



Cardiologie



Rev Med Suisse 2009; 5: 94-100

C. Roguelov
P. Vogt
P. Yerly
P. Pascale
E. Katz
N. Aebischer

Drs Christian Roguelov, Patrick Yerly,
 Patrizio Pascale, Eugène Katz
et Nicole Aebischer
Pr Pierre Vogt
 Service de cardiologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 Christian.Roguelov@chuv.ch
 Patrick.Yerly@chuv.ch
 Patrizio.Pascale@chuv.ch
 Eugene.Katz@chuv.ch
 Nicole.Aebischer@chuv.ch
 Pierre.Vogt@chuv.ch

Cardiology

This article reviews: 1) some of the results of drug eluting stents (SYNTAX and FAME); 2) the questionable benefit of physical training in heart failure patients (HF-ACTION); 3) the benefit on cardiac remodelling of cardiac resynchronisation in heart failure patients (REVERSE study) and 4) the role of rate over rhythm control in patients with atrial fibrillation and heart failure (AF-CHF study); this article also reports the encouraging evolution of new technology allowing percutaneous implantation of stents-valves. Finally, this article address the screening of athletes for cardiac diseases.

Cet article présente quelques-unes des nouveautés 2008 dans le domaine de la cardiologie. Sont abordés certaines des études portant sur l'utilisation de stents actifs (SYNTAX et FAME), l'importance en termes de qualité de vie de l'entraînement physique des patients insuffisants cardiaques, seul effet positif de l'étude HF-ACTION, et l'effet bénéfique de la resynchronisation précoce (stade NYHA I-II) sur le remodelage ventriculaire avec l'étude REVERSE. Le traitement de la fibrillation auriculaire est à nouveau d'actualité (étude AF-CHF), cette fois-ci chez les patients avec insuffisance cardiaque. Des avancées technologiques encourageantes comme les stents-valves implantés par voie percutanée seront évoquées. Finalement, il sera question de dépistage des maladies cardiovasculaires chez le sportif.

INTRODUCTION

Le but de cette revue n'est pas d'établir une liste exhaustive des dernières études parues dans le domaine de la cardiologie, mais plutôt de discuter celles jugées les plus significatives en termes de retombées cliniques.

La Société européenne de cardiologie (SEC) contribue de façon importante au maintien de la formation continue par des congrès, des publications et l'établissement de recommandations. Cette année, la Société a mis à jour les recommandations sur la «prise en charge des patients avec infarctus aigu et sur-élévation du segment ST» et celles du «diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique». Une recommandation de novo sur «le diagnostic et la prise en charge de l'embolie pulmonaire aiguë» est venue compléter la liste

des recommandations existantes. Ces recommandations, bien qu'importantes dans le processus de formation continue, ne seront pas abordées dans cet article. Elles sont par contre facilement accessibles sur le site de la SEC.¹

CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

Stents actifs

L'année 2008 a été très importante dans le domaine de la cardiologie interventionnelle et ceci pour plusieurs raisons. Depuis l'arrivée des stents actifs (*Drug eluting stent* (DES) – stents à élution médicamenteuse) en 2002, plusieurs rebondissements ont déjà marqué l'histoire du stent.² Au début, dans une phase d'euphorie secondaire à la nouvelle de «l'abolition» de la resténose, les cardiologues interventionnels les ont rapidement acceptés et utilisés malgré le peu de données scientifiques alors à disposition. Entre 2004 et 2006, l'utilisation des DES représentait presque 90% des stents implantés dans certains pays, comme le Portugal, les Etats-Unis ou la Suisse. Suite aux premières publications rapportant des thromboses tardives chez les patients traités par DES, notamment après l'arrêt de la double antiagrégation plaquettaire, l'enthousiasme initial s'est modéré



quelque peu. Durant cette période, la crainte du risque thrombotique l'a emporté sur la réalité scientifique, expliquant la chute de l'utilisation des DES à 64%.

Depuis 2007 et surtout en 2008, les résultats basés sur de multiples études, registres, «méga» méta-analyses portant sur plusieurs milliers de patients traités par DES, sont très encourageants, ne montrant qu'une minime augmentation du risque de thrombose tardive avec DES par rapport aux stents nus. Cependant, il est important de noter que cet élément ne se traduit pas par une augmentation de la mortalité de l'ensemble des patients, tout en conservant un important bénéfice en termes de diminution du risque de resténose. Ainsi, cette année, nous assistons à une recrudescence de l'utilisation des DES avec la mise sur le marché de nouveaux stents de deuxième génération, avec ou sans polymères résorbables mais équipés de microréservoirs dans les mailles du stent.

