

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

Pourquoi il faut augmenter le nombre des cardiologues

Groupements Hospitaliers de Territoire

Histoire de la Rééducation cardiaque

Les études du CNCH

AIC/AIT : quel bilan étiologique ?

Cardiomyopathie du péri-partum

Contrat unique de recherche clinique

Faute détachable du Service

Praxbind[®], 1^{er} agent de réversion spécifique d'un AOD



NOUVEAU

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab
2,5g/50ml-Solution injectable/pour perfusion

- **Pradaxa[®]** est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète, hypertension artérielle⁽¹⁾. Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :
 - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
 - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR⁽²⁾.
- **Praxbind[®]** est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :
 - Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
 - En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés⁽³⁾

Non remboursé et non agréé aux collectivités à ce jour. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 06/11/2015. Réservé à l'usage hospitalier

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.



Les mentions légales sont accessibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou scannez le code ci-contre.

1- Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa[®]
2- HAS. Commission de la Transparence. Avis. 17 décembre 2014. www.has-sante.fr.
3- Résumé des Caractéristiques du Produit Praxbind[®]

ÉDITORIAL

- 5 ● P. JOURDAIN, *Président du CNCH (Pontoise)*

BRÈVES DE COMPTOIR

- 7 ● Les groupements hospitaliers de territoires « savoir avancer masqué ». M. HANSEN (Haguenau)

SANTÉ PUBLIQUE

- 8 ● Pourquoi faut-il augmenter le nombre des cardiologues ? S. CATTAN (Montfermeil)

LA VIE DU COLLÈGE

- 9 ● Communications affichées Assises du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux. Paris - 19 et 20 novembre 2015. Une sélection.
- 17 ● Réunion de cardiologie interventionnelle, Avignon 12 mars 2016. M. PANSIERI, S. CHEGGOUR (Avignon)

LA VIE DES SERVICES

- 21 ● Groupements Hospitaliers de Territoire : pour quoi faire ? F. MARTINEAU (Bayonne)

HISTORIQUE DE LA RÉADAPTATION CARDIAQUE

- 23 ● Bruno PAVY (Machecoul)

LA PAROLE AUX GROUPES DE RÉFLEXION

- 26 ● **Groupe recherche**
- Monter une étude randomisée en CH, c'est possible. L. BELLE (CH Annecy), J.-L. GEORGES (Versailles)
- Un point sur CRIMINAL. P. LEDDET (CH Haguenau), L. Belle (CH Annecy)
- AMPER-AF Apixaban Management in Periprocedural Rhythmology interventions for patients with Non Valvular Atrial Fibrillation. Walid AMARA (Le Raincy-Montfermeil)
- La recherche clinique en Centre Hospitalier général ? Si, si c'est possible ! L'exemple de TEA-TOAST (Transesophageal Echocardiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke). C. CHARBONNEL (Versailles)
- 30 ● **Groupe imagerie non invasive**
- Accident ischémique constitué (AIC) ou transitoire (AIT) en 2015 : quel bilan étiologique ? J.-M. BAUD et C. CHARBONNEL (Versailles)
- 35 ● **Groupe USIC**
- Troponine hyper sensible et syndromes coronariens aigus non ST plus. O. NALLET (Le Raincy-Montfermeil), X. MARCAGGI (Vichy), S. ANDRIEU (Avignon), B. JOUVE (Aix en Provence), M. YASSINE (Metz-Thionville)

MISE AU POINT À PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

- 38 ● Cardiomyopathie du péri-partum. S. Desert, B. Jouve, C. Barnay (Aix-en-Provence)

LA CHRONIQUE JURIDIQUE

- 41 ● Le contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle. J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)
- 42 ● L'introuvable faute personnelle détachable du service ! J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

COMPTE RENDU DE CONGRÈS

- 43 ● Comptes rendus JESFC 2016 et ACC 2016. A. MARQUAND (Fréjus)
- 58 ● Erratum concernant le compte rendu de l'AHA 2015. A. MARQUAND (Fréjus)

Bureau du CNCH

Président
Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Patrick.jourdain-mantel@wanadoo.fr
Président élu

Vice-Présidents
Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)
Dr Khalifé KHALIFE (Metz),
Dr Alain DIBIE (Paris)
Représentant les cardiologues des ESPIC
Pr Franck BARBOU (Val-de-Grace, Paris)
Représentant les cardiologues des hôpitaux Militaires

Président sortant
Dr Simon CATTAN (Montfermeil)
scattan@ch-montfermeil.fr
Présidents Honoraires
Dr Jean-Louis MEDWEDOVSKY (Aix-en-Provence)
Dr Guy HANANIA (Aulnay-sous-Bois)
Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)
Dr Jean-Pierre MONASSIER (Colmar)
Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)
Dr Michel HANSEN (Haguenau)
Chargé des relations avec les délégués régionaux

Trésorier
Dr Loïc BELLE (Annecy)
Organisation du Congrès
Dr Bernard LIVAREK (Versailles)
Dr Michel HANSEN (Haguenau)
Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)
Dr Simon CATTAN (Montfermeil)
Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Responsables DPC
Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Dr Olivier NALLET (Montfermeil)
Responsables du site internet
Dr Pierre LEDDET (Haguenau)
Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)

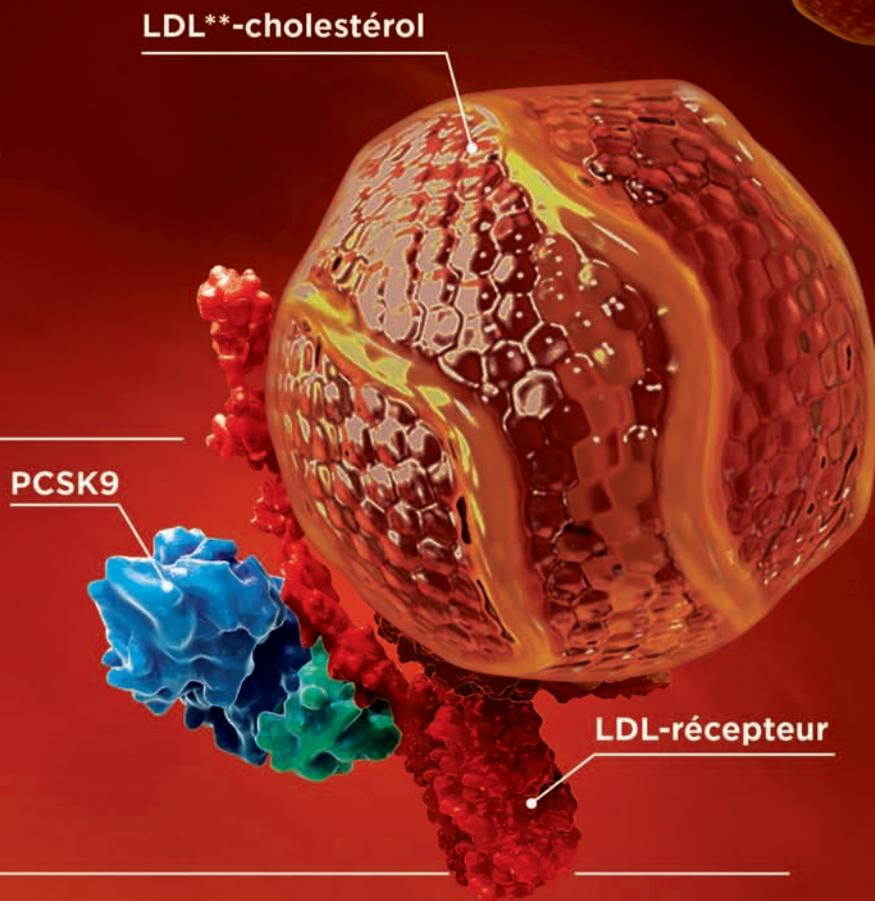
Recherche clinique
Dr Loïc BELLE (Annecy)
Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)
Conseiller permanent
Dr Francis FELLINGER (Paris)
Représentant les CH de proximité
Dr Hubert MANN (Voiron)
Responsables des groupes de réflexion
**Cardiologie interventionnelle*
Dr Franck ALBERT (Chartres)
Dr Michel PANSIERI (Avignon)
Dr Jacques MONSEGU (Grenoble)
**Rythmologie*
Dr Walid AMARA (Montfermeil)
Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)
Représentant au groupe de rythmologie de la SFC

**Réadaptation*
Dr Sonia CORONE (Bligny)
Dr Bruno PAVY (Machecoul)
Président du GERS de la SFC
Dr Michel ROSS (Abreschviller)
**Insuffisance cardiaque*
Dr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Dr Jean-François AUPETIT (St Joseph, Lyon)
**USIC*
Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)
Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)
Dr Olivier NALLET (Montfermeil)
Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)
**Imagerie non invasive*
Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)
Dr Pierre LEDDET (Haguenau)
Dr Bruno GALLET (Argenteuil)
Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)



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

Pourquoi cibler PCSK9* ?



En empêchant le recyclage des LDL-récepteurs à la surface des hépatocytes^{1,2}, PCSK9 augmente la concentration des LDL circulants et majore les risques cardiovasculaires³.

AMGEN[®]

Cardiovasculaire

* PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

** LDL: low density lipoprotein

1. Qian Y-W, Schmidt RJ, Zhang Y, *et al.* Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res.* 2007;48:1488-1498.

2. Zhang D-W, Lagace TA, Garuti R, *et al.* Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007;282:18602-18612.

3. Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia. Focus on therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:145-152.

Directeur de la publication
Patrick JOURDAIN

Directeur de la rédaction
Claude BARNAY

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

Comité de rédaction
Franck ALBERT
Walid AMARA
Loïc BELLE
Christophe CAUSSIN
Sonia CORONE
Bruno GALLET
Jean-Louis GEORGES
Michel HANSEN
Patrick JOURDAIN
Bernard JOUVE
Bernard LIVAREK
Xavier MARCAGGI
Michel PANSIERI

Comité scientifique
Jean-François AUPETIT
Franck BARBOU
Claude BARNAY
Nicolas DANCHIN
Alain DIBIE
Francis FELLINGER
Albert HAGEGE
Robert HAÏAT
Guy HANANIA
Yves JUILLIERE
Jean-Jacques DUJARDIN
Khalifé KHALIFE
Jean-Pierre MONASSIER
Jacques MONSEGU
Patrick SCHIANO

 **Édité par :**
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



REGIMEDIA

17, Rue de Seine
92100 Boulogne Billancourt
Tél. 01 49 10 09 10
cnchg@affinitésante.com

Conception et réalisation
Eloïse FAGES
Responsable de fabrication
Laurence DAYAN
Relation presse & publicité
André LAMY
alamy1@regimedia.com
Tél. 01 72 33 91 15

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

Le congrès du CNCH c'est MAINTENANT !

Chers collègues, chers amis,

A peine commencée, l'année 2016 est une année qui s'annonce difficile avec une activité toujours soutenue, des effectifs toujours plus contraints et une tendance à la réduction des lits dans de nombreux centres quand bien même la cardiologie est une activité toujours aussi utile à la collectivité des patients ainsi qu'à un fonctionnement sécurisant des hôpitaux. Cela doit nous pousser non pas à une résignation qui est un état d'esprit duquel l'on s'extrait

à grand peine mais au contraire à rentrer en résistance... cette résistance sera d'autant plus forte qu'elle sera structurée, d'autant plus efficace qu'elle sera concertée et d'autant plus utile qu'elle s'associera à une volonté d'excellence technique et médicale. C'est pour cela qu'il faut dès à présent penser à notre prochain congrès de novembre 2016...

