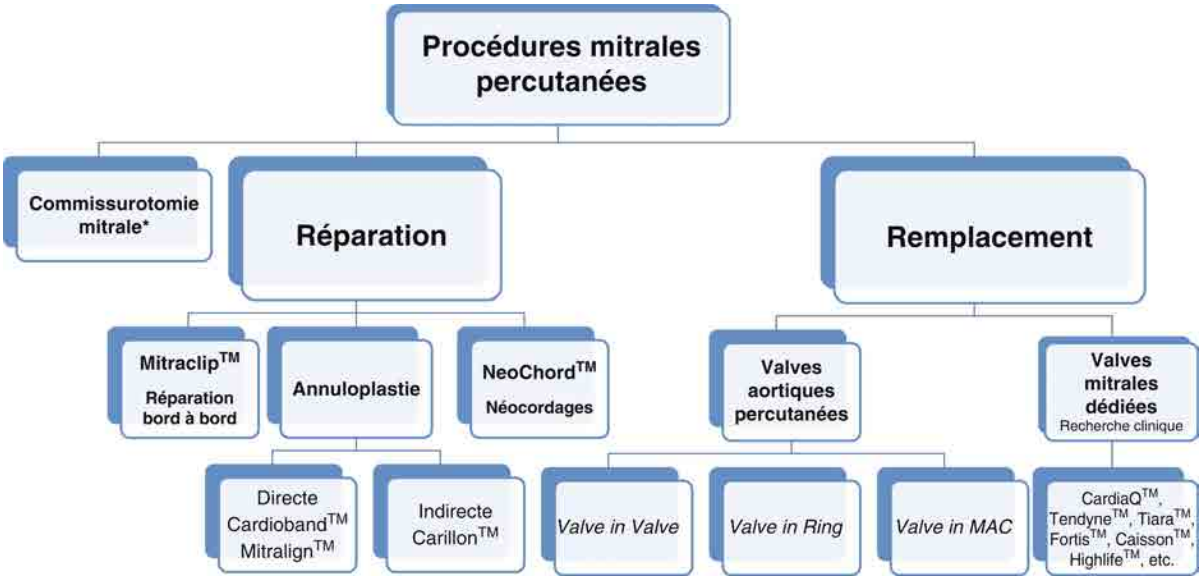


FIG. 18.29 **Panorama actuel des procédures mitrales percutanées.**
MAC : Calcification annulaire mitrale. * Non développée dans ce chapitre.

Réparation mitrale percutanée [146]

Réparation des feuillets bord à bord : Mitraclip™ (fig. 18.30)

Le traitement par Mitraclip™ (Abbott Vascular, Santa Clara), dérivé de la technique chirurgicale d'Alfieri, est le plus utilisé (encadré 18.4). Le clip réunit les bords libres des deux feuillets valvulaires et forme un double orifice. La dernière version du clip, le Mitraclip™ NT, permet une capture plus facile des feuillets et une fixation plus stable. La technique nécessite un abord veineux fémoral et une ponction transseptale guidée par échographie transœsophagienne (ETO) sur une zone postérieure et supérieure de la fosse ovale. Le clip est ensuite dirigé dans l'oreillette gauche de façon à se positionner et à s'aligner perpendiculairement à la ligne de coaptation pour finalement attraper les feuillets dans la zone souhaitée au niveau de jet de régurgitation. Si nécessaire, le clip peut être repositionné et des clips supplémentaires peuvent être implantés, l'objectif étant de capturer une quantité suffisante de tissu valvulaire et d'obtenir une réduction satisfaisante du volume de l'insuffisance mitrale sans créer de sténose mitrale. L'intervention est en général très bien tolérée sur le plan hémodynamique. Elle peut être plus complexe pour les insuffisances mitrales primaires. Il existe une courbe d'apprentissage, reflétée par un taux de succès plus élevé dans les séries les plus récentes, avec une insuffisance mitrale résiduelle inférieure ou égale à 2 + dans 90 % des cas.

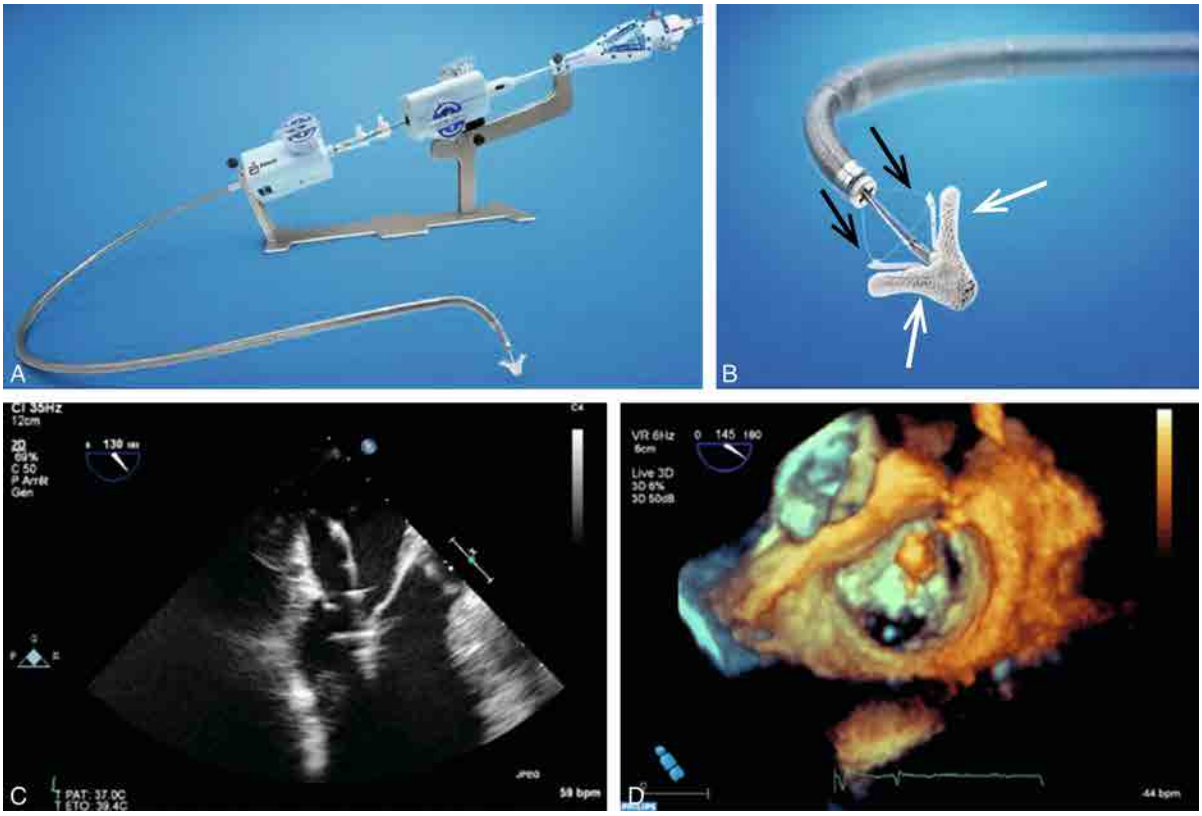


FIG. 18.30 **Mitraclip™.**
A. Vue de l'ensemble du dispositif, avec les boîtiers de commande du cathéter guide et du clip. B Détails du clip : bras (flèches blanches) et *grippers* (flèches noires). C. Échographie transœsophagienne 2D : clips bras ouverts en position de capture des feuillets. D. Échographie transœsophagienne 3D : après capture des feuillets, aspect de double orifice mitral.

Encadré 18.4

Mitraclip™

- Le Mitraclip™ est la technique de réparation mitrale percutanée la plus utilisée.
- Il consiste en une réunion bord à bord des 2 feuillets mitraux pour créer 2 orifices.
- La principale indication retenue par les recommandations internationales est l'IM primaire chez les patients inopérables.
- Pourtant, la majorité des indications en pratique courante concerne des patients ayant une IM secondaire.
- Les résultats de plusieurs études randomisées comparant Mitraclip™ et traitement médical optimal dans l'IM secondaire sont attendus.

L'étude randomisée EVEREST II, réalisée en début d'expérience, a comparé le Mitraclip™ à la chirurgie chez 279 patients candidats à la chirurgie, dont deux tiers étaient porteurs d'insuffisance mitrale primaire et un tiers d'insuffisance mitrale secondaire [147]. Le Mitraclip™ s'est montré plus sûr que la chirurgie, aux dépens d'un taux plus élevé d'insuffisance mitrale résiduelle supérieur à 2 + à 5 ans. Il n'y a pas eu de différence de survie entre les groupes mais un taux plus élevé de chirurgie après Mitraclip™. Les courbes actuarielles se séparent rapidement en raison des échecs procéduraux, puis restent parallèles, témoignant de la durabilité des résultats. Les résultats fonctionnels sont identiques dans les deux groupes. De même,

un remodelage ventriculaire est survenu dans les deux groupes, un peu plus prononcé dans le groupe chirurgical.

De nombreux registres, principalement chez des patients à haut risque atteints d'insuffisance mitrale secondaire, mais aussi plus récemment d'insuffisance mitrale primaire, ont confirmé la sécurité de la technique et montré une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, mais le bénéfice sur la survie reste à démontrer. Ils ont aussi permis d'identifier les multiples facteurs pronostiques à 1 an : l'âge supérieur à 75 ans, le stade évolutif de la maladie (classe NYHA IV, hypertension artérielle pulmonaire sévère, dysfonction ventriculaire gauche). Les autres marqueurs de mauvais pronostic sont une élévation du BNP et la présence d'une insuffisance tricuspide sévère, surtout associée à une dysfonction ventriculaire droite. L'utilisation du Mitraclip™ a aussi été rapportée chez des patients inopérables ayant une insuffisance mitrale aiguë par rupture du muscle papillaire ou en choc cardiogénique. Des cas cliniques suggèrent également son efficacité après échec d'annuloplastie chirurgicale ou pour réduire le SAM dans certaines cardiopathies hypertrophiques.

Toutes les recommandations en cours mentionnent que le Mitraclip™ peut être utilisé chez les patients inopérables atteints d'insuffisance mitrale primaire, si l'espérance de vie est acceptable. C'est la seule indication acceptée dans les recommandations de l'ACC/AHA de 2017 [148]. En revanche, les recommandations ESC/EACTS de 2017 stipulent que le Mitraclip™ peut être envisagé lorsqu'aucune revascularisation n'est indiquée et que le risque chirurgical n'est pas bas chez les patients ayant une insuffisance mitrale secondaire et une FEVG supérieure à 30 % restant symptomatiques malgré un traitement médical maximal (incluant le cas échéant la resynchronisation) et qui ont une anatomie favorable en échocardiographie (IIb, C) [149]. Lorsque la FEVG est inférieure à 30 %, le Mitraclip™ peut aussi être envisagé par la *Heart Team* après évaluation rigoureuse d'une assistance circulatoire ou d'une transplantation cardiaque, en fonction des caractéristiques individuelles du patient (IIb, C).

Le cap des 100 000 implantations dans le monde a été franchi, pour une majorité d'insuffisances mitrales secondaires (70 % des cas) malgré les recommandations ci-dessus. Ces dernières seront peut-être bientôt modifiées en fonction des résultats des études randomisées comparant le traitement médical optimal et le Mitraclip™ dans l'insuffisance mitrale secondaire : l'étude COAPT aux États-Unis, RESHAPE-HF en Europe et MITRAFR en France.

Actuellement, le dispositif n'est remboursé en France que chez les patients inopérables porteurs d'une insuffisance mitrale primaire. Un essai randomisé vient de commencer, comparant le Mitraclip™ à la chirurgie chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale primaire opérables mais à haut risque chirurgical (MitraHr).

Annuloplastie

Les techniques d'annuloplastie percutanée sont censées reproduire une annuloplastie chirurgicale dans le but de corriger la dilatation de l'anneau mitral en association aux autres techniques de réparation mitrale et de prévenir une éventuelle dilatation ultérieure.

Annuloplastie indirecte : système Carillon™ Mitral Contour™ (fig. 18.31)

Le système Carillon™ Mitral Contour™ (Cardiac Dimensions, Kirkland) est supposé modifier la géométrie de l'anneau mitral postérieur pour diminuer les dimensions de l'anneau mitral et la sévérité des insuffisances mitrales secondaires. Il s'agit d'un dispositif autodéployé, constitué de deux ancres reliées par un anneau en nitinol. Il est implanté sous fluoroscopie par voie jugulaire dans le sinus coronaire et la grande veine coronaire, puis une tension est exercée sur le système, permettant un resserrement de l'anneau postérieur. Plus de 600 implantations et trois études non randomisées ont été réalisées (AMADEUS, TITAN et TITAN II) chez des patients ayant des cardiopathies dilatées ischémiques ou non et une insuffisance mitrale secondaire. Lorsque l'implantation est réalisée avec succès, elle entraîne une réduction modeste (13 %) du diamètre septolatéral de l'anneau, une diminution de 50 % du volume régurgitant, une amélioration d'au moins 1 grade de l'insuffisance mitrale dans 80 % des cas, et une discrète amélioration du remodelage ventriculaire. L'ensemble se traduit par une diminution de la classe fonctionnelle NYHA de III à II et une augmentation de la distance de marche de 6 minutes. Cependant, le taux de succès procédural relativement faible (60 %) et celui des complications, initialement voisin de 13 %, restent des obstacles à son utilisation.

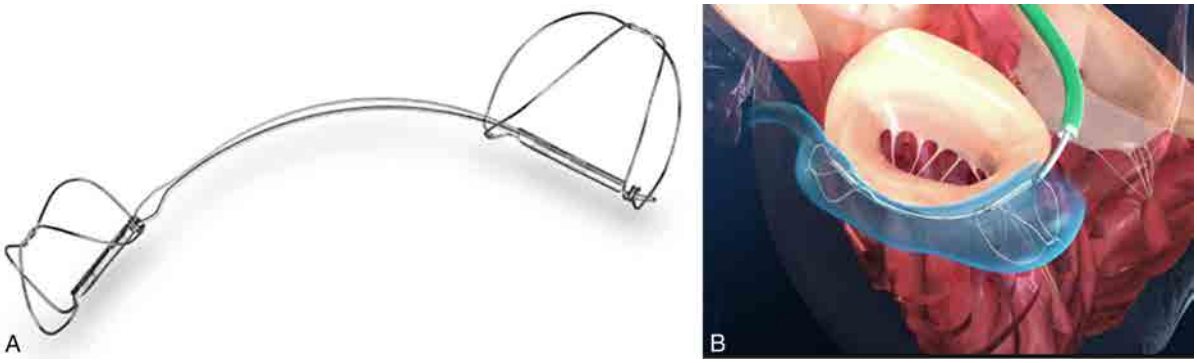


FIG. 18.31 **Système Carillon™.**
A. Détails du dispositif : ancres reliées par un anneau en nitinol. B. Vue du dispositif en place dans le sinus coronaire et de son rapport anatomique avec l'anneau mitral postérieur.

Annuloplastie directe

Edwards Cardioband™ valve reconstruction system (fig. 18.32)

Le Edwards Cardioband™ valve reconstruction system (Edward Lifesciences, Or, Yehuda) reproduit une annuloplastie chirurgicale. La voie transseptale est utilisée pour introduire un dispositif orientable et implanter sur l'anneau une bande de Dacron® ajustable. Le screening nécessite une analyse très soigneuse du scanner pour déterminer la localisation adéquate du site de ponction transseptale, la taille de la bande et le nombre d'ancres à implanter, identifier les incidences de travail, analyser les rapports entre l'anneau mitral et l'artère circonflexe, et s'assurer de l'absence de calcification annulaire. Après la ponction transseptale, la bande de Dacron® est progressivement déployée de commissure à commissure sur la partie postérieure de l'anneau mitral. Environ 12 à 15 ancres sont vissées dans l'anneau mitral sous guidage fluoroscopique et ETO. Lorsque l'ensemble des ancres est implanté, un resserrement progressif est appliqué sous surveillance ETO pour diminuer l'insuffisance mitrale. Comme pour le Mitraclip™, la procédure est bien tolérée, mais la technique est beaucoup plus exigeante et la courbe d'apprentissage ardue.

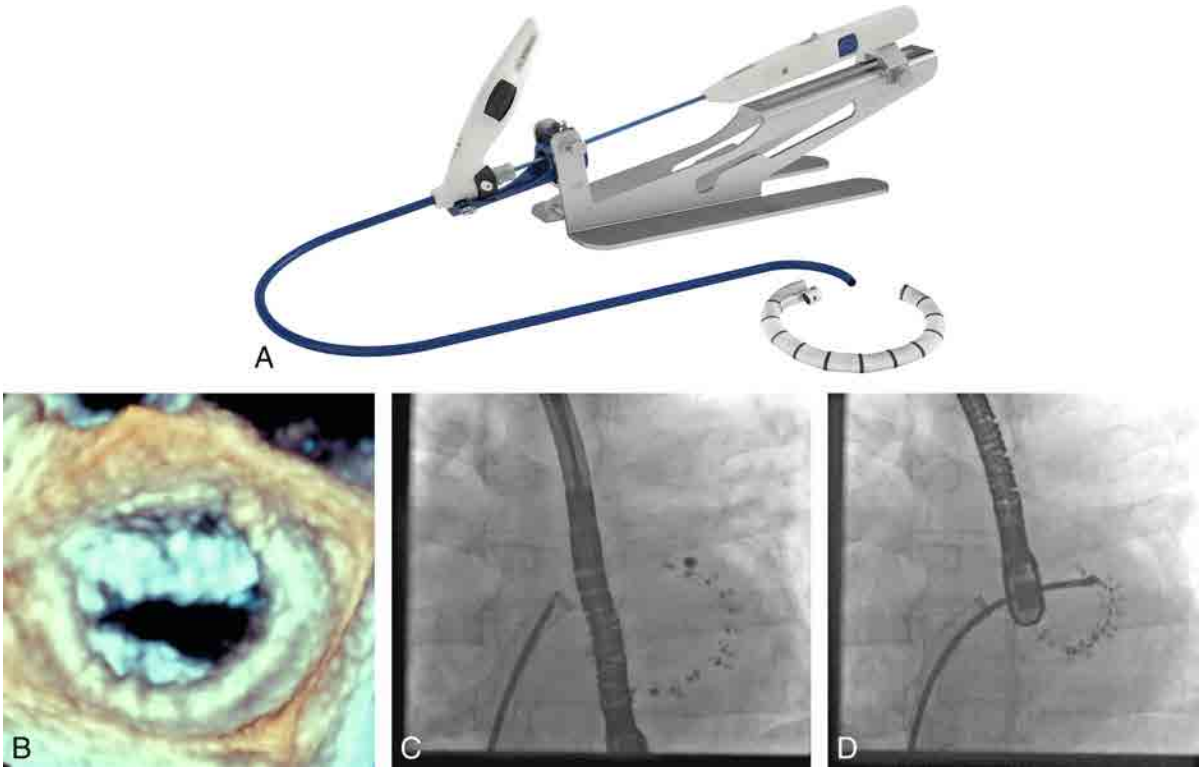


FIG. 18.32 Edwards Cardioband™ valve reconstruction system.
A. Vue du dispositif : système de commandes, cathéter-guide et anneau en Dacron®. B. Échographie transœsophagienne 3D : aspect en fin de procédure, après resserrement de l'anneau. C. Fluoroscopie : aspect après implantation des ancres, avant resserrement de l'anneau. D. Fluoroscopie : aspect après implantation des ancres et resserrement de l'anneau. A : avec l'aimable autorisation d'Edwards Lifesciences Corporation.

L'expérience porte sur 150 patients à haut risque ayant une insuffisance mitrale secondaire et suggère que la technique est faisable (taux de succès > 90 %) et sûre, en l'absence de complication liée au dispositif. La réduction de l'insuffisance mitrale est substantielle et constante : 90 % des patients ont une insuffisance mitrale inférieure ou égale à 2 + en rapport avec la diminution du diamètre septolatéral de l'anneau d'environ 30 %. La diminution de l'insuffisance mitrale et l'amélioration clinique sont stables à 30 jours, avec 92 % des patients ayant une insuffisance mitrale inférieure ou égale à 2 + et 77 % en classes NYHA I ou II, parallèlement à une amélioration du test de marche de 6 minutes. Un grand avantage du Edwards Cardioband™ valve reconstruction system est qu'il laisse la porte ouverte à de futures interventions.

Mitralign™ (fig. 18.33)

Le système d'annuloplastie percutanée Mitralign™ (Mitralign, Tewksbury) est un autre système d'annuloplastie directe reproduisant la technique chirurgicale de Paneth. L'intervention est réalisée sous fluoroscopie et ETO par voie artérielle rétrograde, abordant l'anneau mitral par le ventricule gauche. L'anneau mitral est ponctionné par un guide à radiofréquence et des *pledgets* sont insérés (une ou deux paires au niveau de chaque commissure), puis réunis pour rétrécir l'anneau. Un total de 71 patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire a été implanté. Le taux de succès du dispositif a été de 70 %, en raison d'une courbe d'apprentissage initiale et d'une modification des matériels. Aucun décès lié au dispositif n'est survenu mais un taux de tamponnades de 8 % a été observé. À 6 mois, 77 % des patients avaient une amélioration fonctionnelle, un début de remodelage ventriculaire a été observé, mais la diminution de l'insuffisance mitrale, limitée à 1,3 grade en moyenne, n'est survenue que dans 50 % des cas. La diminution du diamètre septolatéral de l'anneau a été très modeste (12 %).

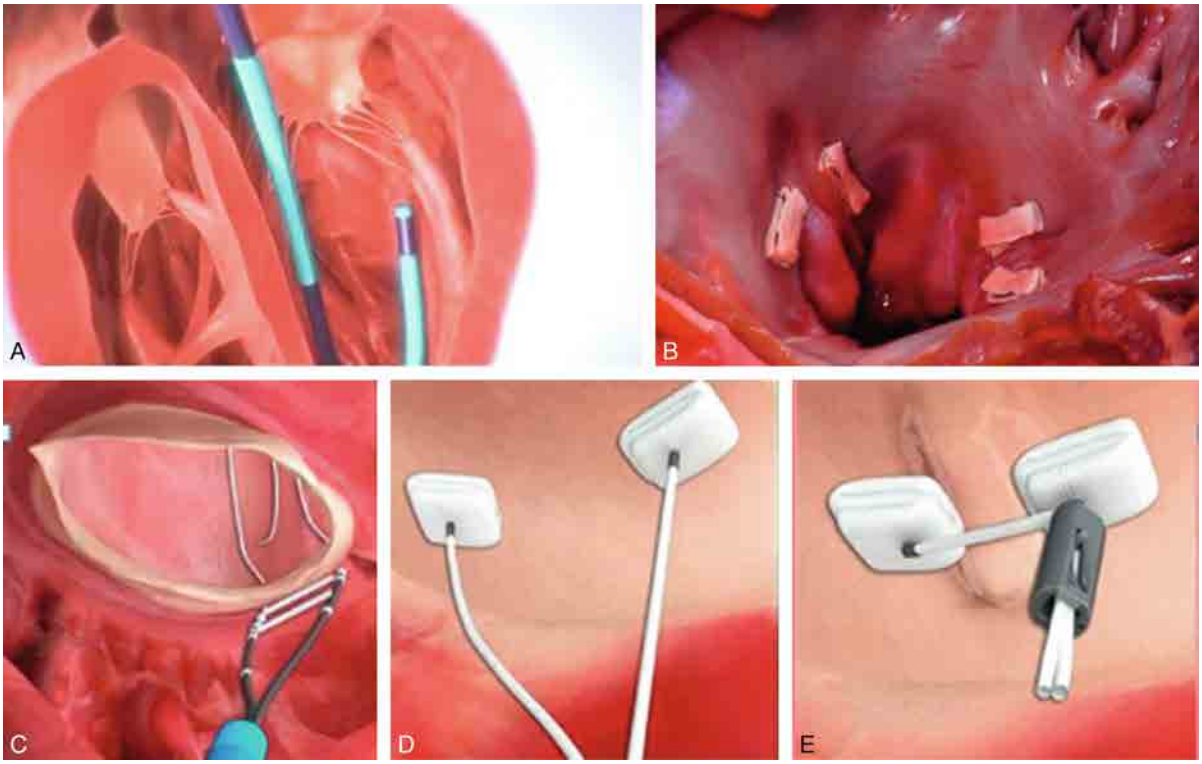


FIG. 18.33 **Mitralign™.**
A. Abord rétrograde transventriculaire de l'anneau mitral. B. Vue anatomique, après mise en place d'une paire de pledgets au niveau de chaque commissure. C. Détail de la procédure : passage des fils au travers de l'anneau mitral. D. Installation d'une paire de *pledgets* au niveau d'une commissure. E. Réunion des *pledgets* permettant une plicature de l'anneau au niveau de la commissure.

Remplacement de cordages : NeoChord DS1000™ (fig. 18.34)

Le NeoChord DS1000™ (NeoChord, St Louid Park) reproduit une technique chirurgicale éprouvée. Il consiste en l'insertion de cordages artificiels par voie transapicale, pour restaurer la coaptation des feuillets à cœur battant. Sous guidage ETO, les feuillets sont attrapés, puis le cordage est suturé au feuillet et ramené au travers de l'apex. La longueur du cordage est ensuite déterminée et ce dernier est sécurisé à l'apex. La preuve du concept a été apportée par l'étude TACT qui a inclus 30 patients ayant une insuffisance mitrale sévère par prolapsus postérieur isolé, sans dilatation annulaire. Le taux de succès procédural, défini par le placement d'au moins un NeoChord™ et la diminution de l'insuffisance mitrale inférieure ou égale à 2 +, a été obtenu dans 86 % des cas. Des complications majeures sont survenues chez 26 % des patients, avec un taux de ré interventions de 20 % et de décès de 3 %. Mais à 30 jours, seuls 56 % des patients ayant eu un succès procédural gardaient une insuffisance mitrale inférieure ou égale à 2 +. Plusieurs leçons ont été tirées de cette étude : le succès procédural peut être augmenté par un site postérolatéral de ponction transapicale, plusieurs néocordages sont nécessaires, ainsi qu'une sélection rigoureuse des patients. Le marquage CE a été obtenu en 2012 et, depuis, plus de 500 patients ont été traités. Bien que la technique permette une évaluation à cœur battant dans des conditions physiologiques tout en préservant la possibilité de réparation chirurgicale, elle garde certaines limitations :

- l'utilisation de la voie transapicale, qui augmente le risque de complications ;
- la détermination difficile du positionnement et de la longueur des cordages ;
- l'absence de donnée sur la durabilité des résultats et sur le risque de récurrence en l'absence d'autre technique de réparation combinée (en particulier l'annuloplastie habituellement réalisée en chirurgie).

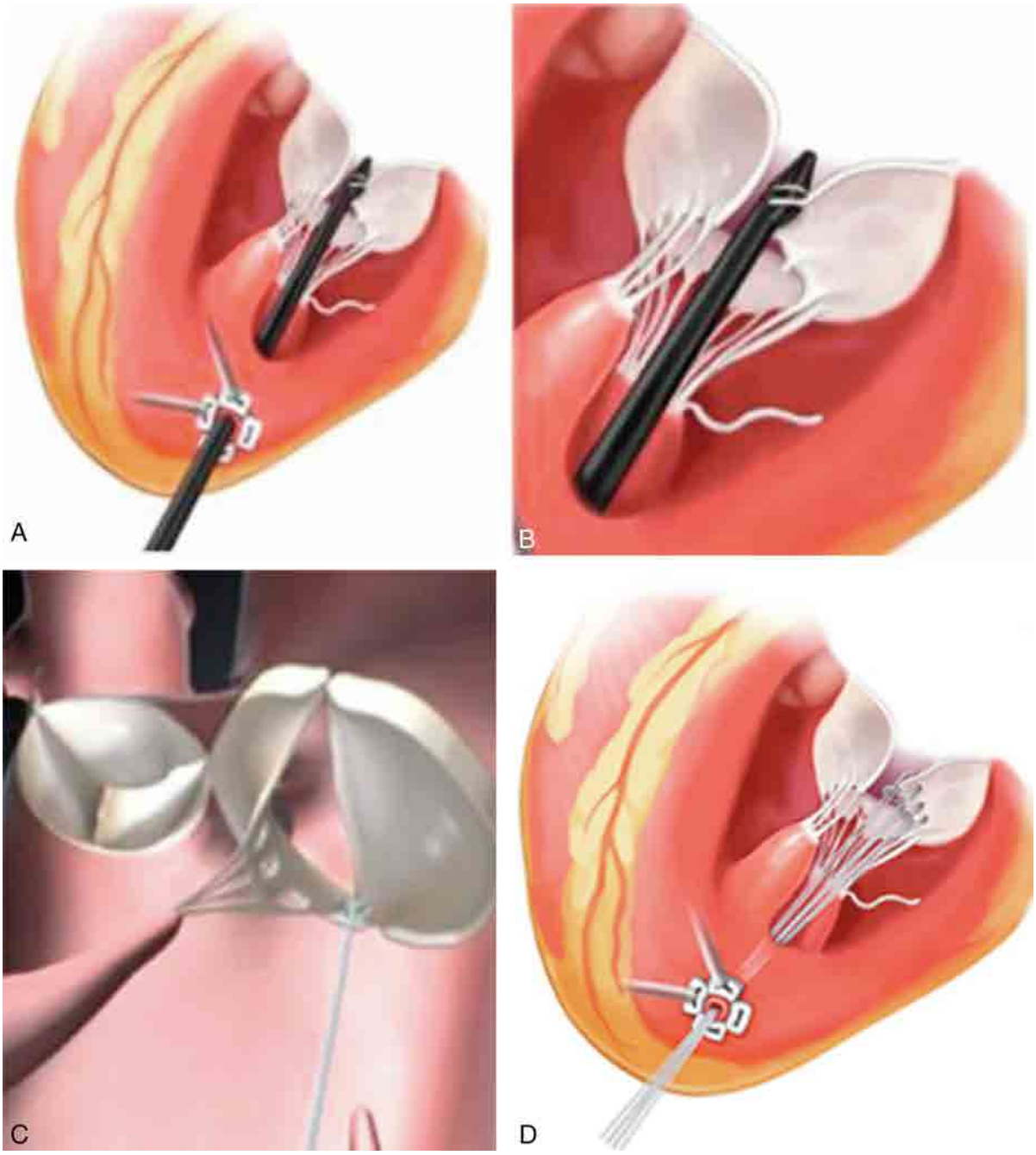


FIG. 18.34 **NeoChord™.**
A. Abord transapical, cathéter d'accrochage des feuillets. B. Détail de l'accrochage des feuillets. C. Après accrochage, mise en tension du néocordage. D. Ajustement de la longueur des néocordages au niveau de l'apex.

Deux essais randomisés en cours comparent l'insertion par cathéter de néocordages avec la réparation chirurgicale : l'essai ReChord et l'essai MITRACHORD.

Implantation valvulaire mitrale par cathéter

L'implantation valvulaire mitrale par cathéter (*Transcatheter Mitral Valve Implantation* [TMVI]) utilisant une prothèse valvulaire aortique percutanée est une option disponible chez les patients déjà opérés et ayant une dégénérescence sténosante ou fuyante de bioprothèse (*Valve in Valve* [ViV]) ou d'annuloplastie mitrale (*Valve in Ring* [ViR]). Elle peut également être utilisée chez certains patients ayant une maladie mitrale dégénérative accompagnée d'une calcification sévère de l'anneau mitral (*Valve in Mitral Annulus Calcification*

[ViMAC]) (fig. 18.35). Les TMVI sur valves natives non calcifiées restent aujourd'hui dans le domaine de la recherche clinique (fig. 18.36).

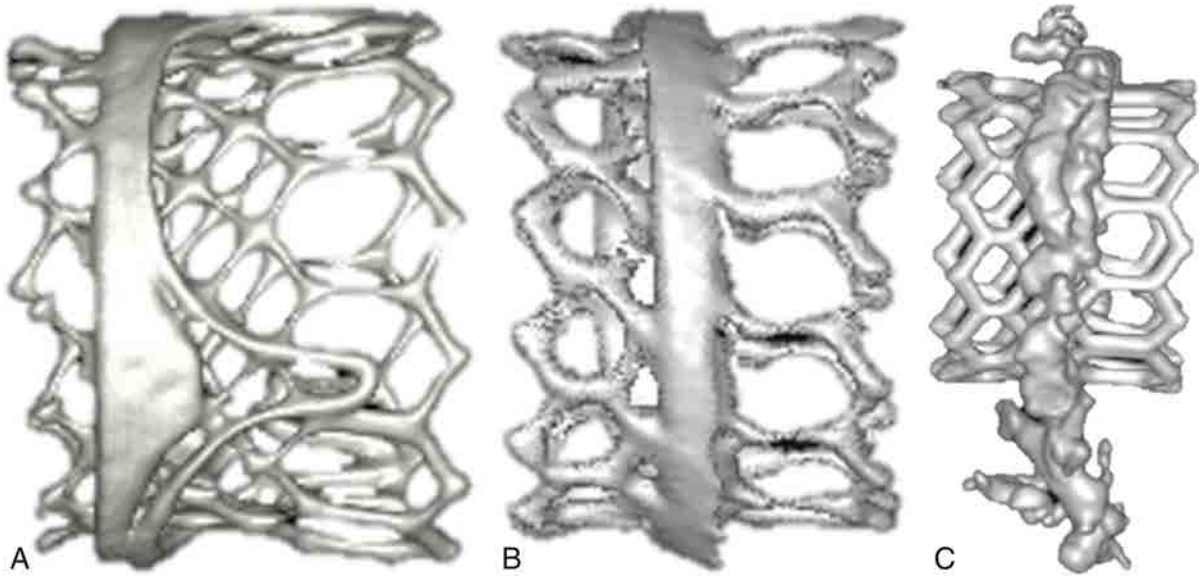


FIG. 18.35 Implantation valvulaire mitrale percutanée utilisant les valves Edwards Sapien™ : images scanner.
A. *Valve in Valve*. B. *Valve in Ring*. C. *Valve in mitral annulus calcification*.



FIG. 18.36 Valves mitrales percutanées implantées chez l'Homme dans le cadre de la recherche clinique.
A. Fortis™. B. Tiara™. C. Tendyne™. D. Intrepid™. E. Highlife™. F. Caisson™. B. Image tirée de : Herrmann HC, Maisano F. Transcatheter therapy of mitral regurgitation. Circulation. 2014 Nov 4;130(19):1712-22.

Les avantages théoriques du TMVI sur les techniques de réparation mitrale percutanée seraient de pouvoir être proposé à un nombre plus important de patients et d'assurer un résultat plus prédictible, indépendant de l'anatomie.

Pour qui ?

La sélection des patients est une étape cruciale, précédemment décrite en détail [150]. Elle intéresse les patients sévèrement symptomatiques du fait d'une dégénérescence de bioprothèse ou d'annuloplastie, ou d'une maladie mitrale dégénérative calcifiée, chez qui le rapport bénéfice/risque de l'intervention percutanée est jugé par la *Heart Team* plus favorable que celui d'une chirurgie conventionnelle. Brièvement, outre les examens préopératoires habituels, une ETT/ETO et un scanner injecté sont nécessaires pour :

- identifier les pathologies concomitantes contre-indiquant l'intervention : endocardite active, fuite périprothétique ou désinsertion partielle de la bioprothèse ou de l'anneau ;
- confirmer la faisabilité technique de la procédure ;
- évaluer le risque d'obstruction de la chambre de chasse ventriculaire gauche, de gradient transprothétique résiduel élevé et de fuite périprothétique ;
- déterminer la taille de la prothèse percutanée à utiliser.

Le risque d'obstruction de la chambre de chasse est évalué grâce à l'analyse soigneuse de tous les facteurs prédisposants (dimensions de la chambre de chasse et de la cavité ventriculaire, angle mitroaortique, morphologie de la grande valve et de l'appareil sous-valvulaire) par ETO et scanner. La détermination des dimensions de la néochambre de chasse après TMVI nécessite une simulation prothèse en place sur le scanner. On estime qu'une néochambre de chasse dont la surface est inférieure à 100 mm^2 en télésystole prédispose à un risque d'obstruction prohibitif.

Comment ?

Les TMVI sont réalisées par une équipe de cardiologues interventionnels, chirurgiens cardiaques et échographistes, sous anesthésie générale, en salle de cathétérisme, salle hybride ou bloc opératoire, sous guidage ETO et fluoroscopique. Dans l'immense majorité des cas, les prothèses Sapien XT™ et Sapien 3™ (Edwards Lifesciences, Irvine) sont utilisées, mais la prothèse Lotus™ (Boston Scientific, Natick) l'a aussi été dans quelques cas. Jusqu'à aujourd'hui, l'approche la plus utilisée a été la voie transapicale, du fait de sa simplicité technique. Néanmoins, elle expose à un risque de complications spécifiques et devrait progressivement être abandonnée au profit de la voie veineuse transseptale. Les détails de cette dernière approche ont été rapportés [150]. Les patients ayant une calcification annulaire mitrale et un risque élevé d'obstruction de la chambre de chasse sont nombreux et ont besoin d'un traitement préventif qui peut être :

- une alcoolisation septale préalable si l'obstruction est principalement causée par un bourrelet septal sous-aortique et si l'anatomie coronaire la permet ;
- une TMVI « hybride » par voie transatriale chez les patients opérables non accessibles à une alcoolisation septale et chez ceux ayant une valvulopathie concomitante nécessitant une correction chirurgicale. Cette voie, réalisée sous circulation extracorporelle, permet l'exérèse de la grande valve et de l'appareil sous-valvulaire mitral. La prothèse est ensuite déployée sous contrôle de la vue dans l'anneau mitral. Une évaluation ETO soigneuse est indispensable dès la remise en charge. Les procédures sont conduites sous anticoagulation par héparine (70 UI/kg pour les voies transseptale et transapicale et 300 UI/kg pour la voie hybride transatriale). L'héparinothérapie à dose thérapeutique est reprise 2 heures après les TMVI transseptales et 6 heures après les TMVI transapicales et hybrides. Les patients reçoivent en plus 75 mg/j d'aspirine, instaurés avant la procédure. Une anticoagulation par antivitamines K et l'aspirine sont poursuivies au moins 3 mois au-delà desquels on peut discuter l'arrêt des antivitamines K en l'absence de thrombose de prothèse et d'autre indication à la poursuite d'une anticoagulation au long cours.