Deux études randomisées ont été au premier plan cette année: l'étude SYNTAX présentée au congrès annuel de la Société européenne de cardiologie, et l'étude FAME présentée au congrès TCT à Washington.

L'étude SYNTAX évalue la prise en charge des patients pluritrunculaires avec ou sans atteinte du tronc commun. Cette étude a randomisé les patients en un groupe de revascularisation par chirurgie et un groupe par stents actifs (Taxus). Un des intérêts majeurs de cette étude réside dans l'élaboration d'un score évaluant la gravité de la lésion, soit le score SYNTAX.³ Ce score fait intervenir pas moins de neuf critères, dont la localisation de la sténose, la tortuosité du vaisseau, la présence de calcification ou de thrombus, etc. Dans cette étude, les patients ont été examinés par deux équipes, l'une composée de cardiologues interventionnels et l'autre de chirurgiens cardiaques, qui ont conjointement donné leur accord pour que les patients puissent être traités selon les deux types de revascularisation. Le suivi a porté sur douze mois. L'objectif composite primaire était un combiné de décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et revascularisation. La bonne nouvelle pour les cardiologues et les patients est qu'il n'y a pas de différence entre stent et chirurgie pour les événements majeurs les plus importants que sont le décès et l'infarctus du myocarde. Ceci reflète une sécurité garantie pour le patient quelle que soit l'option choisie. De plus, dans le groupe des patients stentés, nous observons une diminution significative des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Par contre, malgré l'utilisation de stents actifs, le nombre de revascularisations fut supérieur dans le groupe des patients traités par angioplastie. Ceci explique pourquoi l'objectif composite primaire est en faveur de l'approche chirurgicale. D'autres aspects intéressants de cette étude ont été présentés au congrès TCT à Washington. Ainsi, le sous-groupe des patients atteints d'une sténose du tronc commun, traités par angioplastie, a une excellente évolution, sans différence significative par rapport à l'approche chirurgicale, qui était en principe l'approche préférée des lésions du tronc commun. On retrouve les mêmes résultats positifs pour les patients présentant des lésions simples (score SYNTAX bas) alors que les patients avec lésions complexes (score SYNTAX haut) étaient mieux desservis par la chirurgie.

Dans l'étude FAME, des patients stables avec atteinte coronarienne pluritrunculaire ont été randomisés en un groupe revascularisé par stents actifs selon l'importance angiographique des lésions et en un groupe revascularisé par stents actifs selon l'importance hémodynamique de chaque lésion, au moyen de la *Fractional flow reserve* (FFR). La FFR est une mesure diagnostique servant à déterminer, pour une lésion angiographique donnée, les répercussions hémodynamiques en aval de la sténose. Depuis quelques années, il a été démontré que les sténoses coronariennes supérieures à 50% ne sont pas toutes significatives, hémodynamiquement parlant, alors qu'à l'inverse certaines lésions peu critiques à l'angiographie peuvent entraîner une diminution importante du flux sanguin à l'effort. Dans cette étude majeure, l'approche consistant à rechercher la signification hémodynamique des lésions a démontré un grand bénéfice pour les patients en termes de nécessité de revascularisation.

Valves aortiques percutanées

On ne saurait évoquer l'année 2008 sans souligner la percée importante des valves aortiques implantées par voie percutanée ou transapicale à cœur battant. Ces valves sont «accrochées» à un squelette métallique (figures 1 et 2) grâce à un développement technique incroyable, qui a permis une miniaturisation des stents-valves. Ces valves sont implantées en position aortique de la même façon qu'un grand stent. Les patients concernés sont des patients âgés avec une sténose aortique sévère présentant un risque opératoire élevé pour la chirurgie cardiaque classique. Après de longues années de recherche et des premiers pas hésitants, on dénombre actuellement plus de 5000 patients porteurs de stents-valves aortiques implantés dans le monde. Il faut souligner que les deux hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne ont des programmes pour ce type de procédures et que les premières valves percutanées et transapicales ont été implantées. Notons que cette approche implique un travail de collaboration et un esprit d'équipe entre cardiologues et chirurgiens cardiaques. Cette nouvelle façon de corriger la sténose aorti-