Venir au congrès du CNCH c'est pour les chefs de service et de pôle, permettre un partage d'expérience et de réussites en régions qui ne sont jamais mises en avant dans les congrès scientifiques usuels. Cette année, deux sessions traiteront des spécificités de notre exercice que ce soit sur le plan de la défense de notre exercice ou sur le plan des innovations organisationnelles.

Venir au congrès du CNCH pour les PH assistants et internes, c'est trouver dans un espace à taille humaine une convivialité et une proximité avec les orateurs malheureusement trop rares ainsi que la possibilité de voir traiter de façon accessible mais également scientifiquement rigoureuse l'ensemble de la pathologie cardiovasculaire en un temps compatible avec notre activité professionnelle. Cette année 4 déjeuners débats, 3 symposium et une dizaine de sessions thématiques ou pratiques permettront de faire « le tour » de ce qu'un cardiologue doit savoir...

Venir au congrès du CNCH pour les médecins de moins de 40 ans aimant s'exprimer sur une thématique cardiologique qui leur importe c'est participer à une expérience unique à travers notre session « CNCH speed data contest 2016 » qui permettra d'élire pour chaque thématique des groupes de travail du CNCH les deux meilleurs orateurs au cours d'une session où il faudra traiter d'un thème en moins de 5 minutes... et donc savoir se focaliser sur l'essentiel. Venir au congrès du CNCH pour nos partenaires c'est essentiel. En effet, le CNCH c'est la majorité des médecins hospitaliers, la majorité des hospitalisations dans les pathologies clefs comme l'insuffisance cardiaque, l'infarctus et l'arythmie.

C'est également une prise en charge de terrain avec une large part de prévention et surtout un maillage complet du territoire français. Soutenir le CNCH c'est permettre à la recherche de se développer avec plusieurs protocoles multicentriques en cours, c'est permettre aux médecins d'optimiser leurs pratiques et surtout c'est permettre d'échanger en faisant fi des distances. A l'occasion du congrès du CNCH, la recherche scientifique sera à l'honneur avec les sessions posters et les présentations orales ainsi qu'à l'occasion de la mise à l'honneur des plus talentueux d'entre nous que ce soit à l'occasion des prix posters, lettre du cardiologue ou bien le « speed data contest ».

Il est donc indispensable que vous notiez la date du 17-18 novembre 2016 afin de vous organiser pour que chaque service soit représenté par au moins un de ses membres. Il en est de la responsabilité des chefs de service. Cela nécessite bien sûr beaucoup d'organisation et de sacrifices c'est pour cela que nous vous sollicitons dès maintenant. Certains diront se réserver pour des occasions apparaissant comme potentiellement plus prestigieuses... mais vous savez combien notre exercice en CH est souvent difficile et nécessite des solutions différentes de celles des CHU ou de la médecine libérale largement mis en avant dans ces autres occasions dans lesquelles le CHG n'apparaît que comme une curiosité... Si vous voulez changer les choses... impliquez vous !! Le CNCH change, le congrès du CNCH change... changeons avec lui et réponsions présents.



P. JOURDAIN

Patrick JOURDAIN
CH R DUBOS PONTOISE
Président CNCH

ÉDITORIAL

ÉDITORIAL

#18^e
édition

PALAIS
DES CONGRES
BIARRITZ
8/9/10
JUN 2016

www.appac.fr

APPAC

ACTUALISATIONS
ET PERSPECTIVES
EN PATHOLOGIE
CARDIOVASCULAIRE



Les groupements hospitaliers de territoires « savoir avancer masqué »



Michel HANSSSEN

Michel HANSSSEN (Haguenau)

Il faut reconnaître que dans cette « affaire » notre Ministre fait preuve d'une constance remarquable. Depuis sa prise de pouvoir sur la rue Duquesne, elle a su faire « mouliner » tous les acteurs du système de santé, épuisés par une réunionite aigue au titre de la concertation, alors même que tout était écrit et qu'en termes de résultat on en faisait varier juste quelques virgules.

La loi de modernisation du système de santé, promulguée en janvier, instaure dans son article 107 la mise en place obligatoire des Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT). Tous les analystes reconnaissent qu'il s'agit là de la plus grande réforme depuis celle de 1958 « Hospitalo-Universitaire ». Depuis cette date on peut d'ailleurs noter que 17 réformes ont été promulguées dont HPST. (1)

La quatrième version des projets de décrets relatifs au GHT est parue récemment (6 avril 2016) et devrait être la version stabilisée en dehors d'éventuelles modifications du Conseil d'Etat. Il est remarquable de noter que l'ensemble de ces éléments législatifs a, bien entendu, également fait l'objet d'une étude au Sénat et que cette noble assemblée n'a, la plupart du temps, que fait de renforcer le caractère restructurant de cette loi.

Force est de reconnaître que la création de filières de soins graduées, l'intérêt de l'utilisateur, la réalisation d'un Projet Médical Partagé base de la création d'un GHT, sont, entre autres, la « poudre aux yeux » autorisant des discours apaisants face à des réalités beaucoup plus délicates.

Et comme à l'accoutumée, certains s'ingénient, par opportunisme, à dévoyer l'esprit de la loi en créant des GHT XXL (ou métropolitains, Assistance Publique Régionale). Certes, un recensement récent n'en retrouve que 6 de ce type mais lorsque son propre établissement est censé être absorbé par une telle « machine » la sérénité n'est vraiment plus à l'ordre du jour.

Lors de sa séance du 29 février 2016, le Centre National de Gestion (CNG) recevait notre Ministre. A cette occasion, elle déclarait : « *La création des GHT est une des mesures les plus structurantes (du texte de loi) pour l'avenir de notre système de santé... qui ont vocation à remodeler de façon durable et en profondeur le visage de notre système hospitalier et de notre système de soins* ». « *Ces restructurations d'activité pourraient avoir un impact sur les conditions d'exercice des professionnels exerçant dans ces*

établissements, en particulier celle des praticiens ». « *Le CNG devra poursuivre encore davantage l'appui nécessaire aux structures concernées, en lien avec les ARS et les autorités de l'Etat pour faciliter les repositionnements et les mobilités nécessaires des professionnels concernés* ». On avance masqués, mais quand même pas trop... !!

De la même manière, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) publie son projet stratégique (2015-2017) devant moderniser (comme d'habitude) l'offre de soins. Dans son axe n°3 (développer les compétences des professionnels et promouvoir le dialogue social !!), l'action 2 de son objectif 4 spécifie : « *faciliter l'émergence des Groupements Hospitaliers de Territoire en revisitant les dispositifs statutaires et indemnitaires des personnels* ». Si la « casse » du statut n'est pas au bout du chemin... j'arrête les Brèves de comptoir ! Qu'en est-il de la gouvernance budgétaire et financière au sein du GHT :

Dans l'immédiat, est prévue l'instauration d'un dialogue de gestion au niveau du GHT avec les ARS. A moyen terme, la mise en place d'instruments garantissant une véritable solidarité financière ; ceci pourrait être réalisé par promulgation d'ordonnances.

Enfin, le GHT est un mécanisme incontestable de pré-fusion (2) en opérant une absorption partielle des autres établissements parties par l'établissement support. On peut donc penser que la pente naturelle (plus ou moins douce) du GHT l'entraîne, à terme, vers la fusion des établissements publics de santé qui le constituent. Du reste, la formule de la fusion paraît promise à un avenir renouvelé puisque l'article 51 de la loi permet au gouvernement, dans un délai de 12 mois à compter de sa promulgation, de légiférer par voie d'ordonnance en vue de prendre les mesures d'amélioration et de simplification du système de santé et, à cet effet, notamment, d'aménager la procédure de fusion entre les établissements publics de santé.

Et là on devient vraiment transparent et on retient alors le terme de groupe hospitalier de territoire... mais cela reste GHT.

(1) Historique des réformes hospitalières, septembre 2011, www.irdes.fr

(2) « Vous avez dit GHT ? » : guide pratique, mars 2016, Janssen

Pourquoi faut-il augmenter le nombre des cardiologues ?



Dr Simon CATTAN

Simon CATTAN (Montfermeil)

On estime à 15 % la baisse du nombre des cardiologues en France dans les 5 prochaines années. L'impact du numerus clausus est lourd, notamment pour les services de cardiologie du CNCH. Les tensions sont fortes sur les listes de gardes, 20 à 30 % des postes de PH en cardiologie sont vacants. Ceci pose un problème d'accès aux soins et une remise en cause de la qualité des soins en cardiologie hospitalière publique.

Il importe de faire le point sur la démographie des cardiologues.

Le point sur la démographie des cardiologues

Les sources divergent en ce qui concerne le nombre des cardiologues en activité :

- **Selon le Conseil National de l'Ordre des Médecins**, le nombre des cardiologues en exercice est de 6 119 avec un taux de féminisation de 25 % et un âge moyen de 51 ans ; 85,9 % des cardiologues sont issus de la filière universitaire française, 4,7 % d'un diplôme de l'UE et 9,4 % d'un diplôme hors UE. Si l'on s'intéresse à la pyramide des âges, 1 493 cardiologues ont plus de 60 ans (dont 410 ont plus de 65 ans) et partiront à la retraite dans les 5 ou 7 prochaines années. Selon le mode d'exercice : 2 662 cardiologues ont un exercice libéral exclusif, 1 576 ont un exercice mixte, 1 881 ont un exercice salarié.

- **La DREES** évalue à 6 710 le nombre des cardiologues actuellement en exercice soit un chiffre supérieur à celui du CNOM. La densité des cardiologues est de 10,2 cardiologues pour 100 000 habitants (6,8 en basse Normandie et 12,2 en région PACA) - Si on s'intéresse à la démographie des cardiologues hospitaliers, selon le CNG, en 2013 il est compté 1 115 cardiologues PH temps plein et 260 PH temps partiel soit un effectif total de 1 375 PH pour l'ensemble des CHU et des CH. - Exercent en **Centre Hospitalier non universitaire**, 812 PH temps plein et 205 PH temps partiel soit le noyau dur du CNCH

Les cardiologues en formation

Malgré la baisse prévisible des effectifs des cardiologues, le flux des cardiologues en formation

restera stable dans les 4 prochaines années ; 193 postes d'Internes sont ouverts chaque année à l'ENC dans la filière cardiologie.

Pourquoi augmenter le nombre des cardiologues ?

- La cardiologie est une spécialité médico-technique où le temps consacré à la permanence des soins, à l'imagerie et aux techniques interventionnelles est devenu de plus en plus important au détriment (hélas) du temps clinique. La qualité des soins en cardiologie ne peut se concevoir sans un temps consacré à la médecine clinique.

- La séniorisation de la PDES, la mise en place d'un repos de sécurité, les techniques interventionnelles sont consommatrices de temps médical et il importe de former suffisamment de cardiologues pour répondre aux besoins de la population.

- Le vieillissement de la population et l'allongement de la durée de vie sans handicap, font que la cardiologie offre des perspectives de soins à cette tranche d'âge de la population.

Les besoins augmentent mais le temps médical se raréfie.

Augmenter le nombre des cardiologues ou déléguer : il faudra choisir

La session « vie des services » du dernier congrès du CNCH a été consacrée à la thématique de la délégation de tâches. Actuellement ces expériences sont parcellaires et complexes. Elles nécessitent un temps de formation et d'adaptation ainsi qu'une reconnaissance statutaire. Devons nous envisager une formation spécifique pour des infirmières cliniciennes en cardiologie ?