Résultats

Les données sur les résultats de la TMVI dans la pratique clinique sont encore limitées et, pour la plupart, tirées de séries multicentriques compilant les expériences initiales de centres peu expérimentés. Le manque de recommandations standardisées explique la grande variabilité des indications, des techniques et des approches utilisées. Cette hétérogénéité peut limiter la fiabilité de leurs conclusions.

La série la plus volumineuse provient d'une compilation de 248 patients à haut risque (STS-score 9 ± 7 %) inclus dans 27 centres américains et européens [151]. Cent soixante-seize patients ont eu une TMVI ViV et 72 une ViR. La voie transseptale n'a été utilisée que dans un tiers des cas. Globalement, les succès techniques et du dispositif, définis par les critères MVARC (*Mitral Valve Academic Research Consortium*), étaient de 92 et 85 % dans les groupes ViV et ViR, respectivement. Cependant, le groupe ViR a eu un taux de succès technique inférieur au groupe ViV (83 *v.* 96 %, p = 0,001), dû à la nécessité plus fréquente d'implanter une seconde valve (11 *vs* 3 %, p = 0,008). De même, le taux de succès du dispositif a été inférieur (76 *vs* 89 %, p = 0,009), en raison de réinterventions plus fréquentes (17 *vs* 7 %, p = 0,03). Les gradients moyens transmitraux étaient identiques dans les deux groupes, voisins de 6 mmHg, mais le groupe ViR avait un taux de fuites périprothétiques résiduelles au moins modérées supérieur (19 *vs* 7 %, p = 0,003). De plus, le

groupe ViR avait un excès de saignements menaçant le pronostic vital (8 *vs* 3 %, p = 0,03), d'insuffisances rénales aiguës (11 *vs* 4 %, p = 0,03) et donc un taux de succès procédural inférieur (58 *vs* 79 %, p = 0,001). À un an, la mortalité toutes causes était plus haute dans le groupe ViR que ViV (29 *vs* 13 %, p = 0,01). En analyse multivariée, la TMVI ViR était indépendamment associée à la mortalité toutes causes (HR : 2,7, IC 95 % : 1,3-5,4, p = 0,005).

Un registre international multicentrique a inclus initialement 64 patients inopérables traités à titre compassionnel par TMVI ViMAC pour maladie mitrale dégénérative calcifiée définie par un gradient moyen de 11 mmHg et une surface mitrale de 1,2 cm^2 [152]. L'accès a été transatrial dans 15 % des cas, transapical dans 44 % des cas et transseptal dans 41 % des cas. Le taux de succès technique selon MVARC a été de 72 %, principalement limité par la nécessité d'implanter une seconde valve (17 %). Dans 9 % des cas, une obstruction de la chambre de chasse compromettant l'état hémodynamique est survenue. Le gradient transmitral moyen post-procédure était de 4 mmHg et il n'y a pas eu de fuite périprothétique moyenne ni sévère. À un mois, la mortalité toutes causes était de 30 % (cardiovasculaire 13 %, non cardiovasculaire 17 %) et 84 % des survivants étaient en classes NYHA I ou II. Ce registre s'est poursuivi et, sur les 116 premiers patients inclus, la mortalité à un an a été de 54 % ; 64 % des survivants à un mois étaient vivants à un an et 72 % étaient en classes I et II de la NYHA. Les données échographiques à un an (n = 34) montraient une surface valvulaire mitrale de 1,9 cm^2 en moyenne, un gradient moyen de 6 mmHg et une fuite absente ou à l'état de traces dans 75 % des cas.

Nous avons rapporté notre expérience sur les 91 patients consécutivement traités par TMVI dans notre centre de 2010 à 2017 [153]. Un ViV a été réalisé dans 37 % des cas, un ViR dans 33 % des cas et un ViMAC dans 30 % des cas. L'approche transseptale a été utilisée dans 92 % des cas. Le taux de succès technique a été de 85 %, un patient est décédé pendant l'intervention et une obstruction de la chambre de chasse retentissant sur l'hémodynamique est survenue chez trois patients (3 %). Le taux de mortalité à un mois était de 8 %, sans différence entre les groupes, et 2 % des patients ont eu un accident vasculaire cérébral majeur. Les taux cumulatifs de mortalité toutes causes à 1 et 2 ans étaient de 21 et 36 %, respectivement, avec une mortalité plus élevée dans le groupe ViMAC. Les taux de réintervention et de thrombose de valve à 2 ans étaient de 9 et 14 %, respectivement. De 6 mois à 1 an, 69 % des patients étaient en classes I/II de la NYHA, 91 % avaient une fuite mitrale absente ou minime, et le gradient transmitral moyen était de 6 mmHg, contre 9 mmHg initialement (p < 0,01).

La TMVI sur valves natives non calcifiées est au tout début de son développement dans le traitement de l'insuffisance mitrale. Plusieurs études *First-in-man* ont démontré la faisabilité et confirmé la preuve du concept dans cette indication. Elles ont aussi mis en évidence les nombreux défis à relever :

- d'ordre anatomique, du fait de la largeur et de la forme de l'anneau mitral, de la variation des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire en fonction de la pathologie en cause, de la taille du ventricule gauche et de la proximité de la chambre de chasse ;
- d'ordre physiologique, du fait de l'instabilité de la prothèse favorisée par les régimes de pression atrioventriculaires, des modifications rhéologiques dans l'oreillette et la chambre de chasse, de la thrombogénicité potentielle du matériel ;
- d'ordre technique enfin, concernant principalement les systèmes de délivrance, encore très encombrants et utilisant dans la majorité des cas la voie transapicale.

La figure 18.36 montre les principaux dispositifs déjà implantés chez l'homme [154].

Suivi (encadré 18.5)

Le suivi à moyen/long terme après TMVI est mal connu. Aussi, une surveillance attentive est nécessaire pour dépister les complications retardées, comme les déplacements, migrations, thromboses et dysfonctions ou détériorations structurelles de prothèses. En l'absence de tout événement clinique, une évaluation par ETT/ETO ou scanner peut être recommandée avant la sortie pour éliminer toute complication infraclinique précoce comme un déplacement ou une thrombose partielle, évaluer le volume d'un éventuel shunt interatrial résiduel et servir de référence pour les évaluations ultérieures. Cette évaluation peut être répétée entre 3 et 6 mois pour confirmer l'absence de thrombose avant un éventuel arrêt du traitement anticoagulant. Ensuite, une évaluation ambulatoire clinique et échographique au moins annuelle est nécessaire, grâce à une coopération étroite entre centre implanteur et cardiologue traitant. L'apparition ou l'aggravation d'une fuite périprothétique doit faire suspecter un déplacement de la prothèse, principalement au décours des TMVI ViMAC. Une augmentation des gradients transmitraux doit faire discuter une thrombose de prothèse. Enfin, la survenue d'une endocardite ou d'une hémolyse doit être dépistée, en particulier chez

les patients ayant une fuite périprothétique et une anémie. Rappelons cependant qu'il n'y a aucune donnée scientifiquement prouvée sur le suivi optimal après TMVI ; ces recommandations sont empiriquement fondées sur l'expérience acquise et devront être évaluées dans le futur.

Encadré 18.5

Implantation valvulaire mitrale percutanée

- Elle est possible chez les patients ayant une dégénérescence de bioprothèse ou d'annuloplastie chirurgicale et ceux ayant une maladie mitrale dégénérative avec calcification de l'anneau.
- La sélection anatomique des patients est cruciale et repose sur l'échographie et le scanner.
- La voie transseptale, encore minoritaire, devra progressivement se substituer à la voie transapicale, plus invasive.
- Un suivi rigoureux des patients implantés est indispensable pour dépister les complications secondaires (thrombose, déplacement) et évaluer la durabilité des prothèses.
- L'implantation valvulaire mitrale percutanée sur valves natives non calcifiées est un champ d'investigation clinique très actif.

Conclusions et perspectives

Les interventions mitrales percutanées vont prendre un essor considérable au cours de la prochaine décennie. L'imagerie sera une composante clé de cette évolution. La collaboration entre cardiologues interventionnels et « imageurs » devra se renforcer et la parfaite maîtrise de l'imagerie multimodalités sera une condition indispensable à la sélection adéquate des patients. D'autres progrès technologiques, comme le développement de l'impression 3D, permettront d'améliorer et de faciliter cette sélection et d'orienter le choix des techniques les plus adaptées. Compte tenu de leur complexité, un objectif prioritaire sera de tendre vers leur simplification et, si possible, d'évoluer, comme pour le TAVI, vers l'anesthésie locale et des alternatives à l'ETO pour le guidage des procédures. Surtout, la question essentielle sera de déterminer les places respectives des différentes techniques de réparation disponibles, leur complémentarité et l'intérêt éventuel de leur utilisation combinée, ainsi que leurs avantages et inconvénients par rapport au remplacement valvulaire percutané.

Traitement de la valvule tricuspide

Mathieu Pernot, Alexandre Métras, Louis Labrousse, Éric Brochet, Dominique Himbert, Jean-Michel Juliard

Chirurgie de la valve tricuspide

La pathologie de la valve tricuspide et son traitement chirurgical, bien que datant des débuts de la chirurgie cardiaque, sont restés pendant de nombreuses années le « pauvre » de la chirurgie valvulaire au point de nommer la valve tricuspide *the forgotten valve* [155]. Cela a changé depuis une dizaine d'années avec, en particulier, un intérêt renouvelé qui a conduit à réanalyser et reformaliser la prise en charge de l'insuffisance tricuspidie secondaire [156].

En pratique, deux situations cliniques différentes sont rencontrées :

- les atteintes organiques de la valve avec des remaniements plus ou moins importants des feuillets valvulaires et de l'appareil sous-valvulaire conduisant soit à une insuffisance, soit à un rétrécissement tricuspide. Parmi les étiologies les plus fréquentes, on retiendra les endocardites du cœur droit, les dystrophies tissulaires avec atteintes tricuspidiennes directes (Barlow, Marfan, etc.), les lésions iatrogènes induites par les sondes intracardiaques de stimulation et de défibrillation, les atteintes carcinoïdes ainsi que, plus rarement de nos jours, les lésions post-rhumatismales ;

- les insuffisances tricuspides dites secondaires, précédemment appelées fonctionnelles, qui associent feuillets valvulaires normaux et anomalies plus ou moins marquées de l'anneau tricuspide et de l'appareil sous-valvulaire. Ces anomalies sont concomitantes à une dilatation et une dysfonction du ventricule droit qui entraînent une dilatation annulaire, mais aussi un déplacement des piliers des trois feuillets valvulaires [156]. Cette dysfonction ventriculaire droite induit progressivement une modification de la ligne de coaptation de la partie moyenne des feuillets valvulaires vers leur bord libre et le déplacement de la ligne de coaptation sous le plan de l'anneau tricuspide (phénomène appelé *tethering*) [156]. À noter que ce phénomène est particulièrement marqué le long de la commissure antéropostérieure et le long du feuillet valvulaire antérieur. Parmi les étiologies les plus fréquentes, on retiendra les pathologies du cœur gauche et en particulier les atteintes mitrales, les défaillances isolées du cœur droit, les dilatations ventriculaires droites associées à la fibrillation atriale.

Chirurgie des atteintes organiques de la valve tricuspide

En pratique, les recommandations européennes (ESC) ou nord-américaines (AHA/ACC) ne retiennent comme indication opératoire de niveau I que les lésions sévères avec retentissement clinique que cette chirurgie, soit isolée ou associée à une geste sur le cœur gauche. En cas de fuite modérée ou faible associée alors à une dysfonction droite, le niveau de recommandation passe à IIA, voire IIb pour l'AHA/ACC. Quelles que soient les lésions retrouvées, on privilégie si possible la réalisation d'une plastie valvulaire, d'où la nécessité de confier ces patients à des centres experts en chirurgie valvulaire réparatrice. La morbimortalité de cette chirurgie est rapportée inférieure à 5 %, mais dépend essentiellement de l'état clinique préopératoire des patients, de la dysfonction ventriculaire droite (et gauche) associée et de l'importance d'une hypertension artérielle préopératoire.

Ces plasties valvulaires reprennent les techniques habituellement utilisées en position mitrale (résection, patch de péricarde, néocordage de PTFE, fermeture des commissures, annuloplastie, etc.). En effet, il n'existe pas de substitut valvulaire optimal pour le remplacement tricuspide. Les substituts biologiques sont en position tricuspidie associés à un taux de réintervention à long terme lié à la dégénérescence du substitut péricardique identique au taux de réintervention/complication des substituts mécaniques pour thrombose [157]. L'absence de complication thromboembolique et/ou de dégénérescence suivant les séries de la littérature [157] est ainsi d'environ 85-95 % à 5 ans et 75-86 % à 10 ans. En effet, les valves mécaniques nécessitent une anticoagulation parfaite car les thromboses valvulaires sont favorisées en position tricuspide par le faible débit et gradient de pression transvalvulaire qui favorisent la stase sanguine et induisent l'apparition de thrombi. En pratique, les recommandations internationales ne se prononcent pas sur le choix optimal du substitut. Plus le patient est jeune et observant vis-à-vis du traitement anticoagulant, plus le choix d'un substitut mécanique peut être encouragé. *A contrario*, la non-observance, le risque d'infections récurrentes du cœur droit chez les toxicomanes, un bas débit cardiaque associé à de la fibrillation atriale et une espérance de vie faible font privilégier un substitut biologique. Enfin, bien que les résultats actuels soient préliminaires, la possibilité de réaliser en cas de dégénérescence un geste percutané de *Valve in Valve* doit être aujourd'hui considéré [158] et pris en compte dans l'évaluation du risque et de la fréquence des réinterventions.

Chirurgie de l'insuffisance tricuspide secondaire

C'est dans ce domaine que la littérature des 10 dernières années a apporté le plus de modifications et a précisé la conduite à tenir. La présence d'une insuffisance tricuspide est fréquente dans la population générale et sans gravité pour les fuites mineures [159]. Cependant, les fuites plus importantes sont associées à une surmortalité à long terme [159]. Leur évaluation et quantification restent cependant complexes, et nécessitent des approches multiparamétriques car très dépendante des conditions de charge ventriculaire droite et gauche [156, 160].

Les recommandations de l'ESC et de l'AHA/ACC considèrent qu'en cas de fuite sévère, le traitement d'une insuffisance tricuspide secondaire combinée à un geste chirurgical sur le cœur gauche est d'indication de niveau I. L'indication de correction est de niveau IIa si la fuite est modérée et l'anneau tricuspide dilaté (diamètre ≥ 40 mm ou ≥ 21 mm/m^2). Le geste supplémentaire sur la valve tricuspide n'augmente pas la morbimortalité du geste mitral et est associé à une amélioration de la fonction ventriculaire droite et de la classe NYHA des patients [156, 160]. Enfin, il faut noter qu'aucune recommandation n'a été établie pour les fuites secondaires isolées sans geste concomitant gauche.

Si une fuite tricuspide sévère persiste ou apparaît après une chirurgie du cœur gauche, on est alors dans le cadre d'une réopération dont les résultats en termes de morbimortalité sont inférieurs dans la

littérature aux primo-interventions. L'indication opératoire est alors de niveau IIa pour l'ESC lorsque le ventricule droit se dilate en l'absence d'altération sévère de la fonction ventriculaire droite et gauche, et en l'absence d'hypertension artérielle élevée. Pour l'AHA/ACC, l'indication de réopération dans ce cadre est de niveau IIb. Il faut bien retenir que c'est le retard de prise en charge et l'importance de la dysfonction ventriculaire droite (et gauche avec hypertension artérielle pulmonaire associée) qui font la morbimortalité parfois très élevée décrite dans la littérature (jusqu'à 15-20 %).

Le type de chirurgie nécessaire pour le traitement des insuffisances tricuspides secondaires a longtemps été très discuté. Historiquement et dès 1972, c'est l'annuloplastie dite de de-Vega qui était réalisée. Elle consistait en une suture quasi circonférentielle depuis la commissure antéroseptale jusqu'à la commissure postéroseptale qui fronçait l'anneau jusqu'à un diamètre d'environ 2 à 3 cm. Rapide et facile techniquement, cette intervention, qui ne s'adresse qu'à la dilatation annulaire, est cependant associée à des déchirures du tissu annulaire et à la récurrence de la fuite. Dans le même esprit, on peut réaliser l'intervention dite de « Kay modifié » ou bicuspidisation de la valve tricuspide qui réalise une annuloplastie limitée au segment le plus dilaté de l'anneau tricuspide (commissure antéropostérieure et feuillet postérieur) (fig. 18.37A). Ces interventions ont progressivement été remplacées par les annuloplasties avec support prothétique telles décrites initialement par Carpentier (fig. 18.37B). Le but est de fixer l'anneau à une taille permettant une coaptation satisfaisante des feuillets et aussi de redonner une forme ellipsoïde et en « selle » à l'anneau tricuspide. Différents anneaux sont commercialisés mais tous obéissent aux mêmes principes. La comparaison entre ces différentes techniques montre que le de-Vega est celle dont le taux d'échec à long terme est le plus grand avec un taux de récurrence de la fuite tricuspide qui dépasse 25 % à 5 ans contre environ 10 % en cas d'annuloplastie avec anneau rigide [161]. Cependant, toutes ces techniques ne traitent que la dilatation annulaire et ne tiennent pas ou peu compte du phénomène de *tethering* induit par la dilatation ventriculaire. Cela se retrouve dans les facteurs de risque d'échec des annuloplasties qui ont été décrits dans la littérature et qui sont le reflet de la dysfonction et de la dilatation du ventricule droit (hauteur de coaptation > 1 cm, diamètre du ventricule droit à mi-longueur > 32 mm, *tethering* distance > 0,8 cm ou 0,5 cm/m^2, aire de la « tente » > 0,85 cm^2, volume de la « tente » (3D) > 1,7 mL). Aussi, en cas de risque élevé de récurrence de la fuite tricuspide, un geste complémentaire d'augmentation de la hauteur du feuillet antérieur par patch péricardique [162] doit être envisagé ou, cas qui devrait être évité, un remplacement tricuspide avec les complications précédemment décrites. Tout cela concourt à proposer cette chirurgie de manière précoce pour diminuer le risque opératoire immédiat et améliorer les résultats à long terme.

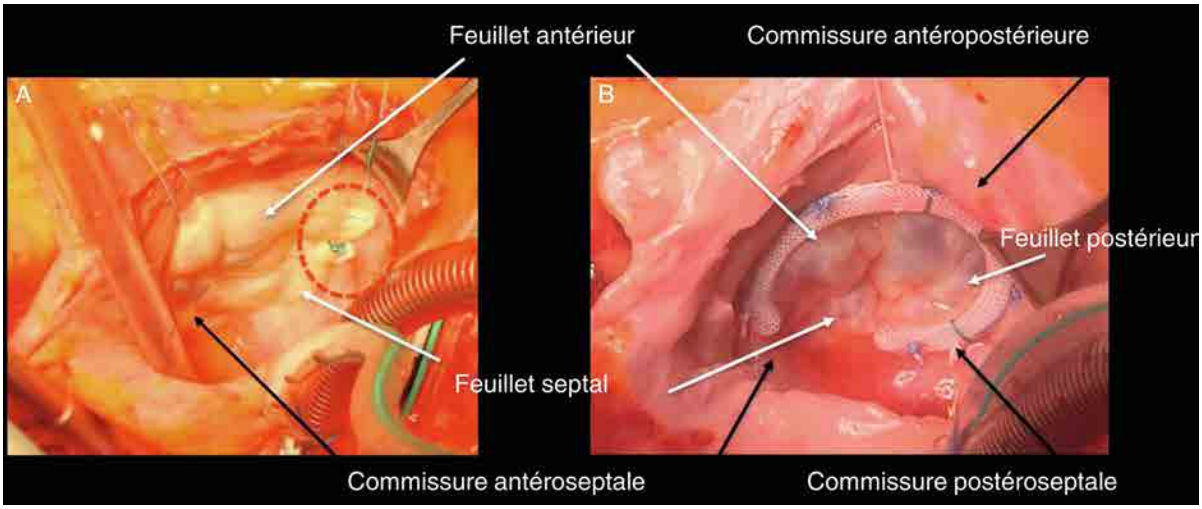


FIG. 18.37 Chirurgie de l'insuffisance tricuspide secondaire.
Les flèches blanches indiquent les différents feuillets valvulaires, les flèches noires les différentes commissures. A. Vue opératoire d'une annuloplastie dite de « Kay modifié » qui réalise une bicuspidisation de la valve tricuspide. Le cercle pointillé rouge indique la suture qui exclut le feuillet postérieur. B. Vue opératoire d'une annuloplastie par anneau rigide de « Carpentier » (Edwards Lifesciences, Irvine).

Conclusion

La chirurgie classique de la valve tricuspide repose essentiellement sur la technique de réparation par annuloplastie. Bien que très efficace et associée à d'excellents résultats à court et moyen terme chez les patients opérés précocement, elle est souvent insuffisante lorsqu'une dysfonction ventriculaire droite avancée est présente. La prise en charge chirurgicale de ces patients est alors plus complexe et doit faire peser dès maintenant le bénéfice/risque de l'approche chirurgicale classique *versus* les techniques percutanées en pleine évolution.

Traitement percutané de l'insuffisance tricuspide

Au cours de la dernière décennie, le champ d'action de la cardiologie interventionnelle s'est considérablement transformé grâce au développement des interventions valvulaires percutanées chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Ces techniques ont été appliquées avec grand succès dans le traitement rétrécissement aortique avec les TAVI (*Transcatheter Aortique Valve Implantations*) et, plus récemment, dans le traitement percutané de l'insuffisance mitrale (technique de réparation bord à bord principalement, annuloplastie directe ou indirecte, etc.) chez les patients à haut risque ou contre-indiqués à la chirurgie.

Le traitement percutané de l'insuffisance tricuspide (IT) est encore à un stade très précoce de développement mais il suscite un très grand intérêt compte tenu des besoins thérapeutiques importants non pris en charge dans cette pathologie.

En effet, l'IT moyenne ou sévère, principalement d'origine fonctionnelle, est un problème clinique fréquent associé à un pronostic péjoratif en l'absence de traitement curatif [159]. C'est le cas notamment des patients présentant une insuffisance tricuspide de survenue tardive à distance d'une chirurgie valvulaire du cœur gauche sans geste tricuspide associé, des patients avec insuffisance tricuspide fonctionnelle sévère isolée, ou des patients à haut risque chirurgical ayant déjà bénéficié d'un traitement percutané de la valve mitrale ou aortique.

La prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'insuffisance tricuspide sévère est difficile car ils sont souvent vus tardivement au stade de dysfonction ventriculaire droite, avec insuffisance cardiaque droite, souvent associé à des comorbidités. Pour ces raisons, la chirurgie de l'insuffisance tricuspide isolée est à haut risque de morbimortalité. Ces raisons expliquent l'intérêt de développer un traitement percutané de l'insuffisance tricuspide afin d'offrir une solution thérapeutique moins lourde à ces patients fragiles [163, 164].

L'approche percutanée de l'insuffisance tricuspide doit néanmoins faire face à de nombreuses difficultés [163] :

- tout d'abord, des difficultés liées à la complexité de l'anatomie de la valve tricuspide, avec des feuillets valvulaires de taille et nombre variable, un anneau tricuspide de grande taille et de morphologie complexe, elliptique et multiplanaire, l'absence de calcification annulaire ou valvulaire permettant une implantation de prothèse et enfin, le risque d'interférence avec les structures adjacentes à la valve tricuspide, artère coronaire droite, sinus coronaire ou tissu de conduction ;
- des difficultés liées aux mécanismes complexes et souvent multiples de l'IT, nécessitant une approche personnalisée pour traiter des lésions intéressant les feuillets valvulaires, l'anneau et l'appareil sous-valvulaire ;
- enfin, des difficultés de l'imagerie de la valve tricuspide qui est un élément clé pour la sélection des patients, le choix thérapeutique et le guidage de l'intervention :
  - l'échocardiographie est la technique principale d'imagerie, permettant une évaluation détaillée de l'anatomie, des mécanismes et de la sévérité de l'insuffisance tricuspide, éléments essentiels pour le choix de la technique de traitement [165]. L'évaluation échographique de la valve tricuspide est cependant complexe, notamment par les techniques bidimensionnelles et l'apport bénéfique de l'échographie tridimensionnelle transthoracique et transœsophagienne (ETO). La quantification de la sévérité de l'insuffisance tricuspide est également difficile, dépendant beaucoup des conditions de charge, nécessitant une approche multiparamétrique. D'autres techniques d'imagerie comme le scanner jouent également un rôle important dans la sélection des patients candidats aux techniques percutanées, apportant des éléments précis

sur les structures anatomiques (anneau tricuspide, ventricule droit, proximité de l'artère coronaire droite),
– l'évaluation de la fonction ventriculaire droite est tout aussi importante et reste complexe en cas d'insuffisance tricuspide importante [163, 165]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) reste la technique de référence pour l'évaluation des volumes ventriculaires droits mais les seuils d'intervention restent encore incertains [163],
– le guidage échographique des interventions percutanées tricuspides est plus difficile que pour les procédures percutanées mitrales en raison des difficultés de l'imagerie tricuspide. Il repose principalement sur l'ETO bi et tridimensionnelle avec nécessité d'une orientation standardisée des images afin d'optimiser la communication entre cardiologues interventionnels et échographistes [165].

Techniques

Plusieurs approches percutanées ont été proposées ces dernières années. Elles reposent sur des concepts variés compte tenu de la multiplicité des mécanismes à l'origine de l'insuffisance tricuspide fonctionnelle [163, 164].

Certaines d'entre elles s'inspirent des techniques chirurgicales du traitement de l'insuffisance tricuspide, comme les techniques d'annuloplastie ou les techniques de « bicuspidisation » de la valve tricuspide. D'autres techniques utilisent des approches déjà utilisées pour le traitement percutané de l'insuffisance mitrale (Mitraclip™, Mitralign), d'autres enfin sont plus spécifiquement développées pour la valve tricuspide (fig. 18.38).

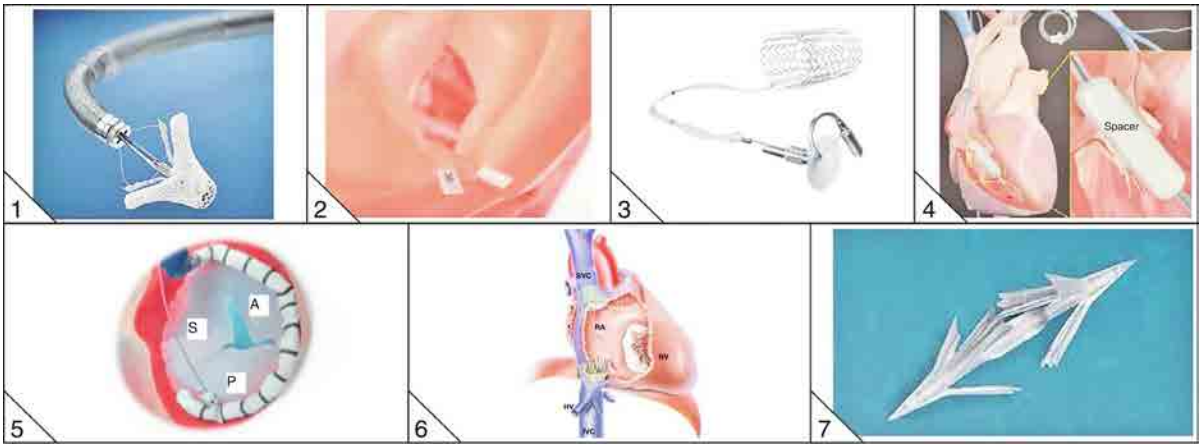


FIG. 18.38 Techniques percutanées tricuspides.
1 : Mitraclip™ (Abbott Vascular) ; 2 : Trialign™ (Mitralign) ; 3 : TriCinch™ (4Tech) ; 4 : Forma™ (Edwards Lifesciences) ; 5 : Edwards Cardioband™ valve reconstruction system (Edwards Lifesciences) ; 6 : TricValve™ (P§F) ; 7 : MIA™ device (Micro interventional devices). Reproduit avec permission de Natarajan D et al. The big parade : emerging percutaneous mitral and tricuspid valve devices. EuroIntervention 2017 ; 13 (Suppl. AA) : AA51-AA59.

Techniques d'annuloplastie ou de bicuspidisation

Le Edwards Cardioband™ valve reconstruction system (Edward Lifesciences, OR Yehuda), déjà utilisé en position mitrale, est un dispositif d'annuloplastie percutanée consistant à implanter une bande de Dacron® sur l'anneau tricuspide, grâce à une série d'ancres vissées. Une fois implanté, un dispositif de serrage permet de réduire la taille de l'anneau. C'est actuellement la technique qui se rapproche le plus de l'annuloplastie chirurgicale. Ce dispositif a été récemment testé chez 30 patients dans une étude de faisabilité (TRI REPAIR). Les résultats préliminaires montrent une réduction significative et durable de la taille de l'anneau tricuspide, ainsi qu'une diminution de la sévérité de l'insuffisance tricuspide, associée à une amélioration fonctionnelle (fig. 18.39).

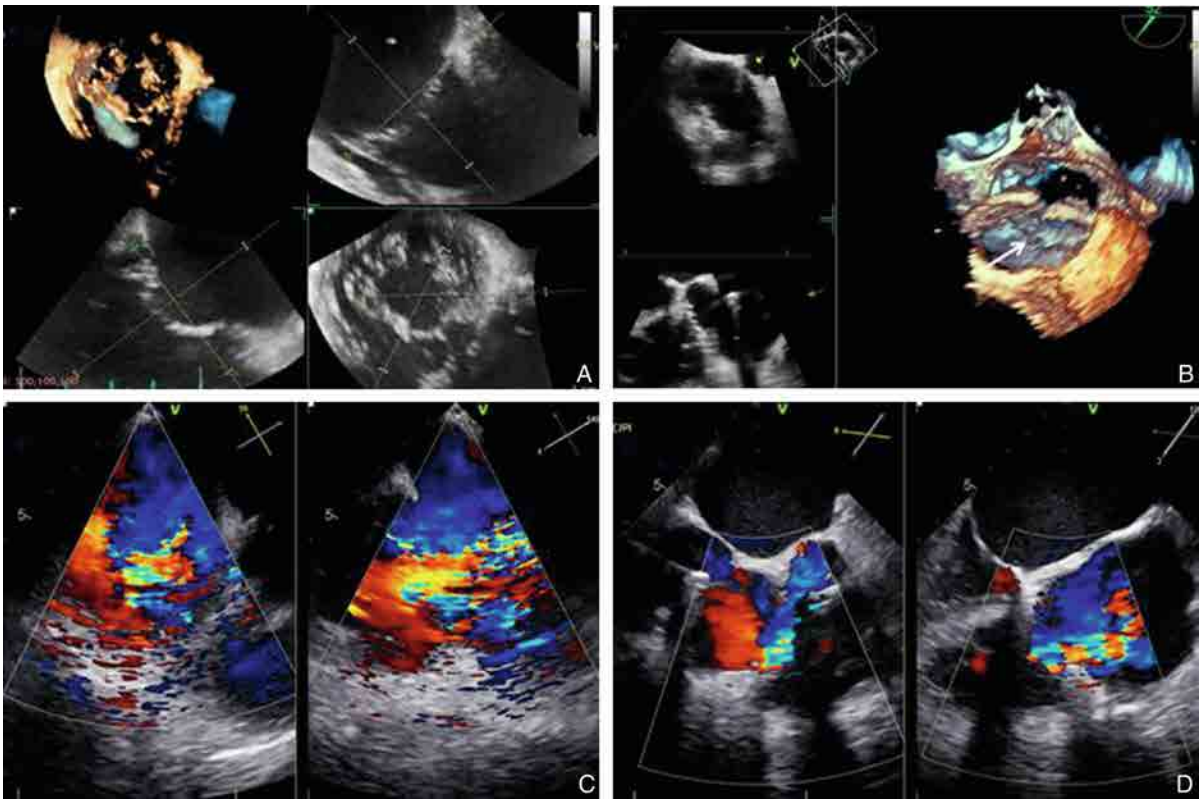


FIG. 18.39 Edwards Cardioband™ valve reconstruction system.
A. Reconstruction multiplanaire de l'anneau tricuspide en ETO 3D avant annuloplastie. B. Mise en place de l'anneau prothétique (flèche) sous guidage ETO 3D. C. Insuffisance tricuspide massive avant implantation. D. Réduction des dimensions annulaires et de la sévérité de l'IT après implantation. Clichés de l'hôpital Bichat.

Le système TriCinch™ System (4Tech Cardio, Galway) est un système d'annuloplastie indirecte inspiré de la technique chirurgicale de bicuspidisation (procédure de Key). Le dispositif comprend une bande de Dacron® inséré sur l'anneau tricuspide antérieur à l'aide d'une vis. La bande de Dacron® est mise en tension par connexion à un stent déployé dans la veine cave inférieure, permettant de réduire la taille de l'anneau tricuspide. Ce dispositif a été testé chez 20 patients au cours de l'étude PREVENT.

La technique Millipede (Millipede, LLC, Ann Arbor) est une autre technique d'annuloplastie réglable initialement développée pour l'insuffisance mitrale. Seuls deux cas ont été rapportés en position tricuspide.

Le système Mitralign™ (Mitralign, Tewksbury) est également un système d'annuloplastie fondé sur la technique de Key. Il consiste à réaliser deux sutures par voie percutanée de de part et d'autre d'une ou de deux commissures. Les deux sutures sont rapprochées de façon à oblitérer la commissure. Cette technique a été testée chez 15 patients dans une étude de faisabilité (étude SCOUT). Les résultats à 30 jours montrent une bonne sécurité de la technique, avec une réduction significative de la taille de l'anneau tricuspide et de sa sévérité, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez la majorité des patients.

D'autres systèmes d'annuloplastie sont en cours de développement : système d'annuloplastie transatriale et intrapéricardique (Traipta™) (National Institutes of Health, Bethesda), système d'annuloplastie Cardiac implants.

Techniques intéressant les feuillets valvulaires

Technique de réparation « bord à bord » : Mitraclip™

L'expérience de l'utilisation du Mitraclip™ (Abbott Vascular, Santa Clara) en position tricuspide a été récemment décrite chez 64 patients avec insuffisance tricuspide sévère. La procédure est réalisée principalement par voie fémorale, avec implantation d'un ou plusieurs clips entre les feuillets septal et antérieur (fig. 18.40). Le taux de succès était de 97 % sans complication majeure. La réduction de la sévérité de l'insuffisance tricuspide d'au moins un grade a été obtenue chez 91 % des patients, accompagnée d'une amélioration fonctionnelle significative à 30 jours. L'expérience actuelle avec cette technique regroupe

plusieurs centaines de patients. Une étude internationale de faisabilité est en cours (essai TRILLUMINATE). Un nouveau dispositif Triclip™, qui est une évolution dédiée du Mitraclip™, a été récement proposé.

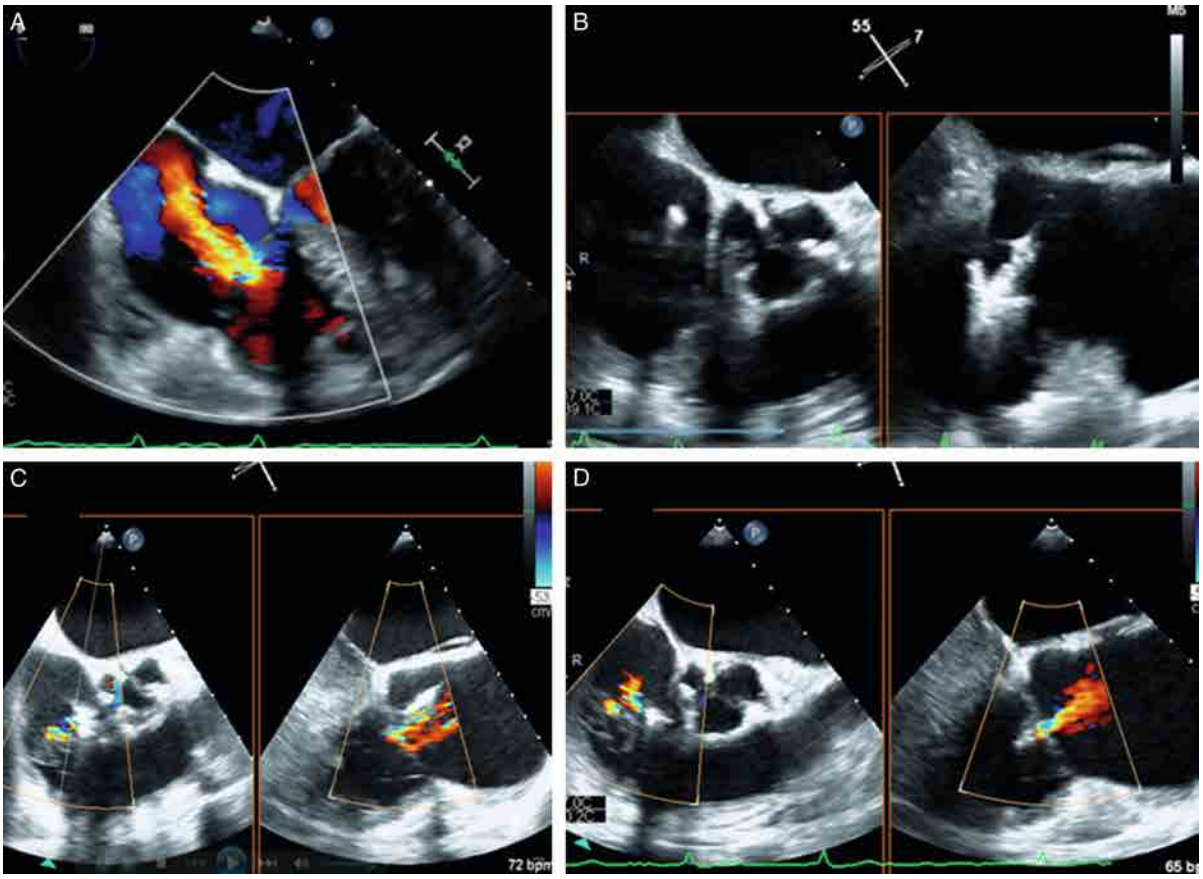


FIG. 18.40 Procédure Mitraclip™ en position tricuspide : guidage ETO biplane et 3D.