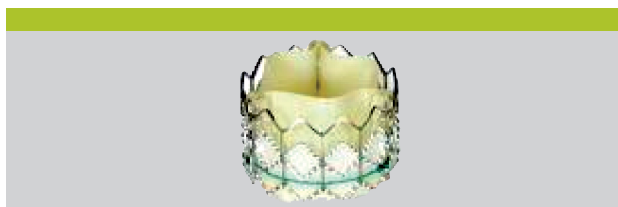


Figure 1. Valve aortique percutanée et transapicale Edwards Sapien

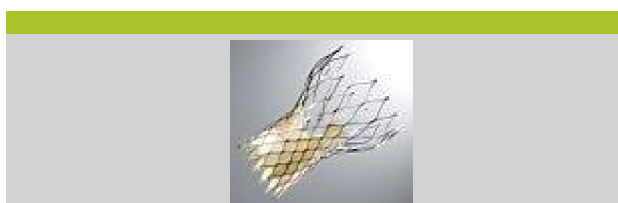


Figure 2. Valve aortique percutanée CoreValve ReValving



que semble prometteuse surtout pour les sténoses aortiques des personnes âgées, toujours plus nombreuses, et qui sont souvent aussi les patients avec risque élevé pour la chirurgie conventionnelle.

NOUVEAUTÉS DANS LE TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE : LE PRASUGREL

Depuis de nombreuses années, la bithérapie associant aspirine et clopidogrel reste l'étalon or de la prévention des complications thromboemboliques lors de syndromes coronariens aigus et d'interventions coronariennes percutanées avec endoprothèse. Les antiplaquettaires de la classe des thiényopyridines (le clopidogrel représente la seule substance actuellement disponible en Suisse) inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant l'activation des récepteurs P2Y₁₂ thrombocytaires (récepteurs de l'ADP). Plusieurs études récentes mettent en évidence la variabilité individuelle de la réponse aussi bien à l'aspirine qu'au clopidogrel, avec une proportion non négligeable de patients considérés comme mauvais ou non répondeurs au médicament antiplaquettaire. Les complications thrombotiques après mise en place d'un stent, que ce soit dans la phase aiguë, subaiguë et à long terme, pourraient en être la conséquence. C'est pour ces motifs que l'industrie pharmaceutique recherche sans cesse de nouvelles substances d'action plus rapide et moins susceptibles de voir leur effet varier d'un individu à l'autre. Parmi ces agents thérapeutiques, le prasugrel, une nouvelle thiényopyridine non disponible pour l'instant en Suisse, est une molécule prometteuse dont les résultats des premières études cliniques viennent d'être publiés récemment.⁴

Le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, obtenu après dose de charge de 60 mg de prasugrel, double par rapport à celui obtenu après 300 mg de clopidogrel (64% vs 30%). Les non-répondeurs au traitement de prasugrel sont nettement moins nombreux, aussi bien après une dose de charge que durant le traitement à long terme. On estime que le pourcentage de non-répondeurs au clopidogrel est de l'ordre de 20 à 30%, alors que ce taux oscillerait entre 3 et 5% pour le prasugrel.

Après administration de la substance, l'action antiplaquettaire de cette nouvelle thiényopyridine est obtenue plus rapidement qu'avec le clopidogrel.

L'étude TRITON-TIMI-38,⁵ publiée dans la *New England Journal of Medicine* en novembre 2007, a comparé l'efficacité et la tolérance du prasugrel à celle du clopidogrel chez les malades présentant un syndrome coronarien aigu à moyen et à haut risques et chez qui une intervention coronarienne est programmée. Cette étude s'adressait à plus de 13 000 patients répartis en deux groupes. Les patients du premier groupe recevaient une dose de charge de 60 mg de prasugrel avec une dose d'entretien de 10 mg/jour, ceux du second, 300 mg de clopidogrel avec une dose d'entretien de 75 mg. Après un suivi de quinze mois, les résultats montraient qu'en termes de décès cardiovasculaires, d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux, sous prasugrel, le taux de complications était significativement inférieur à celui enregistré sous clopidogrel (9,9% pour le prasugrel vs 12,1% pour le clopidogrel). La réduction du nombre d'in-

farctus du myocarde était significativement plus importante pour le nouvel antiagrégant (7,4% sous prasugrel et 9,7% sous clopidogrel). Le même bénéfice a été enregistré pour les revascularisations coronariennes en urgence (2,5 vs 3,7%) et pour les thromboses de stents (1,1 vs 2,4%). Toutefois, dans cette étude, les complications hémorragiques majeures étaient significativement plus fréquentes sous prasugrel (2,4%) que sous clopidogrel (1,8%). Il en était de même pour les saignements menaçant le pronostic vital.