Le débat reste ouvert mais il faudra choisir entre augmenter le nombre des cardiologues ou déléguer des tâches de cardiologie à des infirmières cliniciennes.

Ne pas le faire c'est prendre le risque de diminuer l'accès et la qualité des soins en cardiologie.

Communications affichées Assises du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Paris - 19 et 20 novembre 2015. Une sélection

Les posters présentés au 21^e congrès du CNCH ont déjà été publiés dans les Annales de Cardiologie et d'angiologie. Néanmoins, avec la permission de leur rédacteur en chef Nicolas Danchin et de l'Editeur, nous en avons sélectionné 10 qui nous ont paru particulièrement significatifs de l'activité du CNCH. Que ceux qui n'y figurent pas ne nous en gardent pas rigueur !

Caractéristiques et pronostic de l'angioplastie du tronc commun non protégé en 2014 : données issues du registre CRAC

R. Hakim, Z. Kassem, C. Caze, C. Thuaiere, L. Roussel, T. Demicheli, F. Albert, G. Rangé*
(Service de cardiologie, les hôpitaux de Chartres, 34 rue du Dr Maunoury, 28000 Chartres, France)

L'angioplastie du tronc commun apparaît de plus en plus comme une alternative à la chirurgie chez des patients sélectionnés. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude comparant les données de l'angioplastie du tronc commun non protégé à celles du reste du réseau natif.

Objectifs

Comparer les caractéristiques et le pronostic hospitalier de la population de patients ayant bénéficié d'une angioplastie du tronc commun non protégé avec la population ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire du réseau natif hors tronc commun en région centre en 2014.

Méthode

A partir des données du registre régional, multicentrique CRAC, ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une angioplastie soit du tronc commun (groupe tronc commun) soit du réseau natif hors tronc commun (groupe contrôle). Les patients avec antécédents de pontage aortocoronaire ont été exclus.

Résultats

On retrouvait 138 patients dans le groupe tronc commun et 4660 dans le groupe contrôle.

Les patients du groupe tronc commun étaient plus âgés ($77 \pm 12,7$ ans vs $67,2 \pm 10,8$ ans ; $p < 0,017$), plus souvent hypertendus (68% vs 55% ; $p = 0,002$), diabétiques (32% vs 24% ; $p = 0,03$), avec plus d'antécédents de pathologie artérielle périphérique (22% vs 8% ; $p < 0,0001$) et d'insuffisance rénale (12% vs 5% ; $p = 0,002$) et avec une dysfonction systolique sévère du VG plus fréquente (13,8% vs 3% ; $p < 0,0001$). L'angioplastie a été réalisée moins souvent de façon ad hoc dans le groupe tronc commun (45,7% vs 78% ; $p < 0,001$) et par voie radiale (84% vs 90,7% ; $p = 0,017$). Le taux de stents actifs est comparable dans les deux groupes (83% vs 80% ; $p = 0,49$). L'angioplastie du tronc commun a été significativement plus irradiante (PDS 6307 vs 3755 cGy.m², $p < 0,0001$). Le taux de succès est comparable dans les deux groupes (99,3% vs 97,4% ; $p = 0,27$). La mortalité toutes causes confondues à J8 est significativement plus élevée dans le groupe tronc commun (7,2% vs 0,04% ; $p < 0,001$).

Aucune différence n'a été retrouvée en termes de nouvelle revascularisation, de thrombose intra-stent, d'hémorragies graves (BARC ≥ 3), d'infarctus du myocarde ou d'AVC.

Conclusion Les patients dilatés sur le tronc commun en région Centre en 2014 sont à plus haut risque que les patients dilatés sur un autre tronc coronaire et leur mortalité à court terme est plus importante.

L'angioplastie du tronc commun non protégé, dans la vraie vie, n'est donc pas encore une angioplastie comme une autre.

*Auteur correspondant : grange@ch-chartres.fr

Pas de conflit d'intérêt

Reduction in patients' radiation exposure during coronary angiography and percutaneous coronary intervention: the second RAY'ACT multicentre survey

J.-L. Georges^{1, 13*}, L. Belle^{2, 13}, F. Albert^{3, 13}, J. Monségu^{4, 13}, M. Pansieri^{5, 13}, J. Ballout^{6, 13}, L. Orion^{7, 13}, L. Dutoit^{8, 13}, B. Maillier^{9, 13}, B. Bonnet^{10, 13}, J.-B. Azowa¹, M. Hanssen^{12, 13}, S. Cattan^{11, 13}, on behalf of the RAY'ACT 2 investigators.

¹Cardiologie, Hôpital André Mignot, 177 rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

²Cardiologie, CHANGE Annecy, 1 avenue de l'hôpital, 74370 Pringy, France

³Cardiologie, CH Chartres, 34 rue du Dr Maunoury, 28000 Chartres, France

⁴Cardiologie, Groupe Hospitalier Mutualiste, 8 rue du Dr Calmette, 38000 Grenoble, France

⁵Cardiologie, CH Henri Duffaut, 305 Rue Raoul Follereau, 84000 Avignon, France

⁶Cardiologie, Hôpital P. Bérégovoy, 1 Bd de l'Hôpital, 58000 Nevers, France

⁷Cardiologie, CH Les Oudairies, Bd Stéphane Moreau, 85925 La Roche-sur-Yon, France

⁸Cardiologie, CH H. Mondor, 50 avenue de la République, 15000 Aurillac, France

⁹Cardiologie, CH de Troyes, 101 avenue Anatole France, 10000 Troyes, France

¹⁰Cardiologie, CH G. Bourret, Nouméa, 7 Avenue Paul Doumer, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

¹¹Cardiologie, CH Haguenau, 64 avenue du Pr. Leriche, 67500 Haguenau, France

¹²Cardiologie, CHI Montfermeil-Le Raincy, 10 rue du Général Leclerc, 93370 Montfermeil, France

¹³Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH), 6 rue des colonnes du trône, 75012 Paris, France

Purpose

The RAY'ACT project is a nationwide program of multicentre surveys aimed at evaluating patient radiation protection (RP) for coronary angiography (CA) and percutaneous coronary interventions (PCI) in French non-university public hospitals, which represent >30% of the national activity for PCIs, and 60% of the emergency cases.

Methods

In the second RAY'ACT survey, RP parameters from 48,547 CAs and 40,026 PCIs performed at 61 centres during 2013 and routinely registered in professional software were extracted and analysed retrospectively. Dose x area product (DAP), fluoroscopy time (FT), number of regis-

	2013 (RAY'ACT2) 61 centres	2010 (RAY'ACT1) 44 centres
CA	N=48,547	N= 31,066
KAP (Gy.cm ²)	20.9 (11.8-35.7)	27.2 (15.5-45.2)
FT (min)	3.3 (2.1-5.7)	3.7 (2.3-6.3)
Nb Frames	404 (284-566)	553 (388-769)
AK,r (mGy)	294 (164-498)	421 (240-695)
PCI	N= 40,026	N= 25,356
KAP (Gy.cm ²)	45.2 (25.6-77.6)	56.8 (32.8-94.6)
FT (min)	9.8 (6.3-15.4)	10.3 (6.7-16.2)
Nb Frames	676 (465-960)	837 (578-1193)
AK,r (mGy)	747 (421-1285)	1052 (589-1788)

tered frames (NF) and runs (NR), and total Air Kerma at interventional reference point (AK,r) were analysed separately for CAs and PCIs (elective and ad hoc pooled). All procedures of the year were included.

Results

Overall, a highly significant reduction in DAP of 20%, and in AK,r and NF of 30% was demonstrated for CA and PCI, while FT and NR decreased of 11% and 5%, respectively (all p<0.0001). In 2013, radiation exposure was homogeneous between the 44 centres participating in both RAY'ACT 1 and 2 surveys, and the 17 new centres. The table shows the medians (Quartile1-Quartile3) of the RP parameters.

Conclusions

Between 2010 and 2013, a significant 20 to 30% reduction was observed in medians and Reference Levels (Q3) for main RP parameters, including DAP, total Air Kerma, and number of registered frames, in diagnostic and interventional coronary procedures.

*Auteur correspondant : jgeorges@ch-versailles.fr

Pas de conflit d'intérêt

Reperfusion in elderly patients with acute ST-elevation myocardial infarction: results from the RENAU-RESURCOR STEMI network

J. Turk¹, M. Fourny², G. Debaty³, J. Labarere², M. Rata⁴, K. Yayehd⁴, A. Ispas⁴, G. Deschanel¹, M. Latappy¹, L. Belle^{4*}

¹Department of emergency medicine, Métropole Savoie Hospital, 73000 Chambéry, France.

²Quality of care unit, University hospital of Grenoble, 38000 Grenoble, France.

³Department of emergency medicine, University hospital of Grenoble, 38000 Grenoble, France.

⁴Cardiology department, Annecy Hospital, 74000 Annecy.

Background

Elderly patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) remain undertreated. Purpose To evaluate the management of elderly STEMI patients treated in a formal regional network of care.

Methods

This prospective analysis, based on data from the ongoing RESURCOR coronary emergency network, involved 6169 patients presenting with an acute STEMI between 2002 and 2011 in the north French Alps. Patients were divided into age groups: <65, 65-74, 75-84 and ≥85 years. Reperfusion rates, types, timing and adjunctive medications were compared. The RESURCOR network advocates primary percutaneous coronary intervention (PPCI) over fibrinolysis and bivalirudin over glycoprotein inhibitors (GPI) in the elderly.

Results

Lack of reperfusion therapy increased with age (Table). The rate of fibrinolysis was higher than that for PPCI in younger patients whereas the situation was reversed in elderly patients. In patients who had PPCI, use of bivalirudin increased and GPI decreased with age, system delays were similar.

Conclusion

These regional French data indicate that elderly STEMI patients receive appropriate management with timely delivered PPCI and bivalirudin; however, a substantial proportion are still undertreated.

*Auteur correspondant : loic.belle@wanadoo.fr

Pas de conflit d'intérêt

	Age groups				P value
	<65 years n=3476	65-74 years n=1238	75-84 years n=1147	≥85 years n=308	
No reperfusion, n (%)	3.8	5.6	8.0	13.6	<0.001
Fibrinolysis, n (%)	1853 (53.3)	593 (47.9)	449 (39.2)	87 (28.3)	<0.001
Primary PCI, n (%)	1492 (42.9)	576 (46.5)	606 (52.8)	179 (58.1)	<0.001
Delay (first medical contact to PPCI), median (IQR), min	80 (58-123)	85 (60-125)	85 (64-130)	84 (60-124)	0.1
Bivalirudin ¹ , n/N (%)	81/1197 (6.8)	30/429 (7.0)	48 / 373 (12.9)	28/121 (23.1)	<0.001
GPI ¹ , n/N (%)	1375 / 2695 (51.0)	493 / 963 (51.2)	435 / 879 (49.5)	85 / 222 (38.3)	0.003

¹ Calculated among patients undergoing a coronarography. Bivalirudin has been used since 2008.