A. Insuffisance tricuspide sévère à l'état basal. B. Positionnement du 1er clip dans la région antéroseptale. C. Résultat après le 1er clip. D. Résultat final après un second clip. Insuffisance tricuspide résiduelle légère à modérée.

Les limites techniques de cette approche sont principalement liées aux conditions anatomiques. Les patients avec large défaut de coaptation valvulaire (> 10 mm) ne peuvent être traités par cette technique.

Technique FORMA™

Le dispositif FORMA™ (Edwards Lifesciences) est un système conçu pour améliorer la coaptation valvulaire. Il comprend un rail implanté par voie axillaire droite, amarré à l'apex du ventricule droit, et un ballon occupant l'orifice tricuspide, sur lequel les feuillets valvulaires peuvent se refermer en systole. Une étude de faisabilité chez 18 patients fait état d'un taux de succès élevé (89 %). Deux études multicentriques sont en cours (SPACER trial).

Autres techniques

Implantation de valve par cathéter dans les veines caves

L'implantation d'une prothèse valvulaire à l'abouchement de la veine cave inférieure ou des deux veines caves a été proposée comme intervention palliative visant à réduire les signes congestifs secondaires à l'insuffisance tricuspide et la défaillance ventriculaire droite. Les prothèses utilisées sont soit la prothèse auto-expansible Edwards Sapien™ type « TAVI » précédée par un *stenting* de la veine cave inférieure (testée dans l'étude HOVER), soit une prothèse dédiée, Tric Valve™ (P & F Products and Features Vertriebs GmbH, Vienna), utilisable dans les deux veines caves, sans *stenting* préalable (testée dans l'étude TRICAVAL).

Remplacement valvulaire tricuspide percutané

L'alternative aux techniques de réparation valvulaire est le remplacement valvulaire prothétique par voie transcathéter.

Cette technique est actuellement faisable avec les prothèses auto-expansibles type Edwards Sapien™ ou Melody™ en cas de dysfonction de bioprothèse tricuspide (*Valve in Valve*) ou d'annuloplastie tricuspide chirurgicale préalable (*Valve in Ring*). Un registre multicentrique de plus de 150 patients traités par la technique de *Valve in Valve* a été récemment publié, montrant une bonne faisabilité de cette technique et des bons résultats hémodynamiques et cliniques satisfaisants à court terme. L'expérience de *Valve in Ring* est plus limitée et pose des problèmes plus complexes (anneau souvent rigide, non circulaire et incomplet). L'expérience préliminaire multicentrique chez 20 patients a montré la faisabilité de cette technique chez ces patients à haut risque, associée néanmoins à une persistance fréquente d'une fuite périprothétique [163].

L'implantation de prothèse sur valve native est en revanche très difficile en raison de l'absence de support annulaire. Plusieurs prothèses sont néanmoins en cours de développement. Les premiers cas d'implantation chez l'homme de la prothèse Navigate™ sur valve native ont été récemment rapportés (Navigate cardiac structures, Lake Forest) [163].

Quelle place pour le traitement percutané tricuspide ?

Le développement des techniques percutanées tricuspides est encore débutant et quelques centaines de patients seulement ont été traitées.

Un registre multicentrique regroupant l'expérience préliminaire de ces techniques chez 106 patients a montré que les personnes traitées étaient principalement des cas à haut risque, avec insuffisance tricuspide fonctionnelle sévère sans dysfonction ventriculaire droite majeure [166].

La faisabilité de ces techniques semble bonne, avec un risque faible, mais l'efficacité clinique et la supériorité sur le traitement médical optimal restent à démontrer dans des études prospectives.

Il est probable que, dans un premier temps, le traitement percutané s'adressera principalement aux patients présentant des comorbidités sévères, à très haut risque ou contre-indiqués pour la chirurgie [159] :

- patients avec insuffisance tricuspide fonctionnelle sévère à distance d'une chirurgie mitrale ;
- patients avec insuffisance tricuspide fonctionnelle sévère, déjà traités par voie percutanée sur la valve mitrale ou la valve aortique ;
- patients avec insuffisance tricuspide fonctionnelle isolée et dysfonction ventriculaire droite.

Si les bons résultats de ces techniques se confirment, des études cliniques devront préciser la place du traitement percutané par rapport à la chirurgie pour des patients vus à un stade plus précoce ainsi que le moment optimal de leur utilisation. Un autre défi est l'utilisation combinée du traitement percutané de l'insuffisance mitrale et de l'insuffisance tricuspide. On peut imaginer que cette approche combinée mitro-tricuspide pourra se développer dans l'avenir avec des indications similaires à celles de la chirurgie [167].

Conclusion

L'insuffisance tricuspide fonctionnelle est associée à mauvais pronostic lorsqu'elle est laissée sans traitement. Le développement de techniques percutanées de traitement de l'insuffisance tricuspide soulève actuellement beaucoup d'espoir pour une prise en charge de ces patients, souvent écartés de la chirurgie en raison de comorbidités et d'un risque opératoire jugé excessif. Si les études préliminaires de faisabilité sont encourageantes, les études cliniques à venir devront préciser l'efficacité clinique ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance tricuspide.

Quelle place reste-t-il pour les remplacements valvulaires prothétiques ?

Simon Rouze, Jacques Tomasi, Thierry Langanay

Depuis le premier remplacement valvulaire aortique par Harken et mitral par Starr en 1960, la chirurgie valvulaire cardiaque a connu un essor et un développement considérables. Parallèlement au développement

des valves mécaniques à disque puis à volet, la recherche d'un substitut moins thrombogène et aux meilleures qualités hémodynamiques conduisait à la conception des bioprothèses dont la durée de vie est impactée par les phénomènes de dégénérescence tissulaire. L'apparition des techniques de chirurgie conservatrice puis des techniques endovasculaires avec mise en place de prothèse valvulaire aortique par voie endovasculaire a modifié la place et les indications des remplacements valvulaires prothétiques.

Remplacement valvulaire aortique

Le remplacement valvulaire aortique prothétique est l'opération la plus fréquente de chirurgie cardiaque dans les pays industrialisés.

Rétrécissement valvulaire aortique

Le rétrécissement valvulaire aortique est la plus fréquente des valvulopathies en Europe et en Amérique du Nord. Son pronostic spontané est redoutable puisque l'on observe 80 % de mortalité dans les 3 ans qui suivent l'apparition des symptômes en l'absence de traitement chirurgical. Son incidence croît avec l'âge et dépasse 5 % au-delà de 80 ans.

L'espérance de vie a augmenté de façon régulière tout au long du XX^{e} siècle dans les pays industrialisés. Ainsi, les octogénaires représentent aujourd'hui 5,9 % de la population française pour un total de 27 millions dans l'Union Européenne. La conjonction du vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence du rétrécissement aortique avec l'âge font du rétrécissement valvulaire aortique un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. De nombreuses publications ont rapporté les excellents résultats à long terme du remplacement valvulaire aortique, même chez le sujet âgé, avec une amélioration fonctionnelle évidente au prix d'un risque opératoire faible dans la grande majorité des cas. Ceci a conduit un nombre sans cesse croissant de patients âgés à la chirurgie aortique depuis un quart de siècle.

Place actuelle du remplacement valvulaire aortique

Le remplacement valvulaire aortique chirurgical sous circulation extracorporelle reste le gold standard.

De nouvelles techniques visant à rendre l'acte plus rapide et/ou moins traumatisant ont été développées comme les mini-sternotomies ou mini-thoracotomies. Parallèlement, l'implantation des valves à déploiement rapide ou *sutureless* facilite l'usage de ces voies d'abord plus réduites.

La base de données du STS rapporte une mortalité précoce (à 30 jours) inférieure à 2,5 % en 2017 pour le remplacement valvulaire aortique isolé. Les 30 dernières années ont été marquées par une diminution constante de la mortalité hospitalière, passant de 6,2 % en 1990 à 4,4 % en 2010 sur une série de 1 200 octogénaires opérés dans notre centre, malgré une augmentation constante du nombre de patients à haut risque [168, 169]. En 2017, la mortalité du remplacement valvulaire aortique isolé était inférieure à 1,3 % dans notre institution ; cette diminution est au moins en partie due à l'orientation préférentielle des patients à haut risque chirurgical vers le TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) ces dernières années.

De nombreuses publications rapportent les excellents résultats à long terme du remplacement valvulaire aortique avec un bénéfice fonctionnel évident et une survie comparable à celle d'une population française appariée. En témoigne notre série de 2 005 patients, d'âge moyen 83 ans, opérés d'un remplacement valvulaire aortique avec un suivi à long terme de 8 849 années-patients, une survie médiane de 7,1 ans et une survie actuarielle de 83, 62,5 et 25 % respectivement à 2, 5 et 10 ans. Quatre-vingt-dix pour cent des survivants opératoires expriment un bénéfice fonctionnel très net et pérenne (fig. 18.41) [168].

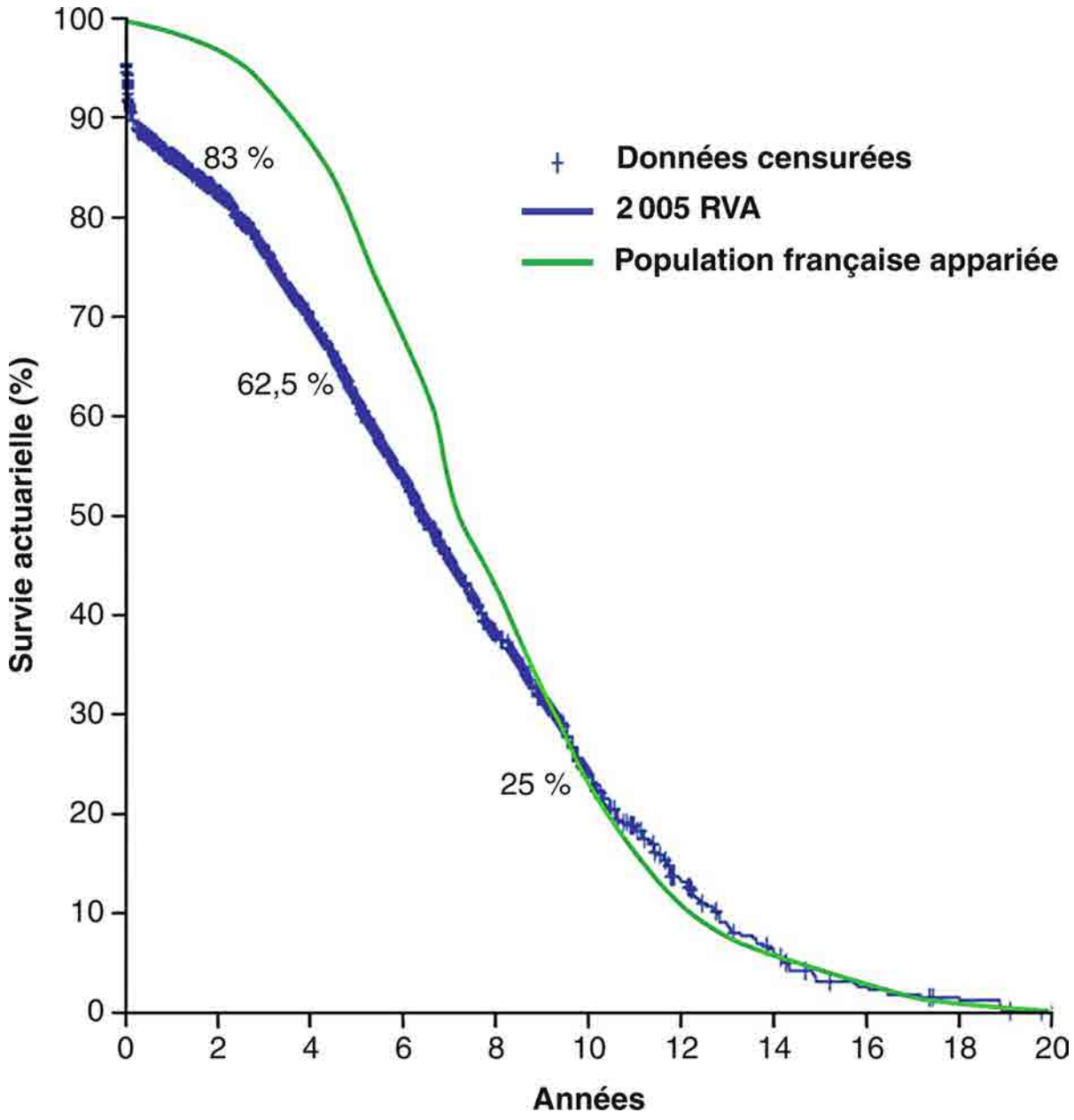


FIG. 18.41 **Survie actuarielle des patients opérés d'un rétrécissement valvulaire aortique (RVA) conventionnel (courbe verte) comparée à la population française appariée (courbe bleue).**

Place actuelle du TAVI

Le remplacement valvulaire aortique par voie endovasculaire s'est développé depuis une dizaine d'années et offre une alternative à la chirurgie cardiaque conventionnelle avec de bons résultats immédiats chez les patients non opérables ou à risque élevé.

Plusieurs études contrôlées et randomisées effectuées chez des patients âgés ainsi que des larges registres concluent que le TAVI est supérieur au traitement médical en termes de mortalité chez les patients à risque extrême, non inférieur ou supérieur à la chirurgie chez les patients à haut risque, et non inférieur à la chirurgie, voire supérieur quand un abord fémoral est possible chez les patients à risque intermédiaire. Dans les deux études importantes portant sur les risques intermédiaires, l'âge moyen des patients était respectivement de 82 et 80 ans avec des scores moyens STS à 5,8 et 4,5 % ; de plus, un pourcentage élevé de patients était considéré comme fragile [170]. Bien sûr, ces résultats ne sont transposables et utilisables que pour des groupes de patients comparables. Les taux de complications vasculaires, de pose de pacemaker postopératoire et de fuite périprothétique sont apparus significativement plus élevés pour le groupe d'avis,

le taux dépendant également du modèle d'endovalve implantée. D'un autre côté, les hémorragies sévères, les insuffisances rénales aiguës et le taux de fibrillation atriale sont apparus plus fréquents dans le groupe chirurgie tandis qu'aucune différence n'était observée pour les accidents vasculaires cérébraux.

En 2017, Auffret a rapporté l'expérience française entre 2013 et 2015 à propos de 12 804 patients traités par endovalve [171]. La mortalité hospitalière (0-30 jours) était de 5,4 %, le taux d'implantation de pacemaker de 17,5 %, le taux d'hémorragies sévères ou de complications vasculaires nécessitant un geste chirurgical ou endovasculaire de 8,9 et de 7,7 %. respectivement Le taux d'accident vasculaire cérébral était de 2 %, de même que le taux de tamponnades. Les ruptures d'anneau ou les dissections aortiques étaient rares, de 0,4 % chacune, mais engageaient immédiatement le pronostic vital. La durée de séjour hospitalière après TAVI était inférieure à 5 jours pour 28,1 % des patients, de 6 à 9 jours pour 45,4 % des patients et 26,5 % ont séjourné au-delà de 10 jours. Le *STS/ACC TVT registry* rapporte quant à lui une mortalité de 5,7 % à 30 jours [172].

Pour certains auteurs, les récentes publications portant sur le remplacement valvulaire aortique par voie endovasculaire confirment que le TAVI est non seulement sûr et efficace pour traiter les patients à haut risque avec un rétrécissement valvulaire aortique serré mais pourrait également être préféré pour les patients à risque intermédiaire. Ces conclusions méritent d'être discutées.

La mortalité opératoire du remplacement valvulaire aortique chirurgical à prendre en compte aujourd'hui n'est plus celle d'il y a 10 ans, en raison du transfert vers TAVI des patients à risque élevé. Ainsi, en 2016, notre mortalité hospitalière du remplacement valvulaire aortique chez l'octogénaire est tombée à 1,3 % contre 5,5 % au cours des années 2000-2010.

Les suites d'implantation d'une endovalve ne sont pas toujours non plus le long fleuve tranquille rapporté par certains auteurs. Seul un quart des patients quitte l'hôpital avant le 5e jour ; les complications de l'abord vasculaire et rythmologiques notamment impactent significativement les suites de la procédure.

Les données sur les résultats à long terme du TAVI sont encore très limitées et seules quelques études rapportent des résultats à 5 ans pour des nombres très limités de patients. Lors du développement des bioprothèses, deux éléments fondamentaux du concept avaient retenu l'attention :

- la nécessité d'éviter tout traumatisme du tissu, source de fracture des fibres collagènes dont la cicatrisation allait favoriser les calcifications, un des éléments fondamentaux de la genèse de dégénérescence des bioprothèses ;
- et le concept de la fixation tissulaire à basse pression puis ultérieurement à pression zéro.

Les contraintes imposées aux endovalves qui sont écrasées et comprimées pour leur mise en place ne vont-elles pas être sources de dégénérescence tissulaire à terme ?

Les patients à haut risque sont considérés comme ayant une espérance de vie plus faible en raison notamment de leurs comorbidités, permettant dans une certaine mesure de limiter les conséquences éventuelles d'une durée de vie plus courte des endovalves. Ceci n'est évidemment plus vrai si l'on s'adresse à des patients à risque plus faible ou plus jeunes. À ce titre, l'âge de 75 ans qui figure dans les nouvelles recommandations nous paraît aujourd'hui très discutable. Pour les patients de moins de 75 ans et pour les patients à bas risque chirurgical, le remplacement valvulaire aortique conventionnel demeure le gold standard.

Remplacement valvulaire aortique conventionnel ou TAVI : indications

Ce développement rapide et récent soulève de nouveaux problèmes concernant la stratégie thérapeutique et la prise en charge des rétrécissements aortiques notamment chez le sujet âgé.

En 2017, les sociétés savantes européennes ont publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des valvulopathies pour tenir compte du développement récent des techniques de remplacement valvulaire notamment aortique par voie endovasculaire (*cf.* tableau 18.9) [173].

Le choix entre le remplacement valvulaire aortique conventionnel et le TAVI repose sur une discussion collégiale au sein de l'*Aorte Team* qui doit prendre en considération les caractéristiques cardiaques et extracardiaques du patient, le risque individuel de la chirurgie en s'appuyant notamment sur le calcul des différents scores de risque, la faisabilité éventuelle d'un TAVI, l'expérience et les résultats des équipes locales (tableau 18.17).

Tableau 18.17

Approche à considérer en fonction des scores de risque.

Score de risque		Risque opératoire	Approche recommandée
STS-score	< 4 %	Bas	RVA conventionnel
EuroSCORE	< 10 %		
EuroSCORE II	< 4 %		
STS-score	> 8 %	Élevé	TAVI
EuroSCORE	> 20 %		
EuroSCORE II	> 8 %		
STS-score	4-8 %	Intermédiaire	Discussion de staff
EuroSCORE	10-20 %		
EuroSCORE II	4-8 %		

En outre, le choix entre remplacement valvulaire aortique ou TAVI nécessite une prise en compte de considérations anatomiques. Il faut préférer le remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel dans les situations suivantes :

- coronaropathie associée nécessitant une revascularisation par pontage ;
- valvulopathie mitrale sévère pouvant être accessible à un traitement chirurgical ;
- valvulopathie tricuspide sévère ;
- dilatation anévrismale de l'aorte ascendante ;
- hypertrophie septale nécessitant une myomectomie associée.

La lésion valvulaire aortique peut constituer en elle-même une contre-indication à un éventuel TAVI :

- endocardite sur valve native ou prothétique ;
- fuite périprothétique.

L'anatomie valvulaire peut être défavorable pour la mise en place d'une endovalve :

- courte distance entre les ostia coronaires et l'anneau aortique natif ;
- anneau aortique de trop grande taille ;
- bicuspidie ;
- absence de calcification ;
- présence d'un thrombus dans l'aorte ou le ventricule gauche.

Insuffisance aortique

Le remplacement valvulaire aortique prothétique est la procédure de 1re intention pour la très grande majorité des patients chez lesquels l'indication opératoire est posée. En effet, une éventuelle endovalve poserait des problèmes de fixation en l'absence de calcifications valvulaires, un anneau de grande taille pourrait aussi ne pas convenir aux endovalves disponibles sur le marché.

Une réparation valvulaire ou une chirurgie conservatrice de la valve aortique peut être considérée chez un petit nombre de patients très sélectionnés qui possèdent une valve aortique tricuspide souple et non calcifiée ou une valve bicuspide et une insuffisance aortique de type I (par dilatation du culot aortique) ou de type II (par prolapsus sigmoïdien). Dans les centres expérimentés, la chirurgie conservatrice peut permettre d'obtenir de bons résultats à long terme avec un taux de complications liées à la valve faible et une excellente qualité de vie. Le choix du geste chirurgical doit être adapté à l'expérience de l'équipe, à l'existence éventuelle d'un anévrisme du culot aortique ou de l'aorte ascendante, à l'anatomie et des sigmoïdes, à l'espérance de vie du patient et à l'acceptation ou non d'un éventuel traitement anticoagulant au long cours.

Les endocardites infectieuses représentent, avec les dissections aortiques, les indications principales de chirurgie en urgence de l'insuffisance aortique aiguë. En cas d'endocardite, sauf cas rare, un remplacement valvulaire chirurgical conventionnel s'impose après résection de la valve et parage de l'ensemble des tissus infectés. Il est parfois nécessaire d'associer au remplacement valvulaire aortique une réparation de l'anneau ou une chirurgie du culot aortique en cas d'abcès valvulaire associé ou d'endocardite infectieuse extensive. Une endocardite représente une contre-indication classique à la mise en place d'une endovalve car cela exposerait, outre les problèmes de la fixation sur des tissus non calcifiés et friables, au risque de greffe bactérienne sur l'endovalve, au non-contrôle du processus infectieux initial et au risque emboligène.

Conclusion

Le remplacement valvulaire aortique et le TAVI ne doivent pas être opposés : il s'agit de deux techniques complémentaires. La limite des indications entre ces deux techniques est mouvante et reste controversée. Si le contexte actuel se focalise sur l'aspect médiatisé de la chirurgie moins invasive et sur le développement des procédures percutanées, le remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel reste une base thérapeutique fiable et solide. Il demeure le traitement de choix pour la majorité des patients.

Remplacement valvulaire mitral

Insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale est la deuxième cause la plus fréquente de chirurgie valvulaire en Europe. Il est essentiel, en ce qui concerne notamment les indications opératoires, de distinguer l'insuffisance mitrale primitive, qui résulte de l'atteinte organique d'un ou de plusieurs composants de l'appareil valvulaire mitral, de l'insuffisance mitrale secondaire.

L'insuffisance mitrale dégénérative représente l'étiologie la plus fréquente en Europe ; elle est secondaire à un prolapsus valvulaire dont la rupture de cordage représente le mécanisme le plus fréquent. L'endocardite peut également entraîner une insuffisance mitrale primitive, plus ou moins aiguë, par ses destructions et mutilations valvulaires. Malgré l'absence d'études comparatives randomisées entre le remplacement valvulaire et les réparations, il est largement admis aujourd'hui que la chirurgie conservatrice de la valve mitrale est le traitement de 1re intention lorsqu'elle est réalisable anatomiquement avec une probabilité de bon résultat pérenne à long terme. Si l'insuffisance mitrale dégénérative secondaire à un prolapsus valvulaire isolé peut faire l'objet d'une réparation avec un faible risque de réapparition secondaire d'une insuffisance mitrale nécessitant une réintervention, la réparation des lésions rhumatismales, des prolapsus extensifs ou bivalvulaires, des calcifications des feuillets ou de l'anneau mitral est beaucoup plus difficile. Lorsque les conditions anatomiques ne sont pas réunies pour envisager une chirurgie conservatrice, le remplacement valvulaire est préféré auquel on essaiera d'associer une conservation de l'appareil sous-valvulaire. Ceci permet, au même titre qu'en cas de chirurgie conservatrice, de préserver au mieux l'anatomie et la physiologie du ventricule gauche. En effet, l'appareil sous-valvulaire et les cordages jouent le même rôle pour le ventricule gauche que les haubans assurant le maintien du gréement d'un bateau.

Lorsque l'insuffisance mitrale est provoquée par une rupture du muscle papillaire ou une dysfonction de l'appareil sous-valvulaire comme dans l'insuffisance mitrale ischémique, le remplacement valvulaire est généralement nécessaire [174].

Si, dans certains cas d'endocardite, il est possible d'envisager une chirurgie réparatrice, l'extension des lésions et les délabrements tissulaires qui en résultent peuvent nécessiter d'effectuer d'emblée un remplacement valvulaire. Qu'il s'agisse d'un remplacement valvulaire ou d'une chirurgie conservatrice, il peut être nécessaire d'associer une chirurgie de la valve tricuspide à la chirurgie mitrale.

Des techniques de cathétérisme interventionnel ont été développées depuis une quinzaine d'années visant notamment à effectuer une suture bord à bord des deux feuillets mitraux, après un abord transseptal ou transapical. Si ces techniques de suture bord à bord par voie endovasculaire (Mitraclip™) sont apparues susceptibles de diminuer les symptômes et de faciliter un remodelage du ventricule gauche, le taux de fuite mitrale résiduelle à 5 ans est plus élevé qu'après une réparation chirurgicale et, pour l'instant, elles restent proposées à des patients non éligibles à la chirurgie [175]. Quant au remplacement mitral par voie percutanée (*TMVR : Transcatheter Mitral Valve Replacement*), il n'est actuellement qu'au stade préclinique ou au stade initial d'évaluation clinique ; les résultats initiaux semblent toutefois intéressants [176].

Dans l'endocardite infectieuse, l'importance des délabrements valvulaires peut rendre illusoire toute tentative de chirurgie conservatrice et imposer le remplacement valvulaire d'emblée. L'extension du processus infectieux peut soulever des problèmes techniques majeurs, notamment en cas de volumineux abcès de l'anneau nécessitant une reconstruction en utilisant des matériaux tels que le péricarde. Dans ces

circonstances, le risque de récurrence infectieuse au niveau de la prothèse avec désinsertion précoce de cette dernière est important.

Rétrécissement valvulaire mitral

Du fait de la quasi-disparition du rhumatisme articulaire aigu autochtone en Europe de l'Ouest, le rétrécissement valvulaire mitral calcifié dégénératif représente aujourd'hui la première indication opératoire. Il se rencontre essentiellement chez le sujet âgé.

Considérations chirurgicales

Voies d'abord

La sternotomie est la voie d'abord de référence pour la chirurgie cardiaque. Cependant, la pathologie valvulaire mitrale ayant de tout temps concerné un certain nombre de jeunes femmes, des voies d'abord alternatives ont été proposées à des fins esthétiques, que sont la thoracotomie droite dans le sillon sous-mammaire et les mini-thoracotomies droites, éventuellement associées à une vidéo-assistance.

Ces nouvelles approches ont un avantage esthétique certain, mais les objectifs en termes de diminution du risque hémorragique, de moindre douleur et de réduction du temps d'hospitalisation restent discutés. De plus, ces nouvelles approches peuvent induire un nouveau type de morbidité lié aux difficultés d'exposition, avec une augmentation du temps de clampage aortique et de circulation extracorporelle et des difficultés pour les purges des cavités cardiaques.

Importance de l'appareil sous-valvulaire

Différents travaux expérimentaux ont confirmé le rôle essentiel joué par l'appareil sous-valvulaire mitral dans la conservation de la fonction systolique mais aussi diastolique du ventricule gauche. Les études cliniques mettent en évidence une diminution de la mortalité postopératoire avec une amélioration de la survie à 10 ans, moins de complications secondaires, une meilleure fonction ventriculaire notamment en analyse segmentaire, un index cardiaque supérieur et des pressions pulmonaires mieux contrôlées. Le bénéfice de la conservation est encore supérieur en cas dysfonction ventriculaire gauche.

Différentes techniques de conservation ont été développées selon que l'on cherche à conserver simplement la valve postérieure ou l'ensemble de l'appareil valvulaire. Il semble se dégager aujourd'hui un consensus en faveur d'une préservation au moins partielle de l'appareil sous-valvulaire en association au remplacement prothétique [177]. La conservation de la petite valve est encouragée par sa simplicité technique et sa fiabilité ; en revanche, la conservation de la valve antérieure reste difficile à évaluer et débattue. Le risque de complication parfois grave associé aux tentatives de conservation de la grande valve encourage à la prudence.

Résultats chirurgicaux

Les progrès de la réanimation, des indications opératoires plus précoces et les nouvelles approches chirurgicales avec conservation de l'appareil sous-valvulaire ont progressivement diminué la mortalité postopératoire précoce qui varie autour de 5 % aujourd'hui selon les séries pour être à peine supérieure à celle du remplacement valvulaire aortique. L'essentiel de cette mortalité est lié à la déchéance myocardique des valvulopathies mitrales évoluées.

La rupture annulaire ou ventriculaire constitue une complication exceptionnelle mais dramatique du remplacement valvulaire ; elle survient surtout sur les petits ventricules lorsque les tissus sont fragiles, en cas de rétrécissement plutôt que d'insuffisance et notamment si un geste de décalcification important a été nécessaire ou lorsqu'une prothèse trop grande a été implantée. Son pronostic reste effroyable et les tentatives de réparation souvent vouées à l'échec.

L'infarctus postopératoire constitue une complication rare et, en dehors des défauts de protection myocardique, il faut évoquer la possibilité d'une ligature ou d'une plicature de l'artère circonflexe lors du passage des points de fixation de la prothèse.

Malgré la reprise précoce du traitement anticoagulant en postopératoire, peut survenir la constitution de petits caillots non obstructifs sur l'anneau prothétique, lesquels échappent à l'échographie transthoracique alors que les contrôles systématiques par une échographie transœsophagienne les retrouvent avec une fréquence proche de 20 %. Leur évolution est le plus souvent favorable après renforcement du traitement anticoagulant.

Indications de remplacement valvulaire

Les valvuloplasties mitrales percutanées ont eu un impact significatif sur la prise en charge des rétrécissements mitraux d'origine rhumatismale mais, en l'absence de fusion commissurale, le remplacement valvulaire est la seule option thérapeutique en cas de rétrécissement valvulaire mitral sévère d'origine non rhumatismale.

En cas de rétrécissement valvulaire mitral rhumatismal chez le patient âgé, la chirurgie est préférable même si l'existence de calcifications annulaires lui confère un très haut risque. Dans certains cas, il a pu être proposé l'implantation de bioprothèse par voie endovasculaire. Chez le patient qui associe un rétrécissement valvulaire aortique serré au rétrécissement mitral sévère, la chirurgie est préférable en l'absence de contre-indication.

Une réintervention peut s'imposer chez un patient ayant bénéficié plusieurs années auparavant d'une commissurotomie chirurgicale ou percutanée. Il peut s'agir également d'une dégénérescence de bioprothèse ou d'une valve mécanique compliquée de thrombose ou de pannus. Les adhérences séquellaires de l'intervention précédente peuvent rendre le cœur difficilement mobilisable et l'angle de vue sur la mitrale moins confortable.

Le type du traitement aussi bien que son timing doivent être décidés sur la base de la clinique, de l'anatomie valvulaire et de l'expérience des équipes.

Conclusion

Les indications de remplacement valvulaire mitral par prothèse ont régulièrement diminué depuis l'avènement de la chirurgie mitrale en raison du développement et de la diffusion des techniques de chirurgie conservatrice au niveau mitral qui permet de réparer une grande partie des insuffisances mitrales dystrophiques ainsi qu'une part croissante des endocardites infectieuses ou même des insuffisances mitrales ischémiques. Récemment, un certain regain d'intérêt s'est manifesté vis-à-vis du remplacement valvulaire mitral associé à la chirurgie des petites voies d'abord, une meilleure compréhension du rôle de l'appareil sous-valvulaire mitral et une diminution de la mortalité opératoire. Les alternatives percutanées à ces chirurgies mitrales sont, quant à elles, limitées à l'heure actuelle aux patients à haut risque et ne sont qu'au stade initial de leur évaluation clinique.

Conclusion

Cette dernière décennie a vu l'apparition et le développement considérable des alternatives endovasculaires aux chirurgies valvulaires conventionnelles. Le TAVI est le fer de lance de ces procédures alternatives et le seul actuellement réalisé en pratique courante. Même si ses résultats sont encourageants, les indications du TAVI restent pour l'instant limitées aux patients à haut risque porteurs de rétrécissement aortique calcifié. Quant aux autres pathologies valvulaires (insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral), il paraît raisonnable d'affirmer que la chirurgie classique et les prothèses conventionnelles ont encore de belles années devant elles.

Transplantation cardiaque

Karl Bounader, Marie Aymami, Bernard Lelong, Guillaume Lebreton, Erwan Flécher

Historique

« My moment of truth – the moment when the enormity of it all really hit me – was just after I had taken out Washkansky's heart. I looked down and saw this empty space… the realization that there was a man lying in front of me without a heart but still alive was, I think, the most awe-inspiring moment of all. »

La première transplantation cardiaque a été réalisée chez l'homme le 3 décembre 1967, au Groote Schuur Hospital dans la ville du Cap par Christiaan Barnard, un chirurgien sud-africain de 45 ans. La maîtrise de trois difficultés majeures (chirurgicale, médicale et légale) a permis la réalisation de cet exploit.

Difficulté chirurgicale : technique

Les premiers travaux expérimentaux sur la transplantation cardiaque ont été initiés par le chirurgien russe Vladimir Demikhov sur des modèles canins. Sa première transplantation orthotopique a été réalisée en 1951, en arrêt circulatoire et en hypothermie profonde. L'arrivée de la circulation extracorporelle a permis le développement des aspects techniques de ce geste, initialement en 1959 par Russel Brock à Londres, suivi par les travaux de Richard Lower et Norman Shumway à Stanford, aux États-Unis. Ce dernier est décrit par la communauté médicale comme le « pionnier silencieux » et le père de la transplantation cardiaque du fait de ses contributions majeures dans ce domaine, malgré le fait que Christiaan Barnard et James Hardy (auteur de la première transplantation pulmonaire en 1963 puis de la première xénotransplantation cardiaque sur humain en 1964 avec cœur de chimpanzé) l'aient devancé de quelques semaines dans la réalisation de la première greffe cardiaque chez l'homme. Christiaan Barnard avait passé 4 mois au laboratoire du Dr Lower en 1966 avant d'effectuer la première transplantation cardiaque mondiale sur l'homme en se fondant sur les travaux de Shumway.

Difficulté médicale : immunosuppression

« I knew that the great struggle in heart transplantation was not to place a new organ in a human being, but to ensure that it remained there. »

Les travaux de Peter Medawar, biologiste britannique, sur le système immunitaire et les mécanismes d'acceptation ou de rejet des greffes de peau chez les grands brûlés lui ont valu le prix Nobel de médecine en 1960 avec Frank Macfarlane Burnet. Ses publications ont été à l'origine de l'ensemble des travaux sur le système immunitaire et les mécanismes d'acceptation ou de rejet des greffes d'organes.

En 1962, à l'université de Colorado, Thomas Starzl démontre l'intérêt de l'association azathioprine et corticoïdes dans la prévention du rejet de greffe. Il réalise la première greffe de foie chez l'homme en 1963. Inspirés par ce dernier, Joseph Murray et David Hume à Boston réaliseront en 1962 la première transplantation rénale avec donneur non apparenté décédé. C'est auprès de cette équipe que Christiaan Barnard décidera de se former sur les immunothérapies et la gestion des patients sous immunosuppresseurs en 1966.

Le protocole corticoïdes/azathioprine fut le traitement immunosuppresseur de référence pendant deux décennies, malgré son association à une incidence élevée d'infections et de rejets. Ce n'est qu'après le début de l'utilisation de la ciclosporine A pour ses propriétés immunosuppressives en 1983 que la survie globale à 1 an s'améliorera significativement en passant de 60 à 80 %.

Difficulté légale : mort encéphalique

« Eventually, we had Mr Washkansky in one operating room and Denise Darvall in the next. I decided that I would not take out Denise's heart while it was beating, not even open the chest. I was scared that I would be criticized. »

Dans un contexte d'absence de législation claire sur la définition de la mort, Guy Alexandre, chirurgien belge, a été le premier à effecteur des transplantations rénales à partir de donneurs en état de mort encéphalique en 1964, faisant face aux critiques de l'opinion publique. Ceci permit l'obtention d'un nombre significativement plus élevé d'organes, rendant par ailleurs les greffons cardiaques accessibles. Il faudra attendre 1968 pour que la définition de l'état de mort encéphalique soit publiée par l'université d'Harvard et reconnue par la suite par les législateurs.

Après obtention du consentement du père, le choix du premier donneur de cœur fut porté sur Denise Darvall, une jeune femme de 25 ans de petit gabarit, diagnostiquée en état de mort encéphalique après avoir été renversée par une voiture en 1967. Le cœur sera attribué à Louis Washkansky, 53 ans, souffrant d'une cardiopathie ischémique en insuffisance cardiaque terminale. Il décédera 18 jours plus tard d'une pneumonie. L'autopsie ne retrouvera pas d'arguments pour un rejet.

En Europe et en France, le Pr Christian Cabrol, « co-interne » et ami du Dr Norman Shumway lors de leur formation à Minneapolis auprès du Pr C. Walton Lillehei, fut le premier à réaliser une transplantation cardiaque en avril 1968.