Incontestablement, le prasugrel, ce nouvel antiplaquettaire de la classe des thiényopyridines, se profile comme un agent prometteur dans les traitements antithrombotiques des patients qui présentent un syndrome coronarien aigu et qui nécessitent une angioplastie avec implantation d'un stent. L'utilisation du prasugrel comparée au clopidogrel semble apporter un bénéfice en termes de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux ainsi que de thromboses de stent. Toutefois, cette nouvelle molécule s'accompagne d'un taux d'hémorragie majeure significativement supérieur à celui du clopidogrel et nécessitera des ajustements de dosage afin d'éviter des complications hémorragiques potentiellement létales.

INSUFFISANCE CARDIAQUE : QUOI DE NEUF ?

La présentation des résultats de l'étude «HF-ACTION» était l'un des événements attendus du congrès de l'AHA à La Nouvelle-Orléans en novembre dernier.⁶ Pour la première fois, une grande étude multicentrique randomisée a examiné les effets d'un programme d'entraînement à l'effort sur une population d'insuffisants cardiaques. L'étude a enrôlé 2331 patients avec dysfonction systolique (FE ≤ 35%) en classe NYHA II – IV. Le suivi était d'une durée moyenne de deux ans et demi. La moitié de ces patients a suivi un programme de 36 séances de réhabilitation à l'effort sous supervision, puis devait poursuivre l'entraînement à domicile à raison de 40 minutes, cinq fois par semaine. L'autre moitié a simplement été conseillée d'effectuer 30 minutes d'activité modérée tous les jours, sans supervision. Contrairement à ce que laissaient espérer les travaux effectués jusque-là,⁷ les résultats de «HF-ACTION» ne montraient aucun bénéfice sur l'objectif composite primaire de mortalité globale et de taux de réhospitalisation global, ni l'objectif composite primaire de mortalité cardiovasculaire et taux de réhospitalisation pour troubles cardiovasculaires. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats décevants. Premièrement, seuls 30% des patients du bras «effort physique» effectuaient encore le programme recommandé à deux ans et demi et la moyenne d'effort hebdomadaire dans ce groupe n'était que de 50 minutes. Par comparaison, dans une étude randomisée testant un médicament, environ 80% des sujets prenaient encore leur traitement à la fin de l'étude. Ce travail souligne donc une fois de plus le challenge que représente un changement profond du style de vie chez des malades chroniques. Deuxièmement, on ignore encore quel type d'exercices convient le mieux aux insuffisants cardiaques, et les efforts isométriques qui augmentent la postcharge sont délétères.

La bonne nouvelle de cette étude vient d'une analyse secondaire qui confirme clairement qu'une réhabilitation



cardiovasculaire n'est pas dangereuse pour les insuffisants cardiaques. Elle permet une meilleure qualité de vie tout en diminuant les symptômes ressentis dans la vie quotidienne en améliorant la vie sociale des patients. L'effet bénéfique était déjà noté après trois mois et se maintenait à trois ans.

En conclusion, le clinicien ne devrait pas s'arrêter aux résultats négatifs de l'objectif composite primaire de cette étude. Au contraire, il devrait plutôt encourager l'effort physique pour permettre aux patients de diminuer leurs symptômes. L'amélioration de la qualité de vie est un objectif au moins aussi important que l'objectif de survie dans le traitement des maladies chroniques.

Insuffisance cardiaque diastolique: retour à la physiopathologie

Environ la moitié des patients souffrant d'insuffisance cardiaque présente une fraction d'éjection «conservée» à l'échocardiographie, définie la plupart du temps comme $\geq 45\%$. Ces patients sont souvent âgés, de sexe féminin et hypertendus et présentent une mortalité élevée. Par opposition à l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée, il n'existe aucun traitement spécifique capable de modifier le cours de la maladie. Comme le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est impliqué dans de multiples aspects du syndrome (hypertension artérielle, hypertrophie, dysfonction vasculaire), les inhibiteurs de ce système semblaient naturellement attractifs pour traiter ce type d'insuffisance cardiaque. Force est aujourd'hui de tempérer l'enthousiasme initial. Après que le candesartan n'ait montré qu'un *trend* de diminution de mortalité dans une grande étude récente,⁸ c'est au tour de l'irbésartan de se montrer inefficace pour prévenir la mortalité ou les réhospitalisations chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection conservée.⁹ L'étude I-PRESERVE a en effet suivi 4128 patients, randomisés pour recevoir 300 mg d'irbésartan ou un placebo. Ces sujets présentaient tous une insuffisance cardiaque NYHA classe II – IV et une fraction d'éjection $\geq 45\%$. A l'issue de 49,5 mois de suivi, l'objectif composite primaire de mortalité globale ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire était identique dans les deux groupes. Comme environ 65% des patients du groupe contrôle prenaient aussi un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou de la spironolactone comme traitement de leur hypertension, il n'est certainement pas possible de conclure de cette étude que le blocage du RAAS n'apporte aucun bénéfice dans le traitement de l'insuffisance cardiaque diastolique. Tout au plus peut-on dire que d'ajouter un antagoniste du récepteur à l'aldostérone en sus d'un traitement classique de l'hypertension n'apporte aucun bénéfice. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, à fraction d'éjection conservée, semble nécessaire avant de déterminer quel traitement devrait faire l'objet d'une étude.