Reperfusion rates, types, timing and adjunctive medications among the age groups

Super-Minimalist Immediate Mechanical Intervention (Super-MIMI) study

L. Belle^{1*}, H. Madiot¹, H. Bouvaist¹, N. Delarche², F. Bouisset³, P.-Y. Petiteau⁴, Z. Boueri⁵, M. Bdellaoui⁶, C. Durier⁷, O. Dubreuil⁸

¹Cardiology, CH Annecy, 74370 Pringy, France

²Cardiology, CH Pau, 64000 Pau, France

³Cardiology, CHU Toulouse, 31400 Toulouse, France

⁴Cardiology, Clinique St Vincent, 25000 Besançon, France

⁵Cardiology, CH Bastia, 20600 Bastia, France

⁶Cardiology, GHM Grenoble, 38000 Grenoble, France

⁷Cardiology, CH Argenteuil, 95107 Argenteuil, France

⁸Cardiology, Clinic St Joseph St Luc, 69000 Lyon, France

Purpose

To evaluate the safety of extended-delay stenting (>7 days between procedures) in the setting of percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods

This ongoing prospective observational study is being conducted in STEMI patients with a high thrombus burden in the infarct-related artery (IRA). Patients are enrolled if the operator decides to try to restore the best TIMI flow with the thinnest tool (i.e. wire, aspiration, or thin balloon) and defer stent implantation for >7 days under optimal anticoagulation to reduce thrombus burden. The primary endpoint is the composite of reocclusion of the IRA or sudden death between the two procedures, and deterioration of the flow (from the final flow achieved after the first procedure to the initial flow at the second procedure).

Results

Between January 2014 and January 2015, 127 patients (of 135 we will enroll) were enrolled at 14 centres: 110 were men and the mean age \pm SD was 57.1 \pm 13.0 years. 98 patients underwent a primary PCI as the first procedure and 29 patients underwent PCI after fibrinolysis. The final TIMI flow at the first procedure was 3 in 119 patients, 2 in 7 patients, and 1 in 1 patient. This final flow was spontaneous (same as initial flow, in the absence of intervention) in 43 patients, and after wire in 3 patients, thrombus aspiration in 60, and with a 1.5-2.5 mm diameter balloon in 21 patients. At the end of the first PCI, the residual culprit lesion was 61 \pm 24%. Aspirin, P2Y12 inhibitors, and anticoagulants were used in all patients between the two procedures, and a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in 42 patients. The second procedure was performed between 7 and 26 days after the first. None of the patients died between the two procedures; 1 patient experienced a reocclusion of the IRA 15 min after the first procedure. In all cases, initial TIMI flow in the IRA (at the start of the second procedure) was the same as or better than the final flow after the first procedure. A stent was implanted in 80 patients, whereas no significant lesion was documented in 47 patients. Final results will be presented at the meeting.

Conclusions

In PCI for acute STEMI, when the thrombus burden is high, stenting delayed by 7–26 days with intensive antithrombotic cover appears safe, with only 1 of 127 patients developing an IRA reocclusion.

*Auteur correspondant : loic.belle@wanadoo.fr

Pas de conflit d'intérêt

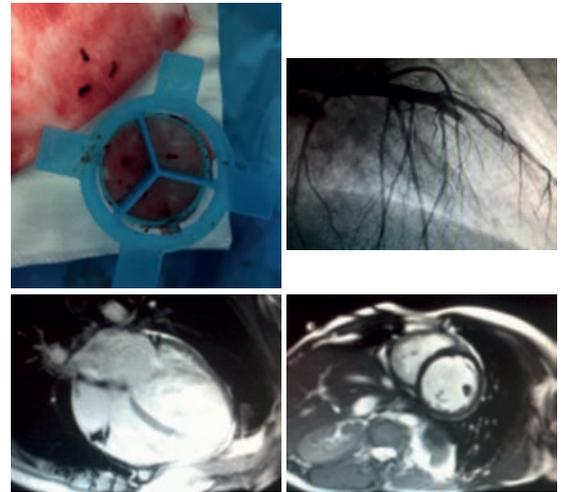
SCA ST + sur embolie coronaire chez un patient en ACFA

E. Berteau*, W. Menif, P. Damiano, L. Dutoit, M. Font

CH Henri Mondor, 50 avenue de la République, Aurillac, France

Introduction

Quatre à sept pour cent des patients présentant un infarctus aigu n'ont pas de coronaropathie sous-jacente. Les causes des infarctus à coronaires normales font appel au spasme coronarien, aux états d'hypercoagulabilité, aux



embolies coronaires. La coronaire gauche est l'artère la plus souvent touchée.

Observation

Mr L. 28 ans, tabagique à 10PA, consommation alcoolique 50 verres par semaine, hospitalisé pour SCA ST+ antéro-septo-apical sur un fond de fibrillation atriale à 135bpm.

Coronarographie Coronaires angiographiquement saines. Occlusion aiguë de l'IVA proximale d'allure embolique qui sera thrombo-aspiré. Le résultat angiocoronarographique montre un retard de flux en regard de l'IVA distale mais avec des signes cliniques et électriques de reperfusion.

Echographie cardiaque VG dilaté, hypokinésie globale, FEVG 25%, OG dilatée à 25cm².

Contrôle coronarographique une semaine plus tard montrant un excellent résultat post thrombectomie de l'IVA proximale sous traitement médical bien conduit.

ETO VG sidéré sans thrombus mural, les cavités gauches ne sont pas siège d'un contraste spontané.

L'auricule gauche est thrombotique sans flux circulant. Les cavités droites sont également dilatées, siège d'un contraste spontané important au niveau de l'OD, éléments thrombotiques adhérents à la paroi du VD.

Biologie Pic troponine 3772, pic CPK 473, sérologies Lyme, toxoplasmose, HIV, hépatites B et C, grippe A et B, chlamydia, mycoplasme et CMV sont négatives.

IRM myocardique Pas d'élément en faveur d'une myocardite, aspect de cardiopathie dilatée idiopathique avec une très large séquelle de nécrose antéro-septo-apicale correspondant à l'occlusion aiguë de l'IVA.

Scanner cérébral, thoraco-abdomino-pelvien injecté Pas d'embolie systémique.

La vie du collègue

Discussion

Une étiologie possiblement rythmique est évoquée et le contrôle fréquentiel est obtenu mais la cardioversion n'est pas réalisable étant donné l'existence du thrombus intra auriculaire gauche.

Concernant une éventuelle part éthylique, le patient consomme plus de 50 verres par semaine depuis plusieurs années, il s'engage à un sevrage éthylique complet et définitif.

Conclusion

Nous retenons l'hypothèse d'une cardiomyopathie dilatée très probablement éthylique plus ou moins rythmique compliquée d'un SCA ST+ antérieur sur embolie coronaire de l'IVA proximale reperfusée après thombectomie ayant dégradé la fonction VG.

*Auteur correspondant : elodie.berteaud@hotmail.fr

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt

Retour d'expérience de réadaptation cardiaque chez des patients porteurs d'une assistance circulatoire mécanique type Cardiowest

C. Demange (enseignant APA)*, T. Farrokhi (cardiologue)

Service de réadaptation cardiaque, CH de Bligny, rue de Bligny, 91640 Briis-sous-Forges, France

Introduction

Depuis quelques années, une nouvelle technologie est apparue au sein des centres de réadaptation cardiaque. Celle-ci concerne les patients insuffisants cardiaques en stade terminal et est une nouvelle alternative dans l'attente d'un possible greffon cardiaque. Le CARDIOWEST est un dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DCAM) pneumatique intracorporel orthotopique biventriculaire.

Durant ces trois dernières années, nous avons accueillis 5 patients porteurs d'un cardiowest total ou partiel. De cette nouvelle prise en charge, en sont ressortis de nouvelles compétences. Par ce poster, nous voulons transmettre notre retour d'expérience, réaliser un état des lieux.

Méthode

5 patients ont été inclus durant tout le temps de leur séjour dans les groupes de réadaptation avec les autres patients toutes pathologie confondues (coronariens, valvulaires, insuffi-

sants cardiaques, pré- et post- greffe).

Comparaison/évolution jour d'admission post implantation, Moyenne et évolution durée de séjour, Comparaison test d'effort pré et post réadaptation cardiaque (PMA, TA)

Evolution suivi médical durant réadaptation cardiaque.

Evolution prise en charge rééducation.

Résultat

Moyenne du nombre de jours post implantation au jour d'admission : 62,8 jours \pm 67,2 (1er patient : 180 j ; 2nd patient : 29 j ; 3ème patient : 20j, 4ème patient : 59j ; 5ème patient : 26 j) Durée moyenne de séjour : 56 jours \pm 61,7 (1er patient : 165 j ; 2nd patient : 36 j ; 3ème patient : 20j, 4ème patient : 18j ; 5ème patient : 41 j)

PMA moyenne test d'effort d'entrée : 67,5Watts (exclu un patient ayant réalisé un périmètre de marche)

PMA moyenne test d'effort de sortie : 80 Watts (exclu deux patients n'ayant pas réalisé de test d'effort final car appel pour greffe en cours de séjour)

TA moyenne test d'effort d'entrée : 171/74 (exclu un patient ayant réalisé un périmètre de marche)

TA moyenne test d'effort de sortie : 178/64 (exclu deux patients n'ayant pas réalisé de test d'effort final car appel pour greffe en cours de séjour)

Conclusion

Depuis l'arrivée du premier patient porteur de Cardiowest dans nos locaux, nos prises en charge en termes d'évaluation du patient ainsi qu'en rééducation ont évolué. Nos premières expériences nous ont permis de nous mener à une réflexion concernant l'adaptabilité du séjour. Suite à cela, nous nous sommes rendus compte de la faisabilité réelle de la réadaptation chez ces patients porteurs d'une assistance circulatoire type Cardiowest : ils peuvent participer et profiter au programme complet de réadaptation. Concernant le suivi médical, l'HTA reste le problème principal à surveiller et à équilibrer. La possibilité d'infection au niveau de l'orifice de sortie des tuyaux est aussi un des problèmes majeurs à surveiller. Concernant le suivi de rééducation, nous avons constaté, pour ceux qui repartent à leur domicile suite au séjour, une augmentation de leur condition physique (PMA : +12,5watts) et de leur qualité de vie.

*Auteur correspondant : demange.claudie@gmail.com

Pas de conflit d'intérêt

European atrial fibrillation patient's knowledge about oral anticoagulants

**W. Amara^{1*}, T. B Larsen², P. Sagnol¹¹,
E. Sciaraffia³, A. Hernández Madrid⁴, J. Chen⁵,
H. Estner⁶, D. Todd⁷, M. G Bongiorno⁸,
T. S Potpara⁹, N. Dagres¹⁰,
C. Blomstrom-Lundqvist³**

¹Department of Cardiology, Groupe Hospitalier Le Raincy-Montfermeil, 93370 Montfermeil, France

²Department of Cardiology, AF Studygroup, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

³Department of Cardiology, Institution of Medical Science, Uppsala University, Sweden

⁴Cardiology Department, Ramón y Cajal Hospital, Alcala University, 28034 Madrid, Spain

⁵Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital and Department of Clinical Science, University of Bergen, Norway

⁶Department of Cardiology, Medizinische Klinik I, Ludwig-Maximilians-Universität, Campus Großhadern, Marchioninistrasse 15, München 81377, Germany

⁷Manchester Heart Centre, Manchester, UK

⁸2nd Cardiology Department, University Hospital of Pisa, Italy

⁹School of Medicine, University of Belgrade, Serbia; Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia

¹⁰Second Cardiology Department, Attikon University Hospital, University of Athens, Athens, Greece

¹¹Cardiology Department, CH William Marey, 71100 Chalon s/Saone, France

The purpose of this European Heart Rhythm Association Survey was to assess the attitude, level of education and knowledge concerning oral anticoagulants (OAC) among atrial fibrillation (AF) patients taking blood thinners including vitamin K antagonists (VKAs), non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) or antiplatelets. The study included 1147 AF patients (mean age 66±13 years, 529 females, 45%) from 8 selected European countries. The overall use of anticoagulants and/or antiplatelets in these patient cohorts were 77% and 15.3%, respectively. Of the patients taking anticoagulants, 67% were on VKAs, 33% on NOACs and 17.9% on a combination of OACs and antiplatelets. The proportion of patients on NOAC who knew that at least an annual renal function monitoring was mandatory for NOACs was 21%. 14.5% of patients temporarily discontinued the treatment, and 26.5% of patients declared having missed at least one dose.