Actuellement, environ 450 transplantations cardiaques sont réalisées par an en France. L'Agence de la biomédecine est en charge de la gestion et de la répartition des organes. Un score d'allocation pour le greffon

cardiaque a vu le jour en 2018, permettant d'attribuer désormais le greffon directement à un patient donné et non plus à une équipe hospitalière responsable de la liste d'attente.

Insuffisance cardiaque terminale et transplantation

Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque touche 2,3 % de la population adulte française (1 130 000 personnes) et 11,9 % après 60 ans. Elle est à l'origine de 150 000 hospitalisations par an. En 2010, 72 809 décès ayant l'insuffisance cardiaque pour cause initiale ou associée étaient rapportés [178].

La mortalité globale 2 ans après une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque est estimée à 20 % après 55 ans et augmente avec l'âge pour atteindre 50 % à 85 ans (fig. 18.42) [179].

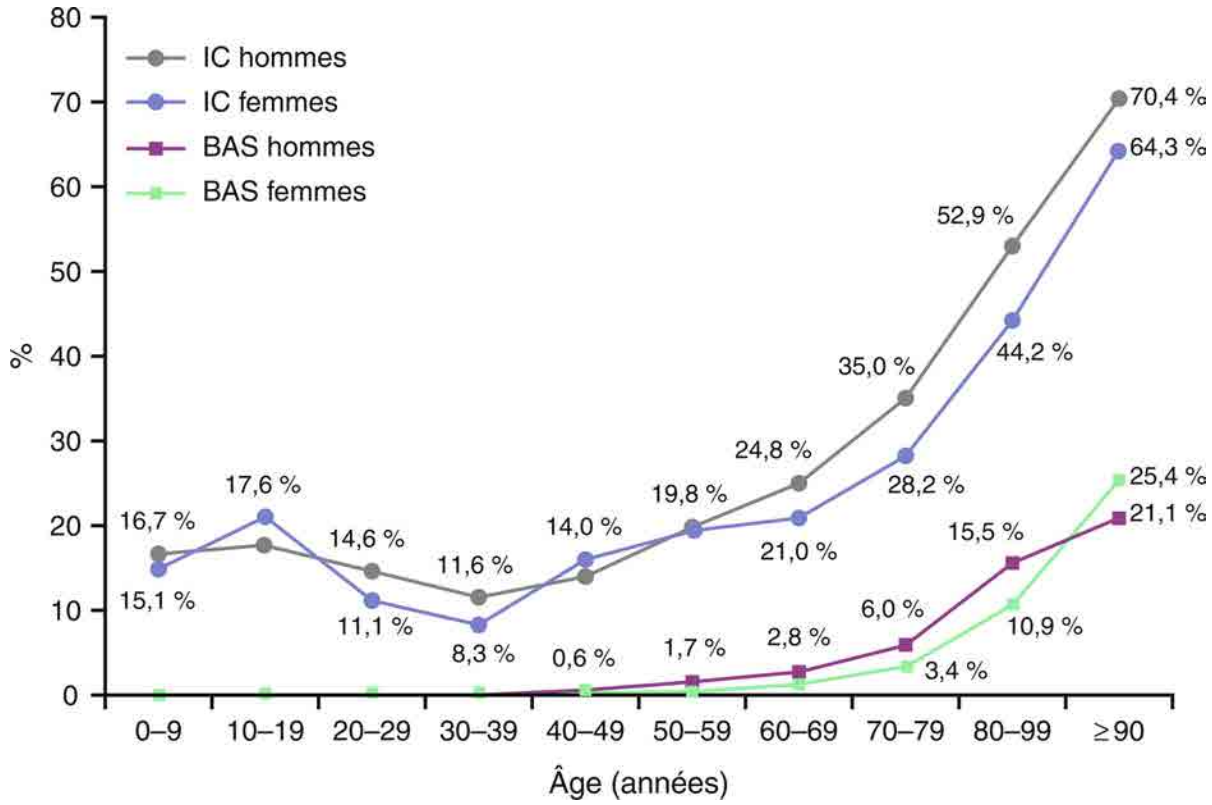


FIG. 18.42 Taux de mortalité à 2 ans ajustés sur l'âge et le genre des patients après une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) en 2009, en comparaison d'un échantillon aléatoire de bénéficiaires d'assurance santé (BAS). D'après [179].

Pour les patients en insuffisance cardiaque terminale, la survie est estimée à 72 % à un an et 55 % à 2 ans.

Indication

L'algorithme thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque est bien défini. Au stade de l'insuffisance cardiaque chronique terminale réfractaire au traitement médical optimal, quatre options se discutent :

- la transplantation cardiaque ;
- l'assistance circulatoire mécanique de longue durée en implantation définitive (*destination therapy*) ou en attente de transplantation (*bridge to transplantation*) ;
- les études expérimentales ;
- les soins palliatifs.

La transplantation cardiaque, avec une survie de 50 à 60 % à 10 ans et une bonne qualité de vie rapportée dans les études, reste à ce jour le traitement de référence. La classification INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) permet d'identifier précisément le stade de l'insuffisance cardiaque terminale (*cf.* tableau 7.14) et est de plus en plus utilisée dans la littérature internationale.

Candidats à la greffe

Selon les recommandations actuelles de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) [180], les candidats éligibles à la transplantation cardiaque sont des patients :

- symptomatiques, avec une $VO_2max < 14$ mL/kg/min sans prise de bêtabloquant ou < 50 % de la VO_2max théorique, ou < 12 mL/kg/min avec bêtabloquant (classe I). En cas d'épreuve sous-maximale, la pente d'efficience ventilatoire $VE/VCO_2 > 35$ constitue un argument supplémentaire (niveau IIb) ;
- sévères, avec des scores pronostiques utilisés en association (niveau IIb) prédisant une survie à 1 an par le *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) < 80 % ou un *Heart Failure Survival Score* (HFSS) à moyen ou haut risque.

Contre-indications

La présence d'hypertension artérielle pulmonaire doit être documentée par cathétérisme cardiaque droit (niveau I) avec recours à un traitement vasodilatateur si la pression artérielle pulmonaire systolique est supérieure à 50 mmHg ou les résistances vasculaires pulmonaires sont supérieures à 3 unités Wood. En cas d'hypertension artérielle pulmonaire, il est recommandé une hospitalisation pour réévaluation après traitement diurétique avec ou sans inotrope. L'hypertension artérielle pulmonaire irréversible constitue pour de nombreuses équipes une contre-indication à la transplantation cardiaque.

Contrairement aux *a priori*, un âge supérieur à 70 ans n'est plus une contre-indication à la transplantation cardiaque selon les dernières recommandations américaines pour des patients très sélectionnés (niveau IIb). De même, pour les patients ayant un antécédent néoplasique, l'éligibilité à la transplantation fait en concertation avec les oncologues afin de stratifier le risque de récidive de leur néoplasie en fonction de son type et de son traitement (niveau I). Il n'existe pas d'exigences sur la période recommandée de rémission avant la transplantation qui doit être individuellement évaluée.

Un IMC supérieur à 30 kg/m^2, un diabète avec atteinte d'organe terminale (hors rétinopathie diabétique) ou un mauvais contrôle glycémique sont des contre-indications relatives à la transplantation cardiaque, ainsi que l'insuffisance rénale sévère et l'artériopathie périphérique et cérébro-vasculaire sévère (niveau IIa).

Le tabagisme actif est de même une contre-indication relative à la transplantation, ainsi que la fragilité sociale avec une observance thérapeutique suboptimale (niveau IIa).

Accès à la transplantation cardiaque en France

Selon le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine de 2016, les cardiopathies les plus fréquentes conduisant à la greffe sont les cardiomyopathies dilatées idiopathiques (48 %) et les cardiopathies ischémiques (30 %), suivies des cardiopathies congénitales, restrictives, valvulaires et des retransplantations.

Nous avons atteint fin 2018 en France 14 000 transplantations cardiaques depuis 1968. Le nombre de greffes cardiaques réalisées en 2016 était de 477 avec un taux en légère croissance sur les dernières années pour 576 nouvelles inscriptions sur liste d'attente.

Suivant l'année de leur inscription, 65 % des patients sont greffés et 10 % décèdent sur liste d'attente.

Pour faire face à la pénurie d'organe et diminuer la mortalité sur liste d'attente, trois solutions sont à considérer :

- augmenter le nombre de greffons potentiels ;
- améliorer les règles d'attribution ;
- recourir à l'assistance mécanique de longue durée.

Augmenter le nombre de greffons prélevés

Dans le processus d'acceptation d'un greffon cardiaque pour un receveur, il existe trois éléments principaux à prendre en compte : la compatibilité immunologique, la compatibilité morphologique et la qualité du greffon.

Compatibilité immunologique ABO et HLA

La transplantation cardiaque ABO-incompatible a été décrite pour la première fois en 1996, avec plasmaphérèse sous circulation extracorporelle pour élimination des isohémagglutinines. Elle n'est réalisable que sur des populations pédiatriques de faible poids de moins de 14 mois. De nouvelles techniques par utilisation de colonnes d'immuno-absorption anti-A/B sont en cours d'évaluation en vue d'être utilisées chez l'adulte.

Comptabilité morphologique

Selon les recommandations internationales, l'utilisation de donneurs dont le poids n'est pas inférieur à 30 % du poids du receveur est possible [181]. En cas de donneur de sexe féminin et de receveur masculin, cette limite est diminuée à 20 % sachant qu'à poids égal, le débit cardiaque d'un homme est supérieur à celui d'une femme et que l'incidence de rejet est supérieure en cas de donneurs/receveurs de sexe différent. Par ailleurs, un homme de 70 kg est considéré comme donneur universel.

Qualité du greffon

En Europe, l'âge moyen des donneurs est en constante augmentation. Il est classiquement décrit que les greffons issus de donneurs de plus de 60 ans constituent un facteur de risque de surmortalité à 30 jours avec une incidence plus élevée de dysfonction primaire du greffon. Cependant, il est rapporté chez cette population une survie comparable à 12 mois, une diminution de l'incidence de rejet chronique et donc des complications liées au traitement. De même, la mortalité en comparaison aux receveurs sur liste d'attente est moindre [182].

En 2016, en France, 42 greffons cardiaques ont été refusés pour instabilité hémodynamique. Une récente étude sur 965 patients a démontré l'absence de différence de survie à 10 ans entre les patients greffés avec des greffons prélevés sous fortes doses de catécholamines [183] et ceux greffés avec des greffons prélevés en situation hémodynamique stable. L'hypothèse la plus probable est que le bas débit d'un patient en état de mort encéphalique est essentiellement d'origine distributive et hypovolémique plutôt que cardiogénique.

Accepter un greffon doit reposer sur une discussion entre qualité du greffon, critères de compatibilité et temps d'ischémie (4 heures idéalement, jusqu'à 6 heures). Tout cela est à pondérer par la mortalité sur liste d'attente (état clinique du receveur) et celle liée à la greffe.

L'importance des politiques de santé pour favoriser le don d'organe reste à souligner. Ainsi, en 2016, 61 greffons cardiaques n'ont pu être prélevés du fait d'une opposition au don.

Un autre moyen d'augmenter considérablement le nombre de greffons disponibles est le prélèvement sur patient en limitation ou arrêt de soins (protocole Maastricht 3). Même si le premier cas avait été déjà réalisé par Christiaan Barnard en 1967, ce n'est qu'en 2015 que les trois premiers cas de prélèvement cardiaque après arrêt circulatoire ont été publiés par une équipe australienne, suivis des premières séries anglaises démontrant des survies à 1 an comparables entre greffons prélevés en Maastricht 3 avec ou sans mise en place de circulation régionale normothermique.

Améliorer les règles d'attribution

Les règles de répartition d'organes en place depuis 2004 ont été modifiées et sont appliquées depuis janvier 2018 en supprimant les anciennes priorités nationales jugées perfectibles pour plusieurs raisons :

- un quart des patients en super-urgence étaient à faible risque de décès (ex : SU2 et SU3) ;
- un tiers des patients à haut risque de décès n'étaient pas en super-urgence ;
- les patients en super-urgence bénéficiaient d'un taux d'accès à la greffe très important comparativement au taux d'accès à la greffe des patients sans priorité.

Depuis le 1er janvier 2018, un nouveau score national d'attribution des greffons cardiaques de 0 à 1 151 points est mis en place. Il comprend 4 étapes :

- calcul de l'index de risque cardiaque :

– risque de décès en liste d'attente établie sur la cohorte des patients inscrits en liste nationale d'attente entre 2010 et 2013,
– quatre paramètres : assistance mécanique de courte durée, peptides natriurétiques, débit de filtration glomérulaire et bilirubine totale ;

- calcul du score cardiaque composite brut : standard adulte, expert adulte, pédiatrique standard, expert pédiatrique ;
- calcul du score cardiaque composite pondéré (score CCP) : compatibilité âge, ABO, morphologie ;
- calcul du score national d'attribution des greffons cardiaques : interaction entre le score CCP et la durée du trajet entre les lieux de prélèvement et de greffe, calculée avec un modèle géographique.

La composante expert adulte, soit 900 points (d'emblée ou sur 3 mois), peut être accordée en cas :

- de complication grave sous assistance circulatoire mécanique de longue durée (thrombose de pompe, accident vasculaire cérébral, hémorragies à répétition, infection ou dysfonctionnement du dispositif) ;
- d'ECMO veino-artérielle ;
- d'orage rythmique ;
- d'assistance biventriculaire et cœur artificiel total stabilisés médicalement.

Recourir à l'assistance mécanique de longue durée

La survie sous assistance circulatoire mécanique est supérieure à celle sous traitement médical optimal chez l'insuffisant cardiaque en stade terminal, notamment chez les patients ayant un handicap fonctionnel avec retentissement significatif sur la qualité de vie. L'assistance circulatoire de longue durée doit donc être proposée en l'absence de greffon disponible ou en cas de contre-indication à la greffe. À ce jour, dans le monde, 50 % des patients greffés cardiaques l'ont été sous assistance circulatoire mécanique avec une survie comparable à ceux greffés sans assistance lourde préalable [184].

D'après le registre INTERMACS, la survie sous LVAD (*Left Ventricular Assist Device*) est actuellement évaluée à 80 % à 1 an et 70 % à 2 ans (fig. 18.43). Ses principales complications sont les complications thromboemboliques, hémorragiques et infectieuses. La survenue sur le marché d'une nouvelle génération d'appareils aux complications moindres pourrait, dans un avenir proche, élargir leurs indications.

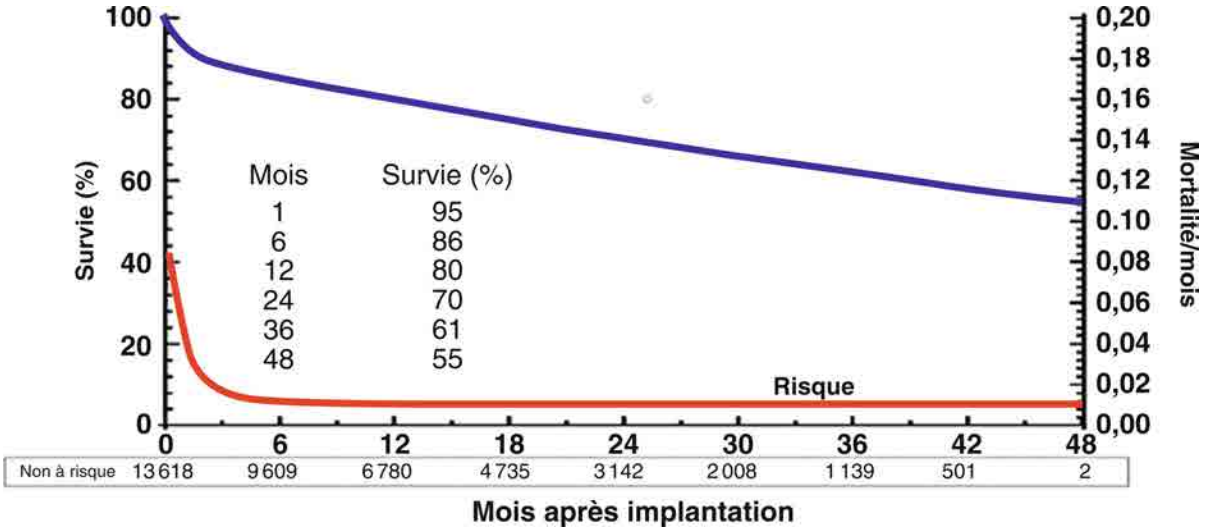


FIG. 18.43 Courbe paramétrique de survie et de mortalité/mois après implantation d'une assistance ventriculaire gauche ou biventriculaire [184].
N = 13 618, décès = 3 362.

En cas de dysfonction ventriculaire droite associée, il faut discuter l'implantation d'un cœur artificiel total malgré un pronostic moins bon et une survie à 1 an estimée à 53 % [185]. Il existe de nombreux

dispositifs de nouvelle génération en cours d'étude tels que le Carmat™ ou le ReinHeart™ faisant espérer une amélioration de cette survie.

Technique chirurgicale

Inspection du greffon cardiaque

Une communication constante entre l'équipe préleveuse et l'équipe des transplanteurs est indispensable au bon déroulement de la procédure et à la réduction maximale du temps d'ischémie froide.

À leur arrivée sur le site de prélèvement, l'équipe des préleveurs vérifie le « dossier Cristal » (dossier dédié aux informations relatives au prélèvement multi-organes) et l'hémodynamique du donneur avant de procéder à l'inspection du greffon en évaluant :

- les dimensions du cœur ;
- la contractilité ventriculaire gauche et droite ;
- la souplesse des coronaires ;
- l'état du myocarde (possibles hématomes en cas de massage cardiaque externe).

Si l'état du greffon est satisfaisant, l'accord est donné à l'équipe de transplantation pour la préparation du receveur.

Prélèvement du greffon

Les étapes d'un prélèvement cardiaque après sternotomie sont très standardisées. Après dissection des gros vaisseaux, et une fois les autres équipes de prélèvement prêtes, les veines caves et l'aorte sont clampées afin de pouvoir délivrer la cardioplégie. On doit s'assurer que le greffon se décolore bien et ne se distend pas. L'explantation se déroule de la façon suivante : section des veines caves, des veines pulmonaires, de l'aorte, de l'artère pulmonaire. L'explantation est un peu différente lorsque s'associe un prélèvement pulmonaire ; en effet, les préleveurs se mettent d'accord sur le « partage » de l'oreillette gauche et de l'artère pulmonaire. Le greffon est ensuite transporté dans un bocal stérile placé dans une glacière de transport.

Transplantation

La voie d'abord conventionnelle est une sternotomie médiane. L'explantation du cœur natif du receveur ne commence que lorsque l'équipe préleveuse est arrivée dans la ville où a lieu la transplantation.

Il existe plusieurs techniques chirurgicales. Historiquement, la technique hétérotopique avait été décrite par Barnard. Il s'agissait d'anastomoser le greffon au cœur natif du receveur. Les avantages étaient de permettre au greffon de s'adapter à une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire (assistance ventriculaire « biologique ») et, théoriquement, de pouvoir prélever des greffons plus marginaux. En cas de dysfonction du greffon peropératoire, le cœur natif pouvait permettre de sortir du bloc opératoire. En revanche, les patients étaient plus sujets aux thromboses, aux troubles du rythme, et le suivi était globalement plus compliqué. Les progrès de l'assistance circulatoire mécanique temporaire (ECMO veino-artérielle) et des immunosuppresseurs (ciclosporine) ont grandement diminué l'intérêt de cette stratégie.

En termes de transplantation orthotopique (greffon cardiaque mis à la place du cœur natif), la technique biatriale et la technique bicavale ont été décrites. Aujourd'hui, la grande majorité des équipes privilégient la transplantation cardiaque orthotopique bicavale.

La technique bicavale, décrite par Dreyfus, consiste en une anastomose cave supérieure et cave inférieure entre les vaisseaux du donneur et du receveur, c'est la technique de référence (fig. 18.44).

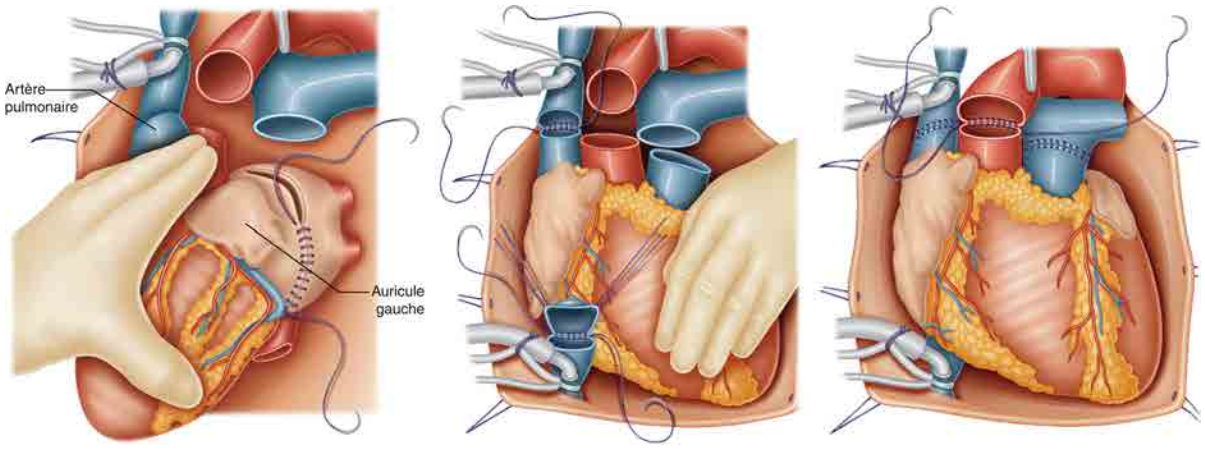


FIG. 18.44 Transplantation cardiaque orthotopique : technique de l'anastomose bicavale. L'anastomose de l'oreillette gauche est débutée comme précédemment décrit à la base de l'auricule gauche adjacent à la veine pulmonaire supérieure en utilisant une suture longue de 3-0 de Prolène™ (polypropylène). Les deux extrémités de la ligne de suture sont faites à la partie supérieure et inférieure et jointes au milieu du septum interatrial. La suture atriale droite est débutée à l'extrémité supérieure de l'incision atriale. Une suture 3-0 longue de Prolène™ est utilisée et ses extrémités sont placées à la partie inférieure et supérieure de sorte à compléter l'anastomose septale. Ainsi, elles sont jointes à la paroi latérale du septum. L'anastomose de l'artère pulmonaire et de l'aorte sont réalisées comme précédemment décrit. D'après [188]. Dessins : Eléonore Lamoglia.

La technique biatriale décrite par Shumway consiste en une anastomose entre les oreillettes respectives du donneur et du receveur, les veines caves du donneur étant liées ; cette technique n'est quasiment plus utilisée car elle avait une incidence plus élevée d'insuffisance tricuspide et de recours aux pacemakers.

La transplantation commence toujours par l'anastomose de l'oreillette gauche, qui est la plus profonde, en débutant du côté de l'ostium de la veine pulmonaire supérieure gauche et en respectant l'orientation du cœur. Les anastomoses caves supérieure et inférieure sont ensuite effectuées, en faisant attention de ne pas *twister* notamment la veine cave supérieure, cela pourrait avoir un impact sur le suivi en rendant difficile les biopsies endomyocardiques. Enfin, on réalise l'anastomose de l'artère pulmonaire en prenant soin de prévenir un excès de longueur afin d'éviter sa coudure. On termine par l'anastomose aortique.

Résultats et suivi

Survie et qualité de vie

Selon le registre de l'ISHLT, la survie à 1 an est estimée à 81 % et à 60 % à 10 ans pour les résultats américains (respectivement 78 et 52 % en France, ce qui s'explique entre autres par des différences de sélection des patients). À 5 ans de leur greffe, 75 % des patients présentent une capacité fonctionnelle normale avec un score de Karnofski supérieur à 90. Enfin, 40 % des patients ont repris une activité professionnelle à 5 ans.

Principes du traitement immunosuppresseur

Les cibles du traitement immunosuppresseur sont l'activation et la prolifération lymphocytaires. Les molécules utilisées sont :

- les agents déplétants : corticostéroïdes (Solumédrol®) + anticorps antilymphocytaire (Thymoglobuline®) ;
- les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire : anticalcineurine (ciclosporine – Néoral®/tacrolimus – Prograf®),
- les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire et des bases puriques : antimétabolites (mycophénolate mofétil – Cellcept®, Myfortic®/azathioprine – Imurel®), inhibiteurs de mTOR (sirolimus – Rapamune®/évérolimus – Certican®).

Un inhibiteur du signal 2, le bélatacept, est actuellement utilisé hors AMM en transplantation rénale avec une incidence moindre d'insuffisance rénale et d'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques contre le donneur. Cette molécule non néphrotoxique est en cours d'évaluation en transplantation cardiaque.

Complications

Elles se divisent schématiquement en deux groupes : les complications précoces et les complications tardives, survenant après la 1re année de greffe.

Complications précoces hospitalières

Elles sont essentiellement hémorragiques en postopératoire immédiat, hémodynamiques et infectieuses.

La dysfonction primaire du greffon est une incompétence myocardique nécessitant le recours à un support inotrope ou une ECMO en postopératoire précoce. Son incidence est de 22 % et sa mortalité est évaluée à 53 % [186]. Le mécanisme est souvent méconnu et peut être lié au receveur (hypertension artérielle pulmonaire, anticorps préformés) ou au greffon (dysfonction préalable, ischémie prolongée, maladie coronaire préexistante). Il peut également s'agir d'un rejet hyperaigu, qui apparaît dans les minutes suivant le déclampage et qui correspond à une réponse humorale préexistante (incompatibilité ABO, anticorps anti-HLA préformés). De nos jours, ce type de rejet est évité dans la majorité des cas par l'analyse poussée des compatibilités HLA entre le donneur et le receveur avant l'acceptation du greffon.

Complications de la 1re année

Elles sont dominées par les rejets aigus et les complications infectieuses :

- le rejet aigu cellulaire est dû à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des antigènes allogéniques du donneur. Il se manifeste par des signes cliniques non spécifiques (insuffisance cardiaque, fièvre, asthénie, troubles du rythme) et est diagnostiqué par une biopsie endomyocardique. Une intensification du traitement immunosuppresseur permet, dans la majorité des cas, de traiter efficacement le rejet aigu. Des alternatives aux biopsies endomyocardiques moins invasives sont en cours d'évaluation, par détection de l'ARN circulant du donneur, ou encore par l'étude d'IRM cardiaques ;
- les infections peuvent être bactériennes (communautaires, nosocomiales, opportunistes), virales (CMV, EBV, herpès), parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose) ou fongiques (aspergillose). En prévention, une surveillance sérologique est réalisée (EBV, toxoplasmose, CMV) à la recherche d'une séroconversion et/ou d'une réactivation, en particulier en cas de manifestations cliniques chez un receveur séronégatif. Par ailleurs, des traitements prophylactiques par amphotéricine B, cotrimoxazole, valganciclovir sont prescrits selon les cas et pour des durées adaptées.

Complications chroniques

Elles peuvent être regroupées en 3 catégories :

- les cancers. La fréquence de la survenue de tumeurs malignes est de 27,7 % à 10 ans [184]. Les plus fréquents sont les cancers cutanés avec une incidence de 18,4 % à 10 ans (carcinome basocellulaire, Kaposi, lymphome cutané, mélanomes) et les lymphomes non hodgkiniens avec une incidence de 1,8 % à 10 ans, soit un risque relatif augmenté d'un facteur 28 par rapport à la population générale ;
- le rejet chronique. La maladie coronaire du greffon ou le rejet chronique est une entité spécifique à la transplantation cardiaque. Comparée aux lésions d'athérosclérose classique, la maladie coronaire du greffon se distingue par le caractère diffus et concentrique de l'hyperplasie intimale qui concerne à la fois les vaisseaux épicardiques et la circulation coronaire intramyocardique. La maladie coronaire du greffon affecterait près de 50 % des patients à 5 ans [187]. La dénervation du greffon cardiaque supprime habituellement les douleurs angineuses, et relève donc d'un dépistage systématique par tests d'effort, scintigraphie myocardique et coronarographie. L'échographie endocoronaire est également un outil performant et non invasif, mais son application est limitée par le coût encore élevé des sondes ;

- la toxicité des immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs sont à l'origine d'un risque cardiovasculaire accru avec une incidence augmentée d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de diabète (dysfonction des cellules pancréatiques bêta du fait de la toxicité du tacrolimus et de la ciclosporine associée à une résistance à l'insuline secondaire aux corticostéroïdes) nécessitant la mise en place systématique de règles hygiénodiététiques et d'un traitement adapté pour tout greffé (arrêt du tabac, activité physique, régime adapté, objectif tensionnel systolique < 130 mmHg, LDL < 1 g/L). La toxicité directe de la ciclosporine sur les cellules tubulaires rénales est à l'origine d'une incidence accrue d'insuffisance rénale chronique chez le greffé cardiaque responsable de 5 % des décès à 10 ans.

Enfin, le traitement immunosuppresseur accélère les phénomènes d'athérosclérose, surtout lorsqu'elle est présente en prégreffe (cardiopathie ischémique, tabagisme).

Conclusion

De nos jours, la transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire. La pénurie de greffons impose une sélection rigoureuse des candidats et l'amélioration constante de l'information du public sur le don d'organes d'une part et l'amélioration des systèmes d'attribution d'autre part. L'assistance circulatoire mono-gauche de longue durée a considérablement progressé sur la dernière décennie et atteint une survie à 2 ans qui concurrence celle de la transplantation. Cependant, le recul sur cette technique ainsi que la qualité de vie n'atteignent pas encore ceux de la transplantation cardiaque et l'assistance biventriculaire reste très morbide. Des progrès sont attendus prochainement dans le champ de la thérapeutique immunosuppressive, du suivi post-greffe et dans la miniaturisation et l'alimentation des dispositifs d'assistance circulatoire.

Assistances circulatoires mécaniques temporaires et de longue durée chez l'adulte

Matteo Pozzi, Pierre Emmanuel Noly

Si la transplantation cardiaque demeure le traitement chirurgical de référence de l'insuffisance cardiaque terminale, le développement des pompes miniaturisées à flux continu et les progrès récents dans le domaine de l'assistance circulatoire mécanique (ACM) viennent révolutionner la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée aiguë et chronique.

Nous définissons tout d'abord les principaux types d'assistance et leurs stratégies d'utilisation puis nous abordons quelques notions d'hémodynamie, puis nous présentons les indications et résultats de l'assistance circulatoire de courtes durées (< 30 jours), principalement l'ECLS (*ExtraCorporeal Life Support*), synonyme de VA-ECMO (*Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*), et l'Impella™. Nous exposons enfin les principaux résultats de l'assistance circulatoire mécanique de longue durée avec les pompes de dernière génération les plus utilisées, soit en attente de transplantation cardiaque, soit en thérapie définitive et enfin après implantation d'un cœur artificiel total.

Généralités

Définitions

L'assistance circulatoire mécanique est un dispositif artificiel qui permet de suppléer ou de remplacer la fonction cardiaque et éventuellement respiratoire, c'est-à-dire de fournir un débit sanguin et une oxygénation adaptés aux besoins du patient. Les tableaux 18.18 et 18.20 résument les différentes configurations et les types de pompes les plus fréquemment utilisés en assistance circulatoire mécanique temporaire et de longue durée.

Tableau 18.18

Types et configurations des assistances circulatoires temporaires les plus utilisées.

	Sites de canulation Admission – Éjection	Dispositifs	Particularités
Assistance biventriculaire	OD – artère périphérique (axillaire, fémorale, carotide)	Cardiohelp™ (Maquet) CentriMag™ (St Jude)	Pompe centrifuge paracorporelle Canulation percutanée/ chirurgicale périphérique
	OD – Ao thoracique	Cardiohelp™ (Maquet) CentriMag™ (St Jude)	Pompe centrifuge paracorporelle Canulation centrale post-cardiotomie
	OD – AP + VG – Ao thoracique	CentriMag™ (St Jude)	Pompe centrifuge paracorporelle Double canulation centrale
Assistance ventriculaire gauche	OG – Ao thoracique	TendemHeart™ (LivaNova)	Pompe centrifuge paracorporelle Canule transeptale *CardiacAssist Protek*™ Percutanée *via* veine et artère fémorales
	VG – Ao thoracique	Impella™ (Abiomed)	Pompe axiale implantable placée à travers la valve aortique Percutanée ou abord vasculaire chirurgical
Assistance Ventriculaire Droite	OD – AP	Cardiohelp™ (Maquet)	Pompe centrifuge paracorporelle + oxygénateur Percutanée périphérique (jugulaire ou fémorale) ou centrale
		CentriMag™ (St Jude)	Pompe centrifuge paracorporelle avec technologie Full MagLev™ Percutanée périphérique (jugulaire ou fémorale) ou centrale
		TendamHeart™ (LivaNova)	Pompe centrifuge paracorporelle Canule double lumière ProtekDuo™ Percutanée *via* jugulaire interne
		Impella RP™ (Abiomed)	Pompe axiale implantable Percutanée *via* jugulaire

Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche.

Tableau 18.19

Types et configuration des assistances circulatoire de longue durée les plus utilisées.

Type d'assistance	Sites de canulation Admission – Éjection	Dispositifs	Particularités
Assistance monoventriculaire gauche	VG – Ao thoracique	**Pompes axiales**	
		Intrapéricardiques : – Jarvik 2000™	Faible encombrement Pompe intraventriculaire Connexion du câble d'alimentation fixée sur l'os mastoïde Pulsatilité partielle
		– Berlin Heart INCOR™	Rotor en lévitation magnétique Pulsatilité partielle
		Extrapéricardique : HeartMate 2™	Pompe la plus utilisée Pas de pulsatilité Espace entre le rotor et la pompe de 70 µm
		Pompes centrifuges	
		– HeartMate 3™	Technologie FullMag Lev™ Espace entre le rotor et la pompe de 1 mm Semble avoir une meilleure hémocompatibilité
		– HVAD HeartWare™	Roulement magnétique et hydromécanique Espace entre le rotor et la pompe de 50 µm
		Pompe pulsatile paracorporelle : Berlin Heart EXCOR™	Utilisée en attente de transplantation en pédiatrie Existe en 5 tailles (10, 25, 30, 50 et 60 mL)
Cœur artificiel total	OG – Ao OD – AP	CardioWest (Jarvik 7) Syncardia™	Seul CAT approuvé sur le marché Existe en 70 et 50 mL Utilisé uniquement en attente de transplantation À l'étude pour la thérapie définitive
		Carmat™	Premier CAT biocompatible (valves biologiques) Non disponible 4 implantations en France, encore à l'étude

Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CAT : cœur artificiel total ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche.

Les pompes de 1re génération, pulsatiles, ont progressivement laissé la place aux pompes à flux continu axial ou centrifuge dites de 2e et 3e générations. Ces dernières se distinguent par une réduction du *shear*

stress sanguin et une meilleure hémocompatibilité, avec pour but de réduire la survenue de complications hémorragiques et thromboemboliques.

Considérations hémodynamiques en assistance circulatoire

Plusieurs études récentes reposant sur l'interprétation des courbes pression-volume du ventricule gauche assisté offrent une meilleure compréhension des conséquences hémodynamiques de l'assistance circulatoire [189].

Conséquences de l'ECMO veino-artérielle périphérique sur le ventricule gauche

La canule d'admission draine le sang de l'oreillette droite, ce qui entraîne une décharge des cavités cardiaques droites, une baisse du flux transpulmonaire et une réduction de la précharge ventriculaire gauche (tableau 18.20). La réinjection rétrograde du sang dans l'aorte *via* une artère périphérique augmente la post-charge du ventricule gauche et la pression de perfusion systémique. Lorsque la contractilité ventriculaire gauche est nulle ou presque, le ventricule gauche ne peut plus éjecter pour se décharger. La pression télédiastolique ventriculaire gauche et la pression intra-atriale gauche augmentent, pouvant conduire à un œdème pulmonaire. Les moyens de prévenir ce phénomène consistent d'une part à favoriser l'éjection ventriculaire gauche par la valve aortique (augmentation de la contractilité avec inotropes), d'autre part à réduire la post-charge du ventricule gauche (débit minimal nécessaire de l'ECMO, vasopresseurs évités, insertion d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique) et enfin à décharger le ventricule gauche mécaniquement.

Tableau 18.20

Conséquences hémodynamiques sur le ventricule gauche (VG).

	Assistance type VA-ECMO	Assistance à débit continu VG – Aorte ascendante
Précharge	↓ ou =	↓↓
Postcharge	↑↑↑	↑
Volume d'éjection systolique	↓	↓
Volume et pression télédiastolique	↑	↓
Pression de perfusion	↑	↑
Consommation myocardique en O_2	↑	↓
Insuffisance mitrale	↑	↓
Insuffisance aortique	↑↑↑	↑

VA-ECMO : *Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*.

Concepts hémodynamiques de l'assistance monoventriculaire gauche

La décharge continue du ventricule gauche *via* la canule d'admission est indépendante du cycle cardiaque et de l'éjection *via* la valve aortique. Plus le débit de l'assistance augmente, plus le ventricule gauche est déchargé, ce qui entraîne une diminution du pic de pression systolique, de la consommation myocardique en oxygène, de la pression atriale gauche et de la pression capillaire pulmonaire (*cf.* tableau 18.20).

Le débit sanguin à travers la pompe dépend principalement de deux paramètres :

- la vitesse de rotation de la pompe ;
- et le gradient à travers la pompe appelé *H index* ou *pressure head*, qui correspond au gradient de pression entre l'aorte ascendante (postcharge de la pompe) et la cavité ventriculaire gauche (précharge de la pompe).