Insuffisance cardiaque d'origine inflammatoire: espoir de traitement à l'horizon ?

Parmi les innovations positives parues en insuffisance cardiaque en 2008, il faut citer deux études prometteuses dans le domaine des cardiomyopathies inflammatoires.

Actuellement, le rôle de la corticothérapie et des traitements immunosuppresseurs reste débattu dans les cardiomyopathies inflammatoires/myocardites, les principales études effectuées à ce jour ayant montré des résultats contrastés.^{10,11} L'hétérogénéité de ces résultats pourrait refléter l'hétérogénéité des collectifs étudiés.

Au congrès de la SEC en septembre dernier, Andrea Frustaci a présenté les résultats de l'étude TIMIC, encore non publiée.¹² Dans ce travail, 85 patients avec dysfonction systolique (fraction d'éjection moyenne de 27%) sur myocardite lymphocytaire, prouvée à la biopsie après au moins six mois d'évolution et absence de génome viral, ont été randomisés pour être inclus dans un groupe traité par stéroïdes et azathioprine ou dans un groupe placebo. Après six mois de traitement, 88% des patients du groupe traité avaient assez spectaculairement amélioré leur fraction d'éjection (48% vs 26,4%) et leur diamètre ventriculaire (52,8 mm vs 68,6 mm), alors que 83% des patients du groupe placebo ont vu ces paramètres se détériorer. L'originalité de ce travail est d'avoir prouvé la persistance de l'inflammation et surtout la disparition du virus dans le cœur avant d'avoir introduit le traitement. Ce dernier paramètre pourrait considérablement influencer la réponse thérapeutique, la persistance d'une infection virale pouvant s'inscrire comme une contre-indication à un tel traitement immunosuppresseur.

Chez les patients avec infection virale persistante, une étude de phase 2 a également été présentée cette année au congrès de l'AHA en novembre.¹³ Elle n'est pas encore publiée mais les résultats présentés montrent que l'interféron bêta-1b (la même molécule utilisée pour traiter la sclérose en plaques) produit une disparition ou une diminution significative de la charge virale, avec en corollaire une amélioration de la qualité de vie et de la dyspnée. Une étude en phase 3 serait nécessaire pour préciser l'intérêt d'un tel traitement.

Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque: contrôle du rythme ou contrôle de la fréquence ?

La survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) chez les patients avec insuffisance cardiaque est un facteur pronostique, et un retour en rythme sinusal est une des approches primaires souvent privilégiée. Les études randomisées conduites à ce jour, notamment AFFIRM,¹⁴ n'ont pas montré de bénéfice d'une stratégie visant au maintien en rythme sinusal par rapport à l'approche limitée au contrôle de la réponse ventriculaire. Ces résultats ne pouvaient toutefois pas être appliqués aux sous-groupes avec insuffisance cardiaque, ceux-ci ne représentant qu'une faible minorité des patients inclus. L'étude AF-CHF¹⁵ a comparé ces deux approches de façon prospective randomisée chez 1376 patients avec antécédent de FA, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 35\%$ et symptômes d'insuffisance cardiaque. Les patients avec FA persistante depuis plus de douze mois étaient exclus. 54% des patients dans le groupe contrôle du rythme étaient en FA à l'inclusion, cette proportion diminuant à moins de 20% durant les deux premières années de suivi pour atteindre 27% après quatre ans. Dans le groupe du contrôle de fréquence, la



prévalence de FA était de 59% à 70% au cours du suivi. Au terme d'un suivi moyen de 37 ± 19 mois, l'étude n'a pas montré de différence entre les deux groupes en termes de mortalité cardiovasculaire (l'objectif composite primaire), de mortalité globale, du risque d'AVC ou de péjoration de l'insuffisance cardiaque. La proportion de patients nécessitant une hospitalisation était supérieure dans le groupe contrôle du rythme en particulier durant la première année. De même, les hospitalisations pour FA ou brady-arythmie étaient plus fréquentes.