The survey shows that there is room for impro-

vement regarding education and adherence of patients taking OACs, particularly regarding monitoring requirements for NOACs.

*Auteur correspondant : walamara@gmail.com

WA a été conférencier pour BMS, Pfizer, Bayer, Boehringer Ingelheim

Early detection and treatment of atrial arrhythmias with home monitoring may decrease atrial fibrillation burden in pacemaker recipients: the randomized, multicenter SETAM trial

W. Amara^{1*}, C. Montagnier², S. Cheggour³, M. Boursier⁴, C. Gully⁵, C. Barnay⁶, F. Geoger⁷, A. Deplagne⁸, S. Fromentin⁹, M. Mlotek¹⁰, J. Taieb⁶

¹CHI Le Raincy-Montfermeil, 10 rue du Général Leclerc, 93370 Montfermeil, France

²CH Bretagne Atlantique, 20 bd Général Maurice Guillaudot, 56000 Vannes, France

³CH Henri Duffaut, 305 rue Raoul Follereau, 84000 Avignon, France

⁴CH Régional Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy

⁵CH Départemental Les Oudairies, Bd Stéphane Moreau, 85925 La Roche-sur-Yon, France

⁶CH du Pays d'Aix, avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence, France

⁷CH de Béziers, 2 rue Valentin Hauy, 34500 Béziers, France

⁸CH Robert Boulin, 112 rue de la Marne, 33500 Libourne, France

⁹CH Belfort-Montbéliard, 2 Rue du Dr Flamand, 25200 Montbéliard, France

¹⁰Centre de Cardiologie Dorian-Libération, Hôpital Privé de la Loire, 29 av de la Libération, 42000 Saint-Etienne, France

Background

Home monitoring (HM) technology in pacemakers provides relevant daily notifications on atrial high-rate for detection of atrial arrhythmias. The SETAM trial has already shown as a main endpoint that HM reduced the time to manage atrial arrhythmias as compared to conventional followups in pacemaker recipients.

Purpose

As secondary objective, the SETAM trial examined the impact of HM on atrial fibrillation burden per day (percentage of time at a high-defined atrial rate) and clinical events.

Methods

Recipients of dual chamber pacemaker were eligible for enrolment if they were in sinus rhythm, untreated with antiarrhythmics and antithrombotics and if they had a ≥ 2 CHA2DS2-VASc score for thromboembolic risk. The patients were randomly assigned to an active group followed by HM (HM-ON), or a control group without home monitoring surveillance (HM-OFF). The proportion of patients who experienced at least one serious adverse event (SAE) and the mean atrial fibrillation burden (percentage of time per 24h spent at an atrial rate >200 bpm) were compared between the groups.

Results

A total of 595 patients (mean age = 79 ± 8 y.o, 63% male, mean CHA2DS2-VASc score = 3.7 ± 1.2) were followed during 12.8 ± 3.3 months. The most prevalent concomitant disorders were hypertension (81% patients), diabetes (29%) and vascular disease (24%). Atrial arrhythmias were detected in 83 of 291 patients (28%) in the HM-ON group versus 66 of 304 patients (22%) in the HMOFF group ($p=ns$). A treatment was prescribed to 49 of the 83 patients (59%) in the HM-ON group vs 43 of the 66 patients (65%) in the HM-OFF group ($p=ns$). Anticoagulation was introduced in 80% of patients and antiarrhythmic drugs in 55% of patients with similar rates in both study groups. Among the 92 treated patients, the 12-month atrial fibrillation burden was $\leq 10\%/24h$ in 33 patients (89%) in the HM-ON group, vs 21 patients (68%) in the HM-OFF group ($p=0.03$).

This significant difference was observed over time: the mean atrial fibrillation burden was reduced by 4 hours per day (18% of 24h) over the last 4 months of follow-up in the HM-ON group ($6 \pm 19\%$ per day versus $24 \pm 41\%$ per day in the HM-OFF, $p=0.04$). No significant difference was observed between the groups in terms of SAE.

Conclusion

The SETAM study provided evidence that early detection and treatment of atrial arrhythmias with home monitoring reduced atrial fibrillation burden in pacemaker recipients.

*Auteur correspondant : walamara@gmail.com

WA and SC received consulting fees from Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, St Jude Medical and Sorin Group ; MB received consulting fees from Sorin Group ; FG received consulting fees from Biotronik, Medtronic and St Jude Medical ; AD, SF and MM received consulting fees from Biotronik ; CM, CG, CB and JT have no potential conflict of interest to disclose.

CHF Patient education to self-management reduces all causes mortality in a long term perspective.

P. Jourdain^{1*}, N. Hryschyschyn¹, G. Roul², F. Funck¹, J. Dagorn¹, Y. Juilliere³, M. Desnos⁴

¹Rene Dubos Hospital Center, 6 avenue de l'île de France, 95300 Pontoise, France

²University Hospital of Strasbourg, cardiology, 1 place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

³Hospital Brabois of Nancy, cardiology, 5 rue du morvan, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁴AP-HP, European Hospital Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Chronic heart failure Patients education to self management is recommended by international guidelines but is still underused by clinicians. Actually only 5-10% of CHF patients benefit from multidisciplinary education in Europe. Many studies have underlined the short or mild term impact of education on hospitalization but only few on mortality. The aim of our study was to analyse the long term impact (8 years) of a structured multidisciplinary education of CHF patients and relatives using simple tools (paperboard, games, quiz) on all causes mortality.

Methods

We have prospectively included 803 consecutive CHF patients referred to our Heart failure center since 2001. Patient education was proposed to all patients and was done only in 264. Education was done on Monday and Tuesday. Some refused and some were referred out of the education days.

Education was based on an educational diagnostic done by a nurse, a discussion between doctor and a group of 6 patients and relatives and a discussion between physiotherapist and patients. At the end of the session, patients use a game tool analyzing reactivity and knowledge. We have followed the patients in the same way with the same clinicians in charge of optimizing HF therapy. Mean follow up was 8 ± 4 years. The main end point was all cause mortality.

Results

The two groups (Education vs no education) were comparable in term of age, LVEF (33 ± 11 vs $38 \pm 13\%$) left ventricular filling (E/A 0.9 ± 0.2 vs 1.31 ± 1) renal function (creatininemia 114 ± 94 vs 116 ± 113 $\mu\text{mol/l}$) and BNP (313 ± 463 vs 533 ± 770 pg/ml) and comparable in term of CH F therapies.

During follow up, annual mortality rate was 3,19% in therapeutic education group versus 4,8% in the no education group ($p = 0,0369$).

Conclusion

Education of CHF patients is a long term effective tool in order to reduce long term mortality. Our HF tool kit using face to face discussions and reactivity based games is not really time consuming (3 hours nurse/ 1 hour physiotherapist for a group from 6 to 8 patients) and is effective in order to reduce long term all cause mortality by 1/3. Due to its impact in real life, patient education to self management should be promoted in CHF patient management and done in every HF center.

*Auteur correspondant :
patrick.jourdain-mantel@wanadoo.fr
Pas de conflit d'intérêt

Une cause inhabituelle d'épanchement péri-cardique : le lymphome cardiaque primitif

I. Simon, P. Leddet*, A. Rocha, P. Couppié, F. De Poli, S. Uhry, M. Hanssen

Service de cardiologie, CH Haguenau, 64 av du Pr Leriche, 67500 Haguenau, France

Cas clinique

Nous rapportons le cas de Monsieur M. âgé de 78 ans porteur d'une cardiopathie posthypertensive avec des antécédents de flutter auriculaire paroxystique. Celui-ci consulte son cardiologue traitant pour palpitations et douleurs thoraciques atypiques. L'ECG inscrit un rythme sinusal régulier, un hémibloc antérieur gauche isolé sans trouble de rythme, ni signe d'ischémie.

L'échocardiographie transthoracique met en évidence un épanchement péricardique circonferentiel sans tamponnade et une masse ovale hypoéchogène au niveau de la paroi inférieure du ventricule gauche et de l'oreillette gauche. L'IRM cardiaque confirme l'existence d'une masse tissulaire bourgeonnante dans le massif auriculaire (38,5x28,9 mm) principalement localisée sur la paroi latérale de l'oreillette gauche, mais s'étendant dans la paroi inférieure et paroi postérieure de l'oreillette droite.

Un TDM thoraco-abdomino-pelvien ne retrouve pas d'autre anomalie suspecte, ni d'adénopathie. Une thoracotomie gauche avec drainage péricardique et biopsie sont réalisés. L'analyse histologique est en faveur d'un lymphome B diffus à grande cellule CD 20+; CD 10-. Une chimiothérapie RCOMP (Rituximab; Myocet®, cyclophosphamide; vincristine; prednisone) est alors initiée. L'IRM cardiaque de contrôle montre une régression significative de la tumeur par évolution nécrotique ou rétractile avec persistance de la masse dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche.

*Auteur correspondant : Pierre.LEDDET@ch-haguenau.fr
Les auteurs n'ont pas transmis de conflits d'intérêts

Réunion de cardiologie interventionnelle, Avignon 12 mars 2016



M. PANSIERI



S. CHEGGOUR

M. PANSIERI, S. CHEGGOUR (Avignon)

Le 12 mars 2016, à l'occasion du départ à la retraite de Jean Lou Hirsch (ancien chef de Service et de pôle de Cardiologie du CH AVIGNON) a été organisée une grande journée scientifique autour de la Cardiologie Interventionnelle dans le cadre prestigieux du Centre de Congrès du Palais des Papes en partenariat avec le CNCH.

La journée a commencé par un hommage rendu au travail de Jean Lou Hirsch, par le Dr B. Valeix et votre serviteur. Si le service de Cardiologie du CH Avignon est un des Centres les plus actifs de la région PACA et du CNCH, c'est beaucoup à lui qu'on le doit. Sa vision à long terme et son mental de bâtisseur infatigable ont abouti à un service reconnu aujourd'hui que ce soit en Cardiologie Interventionnelle, en échographie ou en rythmologie.

Puis la journée scientifique a démarré avec les cardiopathies structurelles et d'abord l'intervention du **Dr Mathieu Pankert**, ancien CCA des Hôpitaux de Marseille et qui succède au Dr Hirsch comme Cardiologue Interventionnel. Mathieu a fait son clinicat à la Timone où il s'est familiarisé avec le « **Mitraclip** »® dans le traitement de certaines insuffisances mitrales à haut risque chirurgical soit en raison d'un âge élevé, soit en raison d'une dysfonction VG sévère. Cette technique consiste à faire cheminer un « clip » le long d'un cathéter spécial après une ponction transseptale. Ce clip est positionné juste au dessus de l'orifice mitral et on essaie sous contrôle ETO (technique réalisée sous AG) de « clipser » ensemble les valves mitrale antérieure et postérieure au niveau de leur bord libre afin de diminuer de façon significative l'importance de la fuite. Il est souvent nécessaire de mettre 2 clips pour obtenir un résultat satisfaisant voire plus.