Le débit de la pompe est inversement proportionnel au *H index*. En d'autres termes, plus la pression intra-aortique et les résistances vasculaires périphériques sont élevées et plus la pression intraventriculaire gauche est basse, plus le débit à travers la pompe sera bas, favorisant la formation de thrombus dans la pompe. Ces considérations expliqueraient l'importance de maintenir une pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques basses chez les patients porteurs d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche de longue durée afin de réduire l'incidence d'évènements thromboemboliques. L'ajustement optimal de la vitesse de rotation de la pompe est réalisé sous contrôle échocardiographique au cours de *ramp test*. Un *ramp test* consite à réaliser des mesures échocardiographiques sur le ventricule gauche et le ventricule droit tout en augmentant la vitesse de la pompe afin d'obtenir la vitesse idéale de rotation (bonne décharge du ventricule gauche, ouverture de la valve aortique préservée, bonne fonction ventriculaire droite).

Assistances circulatoires mécaniques temporaires

Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

L'ECMO veino-artérielle est l'assistance circulatoire mécanique de courte durée la plus utilisée. Son principe de fonctionnement ressemble à celui d'une circulation extracorporelle avec un drainage veineux, une pompe centrifuge, un oxygénateur et, une réinjection artérielle. Son implantation peut être effectuée par voie périphérique ou centrale.

- la voie **périphérique** classiquement utilisée est la voie fémorale après dissection des vaisseaux fémoraux. L'artère subclavière droite représente une alternative. Les canules sont introduites selon la méthode de Seldinger. La canule veineuse (au moins 23 F pour assurer un débit satisfaisant) est remontée jusqu'à la jonction veine cave inférieure – oreillette droite et la canule artérielle (de 15 à 19 F) jusqu'à l'artère iliaque primitive. Un cathéter de perfusion doit systématiquement être implanté dans l'artère fémorale superficielle et connecté en dérivation sur la canule artérielle pour limiter les complications ischémiques du membre inférieur. L'amélioration du profil des canules et des kits de ponction a permis une augmentation des implantations complètement percutanées sous contrôle échographique avec une collaboration de plus en plus étroite entre chirurgiens cardiaques, cardiologues et médecins réanimateurs. Du fait de sa simplicité d'implantation, de gestion et de décanulation, la voie périphérique doit être considérée comme la technique de choix pour la mise en place d'une ECMO. Certaines équipes ont développé de véritables unités mobiles d'assistance circulatoire (UMAC) pour permettre l'implantation d'une ECMO périphérique à distance d'un centre de chirurgie cardiaque ;
- l'ECMO **centrale** est implantée entre l'oreillette droite et l'aorte ascendante en intrathoracique par sternotomie médiane, le plus souvent en post-cardiotomie. Une canule veineuse percutanée fémorale (25 ou 29 F) peut être utilisée à la place de la canule introduite au niveau de l'oreillette droite. Une 3^{e} canule introduite dans l'apex du VG ou l'artère pulmonaire peut être connectée en dérivation à la ligne veineuse afin de décharger les cavités cardiaques. L'ECMO centrale est aussi une solution efficace mais invasive pour décharger le ventricule gauche des patients qui développent un œdème pulmonaire sous ECMO périphérique.

Impella™

L'Impella™ (Abiomed, Danvers) est une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche (ACMVG) temporaire. Il est positionné à travers la valve aortique et assure un support circulatoire en déchargeant au même temps le ventricule gauche. Il existe 3 types d'Impella™ pour le support du ventricule gauche :

- Impella™ 2.5 : il est implanté par voie percutanée fémorale et peut générer un débit jusqu'à 2,5 L/min. Son application principale est réservée au support circulatoire des angioplasties coronaires considérées « à risque » ;
- Impella™ CP : il est principalement implanté par voie percutanée fémorale et peut générer un débit jusqu'à 4,3 L/min. En assurant un débit plus important, il est utilisé et comme support hémodynamique pendant les procédures cardiologiques interventionnelles et dans la prise en charge du choc cardiogénique ;

- Impella™ 5.0/LD : il s'agit de la version chirurgicale implantée par voie périphérique (Impella™ 5.0) ou intrathoracique par sternotomie médiane (Impella™ LD). L'abord chirurgical de l'artère subclavière droite avec interposition d'un greffon en Dacron® est la technique de choix pour son implantation périphérique.

L'Impella™ RP a été conçu comme l'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire droite temporaire. Il est implanté par voie percutanée fémorale et l'extrémité de la pompe est remontée jusqu'à l'artère pulmonaire en passant par les valves tricuspide et pulmonaire.

Indications

Les assistances circulatoires mécaniques temporaires sont indiquées comme *bridge to decision* dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère [190] et de l'arrêt cardiaque réfractaire [191]. Dans ce contexte d'urgence immédiate, elles permettent :

- de stabiliser rapidement l'état hémodynamique du patient ;
- de donner du temps afin de réaliser des investigations et de choisir la meilleure stratégie thérapeutique ;
- à un cout raisonnable.

Choc cardiogénique

Il est défini comme un état d'hypotension (tension artérielle systolique < 90 mmHg), malgré des conditions adéquates de remplissage, associé à une hypoperfusion périphérique avec des signes de défaillance multiviscérale [190]. Les résultats de l'utilisation des assistances circulatoires mécaniques temporaires dans le choc cardiogénique doivent être analysés en fonction de ses étiologies (fig. 18.45).

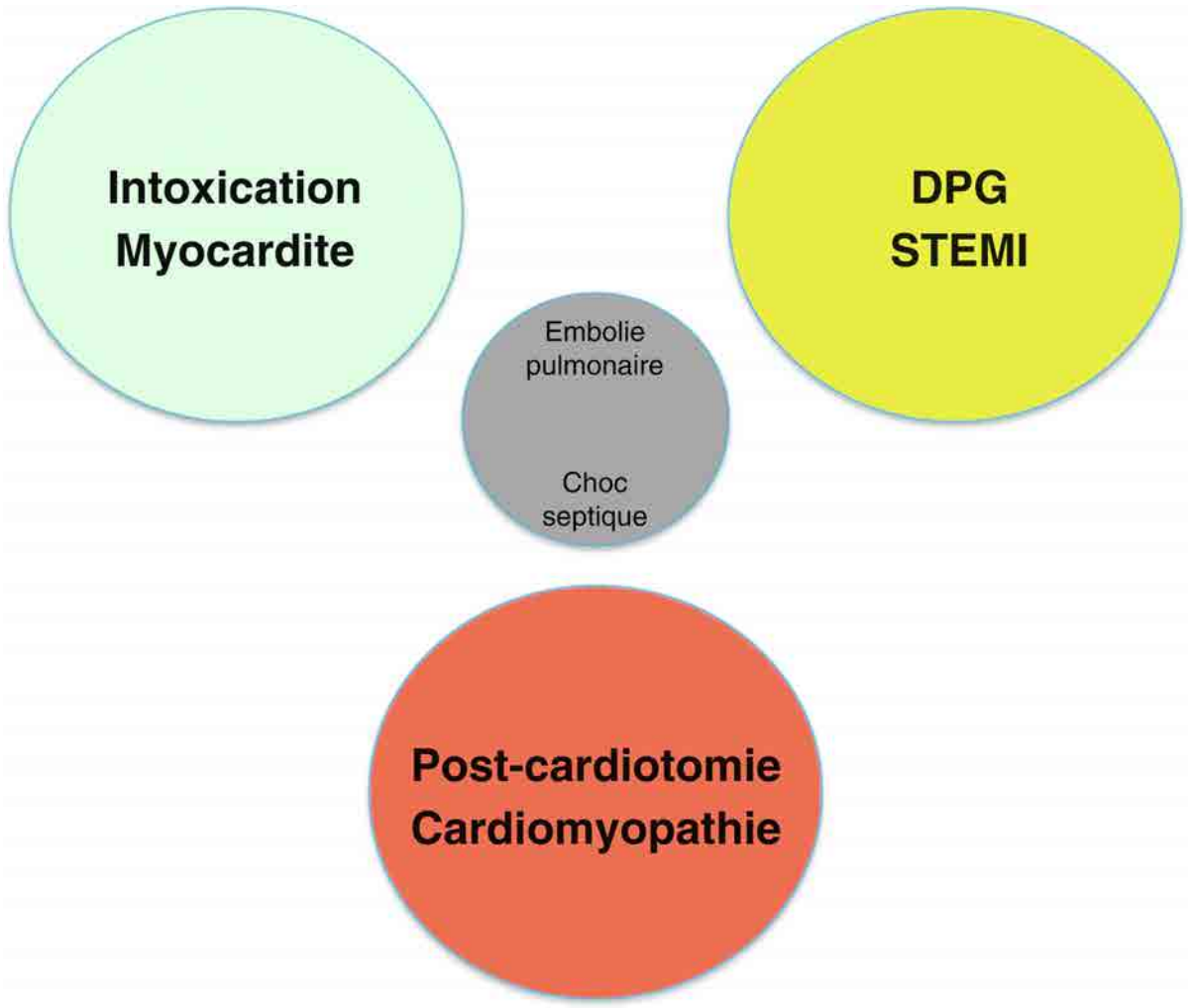


FIG. 18.45 Différentes étiologies du choc cardiogénique et assistances circulatoires mécaniques temporaires.
DPG : défaillance primaire du greffon ; STEMI : *ST Elevation Myocardial Infarction*.

Intoxications médicamenteuses et myocardites

Les intoxications médicamenteuses et les myocardites sont les meilleures indications pour la mise en place d'une assistance circulatoire mécanique temporaire car elles partagent un potentiel de récupération myocardique rapide très élevé.

Les bêtabloquants et/ou les inhibiteurs calciques sont les médicaments cardiotropes les plus impliqués. Les études expérimentales et cliniques ont clairement montré une meilleure survie des intoxications traitées avec ECMO par rapport au traitement conventionnel. Les séries publiées rapportent une survie comprise entre 66 et 85 %. L'Impella™ a fait l'objet de quelques cas cliniques anecdotiques dans la prise en charge du choc cardiogénique associé aux intoxications médicamenteuses.

La myocardite fulminante compliquée de choc cardiogénique réfractaire représente l'indication idéale de l'ECMO en particulier, avec une survie de 55-78 %.

L'inflammation myocardique peut entraîner une perte totale de la fonction systolique du ventricule gauche avec l'absence d'ouverture de la valve aortique et survenue d'un œdème pulmonaire. Dans certaines séries, 30 % des patients ont nécessité la mise en place d'une décharge ventriculaire gauche. Dans ce contexte, l'Impella™ 5.0/LD a trouvé sa justification physiopathologique avec une large utilisation associée à des résultats satisfaisants.

Post-transplantation cardiaque

La dysfonction primaire du greffon survient chez environ 20 % des transplantés cardiaques et demeure la première cause de mortalité précoce. La dysfonction sévère du greffon est définie par la nécessité

d'un support par une assistance circulatoire mécanique et représente environ 7 % de tous les receveurs et 50 % des receveurs avec dysfonction du greffon. Malgré l'absence d'étude randomisée, de nombreuses publications ont montré un bénéfice de l'ECMO chez ces patients, en particulier lorsqu'elle est initiée précocement. La mortalité hospitalière reste élevée (40 à 65 % selon les séries) et la survie à 1 an est proche de 40 %.

Infarctus du myocarde

Le choc cardiogénique survient dans environ 10 % des cas et demeure la principale cause de mortalité après un infarctus du myocarde. Sa prise en charge conventionnelle reste associée à un taux de mortalité prohibitif. La physiopathologie très complexe de l'ischémie-reperfusion explique en partie la variabilité des résultats de l'ECMO dans ce contexte spécifique. En effet, la survie hospitalière varie de 30 à 65 % selon les séries. Le meilleur timing de la mise en place d'une ECMO en cas de choc cardiogénique post-infarctus est un sujet controversé. Les attitudes agressives (mise en place de l'ECMO avant l'angioplastie primaire en permettant sa réalisation avec de conditions hémodynamiques stables) et attentistes (mise en place de l'ECMO après l'angioplastie primaire en cas d'installation d'une défaillance multiviscérale) donnent des résultats d'angioplastie et de survie comparables.

L'utilisation de l'Impella™ a augmenté dans le cadre du choc cardiogénique post-infarctus. Une étude monocentrique comparative (ECMO = 23 patients, Impella™ = 19 patients) a montré que l'ECMO semble plus adaptée pour les formes sévères et que l'Impella™ est plus performante pour les cas moins sévères [192]. L'utilisation combinée de ces deux dispositifs est une solution efficace pour surmonter les limites spécifiques de chacun. En fait, l'ECMO permet d'assurer un support circulatoire et respiratoire en cas d'inefficacité hémodynamique de l'Impella™ et l'Impella™ permet de décharger les cavités gauches en cas d'œdème pulmonaire sous ECMO périphérique.

Syndrome post-cardiotomie

L'incidence du choc cardiogénique après une chirurgie à cœur ouvert avec circulation extracorporelle et clampage aortique varie entre 0,5 et 1,5 % selon le type de chirurgie. Une prise en charge précoce par ECMO installée en salle d'opération permet une survie hospitalière de 25 à 50 %.

L'étude RECOVER I incluait 16 patients à haut risque opératoire (fraction d'éjection du ventricule gauche moyenne préopératoire à 23 %, EuroSCORE I moyen à 34 %) traités pour un choc cardiogénique en post-cardiotomie avec la mise en place d'une Impella™ 5.0/LD [193]. Les résultats ont été surprenants avec une survie de 94 % après un support circulatoire moyen de 3-4 jours.

Cardiomyopathies

L'utilisation d'une assistance circulatoire mécanique de courte durée dans la prise en charge d'un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë d'une cardiomyopathie terminale doit s'inscrire uniquement dans une stratégie de *bridge to transplantation* ou *bridge to bridge* en raison du potentiel de récupération myocardique très faible.

Indications marginales

- Le choc septique réfractaire sévère secondaire à une infection bactérienne est une indication émergente de l'ECMO chez l'adulte. Lorsque le sepsis est associé à une dysfonction myocardique sévère et réversible, avec ou sans atteinte respiratoire (bas débit cardiaque, résistances vasculaires systémiques élevées et pressions de remplissage élevées), il semble que la mise en place précoce d'une VA-ECMO améliorerait la survie de patients sélectionnés.
- L'embolie pulmonaire massive avec instabilité hémodynamique est également une indication émergente de l'utilisation de l'ECMO. Sa rapidité d'initiation en fait la méthode de choix d'assistance circulatoire en cas de défaillance circulatoire secondaire à une dysfonction ventriculaire droite aiguë. L'ECMO peut être utilisée lorsque la thrombolyse ne suffit pas pour restaurer une hémodynamique satisfaisante ou pour stabiliser un patient en choc cardiogénique avant une embolectomie chirurgicale ou percutanée.

Arrêt cardiaque réfractaire

Un arrêt cardiaque est considéré comme réfractaire en l'absence de retour à une circulation spontanée après au moins 30 minutes de réanimation cardiopulmonaire médicalisée. Les recommandations européennes considèrent l'ECMO comme une solution thérapeutique raisonnable dans la prise en charge de l'arrêt

cardiaque réfractaire (ACR) lié à une cause soit réversible (hypothermie sévère, intoxication médicamenteuse), soit traitable (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) [190].

Arrêt cardiaque réfractaire intra-hospitalier

Les résultats de l'ECMO pour l'arrêt cardiaque réfractaire intra-hospitalier sont encourageants compte tenu de l'état très critique de ces patients. La survie avec un bon état neurologique est comprise entre 20 et 45 %. L'utilisation de l'ECMO dans cette indication doit prendre en compte quelques considérations. En effet, malgré les efforts d'une approche pluridisciplinaire, les décès sous ECMO surviennent souvent pendant les premières 24-48 heures, transformant l'espoir des familles en souffrance et déception. De plus, les équipes qui démarrent cette expérience doivent être conscientes de la possibilité de prendre en charge des patients avec un potentiel de récupération neurologique faible. Enfin, les résultats obtenus en milieu hospitalier ne peuvent pas être élargis à la population extrahospitalière en raison d'un profil et d'une prise en charge différents.

Arrêt cardiaque réfractaire extra-hospitalier

Bien que plusieurs études aient montré une supériorité de la réanimation cardiopulmonaire assistée par ECMO par rapport aux manœuvres réanimatrices conventionnelles, les résultats de l'ECMO pour l'ACR extra-hospitalier sont beaucoup plus contradictoires. L'intervalle de temps entre le début de la réanimation cardiopulmonaire et le démarrage de l'ECMO, appelé *low-flow*, conditionne la survie des patients. Nous pouvons distinguer trois catégories de durée de *low-flow* ayant des survies différentes :

- < 60 minutes : la survie avec un état neurologiquement intact est comprise entre 10 % et 15 % ;
- 60-90 minutes : la survie avec un bon état neurologique descend à 5-10 % ;
- > 90 minutes : les chances de survie avec un bon état neurologique sont < 5 %.

Même si la relation entre la durée de *low-flow* et la survie avec un bon état neurologique n'est pas linéaire, une réanimation cardiopulmonaire prolongée est clairement associée à une réduction de la survie. D'ailleurs, certaines équipes ont publié de taux de survie jusqu'à 20 % chez des patients très sélectionnés (infarctus du myocarde, rythme choquable).

Assistances circulatoires mécaniques de longue durée

Assistances monoventriculaires gauches

Les assistances circulatoires mécaniques de longue durée trouvent leur place dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire au traitement médical maximal soit en amenant les patients à la transplantation cardiaque dans de meilleures conditions cliniques, fonctionnelles et biologiques (stratégie *bridge to transplantation*), soit comme traitement définitif pour les patients non éligibles à une transplantation cardiaque (stratégie *destination therapy*).

Stratégie d'implantation *bridge to transplantation*

Elle diminue en Amérique du Nord mais reste encore la stratégie plus utilisée en Europe au cours des 10 dernières années [194, 195].

Les patients implantés avec une l'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche semblent avoir une meilleure survie en attente de transplantation comparés aux patients inscrits sur liste sans assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche. La stabilité clinique de ces patients en attendant la greffe permet également une meilleure sélection des donneurs en évitant les cœurs marginaux. D'ailleurs, plusieurs études ont démontré une survie après transplantation cardiaque des patients sous assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche tout à fait comparable à celle des patients sans support circulatoire mécanique.

Les assistances circulatoires mécaniques monoventriculaires gauches permettent une meilleure gestion des patients initialement considérés comme inéligibles à la transplantation cardiaque en raison de différentes contre-indications telles que l'hypertension artérielle pulmonaire. En effet, il a été montré que les pressions artérielles pulmonaires, les résistances vasculaires pulmonaires et le gradient transpulmonaire diminuaient pendant la période de support. L'amélioration de l'hémodynamique pulmonaire a été également observée chez les patients avec une hypertension pulmonaire dite « fixe », avec des résultats qui se maintiennent après la transplantation cardiaque. Dans un contexte de pénurie de greffons cardiaques,

cette sélection des candidats à la transplantation à l'aide des assistances circulatoires mécaniques monoventriculaires gauches est intéressante.

Stratégie d'implantation *destination therapy* (DT)

L'assistance circulatoire mécanique de longue durée est devenue une alternative à la transplantation cardiaque à partir des années 1990 grâce à la miniaturisation et la transportabilité des systèmes de contrôle et des batteries des pompes. L'étude REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure*), publiée en 2001, fut la première à démontrer un bénéfice de l'assistance circulatoire mécanique avec des pompes de 1re génération (HeartMate™ XVE), comparée au traitement médical chez des patients insuffisants cardiaques sévères non éligibles à la transplantation (survie à 1 et 2 ans de 52 et 23 % *versus* 25 et 8 % respectivement) [196]. Depuis, la survie des patients implantés avec une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche n'a cessé d'augmenter, s'approchant de celle des patients transplantés cardiaques pour les patients implantés avec les pompes de 3e génération. Parallèlement à l'amélioration de la survie, la proportion de patients implantés en DT a nettement augmenté au cours des 10 dernières années, passant de 28 % en 2008-2011 à 45,7 % en 2014 selon le dernier rapport INTERMACS [195]. La proportion de DT augmente également avec l'âge des patients implantés, avec 12 % chez les 50-64 ans à 60 % chez les plus de 70 ans selon le registre EUROMACS [194]. La survie à 2 ans des patients en DT s'étend de 40 % [194] à 66 % [195]. L'étude ENDURANCE, qui comparait le HeartMate™ 2 au HeartWare™ chez les patients inéligibles à la transplantation, ne retrouvait pas de différence de survie (67 *versus* 60 %, p = 0,17) mais montrait un taux de survenue d'accidents vasculaires cérébraux plus élevé dans le groupe HeartWare™ (29,7 *versus* 12,1 %, p < 0,001). Plus récemment, l'étude MOMENTUM, qui incluait 60 % de patients en DT, rapportait une survie à 2 ans de 88 % avec le HeartMate™ 3 et 85 % avec le HeartMate™ 2 [197].

La survenue de complications potentiellement graves et responsables de l'altération de la qualité de vie des patients sous assistance circulatoire mécanique en thérapie définitive est l'enjeu des prochaines années. Les saignements digestifs, les infections de câble d'alimentation et de pompes, les bris de matériel, la défaillance ventriculaire droite et les accidents thromboemboliques représentent les complications les plus graves et les plus fréquentes. Cependant, jusqu'à 80 % des patients implantés ressentent une amélioration de leur qualité de vie après implantation du dispositif d'assistance longue durée.

Cœur total artificiel

Le cœur artificiel total peut être indiqué chez les patients insuffisants cardiaques terminaux avec dysfonction biventriculaire sévère aiguë ou chronique, non réversible et non contrôlée par un traitement optimal, en attente de transplantation et en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle. Son utilisation est réservée à quelques centres experts et représente 1 à 2 % des assistances implantées selon les registres EUROMACS et INTERMACS.

Le Cardiowest™ (versions 70 et 50 mL) est le seul cœur artificiel approuvé et disponible dans le monde. La version 70 mL, approuvée en utilisation BTT (*Bridge To Transplantation*) en 1999, est actuellement à l'étude pour la thérapie définitive. La version 50 mL est actuellement à l'étude pour les adultes de plus petit gabarit ou en pédiatrie. Il est constitué de deux ventricules en polyuréthane comprenant chacun deux valves prothétiques mécaniques monodisques. Le sang est séparé de la cavité pneumatique par un diaphragme en silicone qui est mobilisé par l'injection et l'aspiration d'air contrôlées par une console. Les ventricules sont reliés à la console transportable (Companion 2™ et plus récemment Freedom™) par un tuyau tunnélisé à travers la paroi thoracique. Son implantation nécessite la résection chirurgicale des deux ventricules natifs et des deux valves atrioventriculaires. Environ 60 à 70 % des patients implantés avec un Cardiowest™ sont transplantés avec une survie post-greffe de 76 % à 1 an. La survie sous assistance est de 70 % à 30 jours, 47 % à 6 mois. La majorité des patients présentent des complications dont les plus fréquentes sont les infections, suivies des saignements, des insuffisances respiratoire et hépatique, des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance rénale.

Conclusion

Les assistances circulatoires mécaniques occupent une partie fondamentale dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique. Les assistances circulatoires mécaniques temporaires sont indiquées dans les situations d'urgence immédiate comme le choc cardiogénique sévère et l'ACR. Les résultats des assistances circulatoires mécaniques de courte durée sont largement dépendants de l'étiologie du choc cardiogénique, ce qui impose une discussion pluridisciplinaire au préalable concernant le devenir

de ces patients. En cas d'ACR, une sélection stricte des indications doit constituer le principe de base afin de pouvoir identifier les patients qui peuvent bénéficier au mieux de cette prise en charge thérapeutique. Dans un contexte de pénurie de greffons, les assistances circulatoires mécaniques de longue durée représentent une alternative à la transplantation de plus en plus fiable pour la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique terminale réfractaire au traitement médical maximal.

Chirurgie coronaire

Sidney Chocron

Historique

« L'avenir sans le passé est aveugle, le passé sans l'avenir est stérile. »

Jean d'Ormesson

La chirurgie coronaire fête son siècle d'existence. Si la première partie de son développement a consisté à diminuer ou supprimer les symptômes de la maladie, la deuxième partie, qui a commencé par le développement de la circulation collatérale, avait pour objectif d'améliorer la survie des patients. Les symptômes de l'angine de poitrine ont été décrits par William Heberden en 1772. En 1867, Sir Thomas Lauder Brunton montra l'effet de la trinitrine sur l'angine de poitrine [198].

Première phase : traitement des symptômes

Les chirurgiens se sont rapidement intéressés à la pathologie coronaire. Dès 1913, Charles Mayo a proposé la sympathectomie cervicothoracique. Vingt ans plus tard, Weinstein et al. proposèrent la thyroïdectomie [199]. Celle-ci, par le biais de la diminution de la consommation en oxygène du myocarde, diminuait les symptômes.

Deuxième phase : développement de la circulation collatérale

C'est en 1935 que Beck proposa une nouvelle approche qui avait pour but le développement d'une circulation collatérale [200]. Il suggéra l'utilisation d'un agent irritant (amiante ou talc) associé à la suture du muscle pectoral au myocarde ou secondairement d'épiploon. Smith réalisa, chez le chien, le premier « pontage cœur-poumon » [201]. Après ouverture du péricarde, l'épicarde était dissous avec du phénol et de l'amiante était pulvérisée sur le myocarde. Le poumon et la plèvre étaient alors suturés au myocarde. Trois à 5 mois après, il réalisait la ligature de l'interventriculaire antérieure. Sur 20 chiens, les deux témoins moururent rapidement après la ligature de l'interventriculaire antérieure. Sur les 18 chiens traités dont l'interventriculaire antérieure avait été ligaturée 3 à 5 mois après le traitement, il n'y eut aucun décès. Une « garce » (sic) a même accouché de quatre chiots après ligature de l'interventriculaire antérieure.

Vineberg, en 1946, tunellisait la ou les artère(s) mammaire(s) interne(s), collatérales ouvertes, dans l'épaisseur du myocarde ventriculaire [202]. Cette technique, connue sous le nom d'« implant de Vineberg », a été pendant plusieurs années considérée comme le meilleur traitement de l'angine de poitrine.

Troisième phase : chirurgie coronaire directe

Si déjà en 1910, Alexis Carrel [203] avait réalisé des pontages coronaires chez le chien, ce n'est qu'en 1957 que Bailey [204] réalisa une chirurgie coronaire directe chez l'homme, sous forme d'une endartériectomie. Il a fallu attendre l'avènement de la coronarographie en 1959 [205], pour que les pontages coronaires se développent. En 1961, De Bakey réalisa, en chirurgie expérimentale, des pontages en Dacron® sur l'interventriculaire antérieure [206].

Sur l'homme, le premier pontage coronaire a été réalisé avec l'artère mammaire interne en 1960 par Robert Goetz [207]. Il a utilisé l'anneau de Rosenak qui, en fait, était un cylindre partiellement évidé qui se plaçait autour de la mammaire interne dont l'extrémité était repliée sur l'anneau pour le couvrir. L'anastomose était réalisée après transection de la coronaire et ligature de sa partie proximale. Dans la partie distale de la coronaire était introduit l'anneau de Rosenak recouvert par la portion de mammaire

évaginée. Une ligature autour de cet anneau permettait de solidariser la mammaire à la coronaire. Son assistant écrivit que l'anastomose fut réalisée en 17 secondes. L'anneau ayant été éjecté, il leur fallut une minute pour le remettre en place de façon définitive. Bien que cette réalisation chez l'homme ait été précédée d'expérimentations réussies chez l'animal et que les suites du patient furent favorables, le Dr Goetz ne refit plus cette intervention devant la désapprobation qu'elle avait soulevée auprès de ses confrères et de sa hiérarchie.

En 1962, le premier pontage veineux a été réalisé par Sabiston [208]. Le patient décéda 3 jours plus tard d'un accident vasculaire cérébral. En 1964, un chirurgien russe, le Dr Vasllili I. Kolesov réalisa un pontage par suture à cœur battant de la coronaire droite avec la mammaire interne droite. Il publia ses 12 premiers cas en 1967 [209].

Quatrième phase : validation de la chirurgie coronaire directe

Forts du travail des pionniers, les pontages coronaires se sont ensuite développés de façon parallèle dans plusieurs centres américains :

- René Favaloro à la Cleveland Clinic, qui réalisa son premier pontage veineux chez l'homme en interposant en terminoterminal une veine qui remplaçait la partie occluse d'une coronaire droite [210]. De mai 1967 à décembre 1968, il réalisa des pontages coronaires veineux chez 171 patients ;
- Dudly Johnson [211], à Milwaukee, publia en 1969 une série de 301 patients confirmant les résultats de Favaloro ;
- Michael DeBakey à Houston ;
- David Sabiston à la Duke University.

La chirurgie coronaire avait pris son essor.

Cinquième phase : choix des greffons

Bien que les pionniers aient plus utilisé les mammaires que les veines pour les pontages, ce sont les pontages veineux qui se sont le plus développés. Ceci est probablement dû à la propre histoire de René Favaloro. La Cleveland Clinic avait une grande expérience dans la chirurgie artérielle périphérique et rénale et utilisait des segments veineux pour reconstruire les artères, d'où l'idée de Favaloro d'utiliser les veines sur les coronaires [198].

Plusieurs années après, toujours à la Cleveland Clinic, Loop en 1986 [212] et Lytle en 2004 [213] ont montré la supériorité des greffons mammaires, ce qui a fait de la revascularisation artérielle la technique de choix. À noter que le précurseur dans ce domaine a été Kolesov [209] qui publia ses 12 premiers cas en 1967.

L'artère radiale a été proposée par Carpentier en 1973 [214], mais son côté spastique l'a fait abandonner dans un premier temps avant qu'elle ne remonte sur scène quelques années après.

Indications chirurgicales

Nous reprenons de façon synthétique les recommandations 2014 de l'ESC/EACTS [215] en donnant, entre parenthèses, la classe de recommandation et son niveau de preuve.

NB : Les degrés de sténose des coronaires sont appréciés sur la coronarographie, ou mieux par FFR inférieure ou égale à 0,80 pour un degré de sténose inférieur à 90 %.

Angor stable ou ischémie silencieuse : indications de revascularisation

Les indications suivantes s'entendent avec une ischémie documentée ou une FFR inférieure ou égale à 0,80 :

- sténose > 50 % du tronc coronaire gauche (I, A) ;
- sténose > 50 % de l'IVA proximale (I, A) ;
- atteinte bi ou tritronculaire avec FEVG < 40 % (I, A) ;
- ischémie > 10 % du myocarde ventriculaire gauche (I, B) ;
- un seul vaisseau perméable ayant une sténose > 50 % (I, C) ;
- toute sténose coronaire > 50 % avec angor ou équivalent d'angor, qui ne répond pas au traitement médical (I, A).

Angor stable : type de revascularisation

Pour les patients éligibles à la fois à la revascularisation chirurgicale (CABG : *Coronary Artery Bypass Grafting*) et à la revascularisation instrumentale (PCI : *Percutaneous Coronary Intervention*), les recommandations sont les suivantes :

- atteinte mono ou bitronculaire sans sténose proximale de l'IVA : CABG (IIb, C) < PCI (I, C) ;
- atteinte monotronculaire avec sténose proximale de l'IVA : CABG (I, A) = PCI (I, A) ;
- atteinte bitronculaire avec sténose proximale de l'IVA : CABG (I, B) > PCI (I, C) ;
- sténose > 50 % du tronc coronaire gauche avec score SYNTAX ≤ 22 : CABG (I, B) = PCI (I, B) ;
- sténose > 50 % du tronc coronaire gauche avec score SYNTAX de 23 à 32 : CABG (I, B) > PCI (IIa, B) ;
- sténose > 50 % du tronc coronaire gauche avec score SYNTAX > 32 : CABG (I, B) = PCI (III, B) ;
- atteinte tritronculaire avec score SYNTAX ≤ 22 : CABG (I, A) > PCI (I, B) ;
- atteinte tritronculaire avec score SYNTAX de 23 à 32 : CABG (I, A) > PCI (III, B) ;
- atteinte tritronculaire avec score SYNTAX > 32 : CABG (I, A) = PCI (III, B).

Ainsi, dans tous les cas de figure, en dehors des atteintes mono et bitronculaires sans sténose proximale de l'interventriculaire antérieure, la revascularisation chirurgicale fait au moins jeu égal avec la revascularisation instrumentale.

En fait, historiquement, c'est plutôt l'inverse qui s'est produit. La grande avancée de la revascularisation instrumentale a été de montrer qu'elle faisait au moins jeu égal (études de non-infériorité) avec la revascularisation chirurgicale. Son côté moins invasif (absence de cicatrice, rétablissement plus rapide, etc.) fait qu'elle est souvent préférée, à pronostic égal, par le patient.

Revascularisation chirurgicale dans les NSTEMI

- Le type de prise en charge (CABG ou PCI) dépend du statut clinique, des comorbidités et du score SYNTAX, selon le protocole du centre (I, C).
- Le délai de prise en charge est < 24 heures en cas de d'augmentation de la troponine, de modifications électrocardiographiques, ou de score GRACE > 140.
- Le délai de prise en charge est < 72 heures en cas de diabète, insuffisance rénale, fraction d'éjection < 40 %, angor post-infarctus récent, *stenting* ou pontage récent, score de GRACE au moins intermédiaire, ou récidive des symptômes.

Ainsi, on garde pour les NSTEMI les mêmes indications que pour l'angor stable, si ce n'est que souvent, le patient étant sur la table de coronarographie, la préférence, à jeu égal, est donnée, de fait, à la revascularisation instrumentale.

Revascularisation chirurgicale dans les STEMI

Les pontages coronaires sont rarement indiqués dans les STEMI, où le traitement de référence est le *stenting*, ne serait-ce que pour des problèmes de délai de prise en charge. Les seules indications sont :

- l'impossibilité de *stenting* ;
- la prise en charge des complications mécaniques de l'infarctus ;
- la prise en charge chirurgicale du choc cardiogénique avec impossibilité de *stenting*.

Revascularisation chirurgicale chez les insuffisants cardiaques

En cas de fraction d'éjection inférieure ou égale à 35 %, après vérification de la viabilité myocardique (IIa, B), les indications sont les suivantes :

- sténose significative du tronc commun gauche ou équivalent (I, C) ;
- atteinte multitronculaire avec sténose de l'interventriculaire antérieure (I, B).

Dans ce cas de figure, le bénéfice de la chirurgie est clair.

Diabète et chirurgie coronaire

L'atteinte multitronculaire du diabétique est du ressort de la chirurgie. Elle est indiquée en cas d'angor stable avec atteinte multitronculaire (I, A), par utilisation des deux artères mammaires internes (IIa, B).

L'étude FREEDOM (1 900 patients), comparant les pontages aux *Drug Eluting Stents* (DES), a montré que le critère composite associant décès de toute cause, infarctus non fatal et accident vasculaire cérébral était en faveur des pontages avec une divergence des courbes apparaissant à partir de la 2e année [216]. Dans le sous-groupe diabétique (n = 452) de l'étude SYNTAX, il n'y a pas de différence significative à 5 ans entre les deux traitements (stent actif ou pontage) et ce, même en stratifiant sur le score SYNTAX [217]. Quoi qu'il en soit, seule l'étude FREEDOM a la puissance adéquate pour détecter une différence entre les deux groupes [216].

Il n'y a pas d'étude directe randomisée pour ou contre l'utilisation des deux artères mammaires chez le diabétique même si le risque d'infection du site opératoire est plus élevé. Dans l'étude ART, le gain de survie à utiliser les deux mammaires est indépendant du diabète [218].

Insuffisance rénale et chirurgie coronaire

La chirurgie coronaire est indiquée chez l'insuffisant rénal en cas d'atteinte multitronculaire avec espérance de vie supérieure à un an (IIa, B), par pontages de préférence à cœur battant (IIb, B).

- Dans l'insuffisance rénale modérée, des études observationnelles suggèrent une augmentation de risque de décès dans les 12 premiers mois, mais un bénéfice dans le moyen à long terme avec les CABG comparés aux PCI [219, 220]. Quelques études montrent l'intérêt de réaliser les pontages à cœur battant.
- Dans l'insuffisance rénale sévère ou hémodialysée, il n'existe pas d'étude randomisée, mais une étude de cohorte importante (n = 21 981) suggère que le CABG est plus performant que le PCI dans l'atteinte multitronculaire [221].

Gestion de l'atteinte valvulaire chez les patients prévus pour pontage coronaire

- La chirurgie mitrale concomitante est indiquée en cas d'insuffisance mitrale modérée (IIa, B) ou sévère (I, C).
- La chirurgie valvulaire aortique concomitante est indiquée en cas de surface aortique comprise entre 0,6 et 0,9 cm^2/m^2, ou gradient > 25 mmHg calculé avec une fonction contractile conservée (IIa, C).

Carotides et chirurgie coronaire

- La revascularisation carotidienne peut être envisagée dans les centres où le taux de mortalité + accident vasculaire cérébral est < 3 % chez les patients asymptomatiques et < 6 % chez les patients symptomatiques.
- En présence d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents, la revascularisation carotidienne est indiquée pour les sténoses > 70 % (I, C).
- En l'absence d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents, la revascularisation carotidienne est indiquée chez les hommes pour les sténoses bilatérales > 70 % (IIb, C).
- En l'absence d'accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents, la revascularisation carotidienne est indiquée chez les hommes pour les sténoses unilatérales > 70 % avec infarctus cérébral silencieux homolatéral (IIb, C).

La figure 18.46 montre l'algorithme décisionnel utilisé dans notre centre.