L'étude AF-CHF confirme donc les résultats des études préalables ne montrant pas de bénéfice d'une stratégie visant au contrôle du rythme. Une approche individualisée reste toutefois appropriée dans certains cas si l'on considère qu'il était laissé à l'appréciation des investigateurs de ne pas inclure de patients paraissant davantage bénéficier d'une des deux approches testées. Par ailleurs, l'étude a évalué la *stratégie* de contrôle du rythme (par traitement antiarythmique) et non pas le contrôle du rythme lui-même. On ne peut donc pas conclure que le maintien en rythme sinusal n'a de façon générale pas d'impact sur le pronostic. En effet, l'analyse des résultats a été effectuée en *intention-to-treat*, donc selon la stratégie assignée à la randomisation et non selon le rythme résultant de celle-ci. Il est donc important de réaliser qu'une proportion significative de patients assignés au groupe contrôle de fréquence était en fait en rythme sinusal et qu'un échec de contrôle du rythme par traitement antiarythmique était fréquemment rencontré dans le groupe contrôle du rythme. De plus, un *crossover* significatif de patients a été observé du groupe contrôle de fréquence en contrôle du rythme en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque. La toxicité des traitements antiarythmiques a par ailleurs pu contrebalancer en partie les bénéfices du maintien en rythme sinusal.

En conclusion, c'est donc bien la stratégie antiarythmique de contrôle du rythme qui ne peut pas être recommandée comme approche primaire dans la prise en charge de la FA. L'évolution des techniques d'ablation pourrait bien, dans un avenir proche, soulever à nouveau la question : contrôle du rythme ou contrôle de la fréquence ?

Thérapie de resynchronisation en prévention de la progression de l'insuffisance cardiaque

Sur la base des bénéfices démontrés dans le cadre d'études randomisées, la thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC) n'est actuellement recommandée que chez les patients avec insuffisance cardiaque de stade NYHA III et IV. L'idée que la TRC puisse avoir un effet préventif sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque de patients peu symptomatiques a été confortée par les résultats de plusieurs études mineures montrant un effet positif de la TRC sur le remodelage cardiaque.^{16,17}

L'étude REVERSE,¹⁸ présentée cette année et non encore publiée, est la première étude multicentrique randomisée évaluant le rôle de la TRC chez les patients avec insuffisance cardiaque de stade NYHA I-II. Les critères d'inclusion de l'étude comprenaient une FEVG $\leq 40\%$ avec dilatation du ventricule gauche (diamètre télédiastolique > 55 mm), un QRS ≥ 120 ms et un traitement médicamenteux maximal. Après implantation du dispositif de stimu-

lation, les 610 patients inclus étaient randomisés selon un schéma 2: 1 entre activation de la stimulation multisite ou pas. La fonction de resynchronisation était activée durant douze mois pour les patients recrutés aux Etats-Unis et vingt-quatre mois en Europe. 82% des patients ont été implantés d'un défibrillateur. L'objectif composite primaire d'analyse préspecifiée était un critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Après douze mois de suivi, la proportion de patients ayant présenté une aggravation de l'insuffisance était de 21% dans le groupe contrôle contre 16% dans le groupe stimulé, ce qui n'était pas significatif. En revanche, la stimulation multisite permettait d'inverser de façon significative le remodelage ventriculaire gauche avec une diminution significative du volume télésystolique alors qu'il était stable dans le groupe contrôle. La FEVG était même significativement améliorée par rapport au groupe contrôle et la proportion de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque était réduite de moitié (tableau 1). Ces premiers résultats confirment donc un impact positif de la TRC sur le remodelage cardiaque, celui-ci ne se traduisant que de façon modeste sur le devenir clinique des patients à douze mois. Une sous-analyse des 262 patients avec suivi disponible à dix-huit mois a toutefois montré une diminution significative du critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Le taux de patients hospitalisés à dix-huit mois était réduit de 11,2% à 3,9% ($p=0,03$) sans effet significatif sur le score de qualité de vie, le risque d'arythmie ventriculaire, la classe NYHA et la mortalité (tableau 1).