Les indications principales sont représentées par les dilatations de l'anneau (IM

fonctionnelles) et les IM dégénératives. Les résultats à 4 ans de l'étude Everest sont encourageants, avec une bonne durabilité des succès initiaux de procédure même si la chirurgie reste le traitement de référence.

Le Mitraclip est en cours d'évaluation dans les IM fonctionnelles à mauvais VG, (étude Mitra.fr coordonnée par le Pr Obadia de Lyon.)

Puis nous avons eu une **conférence de 30 mn sur le TAVI par le Pr Alain Cribier**, inventeur français de la technique. Il a rappelé les difficultés rencontrées pour mener ses recherches en France avant de mettre au point le premier prototype avec des implantations d'abord chez l'animal puis la première chez l'homme avec succès en 2002. Depuis, beaucoup de chemin a été parcouru : le TAVI, initialement réservé aux risques chirurgicaux élevés vient concurrencer aujourd'hui la chirurgie y compris chez les patients à risque intermédiaire. Les progrès réalisés avec les deux valves (Sapien d'Edwards™ et Corevalve de Medtronic™) avec la diminution de taille des introducteurs (de 24F à 14F aujourd'hui), la réduction des fuites para valvulaires et l'expérience des opérateurs sont les principales raisons de cette évolution. L'étude Partner 2 vient nous confirmer qu'à 2 ans le TAVI fait jeu égal en mortalité avec la chirurgie alors que la morbidité est plus élevée dans le groupe chirurgie.

Jean Lou Hirsch a prononcé par la suite avec émotion un discours qui retraçait son parcours professionnel de 34 ans à l'Hôpital d'Avignon. Il est clair qu'il aura profondément transformé le Service de Cardiologie du CH Avignon au départ, service de Médecine interne à orientation Cardio, aujourd'hui service hautement spécialisé aussi parce qu'il a su s'entourer d'une équipe de médecins très motivés.

Le **Professeur Frédéric Collard** a fait le point sur l'**Assistance circulatoire et le coeur artificiel** : on sait que tous les patients insuffisants cardiaques au stade terminal ne peuvent être greffés en raison de leur âge ou de certaines comorbidités. Pour certains de ces patients, on peut proposer le « coeur artificiel définitif », qui décharge le coeur gauche mais qui nécessite le maintien d'une fonction ventriculaire droite correcte. Carpentier avec son « coeur artificiel total » a eu pour ambition de remplacer l'ensemble coeur droit coeur gauche comme pour une transplantation. On n'en est encore qu'au stade préliminaire pour ce coeur artificiel, très sophistiqué sur le plan technologique mais qui est réservé à certaines anatomies « fortes » du fait de son encombrement dans la cage thoracique.

Après la pause, nous avons eu une session coronaire riche :

C'est **Martine Gilard** qui a ouvert le bal avec l'intérêt de la mesure de la **FFR** chez les patients coronariens : évaluation des sténoses intermédiaires à l'angiographie, des lésions contro latérales après un infarctus ou un syndrome coronarien aigu. La FFR est désormais remboursée avec un acte qui s'intègre au GHS, c'est donc aujourd'hui un acte reconnu comme pertinent y compris pour la sécurité sociale. Nous attendons cependant les résultats de l'étude « Future » pour savoir si cette pertinence est validée aussi chez le patient pluritronculaire.

René Koning, Président sortant du GACI, a lui fait le point sur le **présent et l'avenir du stent actif**. Les stents actifs « classiques » notamment à l'everolimus (Xcience® d'Abbott™, Promus® de Boston™) sont arrivés à maturité avec un taux de resténose et de thromboses extrêmement faibles à 1 an.

Trois autres types de plateforme sont désormais à notre disposition :

- les stents à polymère résorbable, surtout intéressants quand la résorption du polymère intervient dans les 3 à 6 mois, ce qui est le cas des derniers modèles (Synergy® de Boston™, Ultimaster® de Terumo™..) permettant sans doute un arrêt de la bithérapie antiplaquettaire à 3 mois.

- Les stents sans polymère (Biofreedom® de Biomatrix™, Coroflex Isar® de Braun™, le Cre8® de CID™). Pendant longtemps, cette technique n'a pas marché car la drogue ne « tenait » pas sur le stent. Les dernières

technologies (micropores, matrice au probucol, réservoirs) ont permis le maintien de la drogue au contact des tissus pendant plusieurs mois sans passage dans le flux sanguin. Les résultats cliniques sont identiques aux stents actifs « classiques » de dernière génération. Ils pourraient être intéressants chez les patients à haut risque hémorragique, permettant un arrêt à 1 mois de la bithérapie (étude Biofreedom)

- Enfin le stent totalement biorésorbable (Absorb® d'Abbott), « scaffold » en anglais, nous n'en sommes qu'à la première génération avec un dispositif peu profilé (maille de 150µ) en polylactate donnant quand même une force radiale et un recoil corrects. Ce dispositif se résorbe en 3 à 4 ans et nécessite au moins 1 an de bithérapie antiplaquettaire. Les études comparant l'Absorb au Xcience donnent un taux d'évènement à 1 an voisins avec quand même un petit excès de thromboses de stents dans le groupe Absorb. Nous attendons pour très bientôt les résultats de l'étude du GACI France Absorb pilotée par René Koning avec plus de 2000 patients inclus.

Paul Barragan nous a raconté la **saga des antiagrégants depuis 25 ans** et sa découverte de la ticlopidine pour prévenir la thrombose de stent. Puis le clopidogrel a pris le relai à la fin des années 90 en raison de sa meilleure tolérance hématologique et de son délai d'action plus court. On a découvert à cette occasion grâce à des tests biologiques comme le VASP, la notion de patients résistants, normo ou hyper répondeurs, les premiers étant plus exposés au risque de thrombose de stent, les derniers aux complications hémorragiques. Ces médicaments ont été et sont toujours associés à l'aspirine. On se pose la question aujourd'hui la question de la monothérapie avec les nouveaux antiagrégants, Prasugrel et surtout Ticagrelor, beaucoup plus puissants que le Clopidogrel et avec un délai d'action plus court. L'avenir nous dira si un jour l'aspirine disparaîtra de l'ordonnance du coronarien...

Enfin, cette session s'est terminée par un florilège d'images issues de la **tomographie par cohérence optique (OCT) par Nicolas Amabile**, ancien Interne de l'Hôpital d'Avignon, aujourd'hui Cardiologue interventionnel exerçant en ESPIC à Paris, et investigateur principal de l'étude internationale « Pesto ». Cette technique endocoronaire

La vie du collège

existe maintenant depuis 10 ans et nous permet de pallier aux insuffisances de l'angiographie avec une résolution de 10 μ mais explore surtout la lumière et les couches internes de la paroi artérielle. Elle permet de visualiser de façon plus précise que l'Echo endocoronaire (IVUS) les malappositions après stenting, les hématomes disséquants, les ruptures ou érosions de plaques et précise les mécanismes des thromboses de stent. Elle permet également de s'assurer de la bonne réendothélialisation d'un stent notamment quand on doit arrêter le traitement antiplaquettaire. Elle a représenté un outil de choix pour l'exploration des nouvelles techniques telles que le stent résorbable. Après cette matinée intense, nous sommes allés nous détendre et nous restaurer à l'Espace Jeanne Laurent, vue magnifique sur le pont d'Avignon et la tour Philippe le Bel, de l'autre côté du Rhône, à Villeneuve les Avignon...

L'après midi a fait place à la rythmologie, session résumée ici par le Dr Cheggour. Auparavant Simon Cattan et Michel Hanssen, derniers Présidents du CNCH ont rendu aussi hommage à Jean Lou Hirsch et son implication, notamment dans les Assises, non sans une touche d'humour !

1. Communication du Pr DAVY: Apport des AOD en rythmologie
2. Communication du PR DEHARO: le DAI sous cutané
3. Communication du DR BARTHEZ: qui et quand resynchroniser ?

La session de rythmologie a comporté 3 communications sur les AOD, le défibrillateur sous cutané et la resynchronisation :

1- Le **professeur DAVY** a fait une revue de la littérature sur l'**apport des AOD** dans le traitement et la prévention des accidents emboliques.

Dans la prise en charge de la fibrillation atriale (FA), des essais thérapeutiques contrôlés ont ainsi permis de quantifier les apports respectifs des divers AOD par rapport aux AVK. Selon les essais, les molécules et leurs doses, plusieurs éléments ont pu être mis en évidence :

- globalement, dans tous les essais et quelle que soit la dose évaluée, les AOD n'ont pas, selon les critères prédéfinis, été inférieurs aux AVK pour réduire le risque d'AVC

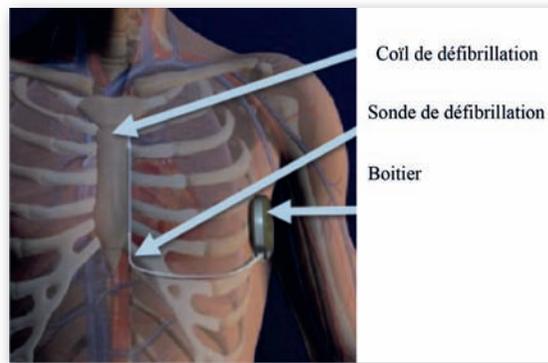


Figure 1

et d'embolie systémique. Certains AOD ont même été supérieurs aux AVK dans certains essais et sur certains critères ;

- globalement, et quels que soient l'AOD et sa dose, les AOD permettent de réduire le risque d'AVC hémorragique de façon substantielle par rapport aux AVK ;
- globalement, les AOD ont plutôt tendance à augmenter le risque d'hémorragie digestive, effet plus marqué pour certaines molécules que pour d'autres ;

2- Le **professeur DEHARO** a par la suite fait une présentation sur le **défibrillateur sous-cutané** qui a fait son entrée dans les recommandations de l'ESC 2015 comme alternative au défibrillateur endocavitaire.

Le premier défibrillateur sous-cutané a été implanté chez l'homme en juillet 2008 en Nouvelle Zélande. La première implantation en France a été réalisée en 2012. A ce jour, plus de 10000 S-ICD (défibrillateurs sous-cutanés) ont été implantés dans le monde, 500 en France et plus de 1500 patients ont été inclus dans des études cliniques ou des registres. Le taux de réduction d'une TV ou d'une FV spontanées est de 95,5 à 100% selon les études. Dans le registre EFFORTLESS le taux d'efficacité du premier choc est de 88%, 100% au terme des 5 chocs. On note également un taux de complication tout confondu (implantation et suivi) de 6,4% au terme d'un suivi d'un peu plus de 18 mois. Les résultats de suivi à 2 ans pour 882 patients (études IDE et EFFORTLESS) confirment l'efficacité de cet appareil : 90,9 % de succès du premier choc et 98,2 % au terme des 5 chocs. On note également une tendance à la diminution des chocs inappropriés avec l'expérience et les évolutions technologiques, 4,5% de thérapies inappropriées chez les patients inclus dans ce travail. (Figure 1)

3- Le **Dr BARTHEZ** a par la suite rappelé dans sa présentation les bases de la resynchronisation. La thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT) s'est imposée au cours de ces deux dernières décennies comme un traitement reconnu de l'insuffisance cardiaque systolique chez les patients en stade III et IV de la NYHA malgré un traitement médical optimal, une fraction d'éjection $\leq 35\%$ et une durée du QRS ≥ 120 ms.