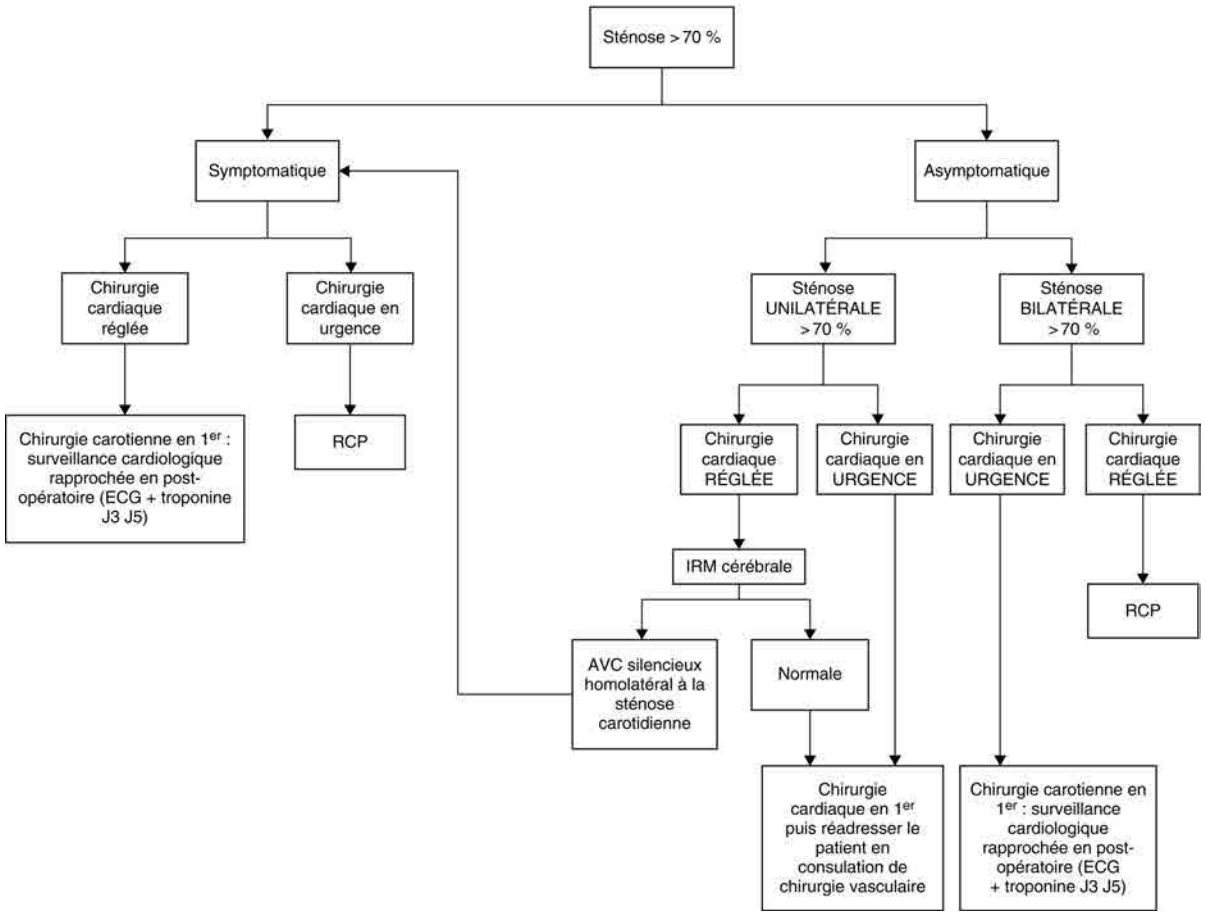


FIG. 18.46 **Algorithme décisionnel de la chirurgie carotidienne en chirurgie cardiaque.**
AVC : accident vasculaire cérébral ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Techniques

Des vidéos sur ce thème sont disponibles sur le site suivant : http://www.chirurgie-cardiaque-besancon.org/learncabg/01-introduction-aux-techniques-d-anastomoses-coronariennes.php.

La revascularisation coronaire chirurgicale repose d'une part sur les patchs d'élargissement avec ou sans endartériectomie, et d'autre part par les pontages coronaires.

Patchs d'élargissement et endartériectomie

Les endartériectomies coronaires ont mauvaise réputation mais restent une technique à connaître car elle peut parfois sortir le chirurgien de situations difficiles. L'endartériectomie à l'aveugle est à proscrire ; en revanche, l'endartériectomie à ciel ouvert donne des résultats satisfaisants au regard du type du réseau coronaire auquel elle s'adresse. Une solution élégante, lorsqu'elle est possible, est le patch d'élargissement sans endartériectomie. On peut considérer soit les patchs veineux, soit de préférence les patchs réalisés en ouvrant sur une grande longueur l'artère mammaire interne qui reste donneuse. Le vaisseau receveur, en général l'interventriculaire antérieure, est incisé sur une longueur importante. L'incision doit se terminer en zone saine ou peu calcifiée. La suture est un surjet alternant le surjet classique au surjet en U selon la profondeur à laquelle on peut traverser la paroi artérielle calcifiée. Cette technique permet de revasculariser les septales de l'interventriculaire antérieure. Elle est indiquée dans les sténoses longues multifocales pour lesquelles une revascularisation classique n'intéresserait que les deux derniers centimètres d'interventriculaire antérieure et aurait donc de ce fait un intérêt limité. Une alternative intéressante est la réalisation de pontages multiples séquentiels sur l'interventriculaire antérieure. Pour cela, il faut pouvoir trouver au moins deux sites d'implantation utilisables, avec un aval minimal pour chaque site, ce qui n'est pas le cas chez certains patients.

Il faut également mentionner l'endartériectomie du tronc coronaire gauche. En fait, le terme « endartériectomie » est mal approprié dans ce cas. Il faut plutôt parler de patch d'élargissement. L'utilisation de la veine a montré la possibilité de développement d'anévrismes secondaires, raison pour laquelle on préfère actuellement utiliser des patchs de péricarde autologue, voire hétérologue. Cette technique est tombée en désuétude car elle exige une sténose isolée du tronc coronaire gauche et l'absence de calcifications sur la zone de sténose attestée par la coronarographie et/ou le coroscanner, ceci pour éviter un geste d'endartériectomie dangereux et dont l'alternative plus sûre est le pontage interventriculaire antérieure – circonflexe. L'indication de choix est la sténose post-radique. La technique consiste à isoler très bas l'aorte de l'artère pulmonaire. On sectionne alors l'artère pulmonaire au-dessus de la valve pulmonaire. On suspend la berge inférieure vers le bas et la supérieure vers le haut de manière à bien visualiser le tronc coronaire et ses branches de division. On incise alors la face supérieure du tronc commun gauche en revenant vers l'aorte qui est obligatoirement ouverte, et en descendant sur le tronc coronaire jusqu'à la fin complète de la sténose quitte à s'étendre sur les branches de bifurcation. Le patch peut alors être suturé de l'aval vers l'amont en terminant sur l'aorte où il réalise un élargissement de l'ostium du tronc commun gauche. Cette chirurgie est devenue rare car ce type de sténose isolée (limitée au tronc commun gauche, non calcifiée) du tronc commun gauche est aisément traité par *stenting*.

Pontages coronaires

Principes généraux pour la réalisation des anastomoses

Choix du site d'implantation

Il est de première importance. Bien que calcification ne soit pas synonyme de sténose, il faut autant que faire se peut éviter les sites calcifiés, l'anastomose n'en sera que plus simple. Il ne faut pas hésiter à descendre 2 ou 3 cm plus en aval même si la coronaire est plus petite, ne pas hésiter non plus aller en amont de quelques centimètres pour découvrir une interventriculaire antérieure intramyocardique en général non calcifiée.

Découverte d'une interventriculaire antérieure intramyocardique

Elle est souvent difficile, en particulier sur les cœurs gras. Quelques techniques de découvertes peuvent être utiles à connaître :

- si l'on voit la veine correspondant à l'interventriculaire antérieure, on incise sur sa partie droite et on recherche l'interventriculaire antérieure au-dessous de la veine ;
- on peut également suivre vers l'amont une diagonale jusqu'à rejoindre l'interventriculaire antérieure d'amont, dès lors l'interventriculaire antérieure d'aval est située dans le dièdre circonscrit par l'interventriculaire antérieure d'amont et la diagonale ;
- on peut ouvrir l'interventriculaire antérieure à la pointe du cœur et passer délicatement une bougie de 1 mm vers l'amont en essayant de percevoir au doigt son trajet intramyocardique. Le risque de la recherche de l'interventriculaire antérieure en intramyocardique est la plaie du ventricule droit. Dès lors, l'anastomose doit être réalisée en aval de la plaie. La plaie du ventricule droit est au mieux traitée par une compresse hémostatique, sinon par suture qui, de nécessité, sténose l'interventriculaire antérieure, mais sans trop de conséquences du fait du pontage en aval.

Début et fin d'une anastomose

Ils sont variables selon le type d'anastomose réalisée et l'exposition. Il faut toujours terminer l'anastomose sur l'endroit le plus visible par l'opérateur, en général une des deux parois latérales. Il est important de ne pas « s'enfermer » au fur et à mesure que l'on avance dans l'anastomose. En outre, terminer une anastomose sur la pointe est à proscrire sauf cas particulier. En pratique, on laisse le surjet détendu sur les cinq derniers passages de façon à pouvoir vérifier jusqu'à la fin le passage de son aiguille. Le surjet détendu est serré en tirant progressivement sur le brin correspondant. En troisième lieu, il faut éviter de terminer avec des positions d'aiguilles sur le porte-aiguille empêchant de faire avancer l'aiguille selon sa courbure. En effet, pour minimiser les lésions du greffon et de la coronaire, il faut que l'aiguille traverse les tissus en avançant selon sa courbure. Le fait de forcer l'aiguille en dehors de sa courbure s'appelle dans le jargon chirurgical « talonner ». La position de l'aiguille sur le porte-aiguille dite en « crochet » est très utile pour l'implantation de prothèses valvulaires ; en revanche, en chirurgie coronaire, elle dénote un manque d'anticipation au début de l'anastomose. Cette position en crochet en chirurgie coronaire fait le lit du « talonnage ».

Différents types d'anastomoses

Quel que soit le conduit utilisé, les pontages coronaires comprennent des anastomoses :

- soit terminoterminales ;
- soit terminolatérales ;
- soit latérolatérales, encore appelées séquentielles ou *kissing*.

Anastomoses terminoterminales

Elles sont rarement utilisées car, lorsqu'on réalise des pontages coronaires, on compte non seulement sur le flux antérograde du greffon mais également sur le flux rétrograde. Néanmoins, elles peuvent être utilisées dans certains cas comme les coronaires tueuses dont la texture fragile empêche leur implantation directe sur l'aorte. Dans ce cas, l'anastomose terminoterminale d'une mammaire, éventuellement passée en arrière de l'aorte (dans le cas d'un tronc commun gauche « tueur »), est une solution élégante.

Anastomoses terminolatérales

Elles sont de deux types :

- classique ;
- en diamant.

La forme classique fait correspondre le talon du greffon avec le talon de la coronaire et la pointe du greffon avec la pointe de la coronaire. L'anastomose terminée, l'axe du greffon est parallèle à l'axe de la coronaire. La forme en diamant fait, quant à elle, correspondre le talon du greffon à la face latérale de la coronaire et la pointe du greffon à la face latérale opposée de la coronaire. L'anastomose terminée l'axe du greffon est perpendiculaire à l'axe de la coronaire.

Anastomoses latérolatérales

Elles sont de trois types :

- classique ;
- en diamant ;
- en diamant inversé.

Dans les formes classiques et en diamant, on incise le greffon parallèlement à son axe permettant des anastomoses longues. Dans la forme en diamant inversé, le greffon est incisé perpendiculairement à son axe sur moins de la moitié et préférentiellement le tiers de son diamètre. Ces anastomoses sont donc de longueur réduite puisque limitées par le diamètre du greffon. Elles ont l'avantage, en cas de pontages séquentiels multiples avec un seul greffon, de minimiser les pertes de longueurs du greffon et de faciliter le calcul des distances du fait du trajet direct entre les anastomoses.

La forme classique fait correspondre le talon du greffon avec celui de la coronaire et la pointe du greffon avec celle de la coronaire. L'anastomose terminée, l'axe du greffon est parallèle à l'axe de la coronaire. La forme en diamant fait correspondre le talon du greffon à la face latérale de la coronaire et la pointe du greffon à la face latérale opposée de la coronaire. L'anastomose terminée, l'axe du greffon est perpendiculaire à celui de la coronaire. La forme en diamant inversé fait correspondre le talon de l'incision avec celui de la coronaire et la pointe de l'incision avec celle de la coronaire. L'incision du greffon étant perpendiculaire à son axe, l'anastomose terminée, l'axe du greffon est perpendiculaire à celui de la coronaire.

Greffons

De nombreux greffons peuvent être utilisés pour réaliser les pontages coronaires :

- l'artère mammaire interne gauche ;
- l'artère mammaire interne droite ;
- la veine saphène interne ;
- l'artère radiale ;
- l'artère gastro-épiploïque.

L'artère mammaire interne gauche, l'artère mammaire interne droite et l'artère gastro-épiploïque peuvent être gardées pédiculées. Les greffons libres peuvent en proximal être anastomosés soit sur l'aorte, soit sur un autre greffon. Le montage le plus classique, dit en Y ou en T, est l'anastomose terminolatérale de l'artère mammaire interne droite sur l'artère mammaire interne gauche.

Les greffons n'ont pas tous une performance identique. Les artères mammaires internes sont les greffons de choix. Ils ont la meilleure perméabilité à long terme.

Recommandations de l'ESC/EACTS 2014 [215] sur les greffons à utiliser

L'utilisation d'une mammaire interne est impérative (I, B). Il est fortement conseillé d'utiliser les deux mammaires internes chez les patients de moins de 70 ans (IIa, B). Le prélèvement squelettisé de mammaires est impératif chez les patients diabétiques et en cas de double mammaire (I, B). L'utilisation de l'artère radiale ne doit se faire que lorsque le vaisseau cible présente un haut degré de sténose (I, B).

Étant acquis que la mammaire gauche doit toujours être utilisée, la question posée est quel greffon doit-on utiliser pour le deuxième pontage ? Il existe de très nombreuses publications comparant les quatre greffons restants.

La méta-analyse des études avec suivi angiographique supérieur à 4 ans de Benedetto et al. montre que [222] :

- l'artère gastro-épiploïque a la plus grande probabilité (71-82 %) d'être le pire conduit ;
- la veine saphène a un risque d'occlusion fonctionnelle ou anatomique 3 à 4 fois supérieur à celui de l'artère mammaire interne droite ou de l'artère radiale ;
- l'artère mammaire interne droite présente une réduction de risque non significative d'occlusion de 27 % par rapport à l'artère radiale ;
- l'artère mammaire interne droite a une probabilité de 75 % d'être le meilleur conduit des quatre.

Le taux d'utilisation d'un deuxième greffon artériel est particulièrement bas (20 %) aux États-Unis. Tranbaugh et al. ont calculé qu'un taux d'utilisation d'un deuxième greffon artériel qui passerait de 20 à 80 % éviterait plus de 10 000 décès par an et ajouterait plus de 64 000 patients-années de vie sur 10 ans [223].

Différentes études ont montré que les femmes présentaient un surrisque en chirurgie cardiaque. L'étude de Kurlansky et al. montre que l'utilisation des deux artères mammaires interne fait disparaître le surrisque de décès lié au sexe féminin tant en périopératoire qu'à long terme [224].

L'utilisation des deux artères mammaires internes augmente la survie à long terme et diminue les évènements non létaux comme l'infarctus, la récidive angineuse et les réinterventions. Ces avantages ont également été démontrés chez les diabétiques malgré une augmentation des infections du site opératoire due au prélèvement des deux artères mammaires internes.

L'utilisation des deux artères mammaires internes est recommandée chez les patients ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans [215].

Revascularisation complète ou incomplète

La définition de la revascularisation complète doit tenir compte [215] :

- de la taille du vaisseau à ponter ;
- du degré de sténose ;
- de l'impact ischémique de la lésion ;
- de la viabilité du territoire que le vaisseau a en charge.

En pratique, deux définitions sont couramment utilisées :

- tout vaisseau de diamètre ≥ 1,5 mm ayant une sténose > 50 % sur au moins une incidence de coronarographie ;
- au moins un greffon implanté sur chaque territoire à risque.

Les patients ayant une revascularisation incomplète ont, selon les études, une évolution soit équivalente, soit moins bonne que celle des patients ayant une revascularisation complète [215]. Aucune étude ne montre de bénéfice de la revascularisation incomplète.

Off-pump ou *On-pump*

Sur ce sujet également, de nombreuses études divisent les détenteurs de chacune de deux techniques. L'idéal reste de dominer les deux techniques de façon à pouvoir proposer, sans être influencé par ce que l'on sait faire, la technique adaptée à chaque patient. Dans un centre donné, on peut changer de chirurgien selon la nécessité d'un patient de bénéficier d'une des deux techniques. En substance, on reproche à la technique *on-pump* l'utilisation de la CEC ainsi que le clampage aortique avec les problèmes qui en découlent. On reproche à la technique *off-pump* la réalisation plus difficile des anastomoses, ayant comme corollaire une perméabilité des greffons diminuée et la réalisation d'un nombre moindre d'anastomoses avec, de c fait, plus de revascularisations incomplètes avec leurs conséquences (*cf. supra*). L'étude CORONARY incluant 4 752 patients avec un recul de 5 ans n'a pas montré de différence entre les deux techniques en termes de mortalité [225]. Cette étude est démentie par l'étude ROOBY qui montre une surmortalité à 5 ans dans le groupe *off-pump* [226]. La méta-analyse de Filardo et al. montre que [227] :

- si l'on ne retient que les études randomisées, il n'y a pas de différence de résultats entre les deux techniques ;
- les études observationnelles montrent une survie à court terme en faveur du *off-pump* ;
- à partir de 5 ans, la survie est en faveur du *on-pump*.

Dès lors se pose la question des sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier de la chirurgie *off-pump*. Les recommandations de l'ESC/EACTS retiennent deux indications : les insuffisants rénaux terminaux (IIa, B) et les patients ayant des calcifications aortiques significatives (I, B) pour qui le *off-pump* ou le *on-pump* sans clampage permet de ne pas manipuler l'aorte ascendante [215]. La réalisation d'un scanner synchronisé à l'électrocardiogramme est recommandée chez les patients de plus de 70 ans (IIa, C).

Complications

Complications générales

Sepsis et syndrome de réponse inflammatoire systémique

Cliniquement, le syndrome de réponse inflammatoire systémique partage les critères du sepsis, la seule différence étant l'absence d'infection présumée ou identifiée. En pratique, dans les formes sévères, une antibiothérapie probabiliste doit être instaurée.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique est dû à une réaction inflammatoire intense initiée par le contact du sang avec la CEC et/ou l'air ambiant, associé à des lésions d'ischémie-reperfusion, au passage d'endotoxines dans la circulation ainsi qu'à des lésions organiques spécifiques dues aux transfusions de produits sanguins [228].

Le diagnostic de syndrome de réponse inflammatoire systémique est posé sur la présence d'au minimum deux des critères suivants :

- température > 38 °C ou < 36 °C ;
- tachycardie (> 90/min) ;
- tachypnée (> 20/min) ;
- hyperleucocytose (> 12 000/µL) ou leucopénie (< 4 000/µL ou > 10 % de cellules immatures) ;
- hyperglycémie (> 7,7 mmol/L) ;
- altération des fonctions supérieures ;
- allongement du temps de recoloration capillaire (> 2 secondes) ;
- lactatémie > 2 mmol/L.

Le sepsis partage les mêmes signes que le syndrome de réponse inflammatoire systémique auxquels s'associe une infection présumée ou identifiée. Sa forme sévère est définie selon deux des critères précédents auxquels s'associe un des critères suivants :

- lactatémie > 4 mmol/L ;
- hypotension avant remplissage (PA systolique < 90 mmHg ou PA moyenne < 70 mmHg ou chute > 40 mmHg) ;
- dysfonction organique : rapport PaO_2/FiO_2 < 300, créatininémie > 176 µmol/L (2 mg/dL), INR > 1,5, thrombocytopénie < 100 000/mm^3, Glasgow < 13, oligurie.

Au stade du choc, on ne distingue plus le syndrome de réponse inflammatoire systémique du choc septique [228].

Différentes préventions du syndrome de réponse inflammatoire systémique ont été proposées : l'utilisation de corticoïdes, la chirurgie *off-pump*, des circuits de CEC biocompatibles, la filtration leucocytaire, un meilleur contrôle glycémique, l'hémofiltration per CEC ; en postopératoire : le contrôle de la glycémie, les traitements antioxydants et l'hémofiltration standard ou à haut volume [229].

Complications hématologiques

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) touche 2 % des patients. Elle est aisément reconnaissable par la chute de nombre de plaquettes de plus de 50 % dans les 5 à 10 jours après l'exposition à l'héparine. Il existe aujourd'hui des tests rapides permettant d'affirmer la TIH. Son traitement consiste à arrêter l'héparine et débuter un traitement anticoagulant non héparinique (danaparoïde sodique).

Infection du site opératoire

Les infections du site opératoire sont classées en trois types :

- infection superficielle intéressant la peau et le tissu sous-cutané ;
- infection profonde qui s'étend jusqu'au muscle et/ou au fascia ;
- infection organe-espace ou médiastinite.

Le taux d'infections du site opératoire après pontage coronaire varie dans la littérature de 0,3 à 8 % :

- le taux d'infections du site opératoire de types 1 et 2 varie de 2 à 6 % ;
- le taux de médiastinite postopératoire varie de 0,4 à 4 % avec un taux de décès de 10 à 47 %.

L'infection du site opératoire survient plus souvent sur certains terrains comme le diabète et, plus particulièrement, le diabète insulinorequérant, l'obésité, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance rénale, la maladie vasculaire périphérique, les affections inflammatoires et l'usage de corticoïdes.

Les facteurs de risque périopératoire sont les CEC longues (> 120 minutes), l'intubation prolongée (> 24 heures), la réintervention pour hémorragie, les transfusions, ainsi que les complications rénales, digestives et respiratoires. Le prélèvement des deux artères mammaires, avec la dévascularisation sternale qui en découle, augmente également le risque d'infection du site opératoire. Il est préférable de prélever les artères mammaires squelettisées. Malgré le risque d'infection accru chez les patients diabétiques, le rapport risque/bénéfice reste en faveur de l'utilisation des deux artères mammaires internes (recommandation classe IIa, niveau de preuve B).

La décolonisation nasale préopératoire, l'antibioprophylaxie systématique, ainsi qu'un strict contrôle glycémique périopératoire ont montré leur intérêt dans la prévention des infections du site opératoire.

Le traitement consiste en une reprise chirurgicale avec débridement, drainage et stabilisation sternale. En cas d'échec de ce traitement, on peut envisager une deuxième reprise avec débridement et mise en place d'un *Vacuum-Assisted Closure* (VAC).

Complications d'organes

Complications cardiaques

Dysfonction ventriculaire postopératoire [228]

Toute intervention cardiaque porte transitoirement atteinte aux fonctions systolique et diastolique et ce, d'autant plus que la fonction ventriculaire préopératoire est altérée.

Dysfonction systolique

La dysfonction post-CEC présente une évolution très particulière. Elle s'améliore spontanément pendant la 1re heure après la mise en charge grâce à la stimulation sympathique endogène, puis s'aggrave pour atteindre son nadir entre la 4e et la 6e heure. La défaillance ventriculaire systolique se manifeste par un bas débit cardiaque, une hypokinésie globale et une dilatation ventriculaire.

Les facteurs de risques de survenue d'une dysfonction ventriculaire systolique postopératoire sont l'âge supérieur à 70 ans, le sexe féminin, le diabète et l'insuffisance rénale.

L'infarctus récent, l'ischémie active, l'infarctus périopératoire, la mauvaise qualité du réseau coronaire, le clampage aortique long (> 120 minutes), une mauvaise protection myocardique, les altérations métaboliques, l'hypertension artérielle pulmonaire et le syndrome de réponse inflammatoire systémique sont les principales causes de dysfonction ventriculaire systolique.

Dysfonction diastolique

Elle peut aggraver une dysfonction diastolique préexistante. La baisse de compliance ventriculaire a pour conséquences une augmentation de pression pour un même volume de remplissage, rendant le débit cardiaque très dépendant de la précharge.

L'œdème myocardique, une mauvaise protection myocardique, l'ischémie myocardique, la sidération myocardique et le syndrome de réponse inflammatoire systémique sont les principales causes de dysfonction ventriculaire systolique.

Le traitement de la dysfonction ventriculaire postopératoire porte sur plusieurs points d'impact qui sont interdépendants et qui doivent être réévalués en permanence : fonction inotrope, précharge, post-charge (systémique et pulmonaire), fréquence et rythme cardiaque. Il repose sur les agents inotropes et le soutien mécanique (CPIA, assistance ventriculaire). La restauration d'un rythme sinusal est particulièrement importante.

Infarctus postopératoire

Sa fréquence selon la littérature varie en moyenne de 2 à 4 %. La mortalité liée à cette complication est de 10 à 15 %. Elle est due pour deux tiers à une insuffisance ventriculaire et pour un tiers à des troubles du rythme [228].

Les causes sont multiples, aux premiers rangs desquelles :

- thrombose de pontage(s) ;
- problèmes de protection myocardique ;
- revascularisation incomplète ;
- thrombose partielle du réseau natif ;
- embolisation de plaques d'athérome ;
- infarctus récent.

La symptomatologie est :

- soit le bas débit cardiaque ;
- soit les troubles du rythme ;
- soit les troubles de conduction (principalement pour la coronaire droite).

Son diagnostic repose sur les modifications ECG, l'ETO avec anomalies segmentaires de contraction et sur l'ampleur des mouvements enzymatiques, en particulier la troponine.

Sa suspicion impose le transfert à visée diagnostique en salle de cathétérisme. Le traitement est le plus souvent instrumental. Auparavant, le patient doit être mis en condition avec, selon que l'expression de la complication est aiguë ou subaiguë, l'utilisation d'amines vasopressives, de ballon de contre-pulsion intra-aortique, voire d'assistance veino-artérielle.

La coronarographie de contrôle est conseillée, chez tout patient, même asymptomatique dont le ratio troponine à 12 heures/troponine à 6 heures est supérieur à 1,3 [230].

Tamponnade

Elle doit être systématiquement suspectée chez tout opéré qui se dégrade. Son diagnostic repose sur la turgescence jugulaire, le pouls paradoxal et la tachycardie. Les formes frustres sont fréquentes du fait de la ventilation assistée et de la variation de volémie. L'échographie cardiaque confirme le diagnostic, mais

sa négativité n'exclut pas formellement le diagnostic. On ne doit pas l'attendre chez un patient d'emblée précaire ou en arrêt cardiaque. Dans ces cas, il est licite de pratiquer le drainage exploratoire sur place en rouvrant la partie basse de la cicatrice et en introduisant l'index entre cœur et péricarde.

Troubles du rythme

Ils surviennent avec deux pics de fréquence : l'un en sortie immédiate de CEC, l'autre entre les 2e et 5e jours postopératoires. Ils sont souvent le marqueur d'un problème sous-jacent lié [228] :

- soit à l'ischémie myocardique ;
- soit à des troubles hydroélectrolytiques ;
- soit à des troubles de l'hématose ;
- soit à des thérapeutiques médicamenteuses.

La fibrillation atriale est fréquente (10-40 %) et survient en général entre J2 et J5. Son traitement fait essentiellement appel à l'amiodarone et/ou aux bêtabloquants.

Hémorragie postopératoire

Elle a deux causes principales : chirurgicale et troubles de l'hémostase. Les troubles de l'hémostase peuvent être dus au maintien à bon escient du traitement antiagrégant du patient, à une thrombopathie liée à la CEC, au syndrome inflammatoire ou à l'ischémie-reperfusion. L'hypothermie de la CEC provoque également des troubles de l'hémostase mais est rarement utilisée dans les pontages coronaires isolés.

Quelle que soit la cause pressentie, en cas de saignement excessif, non contrôlé par la transfusion de produits sanguins labiles et/ou d'acide ε-aminocaproique, avec un bilan d'hémostase satisfaisant, la reprise chirurgicale est indiquée, soit pour traiter la cause chirurgicale, soit pour réaliser un décaillotage qui évitera la pérennisation du saignement due à la fibrinolyse locale au contact de caillot qui entretient le saignement. La reprise chirurgicale est recommandée quel que soit le bilan biologique en cas de saignement supérieur à 400 mL sur 1 heure, ou supérieur à 300 mL/h pendant 2 heures, ou supérieur à 200 mL/h pendant 4 heures, ou d'un saignement global depuis la sortie du patient supérieur à 1 000 mL.

Les patients nécessitant une reprise chirurgicale ont plus de risques de décès ainsi que plus de risques de présenter une autre complication postopératoire.

Complications pulmonaires

Les facteurs favorisants sont :

- liés aux patients : âge, antécédents tabagiques, obésité et broncho-pneumopathie obstructive ;
- liés à la chirurgie : temps d'intervention ou de CEC longs, déventilation au cours de la CEC, intubation > 24 heures et transfusions.

Les complications pulmonaires sont nombreuses et de gravité variable : pneumothorax (incidence 2 %), épanchement pleural (incidence 41-87 %), atélectasies (incidence 17-88 %), pneumopathies (incidence 4-20 %), paralysie diaphragmatique (incidence 9 %). Leur forme la plus grave est le syndrome de détresse respiratoire aiguë qui associe un syndrome infectieux à des troubles de l'hématose. L'incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë est de 0,4 %, mais avec une mortalité qui avoisine les 50 %. Son traitement est complexe et spécialisé.

Le dosage de l'endocan serait prédictif dès la 6e heure de la survenue d'une infection pulmonaire en chirurgie cardiaque [231].

Complications rénales

Entre 0,6 et 5 % des patients nécessitent une dialyse en postopératoire avec une mortalité de l'ordre de 25 %. En dehors de la dialyse, la définition de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire est encore sujette à débats. Une augmentation de la créatinémie de plus de 50 % de la valeur préopératoire est la définition le plus souvent utilisée.

Les facteurs de risques de survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire sont [232] :

- en préopératoire : âge, NYHA classe III/IV, hypertension artérielle, anémie, créatininémie préopératoire, atteinte vasculaire périphérique, broncho-pneumopathie chronique obstructive,

diabète, atteinte cérébro-vasculaire, injection de produit de contraste moins de 3 jours avant la chirurgie et interventions en urgence ;
- en peropératoire : durée de CEC, durée de clampage, utilisation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, hématocrite < 25 % pendant la CEC, réaction inflammatoire et transfusions ;
- en postopératoire : infection, réintervention et bas débit.

Le dosage de la *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) serait prédictif dès la 6e heure de la survenue d'une insuffisance rénale postopératoire en chirurgie cardiaque [233].

La prévention de cette complication consiste en une hydratation adéquate, le maintien d'une bonne pression de perfusion ainsi que d'un hématocrit supérieur à 25 % pendant la CEC, le diagnostic précoce d'un bas débit, d'une hyperpression veineuse, d'une défaillance ventriculaire droite, d'un épanchement péricardique et l'évitement des thérapeutiques néphrotoxiques. Certaines études sont en faveur d'une hémodialyse précoce chez certains patients [233].

Complications neurologiques

Elles sont classées en deux types :

- le type I comprend la mort cérébrale, l'accident vasculaire cérébral et l'accident ischémique transitoire ;
- le type II comprend les dysfonctions neurocognitives et les encéphalopathies.

L'accident vasculaire cérébral a une fréquence de 1,6 % après pontage coronaire. La survenue des complications neurologiques est en rapport avec des micro-emboles de la CEC, une pression insuffisante pendant le CEC ou pendant la luxation du cœur pour le *off-pump*, ou le décrochement de plaques d'athérome lors des manipulations de l'aorte ascendante.

Ainsi, l'ESC/EACTS recommande la réalisation d'un scanner thoracique couplé à l'ECG chez tout patient de plus de 70 ans ainsi qu'un échodoppler des vaisseaux du cou chez tout patient en attente d'un pontage coronaire [215]. Une technique *no-touch* par une chirurgie *off-pump* ou *on-pump* sans manipulation de l'aorte ascendante est préconisée si le scanner montre des calcifications significatives. Le clampage latéral de l'aorte pour insertion des greffons est à proscrire.

En cas de diagnostic précoce d'accident vasculaire cérébral, une thromboaspiration peut être envisagée.

Complications digestives

Elles sont en relation avec une réduction de la perfusion et/ou de l'oxygénation du lit splanchnique.

Les facteurs de risques sont les CEC longues par l'intermédiaire de la cascade inflammatoire induite, le bas débit, les inotropes, les troubles du rythme, les hémorragies du champ opératoire, ainsi que l'intubation prolongée [234].

Les complications digestives sont rares (1,5 %, entre 0,2 et 12 %) mais particulièrement graves avec en moyenne 23 % de décès.

L'hémorragie digestive et l'occlusion constituent les complications digestives les plus fréquentes (31 %), suivies de l'ischémie mésentérique (18 %) et de la cholécystite (11 %).

La mortalité est la plus élevée pour l'insuffisance hépatique (74 %), l'ischémie mésentérique (71 %) et l'ulcère perforé (44 %). Les autres complications digestives, pancréatite, cholécystite, hémorragie digestive, iléus paralytique et occlusion, ont une mortalité moyenne de 13 % (entre 11 et 27 %) [235].

Résultats

La chirurgie cardiaque est facilement évaluable sur sa mortalité opératoire. Il y a tout juste 50 ans, en 1967, le premier pontage coronaire a été réalisé. Depuis, cette chirurgie n'a cessé d'améliorer ses résultats. La série publiée en 1969 par Johnson sur 301 patients fait état de 12 % de décès [236]. Dans la discussion de sa présentation, Cannon fait état de ses propres résultats avec une mortalité initiale de 23 % pour les 58 premiers patients, qu'il arriva à réduire à 9 % sur les 29 suivants. Nous pouvons évaluer le chemin parcouru avec actuellement une mortalité moyenne de 2 à 4 %.

Le renouvellement des scores prédictifs de mortalité opératoire montre également l'amélioration des résultats de la chirurgie cardiaque. L'EuroSCORE princeps ou EuroSCORE I, publié en 1999, a cédé sa place pour obsolescence à l'EuroSCORE II en 2012. Du fait de l'amélioration des résultats en chirurgie cardiaque, les mortalités attendues par l'EuroSCORE I surestimaient largement les taux observés. Ad et al., dans

une étude comparative incluant 11 788 patients dont 85 % de pontages isolés, ont montré que la mortalité observée (1,8 %) était inférieure à celle attendue des trois scores : STS-score (2,7 %), EuroSCORE II (3,3 %) et EuroSCORE I (7,8 %) [237]. Cette étude monocentrique n'invalide pas pour autant les deux premiers scores. Il existe toujours une différence entre la vraie vie et les publications, en ce sens qu'en général, seuls les bons résultats font l'objet d'une publication. De plus, le STS-score est constamment ajusté, en fonction des nouvelles données entrées. Malgré cet ajustement constant du STS-score, Ad et al. montrent que les résultats entre l'EuroSCORE II et le STS-score sont similaires sur les pontages coronaires isolés [237].

Légitimation des pontages coronaires

Les deux principales études randomisées montrant l'intérêt de la chirurgie coronaire par rapport au traitement médical datent des années quatre-vingt, avant la généralisation de l'angioplastie :

- angor stable, atteintes minimums bitronculaires, 768 hommes répartis en deux groupes, comparaison de la chirurgie au traitement médical : survie à 5 ans respectivement 92,4 et 83,6 % (p = 0,00025), survie à 8 ans respectivement 88,6 et 79,9 % (p = 0,0013) [238] ;
- angor stable, 686 patients, survie à 7 ans : 77 % dans le groupe chirurgical, 70 % dans le groupe traitement médical (p = 0,043), différence plus marquée dans le sous-groupe tritronculaire avec ventricule gauche altéré et, à 7 ans, une survie respectivement de 76 et 52 % (p = 0,002), et à 11 ans, une survie respectivement de 50 et 38 % (p = 0,026) [239].

Une étude plus récente (2011) a inclus, entre 2002 et 2007, 1 212 patients éligibles à la chirurgie avec une fraction d'éjection au maximum de 35 % [240]. Cette étude montre l'absence de différence significative pour les décès toute cause, une différence à la limite de la significativité (p = 0,05) pour les décès d'origine cardiovasculaire, une différence significative en faveur de la chirurgie pour le critère composite décès toute cause et hospitalisation pour cause cardiovasculaire (p < 0,001). Le cross-over concernait 17 % des patients tirés au sort dans le groupe médical et 9 % des patients tirés au sort dans le groupe chirurgical.

Mortalité à 30 jours

Si la mortalité moyenne des pontages coronaires est comprise entre 2 et 4 %, il existe de grandes disparités selon les facteurs de risque et les comorbidités des patients. Un homme de 50 ans, tritronculaire stable, avec primo-intervention réglée, bon ventricule gauche, sans facteur de risques ni morbidité a une mortalité attendue à 0,5 % selon l'EuroSCORE II. Le même patient, avec fraction d'éjection ventriculaire gauche à 40 %, un diabète, une clairance de la créatinine à 55 mL/min, artéritique avec une bronchopneumopathie chronique obstructive modérée a une mortalité attendue 5 fois supérieure, à 2,66 %. Ainsi, pour minorer le biais de sélection, la mortalité brute doit toujours être ajustée sur un score de risque.

Certains facteurs de risque ou comorbidités peuvent être améliorés avant l'intervention. Préparation respiratoire, équilibration du diabète, amélioration de la fonction rénale, sont quelques pistes.

Concernant le diabète, en dehors des situations urgentes, il est raisonnable, en cas d'hémoglobine glyquée supérieure à 7,5 %, d'adresser le patient à son diabétologue ou, en l'absence de diabétologue (le diabète est souvent pris en charge par les médecins traitants), à un diabétologue hospitalier proche de son domicile pour mise en place ou équilibration de l'insulinothérapie.

Les complications font le lit de la mortalité hospitalière. Sur une cohorte de 57 150 patients, avec une mortalité globale de 2,2 % (1 139 patients), Glance et al. ont montré une incidence des complications à 9 % (5 361 patients), avec une mortalité qui passe de 0,77 % pour un patient sans complication à 16,1 % pour un patient ayant au moins une complication [241]. La complication la plus meurtrière est la complication respiratoire avec 621 décès, soit 55 % de la mortalité globale. Toutes les complications ne sont pas évitables, d'autant plus que certaines sont multifactorielles et intriquées. Le tableau 18.21 recense, d'après Glance et al., l'impact de chaque type de complication sur la mortalité hospitalière. Nous noterons l'impact de la reprise chirurgicale pour saignement qui est survenu dans 2,2 % des cas (1 252 patients) et a entraîné le décès de 128 patients, soit 11 % de la mortalité globale.