L'étude REVERSE confirme donc les résultats des études préalables en montrant un effet positif de la TRC sur le remodelage cardiaque et le taux d'hospitalisation chez les patients en classe NYHA I-II. Toutefois, certaines interrogations persistent quant à l'adéquation d'une telle approche chez des patients encore peu symptomatiques en termes d'analyse coût-efficacité et au vu des risques potentiels liés à la procédure. L'interprétation de ces résultats doit en effet tenir compte d'un taux de complication lié à l'implantation de la sonde gauche de 9,5%. Le risque à considérer n'est toutefois pas le risque global d'une implantation de dispositif de stimulation. En effet, plus de 80%

Tableau 1. Sous-analyse européenne à 18 mois de l'étude REVERSE

Critère de jugement*	TRC non activée n = 82	TRC activée n = 180	p
Critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque* (%)	29	15	0,007
Volume télésystolique du ventricule gauche (ml/m ²)	90	68	< 0,0001
Volume télédiastolique du ventricule gauche (ml/m ²)	126	102	< 0,0001
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	29,8	35,4	< 0,0001

* Critère de jugement primaire composite à dix-huit mois comprenant : mortalité globale, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, crossover dû à une aggravation de l'insuffisance cardiaque, classe NYHA et évaluation globale du patient en double aveugle.



des patients inclus avaient une indication à la pose d'un défibrillateur, en conséquence une telle intervention aurait de toute façon été envisagée.

POINT DE LA SITUATION SUR LE DÉPISTAGE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE SPORTIF

Le risque annuel de mort subite des athlètes est estimé à 1/33 000-50 000 aux Etats-Unis et en Europe.¹⁹ Aussi, le dépistage des anomalies cardiovasculaires avant les compétitions est recommandé par des sociétés de cardiologie américaines, européennes et par le Comité international olympique. En sus d'une anamnèse et d'un examen cardiovasculaire, les recommandations européennes insistent, contrairement à celles des Etats-Unis, sur l'utilisation de l'électrocardiogramme (ECG), lors du dépistage (tableau 2). Corrado et coll. ont démontré une réduction de 90% des morts subites chez les athlètes après l'introduction en Italie du dépistage cardiovasculaire systématique incluant un ECG.²⁰ Mais contre toute attente, seuls 1,5-5% des athlètes présentent des anomalies ECG significatives, selon deux études récentes.^{21,22}

Pelliccia et coll. ont suivi des athlètes avec des anomalies ECG pendant neuf ans en moyenne.²³ Lors du suivi, 6% des athlètes présentant des anomalies de repolarisation à l'ECG ont développé des cardiomyopathies pouvant se traduire par une mort subite. Ce travail a confirmé l'importance de bilans réguliers approfondis (ne se limitant pas au seul examen clinique et à un ECG de repos) chez des athlètes présentant des anomalies électrocardiographiques. S'agissant de la repolarisation précoce, considérée habituellement comme une anomalie électrocardiographique bénigne, Haissaguerre et coll. ont trouvé une prévalence beaucoup plus importante (31% vs 5% dans le groupe contrôle) parmi les victimes d'arrêts cardiaques sur une fibrillation ventriculaire idiopathique.²⁴

L'utilisation de l'ECG d'effort, en lieu et place de l'ECG de repos pour le dépistage, a été préconisée par Sofi et coll. Ce groupe a pratiqué des ECG de repos et d'effort auprès de 30 000 sportifs. Les tests d'effort ont révélé des anomalies chez 5% des sportifs, parmi lesquels 1227 personnes (4%) présentaient un ECG de repos normal. Selon les auteurs, le test d'effort devrait faire partie du bilan de dépistage et cette opinion devrait trouver un accueil favorable par les sociétés savantes concernées dans un avenir proche.²⁵

Tableau 2. Anomalies pathologiques à l'ECG 12 pistes nécessitant des investigations
(Adapté des réf.^{27,28}).