CARE-HF, incluant 813 patients, est le plus grand essai européen d'évaluation de la CRT : il a utilisé un critère composite mortalité ou hospitalisation de cause cardiovasculaire. C'est le premier essai ayant montré les bénéfices de la CRT sur la survie (réduction de 36 % de la mortalité globale).

Mais il persiste un problème majeur, celui des non répondeurs : le pourcentage de non répondeurs chez les patients sélectionnés sur le seul critère ECG, QRS très larges (>150 ms) reste élevé, de l'ordre de 30 %. L'échographie cardiaque a-t-elle une place dans la sélection des patients ? Les résultats de l'étude PROSPECT sont décevants : aucun des 12 critères étudiés n'a permis la sélection des patients meilleurs répondeurs à la CRT.

Que disent les recommandations ? (Figure 2)

En pratique

- Les dernières recommandations européennes fondées sur les résultats des études les plus récentes soulignent clairement l'intérêt d'implanter un système de CRT chez les patients ayant un QRS large et un BBG, dans l'espoir de stopper ou de ralentir l'évolution de la maladie.
- À l'inverse, la resynchronisation des patients ayant un QRS plus fin ou un « non-BBG » est plus discutable, en raison du risque important de mauvaise réponse au traitement.
- Enfin, les indications concernant les patients en FA ou devant bénéficier d'une stimulation cardiaque définitive ont également été mieux précisées.

INDICATIONS DE THÉRAPIE AVEC DES PRÉCATHÉTERS CARDIAQUES (CRT) PAR STIMULATION BIVENTRICULAIRE			
Recommandation	Classe	Niveau	Ref. *
Patients en rythme sinusal			
BBG et QRS ≥ 130 ms : CRT recommandée chez les patients avec NYHA classe III ou IV malgré un traitement médical adéquat.	I	A	
BBG et QRS 120-130 ms : CRT à envisager chez les patients avec NYHA classe III ou IV malgré un traitement médical adéquat.	IIa	B	
Non-BBG et QRS ≥ 130 ms : CRT à envisager chez les patients avec NYHA classe III ou IV malgré un traitement médical adéquat.	IIa	B	
Non-BBG et QRS 120-130 ms : CRT peut être envisagée chez les patients avec NYHA classe III ou IV malgré un traitement médical adéquat.	IIa	B	
QRS < 120 ms : CRT non recommandée pour QRS < 120 ms.	III	C	
Patients avec fibrillation atriale			
Patients avec IC, QRS large et FEVG diminuée :			
• CRT doit être envisagée pour les patients avec IC, QRS ≥ 120 ms et FEVG $\leq 35\%$ en classe NYHA III malgré un traitement médical adéquat, avec si possible une stimulation biventriculaire proche de 100%.	IIa	B	
• L'ablation du nœud AV doit être réalisée en cas de stimulation biventriculaire insuffisante.	IIa	B	
Patients avec FC non contrôlée, candidats à l'ablation du nœud AV :			
• CRT doit être envisagée pour les patients avec FEVG diminuée, candidats à l'ablation du nœud AV pour le contrôle de la FC.	IIa	B	
Recommandations			
1) Upgrade from conventional PM or ICD. CRT is indicated in HF patients with QRS > 120 ms and high percentage of ventricular pacing who remain in NYHA class III and ambulatory IV despite adequate medical treatment. *	I	B	47, 108-122
2) De novo cardiac resynchronization therapy. CRT should be considered in HF patients, reduced EF and expected high percentage of ventricular pacing in order to decrease the risk of worsening HF.	IIa	B	123-130

Figure 2



Jean-Lou et Mathieu Pankert

Jean-Lou avec 2 anciennes internes

Cette Journée riche d'enseignements s'est terminée par une session de cas cliniques présentée par les Drs N. Jaussaud de la Timone (Chirurgie cardiaque) et le Dr F. Aboukhouir du Ch Avignon. Merci au Service de Cardiologie d'Aix en Provence pour sa participation active à cette journée (Drs C. Barnay, B. Jouve et J. Taieb). Merci à tous, orateurs, modérateurs et participants, le nombre de 200 personnes ayant été dépassé notamment dans la matinée du samedi.

Groupements Hospitaliers de Territoire : pour quoi faire ?



F. MARTINEAU

F. MARTINEAU (Bayonne)
Ancien Président de la CME du CH Côte Basque
Ancien Président de la Conférence Nationale
des Présidents de CME
Chargé de Mission sur les GHT par
Madame la Ministre de la Santé

Le 1er juillet 2016 doit voir se concrétiser la mise en place des groupements hospitaliers de territoire ou GHT avec signature de la convention constitutive, qui d'après le décret d'application comprend 1 volet relatif au projet médical partagé (PMP) et 1 volet relatif aux modalités d'organisation et de fonctionnement.

Mais pourquoi la loi de modernisation de notre système de santé promulguée le 26 janvier 2016 légifère sur la coopération entre plusieurs établissements publics de santé d'un même territoire ?

Cette nécessité s'impose suite à plusieurs constats :

Aujourd'hui dans beaucoup de territoires, au sens bassin de population-bassin de vie, l'offre de soins publique ne permet plus de garantir un égal accès à des prises en charge de qualité, pérennes et sécurisées. Il est clair également que la problématique de démographie médicale ne cesse de s'accroître.

Dans le même temps nous vivons un profond changement dans la prise en charge médicale de nos concitoyens :

- Vieillesse de la population, - Chronification des pathologies,
- Haute technicité dans le médico-technique, hyper spécialisations,
- Protocoles de prise en charge innovants, molécules onéreuses et recherche clinique,
- Contexte médico-économique contraignant.

Lors de mes déplacements en région dans le cadre de la mission sur les GHT qui nous a été

confiée par Madame la Ministre, nous avons constaté que les responsables hospitaliers partagent cette analyse et estiment comme nous que la mise en place d'une stratégie de groupe dans le secteur hospitalier public ne peut plus attendre.

Toutefois cette stratégie est une des réformes les plus structurantes de la loi de santé : les thématiques que sont le projet médical partagé, les équipes médicales de territoire, les systèmes d'informations convergents ou encore le département de l'information médicale territoriale, modifient grandement l'offre de soins publique mais sont incontournables pour proposer un maillage territorial avec une gradation de l'offre qu'un établissement seul ne peut assumer.

Mais quelles sont les clés de la réussite d'un tel changement ?

Quatre points clés concernant la prise en charge médicale :

1. Un projet médical partagé ou PMP qui est la traduction de la stratégie de groupe pour organiser la gradation des soins et représente le véritable ciment du GHT.

Il doit être élaboré à partir de toutes les filières de prise en charge et des parcours patients : le bon patient au bon endroit en fonction du niveau de plateau technique requis. Il doit définir les responsabilités de chaque site pour chaque niveau de prise en charge comme l'externe, l'urgence, l'HDJ, l'hospitalisation conventionnelle, l'HAD, les soins de suite et réadaptation...

2. La mise en place d'équipes médicales territoriales :

Confiée à des praticiens qui se coordonnent autour d'une même thématique et pour organiser une spécialité entre plusieurs établissements dans une logique de filière et subsidiarité.

Cette organisation médicale peut-être plus ou moins intégrative allant de la fédération médicale inter-hospitalière au pôle inter-établissement.

3. Mise en place de nouveaux outils et de nouveaux métiers :

En effet, il n'est pas possible aujourd'hui de penser territorialité sans utiliser autant que possible les nouvelles technologies de l'information et de communication pour optimiser le temps de travail médical et réduire le temps passé inutilement dans les transports qu'il s'agisse des médecins ou des patients.

La télémédecine a vocation à faciliter la gradation des soins à 3 titres :

- Réaliser à distance des consultations avancées pour faciliter l'accès aux spécialités et l'organisation des parcours inter-hospitaliers, - Rendre des avis à distance pour organiser la mutualisation des ressources médicales rares sans restreindre l'accès aux équipements,
- Mutualiser les lignes de gardes et astreintes.

Il faut donc « démocratiser » la télémédecine territoriale et généraliser sa rémunération :

des orientations ont été proposées dans ce sens dans notre rapport.

Il est aussi très important de réfléchir à des délégations de tâches sous responsabilité médicale et proposer de nouveaux métiers de coordinateurs de territoire.

4. Evolution du régime indemnitaire des professionnels de santé :

Pour ce qui est des praticiens hospitaliers, la prime multi-sites, comme on la connaît aujourd'hui, ne correspond pas aux enjeux d'un nouvel exercice territorial. Nous avons proposé une gradation de la rémunération en fonction des déplacements et selon l'étendue territoriale des responsabilités médicales. Un dispositif équivalent pourrait permettre d'indemniser des praticiens ayant des responsabilités territoriales dans le cadre d'activités de télémédecine.

En conclusion, ces quelques lignes ont pour objectif de vous faire partager une profonde conviction à savoir que la qualité et la pérennité de notre système hospitalier, étant donné les enjeux qui se présentent à nous, résident dans notre capacité à nous réorganiser dans le cadre de véritables stratégies de groupe dans nos territoires. Cela doit se faire en lien avec le savoir faire des professionnels de santé et en premier lieu les médecins qui, par l'intermédiaire du projet médical partagé, sont au coeur du dispositif.

Historique de la réadaptation cardiaque

Bruno PAVY,
Centre Hospitalier Loire Vendée Océan (Machecoul)



B. PAVY

L'exercice physique proposé aux patients cardiaques reste la clé de voute de la réadaptation cardiaque, de part ses bénéfices parfaitement démontrés sur la qualité de vie et les critères de mortalité. Néanmoins, la réadaptation englobe une approche pluridisciplinaire qui va de la prévention médicamenteuse, l'ETP (éducation thérapeutique du patient), le sevrage tabagique, l'éducation nutritionnelle, la gestion du stress, à l'aide au retour à la vie professionnelle, le tout dans une ambiance conviviale (indispensable) et sécurisée par un équipement moderne (échographie, télémétrie, test d'effort cardiopulmonaire, holter...) et des équipes formées. Nous verrons ici uniquement le versant exercice physique qui a été le moteur principal de l'évolution de la réadaptation cardiaque.

1772

« angina pectoris » est le nom donné par Le Dr William HEBERDEN pour décrire un « désordre de la poitrine » qui survient souvent chez un « homme de plus de 50 ans au cou court et avec un certain embonpoint » qu'il attribue à une pathologie respiratoire. Il décrit précisément les caractères de la douleur, les circonstances de survenue, en particulier la marche en côte, et le risque élevé de mort subite. Il décrit en particulier le cas d'un patient qui effectuait un effort de bûcheron 30 minutes par jour et dont les symptômes ont disparu. C'est probablement la première publication d'une réadaptation cardiaque réussie.

« *They who are afflicted with it, are seized while they are walking, more especially if it be up hill, and soon after eating... I knew one who set himself a task of sawing wood for half an hour every day and was nearly cured...* »

1912

Herrick décrit l'infarctus du myocarde. Les patients restent confinés au lit pendant 2 mois.