Tableau 18.21

Impact de chaque complication sur la mortalité opératoire.

Complications	Incidence (%)	Nombre de décès engendrés	Impact sur la mortalité (%)	*Odds ratio* ajusté sur les facteurs de risque et les comorbidités préopératoires
Respiratoires	4 (n = 2 311)	621	55	6,0
Dialyse	1,1 (n = 545)	269	24	7,2
Septicémie	0,9 (n = 514)	214	19	2,7
Accident vasculaire cérébral	2 (n = 1 144)	211	19	3,8
Saignement digestif	0,9 (n = 512)	167	15	2,6
Réintervention pour hémorragie	2,2 (n = 1 252)	128	11	3,5
Infarctus transmural	0,8 (n = 436)	81	7	7,9
Médiastinite	1 (n = 566)	72	6	1,4

Adapté d'après [241].

Survie à long terme

Si la mortalité à 30 jours est comprise entre 2 et 4 %, la mortalité annuelle après pontage est comprise entre 2,7 et 4,2 %. Ainsi, à 5, 10 et 20 ans, les mortalités sont respectivement de 9, 26, et 64 % [242]. À partir de la base de données de la STS, sur 348 341 pontages coronaires opérés entre 2002 et 2007, les mortalités à 30 jours, 3 mois, 1 et 2 ans sont respectivement de 3,2, 6,4, 8,1 et 11,3 % [243]. Les facteurs pronostiques de décès à 2 ans ayant un OR supérieur à 1,5 sont : l'âge avec un OR de 2 par tranche de 10 ans, une bronchopneumopathie chronique obstructive modérée, une créatininémie supérieure 177 mmol/mL ou une dialyse, un diabète insulinodépendant et un tabagisme actif. Les facteurs protecteurs sont la bonne fraction d'éjection, le sexe masculin et l'obésité [243].

Les complications postopératoires ont également une influence à long terme. La mortalité à 20 ans attribuable aux complications postopératoires (même si elles sont résolutives) est de 339 pour 1 000 patients. Le nombre d'années de vie perdues par 20 ans pour 1 000 patients est [242] :

- en cas d'arrêt cardiaque : 80 ;
- en cas de réintervention pour raison cardiaque en dehors de la tamponnade ou de la reprise pour hémorragie : 62 ;
- en cas de fibrillation atriale acquise lors de l'intervention : 53 ;

- en cas d'intubation prolongée : 42 ;
- en cas de défaillance multiviscérale : 29 ;
- en cas de réintervention de cause non cardiaque : 20 ;
- en cas de complication digestive : 18 ;
- en cas de défaillance rénale hors dialyse : 23 ;
- en cas de dialyse : 11.

Qualité de vie

L'OMS définit la santé non seulement par l'absence de maladie ou d'infirmité, mais également par la présence d'un bien-être physique, mental et social. Depuis plusieurs années, la qualité de vie des patients ou l'état de santé perçu par le patient fait partie de l'évaluation des résultats de la chirurgie coronaire.

Si des autoquestionnaires spécifiques sont utilisés, le plus souvent, on retrouve dans les publications des autoquestionnaires généralistes, dont le plus utilisé est le SF-36.

La chirurgie cardiaque améliore la qualité de vie physique et mentale des patients de façon constante et sur une durée qui a été évaluée jusqu'à 10 ans. Ajustée sur l'âge et le sexe, tout en restant tout le long de l'évolution meilleure que la qualité de vie préopératoire, la qualité de vie postopératoire s'améliore constamment pendant les 5 premières années après l'intervention, puis décroît progressivement pendant les 5 années suivantes.

La qualité de vie physique est altérée par le sexe féminin, les maladies vasculaires périphériques, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypertension artérielle, le diabète et une fraction d'éjection basse [244]. À l'inverse, elle est améliorée chez les patients qui ont repris un travail après l'intervention ainsi que par l'absence de récidive angineuse. Elle n'est pas influencée par les complications postopératoires.

La qualité de vie mentale est meilleure chez les hommes. Elle est d'autant meilleure que le niveau socio-économique et éducatif est élevé. Elle est altérée chez le patient diabétique mais n'est pas influencée par les complications postopératoires.

Évaluation postopératoire : dépistage des complications et évaluation du geste interventionnel

Hélène Thibault, William Uhlrich

Les gestes chirurgicaux sont parfois complexes et doivent être évalués en postopératoire. La chirurgie cardiaque adulte intéresse des patients souvent âgés et présentant des comorbidités élevées (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, etc.). De ce fait, les complications postopératoires sont fréquentes et il est important de les dépister et de les traiter spécifiquement. Bien évidemment, ces complications dépendent du terrain et du type d'intervention réalisée.

Ce texte pourrait donc être vaste et pour des raisons de clarification, nous l'articulons autour de deux axes : la recherche systématique de complications fréquentes, non spécifiques cardiopulmonaires, et l'appréciation du geste chirurgical en lui-même, incluant la description du résultat (donnée de base permettant le suivi du patient) et le dépistage des complications spécifiques.

Recherche de complications non spécifiques cardiopulmonaires

La chirurgie cardiaque, surtout associée à la CEC, est une chirurgie à risque qui reste grevée d'une morbidité élevée, notamment en lien avec la sévérité de l'atteinte cardiaque initiale, le terrain, la complexité et la longueur du geste chirurgical. Les complications postopératoires éventuelles sont multiples : cardiovasculaires, respiratoires, rénales, neurologiques, infectieuses, etc.

Ce texte se cantonne à la recherche systématique des complications cardiopulmonaires les plus fréquentes qui entraîneraient une modification de la prise en charge. Cependant, en fonction de l'orientation clinique ou des antécédents et risques du patient, l'évaluation postopératoire des complications comprend d'autres investigations.

Épanchements péricardiques

Les épanchements péricardiques précoces sont courants après chirurgie cardiaque avec CEC (classiquement 60 % des interventions). L'évolution des petits épanchements est en général favorable [245]. La survenue d'épanchements abondants et de tamponnades est relativement rare et ne complique que 1 à 2 % des interventions mais, du fait de sa gravité, elle justifie sa recherche systématique. Notons que le risque de tamponnade est plus important après chirurgie de remplacement valvulaire qu'après pontage coronaire et est favorisé par la prise d'anticoagulant. Lorsque l'épanchement mesure plus de 20 mm, l'évolution vers la tamponnade est fréquente et l'opportunité d'un drainage doit être discutée d'emblée.

Le diagnostic d'épanchement péricardique est fait par une échocardiographie. C'est pourquoi une échocardiographie transthoracique post-intervention est indispensable avant la sortie du patient.

La rapidité de réalisation de cet examen par rapport à la chirurgie cardiaque est bien évidemment dictée par l'état clinique du patient et les signes d'appel, notamment la dyspnée. L'abondance, la topographie, le caractère circonférentiel ou localisé, ainsi que le retentissement de l'épanchement (compressif ou non) doivent être décrits. Les hématomes intrapéricardiques sont rares, mais peuvent être compressifs et indiquer un geste chirurgical urgent.

Après chirurgie de pontage non compliquée, l'échoscopie avec échographe portatif a été évaluée de façon favorable en comparaison avec l'échographie cardiaque conventionnelle pour le diagnostic d'épanchement péricardique et elle est pratiquée dans certains centres. Cela permet de diminuer le délai d'attente et le transport des patients. En revanche, l'examen est uniquement qualitatif et semi-quantitatif (pas de doppler pulsé ni continu disponible de façon courante) et peut aboutir à la nécessité d'une évaluation échographique plus complète.

Épanchements pleuraux

Les épanchements pleuraux post-chirurgie cardiaque sont extrêmement fréquents et surviennent de façon variable en fonction du type d'intervention. Les chirurgies de pontage avec prélèvement mammaire sont plus à risque que les chirurgies valvulaires isolées, ce d'autant qu'une ouverture pleurale est effectuée.

Dans la grande majorité des cas, l'épanchement est asymptomatique et sans conséquence. Les épanchements sont considérés significatifs lorsqu'ils sont symptomatiques ou volumineux (occupant plus de 25 % de la hauteur du poumon sur la radiographie de thorax). Cela survient dans approximativement 4 à 10 % des cas et s'associe à une morbidité postopératoire accrue.

Les épanchements pleuraux sont le plus souvent précoces. Ainsi, dans l'étude de Labidi, les épanchements pleuraux devenaient significatifs chez 7 % des patients et nécessitaient un drainage en moyenne 7 ± 6 jours après la chirurgie [246]. Les épanchements pleuraux peuvent également survenir à plus de 30 jours de la chirurgie (3 % des patients dans certaines études).

En pratique, une radiographie pulmonaire est systématiquement effectuée en phase postopératoire immédiate (recherche de pneumothorax, d'épanchement pleural liquidien ou d'atélectasie), à J1 postopératoire et après l'ablation des drains thoraciques. Par la suite, il paraît raisonnable que les patients bénéficient d'un contrôle de la radiographie pulmonaire dans les 7 jours de la période postopératoire, à répéter de façon différée en cas de gêne respiratoire ou de signe physique à l'examen clinique.

Troubles du rythme et de la conduction postopératoires

La survenue fréquente après chirurgie cardiaque de troubles du rythme et de bradycardie impose une surveillance électrocardiographique rapprochée dans les 5 à 6 jours suivant l'intervention et une prise en charge adaptée le cas échéant, comprenant la correction des facteurs déclenchants. Nous détaillons ici la fibrillation atriale postopératoire et les blocs atrioventriculaires.

Fibrillation atriale postopératoire

L'incidence estimée de la fibrillation atriale postopératoire varie de 30 à 50 % après une chirurgie cardiaque et elle survient typiquement entre 1 et 5 jours après l'intervention [247].

La fibrillation atriale postopératoire s'associe de façon claire à une augmentation de la morbimortalité postopératoire précoce, mais également à moyen et long terme pour ces patients.

L'hypothèse selon laquelle la fibrillation atriale peut se produire comme un évènement isolé, uniquement induit par la période postopératoire, est contredite par un taux de récidive élevé (plus de 50 % à 10 ans) après une fibrillation atriale associée à un facteur précipitant (chirurgie cardiothoracique ou autre) et un risque de mortalité et d'accident vasculaire cérébral équivalent entre patients avec fibrillation atriale sans facteurs déclenchants et patients avec fibrillation atriale spontanée [248]. De même, la présence de

fibrillation atriale postopératoire chez les patients après un pontage coronaire s'associe à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, de récidive de fibrillation atriale et de mortalité à long terme par rapport aux patients sans fibrillation atriale postopératoire [247].

Le risque de fibrillation atriale postopératoire augmente avec l'âge et ce de façon exponentielle après 55 ans. Les autres facteurs de risques liés au patient sont : un CHA_2DS_2-VASc score élevé, une obésité sévère, une insuffisance rénale et un traitement bêtabloquant préopératoire (effet rebond ?). Les gestes chirurgicaux avec CEC, portant sur la valve mitrale, associant chirurgie valvulaire et pontages coronaires, et ceux avec longue durée de clampage aortique augmentent également le risque de fibrillation atriale postopératoire.

Une comparaison récente entre stratégie de contrôle du rythme et stratégie de contrôle de fréquence dans la fibrillation atriale postopératoire n'a pas montré de bénéfice d'une stratégie par rapport à l'autre en termes de nombre de jours d'hospitalisation, de taux de complication et de taux de fibrillation atriale persistante à 60 jours [249]. Une stratégie de contrôle du rythme est à discuter si le patient est symptomatique et si des récidives de fibrillation atriale sont observées [247].

Pour les premières 48 heures d'apparition de la fibrillation atriale postopératoire, l'anticoagulation préalable et si une cardioversion est envisagée doit tenir compte du risque thromboembolique du patient (score CHA_2DS_2-VASc) et du risque de saignement postopératoire [247].

Pour les patients ayant présenté une fibrillation atriale postopératoire de plus de 48 heures, l'anticoagulation curative est recommandée pendant au moins 3 semaines avant et 4 semaines après la réduction de la fibrillation atriale [247].

Pour ce qui est de l'anticoagulation au long cours, les données actuelles justifient d'évaluer les facteurs individuels de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et de saignements et d'indiquer un traitement anticoagulant au long cours sur les mêmes critères que tous patients ayant présenté de la fibrillation atriale [247].

Troubles conductifs postopératoires

Ils sont fréquents à la suite d'une chirurgie cardiaque, ce d'autant qu'il s'agit d'une chirurgie aortique et que des troubles conductifs préexistent (bloc atrioventriculaire 1 ou bloc de branche gauche). Le positionnement peropératoire d'électrodes épicardiques est donc quasi systématique afin de faciliter une stimulation temporaire en cas de bradycardie sévère symptomatique. Deux mécanismes sont possibles : une lésion directe du tissu de conduction ou un œdème. Les troubles conductifs atrioventriculaires peuvent se résorber jusqu'à 7 jours après l'intervention. Un stimulateur permanent est finalement indiqué chez 2 à 4 % des patients après chirurgie cardiaque et chez plus de 7 % des patients après chirurgie redux. Cette décision se prend en moyenne à J8 (fig. 18.47) [247].

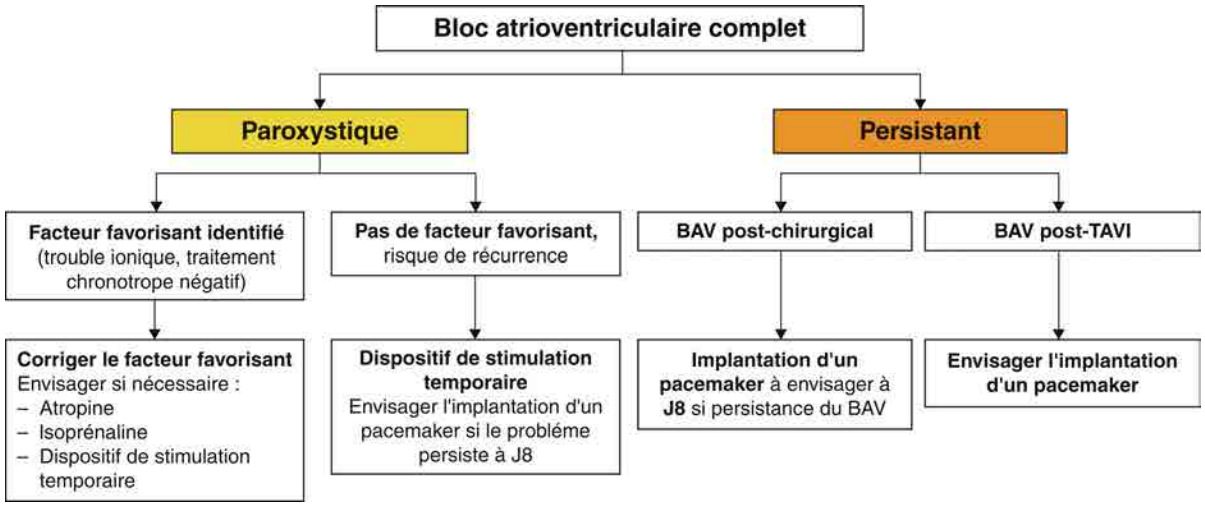


FIG. 18.47 Proposition d'algorithme pour la prise en charge du bloc atrioventriculaire (BAV) en post-chirurgie cardiaque.
TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Adaptée d'après l'*European Heart Rythm Association* [247].

Dysfonction ventriculaire postopératoire

Toute intervention avec CEC altère la fonction myocardique ventriculaire droite et gauche systolique et diastolique de façon transitoire avec normalement une récupération dans les 24 heures. Cette sidération myocardique est la conséquence de la séquence d'ischémie-reperfusion induite par le clampage et de phénomènes inflammatoires. Cette altération est d'autant plus sévère que le patient est âgé et porteur de comorbidités, que le geste chirurgical est lourd (reprise, gestes combinés, clampage aortique prolongé – > 2 heures) et qu'il existait une dilatation et dysfonction ventriculaire préalable.

Lors de la mise en évidence d'une dysfonction myocardique postopératoire, l'enjeu est de dépister les causes spécifiques nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique rapide. Il faut néanmoins garder à l'esprit que les modifications brutales de charges associées à la correction de valvulopathie fuyante (élévation de la post-charge, diminution de la précharge) peuvent à elles seules altérer la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou droite.

Une dysfonction myocardique précoce peut être de cause valvulaire, par exemple par lâchage précoce de suture d'une prothèse, défaut de déploiement d'une prothèse ou correction insuffisante d'une valvulopathie. Orientée par la clinique, l'ETT, voire l'ETO, fait le diagnostic.

La dysfonction myocardique de cause ischémique est fréquente en postopératoire et peut nécessiter une revascularisation en urgence. Dans ce cadre, une élévation significative de la troponine et surtout le diagnostic complet d'infarctus de type 5 doit aboutir à des explorations plus poussées afin d'en déterminer plus précisément les causes. Parmi elles, les plus fréquentes sont : un accident ischémique lié à une dysfonction de pontage, un syndrome coronarien aigu survenant aux dépens des coronaires natives ou un défaut de cardioprotection durant la CEC [250]. D'autres mécanismes ischémiques plus rares, mais auxquels il faut penser, peuvent s'observer tels que l'obstruction de l'ostium coronaire par mauvais positionnement de la prothèse aortique, une ligature ou compression de l'artère circonflexe dans les chirurgies mitrales, une embolie gazeuse.

Une réflexion récente a été menée par un groupe de travail de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge de la souffrance myocardique périopératoire dans le cas particulier du postopératoire de pontage aortocoronarien [250]. L'objectif principal, dans ce contexte, est d'identifier les patients avec une ischémie myocardique due à un dysfonctionnement du pontage ou à un évènement coronarien sur le réseau natif afin que ceux-ci puissent bénéficier d'une revascularisation urgente (fig. 18.48).

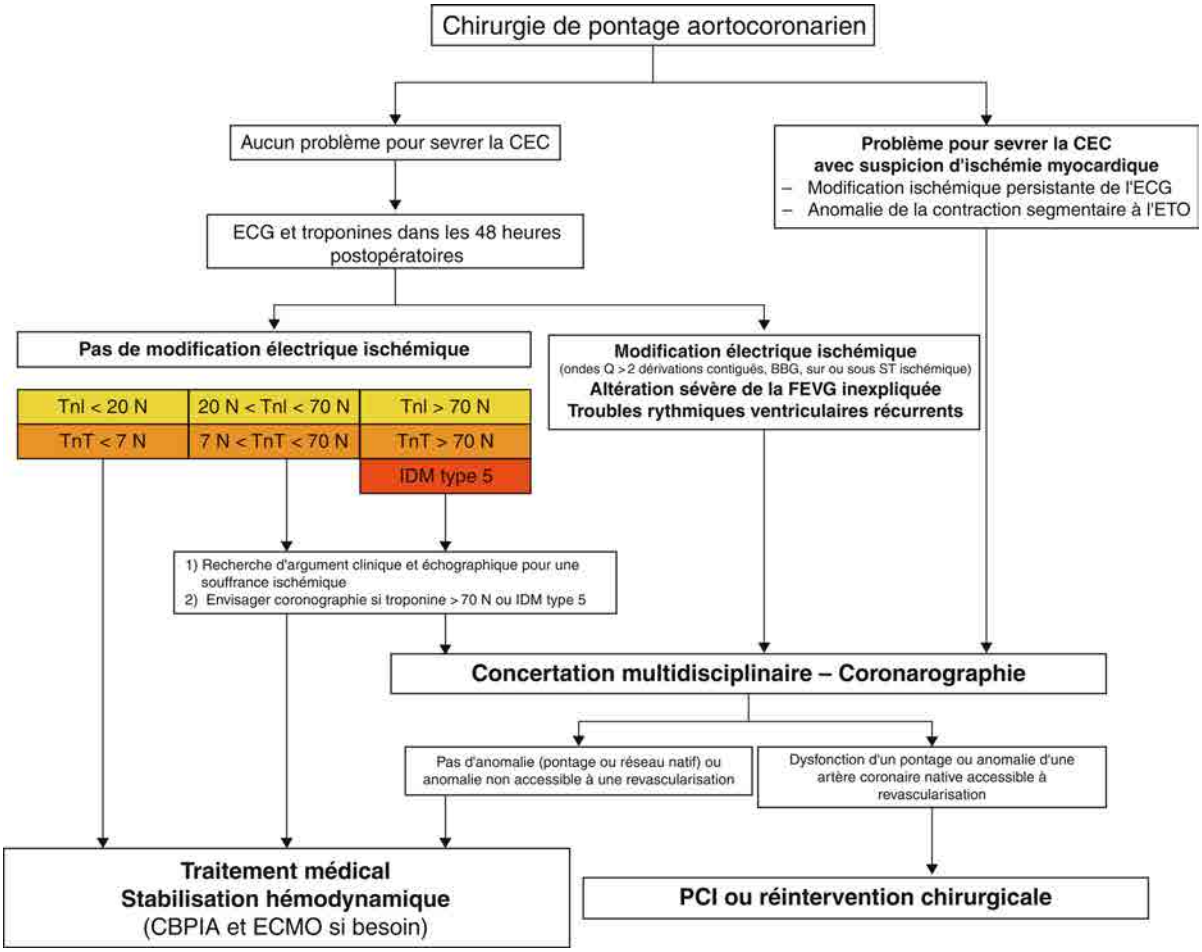


FIG. 18.48 Proposition d'algorithme pour la prise en charge des patients présentant une possible souffrance ischémique per et postopératoire.
Infarctus du myocarde (IDM) de type 5 : élévation de troponine > 10 N dans les 48 heures postopératoires chez un patient avec une troponine préopératoire normale **associée** à :
– des signes électriques d'ischémie,
– ou une anomalie de la contraction segmentaire à l'échographie,
– ou une preuve par imagerie d'une perte de viabilité d'une zone de myocarde.
BBG : bloc de branche gauche ; CBPIA : ballonnet de contre-pulsion intra-aortique ; CEC : circulation extracorporelle ; ECG : électrocardiogramme ; ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle ; ETO : échographie transœsophagienne ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IdM : infarctus du myocarde ; N : valeur supérieure de la normale ; PCI : intervention coronaire percutanée ; TnI : troponine I ; TnT : troponine T. Adapté d'après l'*European Society of Cardiology* [250].

Une défaillance cardiaque droite et l'altération de la fonction ventriculaire droite postopératoire s'associent à une augmentation de la mortalité. En revanche, une diminution isolée des mesures échographiques explorant la fonction longitudinale basale (excursion systolique de l'anneau tricuspide – TAPSE – et vitesse de déplacement en doppler tissulaire) ne semble pas prédictive d'évènement à long terme après chirurgie de remplacement valvulaire aortique [251], possiblement par une compensation en termes de contraction transverse du ventricule droit qui permettrait de maintenir une fraction d'éjection ventriculaire droite normale. L'ensemble de ses données incite à une évaluation globale et multiparamétrique du ventricule droit.

En résumé

L'évaluation postopératoire de la fonction/souffrance myocardique doit comprendre au minimum :

- le monitorage de la troponine. Il existe une association claire entre élévation significative de la troponine (TnT [troponine T] > 7 N ou TnI [troponine I] > 20 N) à 24 ou 48 heures et augmentation de la mortalité à court terme (30 jours) et long terme ;
- la recherche d'une modification de l'électrocardiogramme : apparition d'une onde Q ou d'un bloc de branche gauche, d'une élévation ou d'une dépression du segment ST ;
- une ETT : recherche de troubles de la cinétique ventriculaire gauche globale et segmentaire, évaluation multiparamétrique de la fonction ventriculaire droite.

En fonction des résultats, des explorations complémentaires doivent être réalisées.

Évaluations spécifiques

Cette évaluation postopératoire spécifique repose sur l'échocardiographie : l'ETO au bloc en fin de CEC, puis l'ETT avant la sortie du patient alors que celui-ci a été extubé. Cela permet de s'affranchir des variations de conditions de charge liées à l'anesthésie générale et la ventilation mécanique. L'évaluation de certains gestes est déjà traitée dans ce chapitre et n'est pas répétée ici.

Post-endocardite infectieuse : intérêt d'images échographiques de base pour faciliter le suivi

Les recommandations ESC 2015 préconisent au minimum une ETT en fin de traitement [252] qui sera répétée dans la 1re année suivant l'endocardite infectieuse.

Dans les cas de patients avec des chirurgies complexes ou de lésions ou destructions périvalvulaires (abcès, etc.) qui s'associent à un plus haut risque de récidive, il faut discuter la réalisation systématique d'une ETO postopératoire précoce et d'une ETO de fin de traitement. Cela permet d'avoir des images de référence facilitant le suivi ultérieur et, en fonction de l'évolution échographique des anomalies initiales, de discuter d'un prolongement de l'antibiothérapie.

Obstruction intraventriculaire gauche postopératoire

Le diagnostic d'obstruction sous-aortique est échographique et peut être fait précocement, lors de l'ETO de fin de CEC, ou plus tardivement. Ce diagnostic est orienté par la clinique (dyspnée, insuffisance cardiaque gauche, hypotension artérielle, apparition d'un souffle systolique, etc.). Il repose sur la mise en évidence d'un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (SAM) et/ou d'une accélération intraventriculaire gauche en doppler couleur et d'un flux doppler continu intraventriculaire gauche classiquement en lame de sabre (fig. 18.49A-C) avec un gradient maximal supérieur ou égal à 50 mmHg.

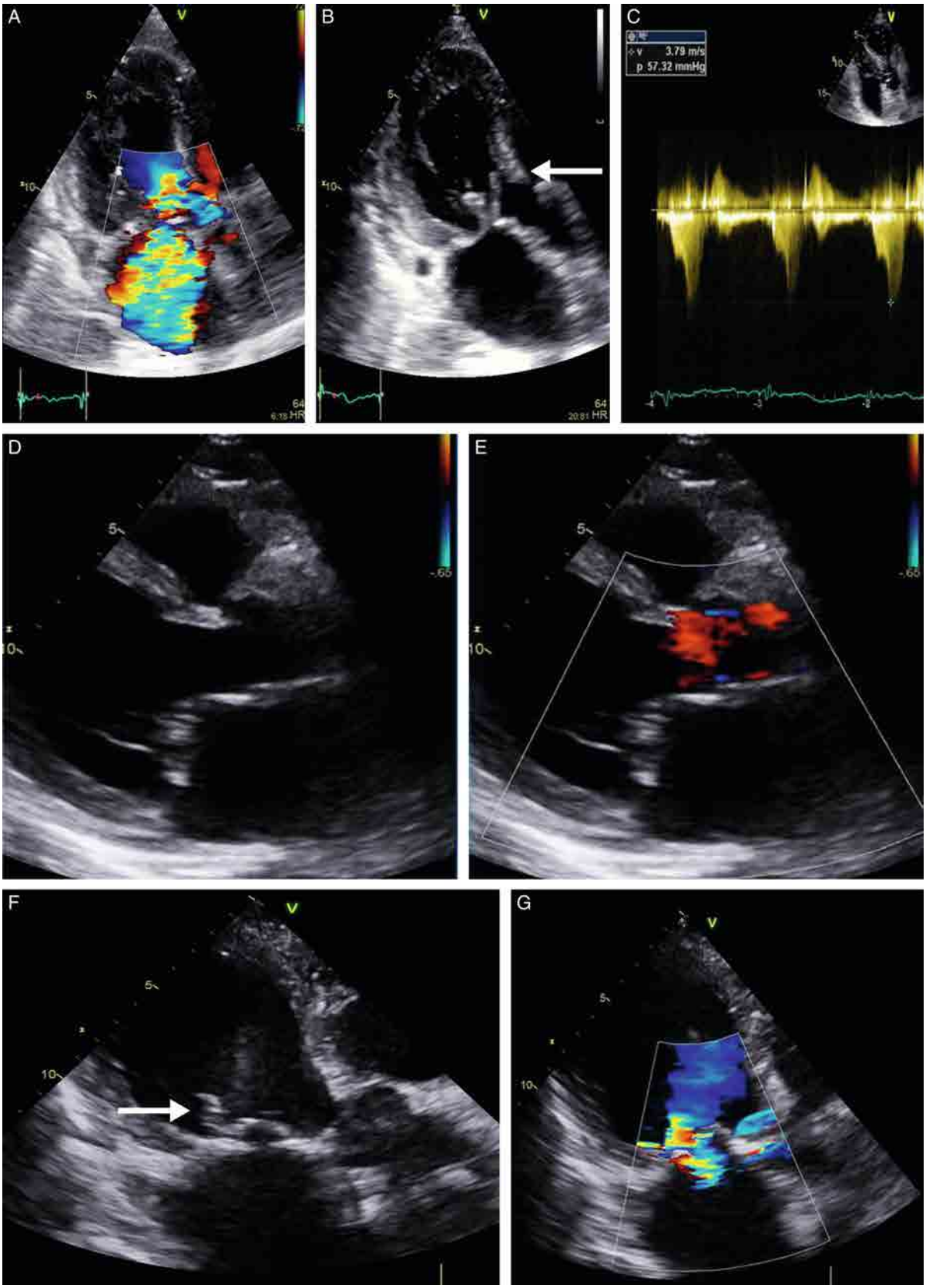


FIG. 18.49 Évaluation postopératoire de plastie mitrale.
La plastie mitrale peut se compliquer d'un mouvement systolique antérieur de la valve mitrale (A, flèche) pouvant être à l'origine d'une insuffisance mitrale résiduelle (B) et d'une obstruction significative (C). Une

bonne hauteur de coaptation postopératoire entre les deux feuillets (D) permet une meilleure durabilité sans insuffisance mitrale résiduelle (E). Une restriction trop importante de la petite valve (F, flèche) peut être à l'origine d'une insuffisance mitrale résiduelle post-plastie (G).

L'obstruction intraventriculaire gauche postopératoire peut être liée à un obstacle dans la chambre de chasse ventriculaire gauche mais est favorisée par la tachycardie, l'anémie postopératoire et les drogues inotropes positives rendant le ventricule gauche hyperkinétique. Elle peut compliquer différents types d'intervention, mais plus fréquemment la mise en place de prothèse mitrale par voie percutanée ou la chirurgie de plasties mitrales (*cf.* fig. 18.49).

Le risque d'obstruction sous-aortique post-intervention mitrale est d'autant plus important qu'il existe un large excès de tissu au niveau valvulaire, un angle mitroaortique fermé (< 120°), un bourrelet septal sous-aortique. Il est donc crucial de :

- bien mentionner au chirurgien ces données en préopératoire afin qu'il puisse adapter son geste (résection de la petite valve mitrale, moindre diminution de l'anneau, procédure d'Alfieri, etc.) ;
- vérifier systématiquement l'absence de SAM en fin de CEC.

Si l'obstruction est significative, induisant des conséquences hémodynamiques et/ou des symptômes malgré la correction des facteurs favorisants, une reprise de l'intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

Plastie mitrale

L'évaluation postopératoire d'une réparation mitrale repose sur l'ETO de la fin de CEC, puis l'ETT avant la sortie du patient. L'échocardiographie a logiquement pour but d'évaluer le succès de la plastie mitrale en termes de diminution ou régression complète de la fuite, mais également de dépister les complications liées au geste, notamment la sténose mitrale et l'obstruction sous-aortique. L'analyse échographique est morphologique et fonctionnelle. Le cas échéant, après l'analyse échographique, une reprise chirurgicale est nécessaire.

L'anatomie valvulaire et sous-valvulaire est variable selon le type de chirurgie (double orifice en cas d'Alfieri, rigidité de la valve postérieure, présence de néocordages, annuloplastie, etc.) et doit être évaluée précisément en mode 2D ou, mieux encore, en mode 3D. L'analyse anatomique inclut la description de la longueur et de la mobilité des feuillets valvulaires, le degré de coaptation entre les feuillets et la cinétique de l'appareil sous-valvulaire. En postopératoire, la mesure de la hauteur de coaptation entre les deux feuillets est un élément à évaluer. En effet, une hauteur de coaptation supérieure ou égale à 8 mm au niveau A2-P2 tend à être associée à une meilleure durabilité de la plastie mitrale (fig. 18.49D et 18.49E). L'analyse de la cinétique des feuillets et de l'appareil sous-valvulaire permet de mettre en évidence le mécanisme d'une éventuelle insuffisance mitral résiduelle. Celui-ci peut être lié à l'insuffisance de correction du mécanisme initial (par exemple la persistance d'un prolapsus localisé), un SAM (*cf.* fig. 18.49A et 18.47B ; *cf. supra* Obstruction intraventriculaire gauche postopératoire), un mécanisme restrictif induit par la plastie (par exemple une restriction trop importante de la petite valve mitrale entraînant un pseudo-prolapsus de grande valve (fig. 18.49F et 18.47G), un anneau mitral prothétique mal dimensionné entraînant un défaut de coaptation des feuillets ou, plus rarement, une déhiscence au niveau de l'anneau à l'origine d'une fuite para-annulaire.

En termes de quantification de la fuite et de l'orifice valvulaire, l'analyse échographique après réparation mitrale est proche de l'analyse de la valve native. Il est important de garder à l'esprit que les conditions de charges basses (hypovolémie, hypotension) de la fin de CEC peuvent minimiser une fuite mitrale. Il est important de ne pas hésiter à répéter l'évaluation de la fuite résiduelle après normalisation des conditions hémodynamiques. Pour la quantification des fuites après une plastie mitrale, le rapport des ITV mitrale et aortique ne peut plus être utilisé du fait de l'effet de sténose mitrale induit par la plastie. En analyse doppler couleur, les critères classiques peuvent être utilisés, notamment la vena contracta.

L'estimation immédiate de la réduction de surface valvulaire doit également être réalisée. Son dépistage passe par l'analyse morphologique de la valve. La quantification peut utiliser la planimétrie (soit en ETO transgastrique ou en ETO 3D en fin de CEC, soit en ETT 2D) avec cependant la difficulté de fenêtre transthoracique souvent sous-optimale en postopératoire immédiat. La mesure du gradient moyen transvalvulaire mitral et l'estimation de la surface par le temps de demi-décroissance (PHT) de l'onde E ne sont pas idéales car elles sont dépendantes de l'état hémodynamique du patient et de l'alignement. Néanmoins, en pratique courante, ce sont souvent les seules mesures réalisables. Il semble qu'un gradient

inférieur ou égal à 6 mmHg et/ou une surface supérieure ou égale à 1,8 cm^2 [253] reste acceptable. Attention, là encore, il faut garder à l'esprit que l'anémie, la tachycardie postopératoire, etc. peuvent être à l'origine de gradient élevé alors que la surface valvulaire est correcte.

Le suivi à plus long terme est moins codifié que pour les prothèses. Les recommandations HAS 2012 indiquent un contrôle de l'ETT 3 mois après la chirurgie afin d'obtenir les mesures de base valvulaire et ventriculaire permettant le suivi ultérieur, puis une ETT tous les 1 à 3 ans, en cas de stabilité du patient. Bien évidemment, en cas de signe d'appel (dyspnée, suspicion d'endocardite infectieuse, hémolyse, etc.), une ETT, voire une ETO sont indiquées rapidement.

Pour rappel, les plasties mitrales, avec utilisation de matériel prothétique, relèvent comme les remplacements valvulaires prothétiques d'une prophylaxie de l'endocardite infectieuse [252].

Prothèses valvulaires

Après mise en place d'une prothèse valvulaire, les patients ont besoin d'un suivi cardiologique à vie, clinique et échographique.

Une première échographie, avant la sortie du patient, est indiquée pour rechercher des complications précoces (épanchement péricardique, dysfonction ventriculaire gauche, etc.). Au niveau de la prothèse, l'existence de fuite paravalvulaire (plus fréquente en cas de calcification annulaire importante ou d'endocardite infectieuse) peut être dépistée précocement. Éventuellement, les indices doppler peuvent faire évoquer une dysfonction sténosante de la prothèse (type *mismatch*) mais il faut rester précautionneux du fait des conditions hémodynamique instables (hyperdébit lié à l'anémie, dysfonction ventriculaire gauche, etc.).

Idéalement, une échocardiographie doppler 4-6 semaines après la chirurgie doit être réalisée. Cet examen permet d'obtenir les données anatomiques et hémodynamiques de base nécessaires au suivi du patient [254]. Une description morphologique et fonctionnelle en échographie 2D indique la présence de calcification, l'aspect des cuspides, le mouvement des éléments. L'analyse doppler étudie la vitesse, le gradient moyen et la surface effective de la prothèse, l'existence de fuite. Il est important, en parallèle, d'évaluer la taille et la fonction ventriculaire gauche et droite, d'analyser les autres valves, d'estimer le débit cardiaque et d'évaluer les pressions pulmonaires. Le recueil concomitant d'informations cliniques telles que la taille, le poids, l'indice de masse corporelle, ainsi que la pression artérielle est nécessaire.

Il est important d'expliquer au patient la nécessité de conserver les données échographiques, surtout hémodynamiques, de la prothèse.

Ensuite, le suivi clinique cardiologique recommandé est annuel. Le suivi échographique, en l'absence de symptômes cliniques ou d'hémolyse, repose sur une ETT tous les 3 ans en cas de prothèse mécanique (hors grossesse et difficulté d'anticoagulation, qui justifient un suivi plus rapproché) et une ETT annuelle à partir de 5 ans postopératoires en cas de bioprothèse.

Références

[1] Bainbridge D., Martin J., Arango M., Cheng D. Evidence-based Peri-operative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries : a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;380:1075–1081.

[2] Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery : a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anesthesiology. 2014;120:564–578.

[3] SFAR/SFC. Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2011;30:e5–e29.

[4] Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management : The Joint Task Force on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35:2383–2431.