- Dilatation auriculaire gauche ou droite
- Sous-décalage du segment ST (> 1mV dans deux dérivations)
- Ondes Q pathologiques (dans deux dérivations) > 0,04 sec ou amplitude > 25% de l'onde R
- Ondes T plats/inversées dans deux dérivations consécutives (précordiales)
- Bloc de branche gauche ou droit
- Onde R ou R' en dérivation VI > 0,5mV en amplitude et le rapport R/S > 1
- Intervalle QTc long (> 440 ms chez l'homme, > 460 ms chez la femme) ou court (< 330 ms)
- Modifications de la repolarisation type Brugada
- Onde epsilon
- Déviation axiale G (de -30° à -90°)
- Déviation axiale D (> 120°)
- Extrasystolie ventriculaire/arythmies ventriculaires
- Tachycardie supraventriculaire/fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire
- Intervalle PR court < 120 ms avec ou sans ondes delta
- Bradycardie sinusale avec une fréquence au repos < 40/min (avec une augmentation à < 100/min lors de test d'effort)
- Troubles de conduction de type BAV II (haut degré) ou BAV III

Faut-il introduire l'échocardiographie dans le dépistage? Un groupe américain a effectué un bref examen échocardiographique auprès de 400 athlètes. Des anomalies nécessitant des investigations sont apparues chez 1,2% d'entre eux. L'utilisation de l'échocardiographie, bien que permettant un meilleur rendement que celle de l'ECG lors du dépistage des cardiomyopathies et des anomalies valvulaires, ne permet pas la détection des anomalies rythmiques tels le syndrome du QT-long ou les canalopathies. A ce jour, l'échocardiographie n'est pas retenue comme examen de dépistage de base chez les athlètes.²⁶

En conclusion, le dépistage des anomalies cardiovasculaires avant les compétitions sportives comprend actuellement l'anamnèse, l'examen du système cardiovasculaire et un ECG 12 pistes, examens auxquels viendra vraisemblablement s'ajouter, dans un avenir proche, le test d'effort. Ce bilan bisannuel pourra nécessiter dans certains cas, surtout chez les athlètes présentant des anomalies ECG, d'être complété par d'autres investigations tels une échocardiographie, un enregistrement Holter, une IRM ou une coronarographie. Espérons que le dépistage systématique permettra à l'avenir de diminuer le risque de mort subite chez les athlètes. ■

Bibliographie

- * www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL study group. Randomized study with the sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- Sianos G, et al. The SYNTAX score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv* 2005;2:219-27.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1886-8.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- O'Connor C. Heart Failure: A controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-Action), abstract, American Heart Association Scientific Sessions 2008, New-Orleans. *Circulation* 2008;118:S.
- Piepoli F, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExtraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Sedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;36:777-81.
- * Massie B, Carson P, McMurray J, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J med* 2008;359:2456-67.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for the treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy.



Circulation 2001;104:39-45.

12 Frustaci A. Immunosuppression improves LV-function in virus-negative inflammatory cardiomyopathy, abstract, ESC Congress 2008, Munich. Eur Heart J 2008; 29:1.

13 Schultheiss HP. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. Abstract, American Heart Association Scientific Sessions 2008, New-Orleans. Circulation 2008;118:S.

14 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate-control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-33.

15 * Roy D, Talajic M, Nattel S, et al, for the Atrial fibrillation and congestive heart failure investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667-77.

16 Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al, on behalf of the multicenter inSync ICD II study group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. Circulation 2004; 110:2864-8.

17 Landolina M, Lunati M, Gasparini M, et al, for the inSync/InSync ICD Italian registry investigators. Comparison

of the effects of cardiac resynchronization therapy in class II versus class III and IV heart failure (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). Am J Cardiol 2007; 100:1007-12.

18 Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC. Progressive reverse remodeling in patients with mild or asymptomatic heart failure with previous symptoms in the Resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. European Society of Cardiology Congress 2008; September 3, 2008; Munich, Germany.

19 Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda conference: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1312-77.

20 ** Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of preparticipation screening program. JAMA 2006;296:1593-601.

21 * Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large population undergoing preparticipation cardiovascular screening. Eur Heart J 2007;28:2006-10.

22 Wilson MG, Basavarajiah S, Whyte GP, et al. Efficacy of personal symptom and familial history questionnaires when screening for inherited cardiac pathologies: The role of electrocardiography. Br J Sports Med 2008;42:207-11.

23 Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, et al. Out-

comes in athletes with marked ECG repolarisation abnormalities. N Engl J Med 2008;358:52-61.

24 Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med 2008;358:2016-23.

25 ** Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al. Cardiovascular evaluation including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: Cross sectional study. BMJ 2008;337:a346.

26 Wyman RA, Chiu RY, Rahko PS. The 5-minute screening echocardiogram for athletes. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:786-8.

27 Drezner JA. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death. Curr Opin Cardiol 2008;23:494-501.

28 Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol. Consensus statement of the study group of sport cardiology of the working group of cardiac rehabilitation and exercise physiology and the working group of myocardial and pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:16-24.

* à lire

** à lire absolument