[5] Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing

noncardiac surgery : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e77–137.
[6] Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Can J Cardiol. 2017;33:17–32.
[7] POISE Study Group Devereaux, Yang H.P.J., et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery [POISE trial] : a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:1839–1847.
[8] Fellahi J.L., Fornier W., Fischer M.O., Bohadana D., Gerard J.L., Hanouz J.L. The impact of an algorithm on the optimization of betablockers after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29:32–37.
[9] Le Manach Y., Collins G.S., Ibanez C., et al. Impact of perioperative bleeding on the protective effect of β-blockers during infrarenal aortic reconstruction. Anesthesiology. 2012;117:1203–1211.
[10] Le Manach Y., Coriat P., Collard C.D., Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. Anesthesiology. 2008;108:1141–1146.
[11] Berwanger O., Le Manach Y., Suzumura E.A., et al. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery : the VISION study. Eur Heart J. 2016;37:177–185.
[12] Sanders R.D., Nicholson A., Lewis S.R., Smith A.F., Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7: CD009971.
[13] Railton C.J., Wolpin J., Lam-McCulloch J., Belo S.E. Renin-angiotensin blockade is associated with increased mortality after vascular surgery. Can J Anaesth. 2010;57:736–744.
[14] Lee S.M., Takemoto S., Wallace A.W. Association between Withholding Angiotensin Receptor Blockers in the Early Postoperative Period and 30-day Mortality : A Cohort Study of the Veterans Affairs Healthcare System. Anesthesiology. 2015;123:288–306.
[15] Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494–1503.
[16] HAS. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations de bonne pratique, juin. 2012.
[17] Schneider G.S., Rockman C.B., Berger J.S. Platelet Activation Increases in Patients Undergoing Vascular Surgery. Thromb Res. 2014;134:952–956.
[18] Holcomb C.N., Hollis R.H., Graham L.A., et al. Association of Coronary Stent Indication With Postoperative Outcomes Following Noncardiac Surgery. JAMA Surg. 2016;151:462–469.
[19] Pernod G., Godier A., Gozalo C., Blanchard P., Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. J Mal Vasc. 2008;33:S70–S71.
[20] Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1504–1513.
[21] Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. Guidelines on Non-Cardiac Surgery : Cardiovascular assessment and management. Eur J Anaesthesiol. 2014;31:517–573.
[22] Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e77–137.
[23] Münter OF S., de Hert, Pelosi P. A major step forward : Guidelines for the management of cardiac patients for non-cardiac surgery-the art of anaesthesia. Eur J Anaesth. 2010;27:89–91.

[24] Attenhofer Jost C.H., Turina J., et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. Am J Med. 2000;108:614–620.
[25] Van Klei W.A., Kalkman C.J., Tolsma M., Rutten C.L.G., Moons K.G.M. Pre-operative detection of valvular heart disease by anaesthetists. Anesthesia. 2006;61:127–132.
[26] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease : The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery [EACTS]. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[27] Tashiro T., Pislaru S.V., Blustin J.M., et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis : a reappraisal in contemporary practice. Eur Heart J. 2014;35:2372–2381.
[28] Calleja A.M., Dommaraju S., Gaddam R., Cha S., Khandheria B.K., Chaliki H.P. Cardiac risk in patients aged > 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol. 2010;105:1159–1163.
[29] Levine M.J., Berman A.D., Safian R.D., Diver D.J., Mc Kay R.G. Palliation of Valvular Aortic Stenosis by Balloon Valvuloplasty as Preoperative Preparation for Noncardiac Surgery. Am J Cardiol. 1988;62:1309–1310.
[30] Pislaru S.V., Abel M.D., Schaff H.V., Pellikka P.A. Aortic stenosis and noncardiac surgery : Managing the risk. Curr Probl Cardiol. 2015;40:483–503.
[31] Gott V.L., Alejo D.E., Cameron D.E. Mechanical heart valves : 50 years of evolution. Ann Thorac Surg. 2003;76:S2230–S2239.
[32] Puskas J., Gerdish M., Nichols D., et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement : Interim results from the Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1202–1210.
[33] Bokros J.C., Gott V.L., La Grange L.D., Fadall A.M., Vos K.D., Ramos M.D. Correlations between blood compatibility and heparin adsorptivity for an impermeable isotropic pyrolytic carbon. J Biomed Mater Res. 1969;3:497–528.
[34] Bouhout I., Stevens L.-M., Mazine A., et al. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1341.
[35] Zhao D.F., Seco M., Wu J.J., et al. Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis. The Ann Thorac Surg. 2016;102:315–327.
[36] Chikwe J., Chiang Y.P., Egorova N.N., Itagaki S., Adams D.H. Survival and Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Mitral Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. JAMA. 2015;313:1435.
[37] Nakatani S. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation. Heart. 2017;103:1942–1946.
[38] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2017;135:e1159–e1195.
[39] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;6:2739–2791 38.
[40] Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med. 2013;369:1206–1214 6.
[41] Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases : a population-based study. The Lancet. 2006;368:1005–1011.
[42] Yacoub M.H., Takkenberg J.J.M. Will heart valve tissue engineering change the world ?. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005;2:60–61.

[43] Wang M., Furnary A.P., Li H.F., Grunkemeier G.L. Bioprosthetic aortic valve durability : a meta-regression of published studies. Ann Thorac Surg. 2017;104:1080–1087.
[44] Côté N., Pibarot P., Clavel M.A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. Curr Opin Cardiol. 2017;32:123–129.
[45] Bodnar E., Blackstone E.H. Editorial : An 'actual' problem : Another issue of apples and oranges. J Heart Valve Dis. 2005;14:706–708.
[46] Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G., et al. VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. Circulation. 2018;137:388–399.
[47] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[48] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e1159–e1195.
[49] Arora S., Vavalle J.P. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate and low risk patients-clinical evidence. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6:493–497.
[50] Gerckens U., Tamburino C., Bleiziffer S., et al. Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. Eur Heart J. 2017;38:2729–2738.
[51] Rahimtoola S.H. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2413–2426.
[52] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal (2017) 38 (36): 2739–2791.
[53] Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., Lingala B., Patrick W.L., Fischbein M.P., et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377:1847–1857.
[54] Chiang Y.P., Chikwe J., Moskowitz A.J., Itagaki S., Adams D.H., Egorova N.N. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. Jama. 2014;312:1323–1329.
[55] Puskas J., Gerdisch M., Nichols D., et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement : interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1202–1210 discussion 1210-1201.
[56] Senage T., Le Tourneau T., Foucher Y., et al. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis : mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. Circulation. 2014;130:2012–2020.
[57] Rodriguez-Gabella T., Voisine P., Dagenais F., et al. Long-Term Outcomes Following Surgical Aortic Bioprosthesis Implantation. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1401–1412.
[58] Del Trigo M., Munoz-Garcia A.J., Wijeysundera H.C., et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement : Multicenter Registry. J Am Coll Cardiol. 2016;67:644–655.
[59] Ensminger S., Fujita B., Bauer T., et al. Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1417–1428.
[60] Vincentelli A., Susen S., Le Tourneau T., et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med. 2003;349:343–349.

[61] Head S.J., Mokhles M.M., Osnabrugge R.L., et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement : a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. Eur Heart J. 2012;33:1518–1529.
[62] Reimold S.C., Rutherford J.D. Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. N Engl J Med. 2003;349:52–59.
[63] Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377:1847–1857.
[64] Falk V., Baumgartner H., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52:616–664.
[65] Lansac E., de Kerchove L. Aortic valve repair techniques : state of the art. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:1101–1107.
[66] Yacoub M.H., Gehle P., Chandrasekaran V., et al. Late results of a valve sparing operation in patients with aneuryms of the ascending aorta and root. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:1080–1090.
[67] David T.E., Feindel C.M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103:617–622.
[68] Lansac E., Di Centa I., Sleilaty G., et al. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50:350–360.
[69] Lansac E., Bouchot O., Arnaud Crozat E., et al. Standardized approach to valve repair using an expansible aortic ring versus mechanical Bentall : early outcomes of the CAVIAAR multicentric prospective cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149:S37–S45.
[70] Lansac E., Di Centa I., Sleilaty G., Lejeune S., Berrebi A., Zacek P., Debauchez M. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1033–1042.
[71] Bierbach B.O., Aicher D., Issa O.A., et al. Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38:400–406.
[72] Buratto E., Shi W.Y., Wynne R., et al. Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1337–1344.
[73] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, European Heart Journal 2017; 38 (36): 2739–2791.
[74] Kappetein A.P., Head S.J., Généreux P., et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation : the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:6–23.
[75] Gilard M., Eltchaninoff H., Iung B., Donzeau-Gouge P., Chevreul K., Fajadet J., et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med. 2012;366:1705–1715.
[76] Leon M.B., Smith C.R., Mack M., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363:1597–1607 1.
[77] Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364:2187–2198.
[78] Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J., et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014;370:1790–1798.

[79] Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med Massachusetts Medical Society. 2016;374:1609–1620.
[80] Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J., et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2017;14:1321–1331.
[81] Søndergaard L., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N., et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement : The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9: e003665.
[82] Auffret V., Lefevre T., Van Belle E., et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. J Am Coll Cardiol. 2017;70:42–55.
[83] Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M., et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695–1705.
[84] Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D., et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1706–1715.
[85] Pourafkari L., Tajlil A., Ghaffari S., et al. The frequency of initial misdiagnosis of acute aortic dissection in the emergency department and its impact on outcome. Intern Emerg Med. 2017;12:1185–1195.
[86] Andersen N.D., Benrashid E., Ross A.K., et al. The utility of the aortic dissection team : outcomes and insights after a decade of experience. Ann Cardiothorac Surg. 2016;5:194–201.
[87] Laennec T. Traite de l'auscultation mediate, 2nd ed. Paris : Chaude. 1826.
[88] Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F., et al. Study Oxford Vascular. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control : 10-year results from the Oxford Vascular Study. Circulation. 2013;127:2031–2037.
[89] Pape L.A., Awais M., Woznicki E.M., et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection : 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. J Am Coll Cardiol. 2015;66:350–358.
[90] Benouaich V., Soler P., Gourraud P.A., Lopez S., Rousseau H., Marcheix B. Impact of meteorological conditions on the occurrence of acute type A aortic dissections. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10:403–406.
[91] Golledge J., Eagle K.A. Acute aortic dissection. Lancet. 2008;372:55–66.
[92] Campens L., Callewaert B., Muiño Mosquera L., et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities - results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients. Orphanet J Rare Dis. 2015;3(10):9.
[93] Jensen S.A., Iqbal S., Bulsiewicz A., Handford P.A. A microfibril assembly assay identifies different mechanisms of dominance underlying Marfan syndrome, stiff skin syndrome and acromelic dysplasias. Hum Mol Genet. 2015;24:4454–4463.
[94] Jondeau G., Detaint D., Tubach F., et al. Aortic event rate in the Marfan population : a cohort study. Circulation. 2012;125:226–232.
[95] Regalado E.S., Guo D.C., Santos-Cortez R.L., et al. Pathogenic FBN1 variants in familial thoracic aortic aneurysms and dissections. Clin Genet. 2016;89:719–723.
[96] Mészáros I., Mórocz J., Szlávi J., Schmidt J., Tornóci L., Nagy L., Szép L. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest. 2000;117:1271–1278.
[97] Pare J.R., Liu R., Moore C.L., Sherban T., Kelleher Jr. M.S., Thomas S., Taylor R.A. Emergency physician focused cardiac ultrasound improves diagnosis of ascending aortic dissection. Am J Emerg Med. 2016;34:486–492.
[98] Chiu K.W., Lakshminarayan R., Ettles D.F. Acute aortic syndrome : CT findings. Clin Radiol. 2013;68:741–748.

[99] Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases : Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.
[100] Panos A., Murith N., Bednarkiewicz M., Khatchatourov G. Axillary cerebral perfusion for arch surgery in acute type A dissection under moderate hypothermia. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29:1036–1039.
[101] Uchida K., Karube N., Kasama K., et al. Early reperfusion strategy improves the outcomes of surgery for type A acute aortic dissection with malperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156:483–489.
[102] Di Eusanio M, Patel HJ, Nienaber CA, et al. Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury : should we operate on them ? J Thorac Cardiovasc Surg 201 ; 145 : 145 : S213-21.
[103] Chiu P., Tsou S., Goldstone A.B., Louie M., Woo Y.J., Fischbein M.P. Immediate operation for acute type A aortic dissection complicated by visceral or peripheral malperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156:18–24.
[104] Lawton J.S., Moon M.R., Liu J., et al. The profound impact of combined severe acidosis and malperfusion on operative mortality in the surgical treatment of type A aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:897–904.
[105] Di Eusanio M., Trimarchi S., Patel H.J., et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion : observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:385–390.
[106] Trimarchi S., Nienaber C.A., Rampoldi V., et al. IRAD Investigators. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection : insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Circulation. 2006;114:I357–I364.
[107] Nienaber C.A., Kische S., Rousseau H., et al. INSTEAD-XL trial. Endovascular repair of type B aortic dissection : long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:407–416.
[108] Gaubert J.Y., Moulin G., Mesana T., et al. Type A dissection of the thoracic aorta : use of MR imaging for long-term follow-up. Radiology. 1995;196:363–369.
[109] Tolenaar J.L., Kern J.A., Jonker F.H., et al. Predictors of false lumen thrombosis in type B aortic dissection treated with TEVAR. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3:255–263.
[110] Blount K.J., Hagspiel K.D. Aortic diameter, true lumen, and false lumen growth rates in chronic type B aortic dissection. AJR Am J Roentgenol. 2009;192:V222–V229.
[111] Krüger T., Conzelmann L.O., Bonser R.S., et al. Acute aortic dissection type A. Br J Surg. 2012;99:1331–1344.
[112] Jakob H., Dohle D., Benedik J., et al. Long-term experience with the E-vita Open hybrid graft in complex thoracic aortic disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51:329–338.
[113] Di Marco L., Pacini D., Murana G., Mariani C., Amodio C., Di Bartolomeo R. Total aortic arch replacement with frozen elephant trunk (Thoraflex). Ann Cardiothorac Surg. 2018;7:451–453.
[114] Roselli E.E., Idrees J.J., Bakaeen F.G., et al. Evolution of Simplified Frozen Elephant Trunk Repair for Acute DeBakey Type I Dissection : Midterm Outcomes. Ann Thorac Surg. 2018;105:749–755.
[115] Hu X., Wang Z., Ren Z., Hu R., Wu H. Simplified total aortic arch replacement with an in situ stent graft fenestration technique for acute type A aortic dissection. J Vasc Surg. 2017;66:711–717.

[116] Zhou Q., Xue Y., Cao H., Pan J., Wang Q., Fan F., Wang D. Novel arch fenestrated stent graft for acute Stanford Type A aortic dissection with open antegrade implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26:369–375.
[117] Faure E.M., Canaud L., Marty-Ané C., Becquemin J.P., Alric P. Endovascular management of rupture in acute type B aortic dissections. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;49:655–660.
[118] Canaud L., Gandet T., Ozdemir B.A., Albat B., Marty-Ané C., Alric P. Hybrid Aortic Repair of Dissecting Aortic Arch Aneurysm after Surgical Treatment of Acute Type A Dissection. Ann Vasc Surg. 2016;30:175–180.
[119] Lin H., Du Y., Yu C., Qian X., Sun X., Tian C., et al. Single Stage Hybrid Repair for DeBakey Type I Aortic Dissection in High Risk Patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;56:363–372.
[120] Canaud L., Ozdemir B.A., Patterson B.O., Holt P.J., Loftus I.M., Thompson M.M. Retrograde aortic dissection after thoracic endovascular aortic repair. Ann Surg. 2014;260:389–395.
[121] Gandet T., Canaud L., Ozdemir B.A., Ziza V., Demaria R., Albat B., et al. Factors favoring retrograde aortic dissection after endovascular aortic arch repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150:136–142.
[122] Maurel B., Mastracci T.M., Spear R., Hertault A., Azzaoui R., Sobocinski J., et al. Branched and fenestrated options to treat aortic arch aneurysms. J Cardiovasc Surg. 2016;57:686–697.
[123] Criado F.J., Barnatan M.F., Rizk Y., Clark N.S., Wang C.F. Technical strategies to expand stent-graft applicability in the aortic arch and proximal descending thoracic aorta. J Endovasc Ther. 2002;9:32–38.
[124] Canaud L., Morishita K., Gandet T., Sfeir J., Bommart S., Alric P., Mandelli M. Homemade fenestrated stent-graft for thoracic endovascular aortic repair of zone 2 aortic lesions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:488–493.
[125] Falkenberg M., Roos H., Lepore V., Svensson G., Zachrisson K., Henrikson O. Endovascular Closure of Chronic Dissection Entries in the Aortic Arch Using the Amplatzer Vascular Plug II as a Sealing Button. J Endovasc Ther. 2016;23:378–383.
[126] Bel A., Alsac J.M., Baïssas V., Julia P., Fabiani J.N. Spot stenting of the tear in type B aortic dissection. Ann Vasc Surg. 2013;27:671.
[127] Hofferberth S.C., Nixon I.K., Mossop P.J. Aortic false lumen thrombosis induction by embolotherapy (AFTER) following endovascular repair of aortic dissection. J Endovasc Ther. 2012;19:538–545.
[128] Rohlffs F., Tsilimparis N., Fiorucci B., Heidemann F., Debus E.S., Kölbel T. The Candy-Plug Technique : Technical Aspects and Early Results of a New Endovascular Method for False Lumen Occlusion in Chronic Aortic Dissection. J Endovasc Ther. 2017;24:549–555.
[129] Kölbel T., Carpenter S.W., Lohrenz C., Tsilimparis N., Larena-Avellaneda A., Debus E.S. Addressing persistent false lumen flow in chronic aortic dissection : the knickerbocker technique. J Endovasc Ther. 2014;21:117–122.
[130] Moon M.C., Greenberg R.K., Morales J.P., et al. Computed tomography-based anatomic characterization of proximal aortic dissection with consideration for endovascular candidacy. J Vasc Surg. 2011;53:942–949.
[131] Sobocinski J., O'Brien N., Maurel B., et al. Endovascular approaches to acute aortic type A dissection : a CT-based feasibility study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;42:442–447.
[132] Gandet T., Alric P., Bommart S., Canaud L. Endovascular aortic repair of a chronic ascending and arch aortic aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:e79–e83.

[133] Canaud L., Albat B., Hireche K., Hostalrich A., Alric P., Gandet T. Reverse extra-anatomic aortic arch debranching procedure allowing thoracic endovascular aortic repair of a chronic ascending aortic aneurysm. J Vasc Surg Cases InnovTech. 2018;4:102–105.
[134] Tsagakis K., Konorza T., Dohle D.S., Kottenberg E., Buck T., Thielmann M., et al. Hybrid operating room concept for combined diagnostics, intervention and surgery in acute type A dissection. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:397–404.
[135] Beller J.P., Scheinerman J.A., Balsam L.B., Ursomanno P., DeAnda Jr. A. Operative Strategies and Outcomes in Type A Aortic Dissection After the Enactment of a Multidisciplinary Aortic Surgery Team. Innovations (Phila). 2015;10:410–415.
[136] Souttar H.S. The surgical treatment of mitral stenosis. Br Med J. 1925;2:603–606.
[137] Caprentier Adams F. Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. Philadelphia: Saunders; 2010.
[138] Gillinov A.M., Mihaljevic T., Javadikasgari H., et al. Early results of robotically assisted mitral valve surgery : Analysis of the first 1000 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:82–91.e2.
[139] Carpentier A. Cardiac valve surgery – the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;86:323–337.
[140] Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation : Best practice revolution. Eur Heart J. 2010;31:1958–1967.
[141] Cevasco M., Myers P.O., Elbardissi A.W., Cohn L.H. Foldoplasty : a new and simplified technique for mitral valve repair that produces excellent medium-term outcomes. Ann Thorac Surg. 2011;92:1634–1637 discussion 1637-8.
[142] Asai T., Kinoshita T., Nishimura O., Kambara A., Suzuki T., Matsubayashi K. A novel design of posterior leaflet butterfly resection for mitral valve repair. Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg. 2011;6:54–56.
[143] Maisano F., Torracca L., Oppizzi M., et al. The edge-to-edge technique : a simplified method to correct mitral insufficiency. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13:240–245 discussion 245-6.
[144] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:1–53.
[145] Nishimura R.A., Vahanian A., Eleid M.F., Mack M.J. Mitral valve disease – current management and future challenges. Lancet. 2016;387:1324–1334.
[146] Vahanian A., Urena M., Ince H., Nickenig G. Mitral valve repair/clips/cinching/chordae. Euro Intervention. 2017;13:AA22–AA30.
[147] Feldman T., Kar S., Elmariah S., et al. EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation : 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2844–2854.
[148] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70:252–289.
[149] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[150] Urena M., Himbert D., Brochet E., Carrasco J.L., Iung B., Nataf P., Vahanian A. Transseptal transcatheter mitral valve replacement using balloon expandable transcatheter heart valves. A step by step approach. J Am Coll Cardiol Intv. 2017;10:1905–1919.
[151] Yoon S.H., Whisenant B.K., Bleiziffer S., et al. Transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprosthetic valves and failed annuloplasty rings. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1121–1131.

[152] Guerrero M., Urena M., Himbert D., et al. 1-year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1841–1853.
[153] Urena M., Brochet E., Lecompte M., et al. Early and long-term outcomes after balloon-expandable transcatheter mitral valve implantation : A 7-year experience. Eur Heart J. 2018;39:2679–2689.
[154] Patel A., Bapat V. Transcatheter mitral valve replacement : device landscape and early results. EuroIntervention. 2017;13:AA31–AA39.
[155] Mascherbauer J., Maurer G. The forgotten valve : lessons to be learned in tricuspid regurgitation. Eur Heart J. 2010;31:2841–2843.
[156] Dreyfus G.D., Martin R.P., Chan K.M., Dulguerov F., Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation : a need to revise our understanding. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2331–2336.
[157] Liu P., Qiao W.H., Sun F.Q., Ruan X.L., Al Shirbini M., Hu D., et al. Should a Mechanical or Biological Prosthesis Be Used for a Tricuspid Valve Replacement ? A Meta-Analysis. J Card Surg. 2016;31:294–302.
[158] Ruparelia N., Mangieri A., Ancona M., et al. Percutaneous Transcatheter Treatment for Tricuspid Bioprosthesis Failure. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;88:994–1001.
[159] Nath J., Foster E., Heidenreich P.A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. J Am Coll Cardiol. 2004;43:405–409.
[160] Arsalan M., Walther T., Smith 2nd R.L., Grayburn P.A. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. Eur Heart J. 2017;38:634–638.
[161] Navia J.L., Nowicki E.R., Blackstone E.H., et al. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation : annulus, commissure, or leaflet procedure ?. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:1473–1482.
[162] Dreyfus G.D., Raja S.G., John Chan K.M. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:908–910.
[163] Asmarats L., Puri R., Latib Navia J.L., Rodès-Cabau J. Transcatheter tricuspid valve interventions. Landscape, challenges and future directions. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2935–2956.
[164] Natarajan D., Joseph J., Denti P., Redwood S., Prendergast B. The big parade : emerging percutaneous mitral and tricuspid valve devices. EuroIntervention. 2017;13:AA51–AA59.
[165] Hahn R.T. State-of-the-Art Review of Echocardiographic Imaging in the Evaluation and Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9: pii : e005332.
[166] Taramasso M., Hahn R.T., Alessandrini H., et al. The International multicenter TriValve Registry : Which patients are Undergoing transcatheter tricuspid repair. JACC : Cardiovascular Interventions. 2017;10:1982–1990.
[167] Vahanian A., Brochet E., Juliard J. Guidelines Recommendations on the Treatment of Tricuspid Regurgitation. Where Are We and Where Do We Go With Transcatheter Valve Intervention. Front. Cardiovasc Med. 2018;5:37.
[168] Langanay T., Rouzé S., Tomasi J., et al. Conventional aortic valve replacement in 2005 elderly patients : a 32-year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54:446–452.
[169] Langanay T., Flécher E., Fouquet O., et al. Aortic valve replacement in the elderly : the real life. Ann Thorac Surg. 2012;93:70–77 discussion 77-78.
[170] Muneretto C., Bisleri G., Moggi A., et al. Treating the patients in the « grey-zone » with aortic valve disease : a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20:90–95.

[171] Auffret V., Lefevre T., Van Belle E., et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France : FRANCE 2 to FRANCE TAVI. J Am Coll Cardiol. 2017;70:42–55.
[172] Grover F.L., Vemulapalli S., Carroll J.D., et al. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1215–1230.
[173] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.
[174] Acker M.A., Parides M.K., Perrault L.P., et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2014;370:23–32.
[175] Mendirichaga R., Singh V., Blumer V., et al. Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip for Symptomatic Functional Mitral Valve Regurgitation. Am J Cardiol. 2017;120:708–715.
[176] Regueiro A., Granada J.F., Dagenais F., Rodés-Cabau J. Transcatheter Mitral Valve Replacement : Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2175–2192.
[177] Athanasiou T., Chow A., Rao C., et al. Preservation of the mitral valve apparatus : evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33:391–401.
[178] Gabet A., Lamarche-Vadel A., Chin F., de Peretti C., Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidémio Hebdo. 2014;386–394 21-22.
[179] Tuppin P., Cuerq A., de Peretti C., et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure : A national observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:158–168.
[180] Mehra M.R., Canter C.E., Hannan M.M., et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation : A 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016;35:1–23.
[181] Constanzo M.R., Dipchand A., Starling R., et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:914–956.
[182] Lund L.H., Khush K.K., Cherikh W.S., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017 ; Focus Theme : Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant. 2017;36:1037–1046.
[183] Angleitner P., Kaider A., Gökler J., et al. High-dose catecholamine donor support and outcomes after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2018;37:596–603.
[184] Kirklin J.K., Xie R., Cowger J., et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. J Heart Lung Transplant. 2018;37:685–691.
[185] Arabía F.A., Cantor R.S., Koehl D.A., et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support report on the total artificial heart. J Heart Lung Transplant. 2018;37:1304–1312.
[186] Cosio Carmena M.D., Gomez Bueno M., Almenar L., et al. Primary graft failure after heart transplantation : Characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. J Heart Lung Transplant. 2013;32:1187–1195.
[187] Guihaire J., Flécher E., Chabanne C., Schrepfer S., Leguerrier A. La maladie coronaire du greffon : une complication silencieuse après transplantation cardiaque. Chir Thorac Cardiovasc. 2014;18:33–42.
[188] Ranjit J., Kenneth L. Orthotopic Heart Transplantation. Op Tech Thorac Cardiovasc Surg. 2010;15:138–146.

[189] Burkhoff D., Sayer G., Doshi D., Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2663–2674.
[190] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
[191] Soar J., Nolan J.P., Bottiger B.W., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 : Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation. 2015;95:100–147.
[192] Mourad M., Gaudard P., De La Arena P., et al. Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction. ASAIO J. 2017;64:708–714.
[193] Griffith B.P., Anderson M.B., Samuels L.E., Pae Jr. W.E., Naka Y., Frazier O.H. The RECOVER I : a multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:548–554.
[194] de By T., Mohacsi P., Gahl B., et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) : second report. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53:309–316.
[195] Kirklin J.K., Pagani F.D., Kormos R.L., et al. Eighth annual INTERMACS report : Special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant. 2017;36:1080–1086.
[196] Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Heitjan D.F., Stevenson L.W., Dembitsky W., et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435–1443.
[197] Mehra M.R., Goldstein D.J., Uriel N., Cleveland Jr. J.C., Yuzefpolskaya M., Salerno C., et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378:1386–1395.
[198] Chaikhouni A. The magnificent century of cardiothoracic surgery. Heart Views. 2010;11:31–37.
[199] Weinstein A.A., Davis D., Berlin D.D., Blumgart H.L. The mechanism of the early relief of pain in patients with angina pectoris and congestive failure after total ablation of the normal thyroid gland. Am J Med Sci. 1934;187:753.
[200] Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation. Ann Surg. 1935;102:801–803.
[201] Smith F.R. Coronary artery collateral circulation developed by heart-lung graft. Anat Re. 1954;119:95–100.
[202] Vineberg A.M. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. Can Med Assoc J. 1946;55:117.
[203] Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. Ann Surg. 1910;52:83–95.
[204] Bailey C.P., May A., Lemmon W.M. Survival after coronary endarterectomy in man. JAMA. 1957;164:641–646.
[205] Sones Jr. F.M., Shirey E.K., Proudfit W.L. Westcott RN. Cine-coronary arteriography Circulation. 1959;20:773.
[206] DeBakey M.E., Henley W.S. Surgical treatment of angina pectoris. Circulation. 1961;23:111–120.
[207] Haller J.D., Kripke D.C., Rosenak S.S., Dee R., Roberts T., Rohman M., et al. Long-Term Results of Small Vessel Anastomoses with a Ring Technic. Ann Surg. 1965;161:67–72.
[208] Sabiston Jr. D.C., Rienhoff Jr. W.F. Lecture : the coronary circulation. Johns Hopkins Med J. 1974;135:314–329.

[209] Kolesov V.I. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thorac Cardiovasc Surg. 1967;45:535–544.
[210] Favaloro R.G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion : operative technique. Ann Thorac Surg. 1968;5:334–339.
[211] Johnson W.D., Flemma R.J., Lepley D., Ellison E.H. Extended treatment of severe coronary artery disease : a total surgical approach. Ann Surg. 1969;171:460.
[212] Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M., et al. Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. N Engl J Med. 1986;314:1–6.
[213] Lytle B.W., Blackstone E.H., Sabik J.F., Houghtaling P., Loop F.D., Cosgrove D.M. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg. 2004;78:2005–2012.
[214] Carpentier A., Guermonprez J.L., Deloche A., Frechette C., DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. Ann Thorac Surg. 1973;16:111–121.
[215] 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014;35:2541–2619.
[216] Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375–2384.
[217] Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary- artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961–972.
[218] Taggart D.P., Altman D.G., Gray A.M., et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting : 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). Eur Heart J. 2010;31:2470–2481.
[219] Ashrith G., LeeVV Elayda M.A., Reul R.M., Wilson J.M. Short-and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. Am J Cardiol. 2010;106:348–353.
[220] Charytan D.M., Li S., Liu J., Herzog C.A. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. Circulation. 2012;126:S164–S169.
[221] Chang T.I., Shilane D., Kazi D.S., Montez Rath M.E., Hlatky M.A., Winkelmayer W.C. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2012;23:2042–2049.
[222] Benedetto U., Raja S.G., Albanese A., Amrani M., Biondi-Zoccai G., Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery : a network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47:59–65.
[223] Tranbaugh R.F., Lucido D.J., Dimitrova K.R., et al. Multiple arterial bypass grafting should be routine. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150:1537–1545.
[224] Kurlansky P.A., Traad E.A., Dorman M.J., GalbutDL Zucker M., Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting reverses the negative influence of gender on outcomes of coronary artery bypass grafting surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44:54–63.
[225] Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. N Engl J Med. 2016;375:2359–2368.
[226] Shroyer A.L., Hattler B., Wagner T.H., et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. N Engl J Med. 2017;377:623–632.
[227] Filardo G., Hamman B.L., da Graca B., et al. Efficacy and effectiveness of on- versus. off-pump coronary artery bypass grafting : a meta-analysis of mortality and survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155:172–179.
[228] Précis d'anesthésie cardiaque 2012. Chapitre 23, Complications après chirurgie cardiaque. http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre23/Introd23.html

[229] Solignac M. Hémofiltration à haut volume (HVHF) dans le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en post-chirurgie cardiaque. Réanimation. 2010;19:2–6.
[230] Perrotti A., Luporsi P., Durst C., Vernerey D., Chocron S. Early Detection of Asymptomatic Bypass Graft Abnormalities Using a Cardiac Troponin I Ratio Following Coronary Artery Bypass Surgery. J Card Surg. 2015;30:319–323.
[231] Perrotti A., Chenevier-Gobeaux C., Dorigo E., et al. Is Endocan a Diagnostic Marker for Pneumonia After Cardiac Surgery ? The ENDOLUNG Study. Ann Thorac Surg. 2018;105:535–541.
[232] Yi Q., Li K., Jian Z., Xiao Y.B., Chen L., Zhang Y., et al. Risk factors for acute kidney injury after cardiovascular surgery : Evidence from 2,157 cases and 49,777 controls-a meta-analysis. Cardiorenal Med. 2016;6:237–250.
[233] Perrotti A., Miltgen G., Chevet-Noel A., et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Predictor of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Adults with Chronic Kidney Failure. Ann Thorac Surg. 2015;99:864–869.
[234] Díaz-Gómez J.L., Nutter B., Xu M., et al. The effect of postoper- ative gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2010;90:109–116.
[235] Lok Z. ChenY, Smith JA. Understanding noncardiac complications following coronary artery bypass graft surgery. Clin. Pract. 2014;11:193–206.
[236] Johnson W.D., Flemma R.J., Lepley D., Ellison E.H. Extended treatment of severe coronary artery disease : a total surgical approach. Ann Surg. 1969;171:460.
[237] Ad N., Holmes S.D., Patel J., Pritchard G., Shuman D.J., Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. Ann Thorac Surg. 2016;102:573–579.
[238] Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. Lancet. 1982;2:1173–1180.
[239] The Veterans Administration Cooperative Study Group. Eleven-year follow-up in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surge D' for stable angina. N Engl J Med. 1984;311:1333–1339.
[240] Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dys- function. N Engl J Med. 2011;364:1607–1616.
[241] Glance L.G., Osler T.M., Mukamel D.B., Dick A.W. Effect of complications on mortality after coronary artery bypass grafting surgery : evidence from New York State. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134:53–58.
[242] Freundlich R.E., Maile M.D., Hajjar M.M., et al. Years of Life Lost After Complications of Coronary Artery Bypass Operations. Ann Thorac Surg. 2017;103:1893–1899.
[243] Shahian D.M., O'brien S.M., Sheng S., et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery : results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). Circulation. 2012;125:1491–1500.
[244] Rumsfeld J.S., Ho P.M., Magid D.J., et al. Predictors of health-related quality of life after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2004;77:1508–1513.
[245] Pepi M., Muratori M., Barbier P., et al. Pericardial effusion after cardiac surgery : incidence, site, size, and haemodynamic consequences. Heart. 1994;72:327–331.
[246] Labidi M., Baillot R., Dionne B., Lacasse Y., Maltais F., Boulet L.-P. Pleural effusions following cardiac surgery : prevalence, risk factors, and clinical features. Chest. 2009;136:1604–1611.
[247] Boriani G., Fauchier L., Aguinaga L., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of

Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). EP Europace. 2019;21:7–8.
[248] Lubitz S.A., Yin X., Rienstra M., et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community : the Framingham Heart Study. Circulation. 2015;131:1648–1655.
[249] Gillinov A.M., Bagiella E., Moskowitz A.J., et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2016;374:1911–1921.
[250] Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N., et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper : Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J. 2017;38:2392–2411.
[251] Coisne A., Modine T., Outteryck F., et al. Clinical Significance of Right Ventricular Longitudinal Function Parameters After Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:651–652.
[252] Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis : The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36:3075–3128.
[253] Maslow A. Mitral valve repair : an echocardiographic review : part 1. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29:156–177.
[254] Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–2791.

---

[1] Traduit et reproduit avec l'autorisation d'Oxford University Press/on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved in respect of European Heart Journal, © European Society of Cardiology 2017.

[2] Avec la permission d'Oxford University Press.

[3] Avec la permission d'Elsevier.

Société Française de Cardiologie

CARDIOLOGIE
ET MALADIES VASCULAIRES

Le Traité de la Société Française de Cardiologie « Cardiologie et maladies vasculaires » rend compte des progrès considérables de la prise en charge des affections cardiovasculaires au cours des dernières années. Sa préparation a nécessité une synthèse actualisée de chacun des domaines de cette discipline particulièrement riche en évolutions tant en physiopathologie, en explorations qu'en traitements pharmacologiques, interventionnels et chirurgicaux.

La première de ces évolutions tient aux progrès techniques. En dix ans, chacun des domaines de la cardiologie a vu ses méthodes diagnostiques et thérapeutiques faire des pas gigantesques. L'imagerie de coupe scanner et IRM, le strain en échocardiographie, les holters implantables, la cartographie en électrophysiologie endocavitaire, la FFR, les stents coronaires de nouvelle génération, les endoprothèses vasculaires, l'approche interventionnelle neuro-vasculaire, les endoprothèses valvulaires percutanées, les anticoagulants oraux directs, les inhibiteurs plaquettaires de nouvelle génération sont entrés dans la pratique quotidienne.

La seconde grande évolution concerne les stratégies de recours à ces explorations et ces traitements, dont témoigne la vitesse de renouvellement des recommandations de la Société européenne de cardiologie, endossées en aval par la Société française de cardiologie. Toutes ont changé. On n'explore et on ne traite plus de la même manière la maladie coronaire, la plupart des arythmies, les atteintes cardiaques des affections médicales, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle.

Ce sont tous ces changements qui sont à l'origine de la parution de « Cardiologie et maladies vasculaires », le Traité de cardiologie et de Maladies vasculaires de la Société française de cardiologie.

Ce traité est présenté sous une forme combinée, couplant un ouvrage exhaustif publié sous forme numérique complété de suppléments iconographiques et de vidéos, et une version papier principalement focalisée sur les aspects thérapeutiques et novateurs.

Coordination : Jean-Yves Artigou, Jean-Jacques Monsuez.

Comité de rédaction : Bernard Bauduceau, Jacques Blacher, Richard Brion, Didier Carrié, Ariel Cohen, Martine Gilard, Alain-Albert Hagège, Sébastien Hascoet, Richard Isnard, Bernard Iung, Yves Juillière, Philippe Lechat, Antoine Leenhardt, Emmanuel Messas, Damien Metz, Jean-François Obadia, Florence Pinet, Raymond Roudaut.

Préface du Pr Martine Gilard, Présidente de la SFC, et du Pr Jean-Yves Le Heuzey, past-Président de la SFC.

ELSEVIER

www.elsevier.com/fr-fr/connect

978-2-294-74454-9