1939-1952

Mallory décrit le processus de cicatrisation sur 6 semaines, renforçant la prescription du décubitus strict. Après la deuxième guerre mondiale, Levine et Lown prônent la « chaise thérapeutique » comme alternative, la position assise pouvant diminuer le retour veineux et limiter les besoins en oxygène du myocarde, ce qui s'avère inexact, mais a permis de débiter une



Photo 1 : J Morris en 1953

mobilisation. Newman suggère une « déambulation précoce » de 3 à 5 minutes de marche deux fois par jour après quatre semaines.

1953

J Morris présente et publie une série de travaux épidémiologiques visant à montrer le lien entre le risque de mortalité cardiaque et subite et l'activité physique professionnelle. Il a comparé cette année-là les chauffeurs des bus Londoniens qui sont assis pendant leur travail aux receveurs qui gravissent en moyenne 750 marches durant la même durée de travail. Le taux de maladie coronaire annuel était de 2,7‰ chez les chauffeurs versus 1,9‰ chez les receveurs, le risque relatif de mort subite était diminué de moitié chez ceux-ci, et la taille des uniformes se trouve également proportionnelle au risque de mortalité cardiaque. Depuis, de nombreux travaux ont confirmé ces données qui avaient été accueillies avec un grand scepticisme à l'époque. (Photo 1)

1954

HK Hellerstein publie un travail sur une « work evaluation unit » qui organise un programme d'évaluation par une équipe pluridisciplinaire du patient cardiaque en vue d'une aptitude au retour à la vie professionnelle ;

« Patients were referred by private physicians and employers and from institutions and vocational agencies. At the unit, patients were evaluated for their physical and psychological capacity for work. Cardiologists performed lab tests, resting ECGs, and a Masters Step Test. A variety of healthcare professionals interviewed the patients.

Most evaluations took three weeks to complete and, after a team conference, recommendations were made to the referring party ».

Ce concept sera repris par l'équipe Bordelaise en 1964 qui élaborera une commission régionale d'aptitude au travail (P Broustet et H Bricaud).

1964

L'OMS définit la réadaptation cardiaque ainsi : « La RC est constituée par l'ensemble des mesures ayant pour objet de rendre au malade ses capacités antérieures et d'améliorer même sa condition physique et mentale, lui permettant par ses moyens propres une place aussi normale que possible dans la Société ».

1968

B Saltin démontre chez 5 étudiants l'effet néfaste du repos allongé pendant 3 semaines et de la réversibilité après une durée similaire d'entraînement intense (la VO₂ passait de 2,4 à 3,9 L/min).

V Gottheiner, en Israël, publie une étude provocante où des malades coronariens disputent des courses de sprint de 100m.

En France comme ailleurs, la prudence reste de mise comme nous pouvons le lire dans le traité de Jean Lenègre : « sauf cas particuliers, le premier lever est autorisé du 20ème au 30ème jour de l'infarctus myocardique suivant sa gravité, et la première sortie entre le 35ème et le 50ème jour. »

1976

WF Mead publie un article sur deux arrêts cardiaques récupérés survenus à quelques minutes d'intervalle dans un groupe de patients ré-entraînés.

1978

W Haskell rapporte cependant un risque globalement assez faible de l'entraînement supervisé des patients cardiaques.

1986

S Van Camp retrouve un risque plus bas de l'entraînement des cardiaques dans les programmes ambulatoires par rapport au travail de Haskell. Ces deux rapports ont permis le développement de la réadaptation au niveau mondial.

1988

B Judgutt jette un froid dans une étude rétrospective qui semblait lier l'apparition d'un remodelage délétère à un entraînement précoce et intense chez des patients avec infarctus antérieur.

La même année, M Sullivan étudie les effets de l'entraînement chez des patients insuffisants cardiaques avec augmentation de la VO₂ de 23%, l'étude hémodynamique de repos et d'effort montre que les mécanismes sont surtout périphériques.

N Oldridge publie une première méta-analyse sur les effets bénéfiques de la réadaptation cardiaque sur la mortalité cardiaque et totale.

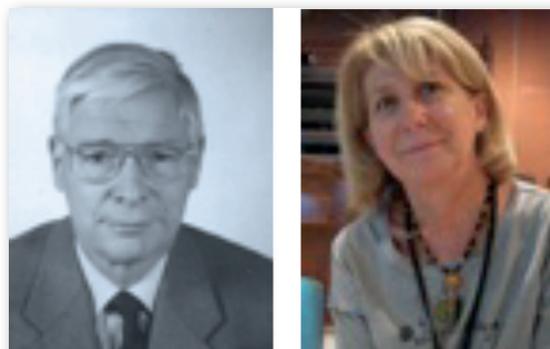


Photo 2 : JP Broustet C Monpère

1990

IC Todd démontre que l'entraînement physique a un effet anti-ischémique similaire à un bêta-bloquant.

1991-1992

Un nouveau groupe de travail de la Société Française de Cardiologie voit le jour : le groupe exploration fonctionnelle et réadaptation des cardiaques, co-fondé par Jean-Paul Broustet (Bordeaux), Catherine Monpère (Tours), Pierre-Christian Goepfert (Nancy), Jean-Paul Roquebrune (Callian), Philippe Sellier (Broussais, Paris). Ce groupe permettra aux praticiens de l'hexagone de se rencontrer plusieurs fois par an pour échanger leurs pratiques, se connaître et faire émerger des travaux multicentriques. Ce groupe fusionnera en 2009 avec le groupe de cardiologie du sport pour former le GERS (Groupe Exercice Réadaptation et Sport). (Photo 2)

Premières recommandations européennes sur la réadaptation cardiaque L'équipe de Bordeaux (JP Broustet, H Douard, M Koch) publie une étude sur l'entraînement segmentaire dans l'insuffisance cardiaque.

1993

L'étude multicentrique EAMI montre chez des patients avec infarctus antérieur et fraction d'éjection altérée que l'exercice physique apporte un bénéfice sans effet délétère sur le remodelage ventriculaire.

1997

Premières recommandations de la SFC sur la réadaptation cardiaque de l'adulte

2002

J Myers publie dans le NEJM une étude sur l'intérêt pronostique de la capacité d'effort maximale mesurée par un test d'effort dans une population saine et cardiaque.

Deuxième version des recommandations de la SFC sur la réadaptation cardiaque de l'adulte.

2004

Extramatch est une méta-analyse du réentraînement des insuffisants cardiaques qui retrouve une diminution de la mortalité et des réadmissions à l'hôpital chez plus de 800 patients.

R Hambrecht a beaucoup de difficultés à publier une étude sur 100 patients coronarographiés pour angor, chez qui il y avait au moins une sténose serrée d'un gros tronç (sauf le TC et l'IVA proximale), à qui il proposait soit une angioplastie, soit un traitement médical et un entraînement quotidien de 20 min sur cycloergomètre à l'hôpital puis à domicile. Le groupe entraîné a eu significativement moins d'évènements cardiaques à 12 mois.

2006

Un registre multicentrique français rapporte un risque de complications très faible de la réadaptation cardiaque actuelle avec, chez 25 420 patients, 20 évènements cardiaques dont un arrêt cardiaque récupéré et aucun décès sur une année (65 centres).

Et maintenant ?

Les recommandations de la SFC ont été actualisées en 2012, la réadaptation comporte toujours le volet spécifique du réentraînement à l'effort, mais également une approche pluridisciplinaire avec l'éducation thérapeutique, l'optimisation du traitement médical, l'aide au retour au travail.

Et pourtant, la réadaptation reste sous-utilisée pour diverses raisons qui tiennent aussi bien au système de santé qu'au patient et au médecin non prescripteur. Il est nécessaire de conforter la place de la réadaptation dans le parcours du patient cardiaque, dans les différentes indications recommandées (coronarien stable, post SCA, opéré cardiaque, insuffisant cardiaque, congénital adulte, haut risque vasculaire).

Références

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans College of the physicians of London*. 1772.
2. Mallory G, White P, Salcedo-Salgar J. The speed of healing of myocardial infarction : a study of the pathological anatomy in seventy-two cases. *Am Heart J* 1939;18:647-71.
3. Levine S, Lown B. The « chair » treatment of acute coronary thrombosis. *Trans Assos Am Physicians* 1951;64:316-27.
4. Newman L, Andrews M, Koblisch M. Physical medicine and rehabilitation in acute myocardial infarction. *Arch Int Med* 1952;89:552-61.
5. Brummer P, Linko E, Kasanen A. Myocardial infarction treated by early deambulation. *Am Heart J* 1956;52:269-72.
6. Morris JN, Heady JA, Raffle P AB, et al. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;2:1053-1057.
7. Hellerstein HK, Goldston E: Rehabilitation of patients

- with heart disease. *Postgrad Med*. 1954;15:265-78.
8. OMS, rapport technique 270 – Genève – 1964.
9. Gottheiner V. Long range strenuous sports training for cardiac reconditioning and rehabilitation. *Am J Cardiol* 1968;22:426-35.
10. Saltin B, Bloomquist G, Mitchell JH, et al: Response to exercise after bedrest and after training. *Circulation* 1968 ; 38(Suppl VII):1-78.
11. Lenègre : Maladies de l'appareil cardiovasculaire. Flammarion 1968
12. Mead WF, Pyfer HR, Thrombold JC, Frederick RC. Successful resuscitation of two near simultaneous cases of cardiac arrest with a review of fifteen cases occurring during supervised exercise. *Circulation* 1976;53:187-9.
13. Haskell WL. Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. *Circulation*. 1978;57:920-924.
14. VanCamp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA*. 1986;256:1160-1163
15. Judgutt B, Michorowski B, Kappagoda C. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction : importance of regional left ventricular function and topography. *JACC* 1988 ;12 :362-72.
16. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction : combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
17. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506-15.
18. Todd IC, Ballantyne D. Antianginal efficacy of exercise training : a comparison with beta-blockade. *Br Heart J* 1990;64:14-9.
19. Koch M, Douard H, Broustet JP. The benefit of grades exercise in chronic heart failure. *Chest* 1992;101 (5 suppl):231S-235S.
20. Task Force of the Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1992 ; 13 (suppl C) : 1-45.
21. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli P, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction : results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI study group. *JACC* 1993 ;22 :1821-29.
22. Monpère C, Sellier P, Broustet JP. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. *Arch. Mal. Coeur* 1997 ; 90 : 271-283.
23. Piepoli M. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
24. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, et al. Safety of exercise training for cardiac patients. Results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med*. 2006;166:2329-2334
25. Pavy B, Iliou MC, Vergès-Patois B, et al. French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:309-328.
26. De Peretti C, Nicolau J, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Danet S, et al. Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;5:84-92

Monter une étude randomisée en CH, c'est possible



L. BELLE



J.-L. GEORGES

L. BELLE (Annecy), J.-L. GEORGES (Versailles)

B Faurie, M Abdelahoui et J Monsegu sont cardiologues interventionnels au Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble. Il n'y a pas de chirurgie cardiaque dans cet ESPIC. Ils réalisent des TAVI dans un autre centre. Lors de la réalisation d'un TAVI, une courte stimulation ventriculaire rapide est nécessaire pour stabiliser les structures au moment du largage de la valve. En effet, la systole ventriculaire peut éjecter celle-ci dans l'aorte. Pour cette stimulation, il est nécessaire d'implanter une sonde de stimulation temporaire dans le ventricule droit. Outre son coût, cette procédure expose aux complications de la ponction veineuse fémorale et du risque de l'hémopéricarde. Ils ont eu l'idée d'une stimulation VG par l'intermédiaire du guide de 0.035 inches par lequel on implante la valve. Ils ont évalué cette technique chez 130 patients consécutifs et ont rédigé le manuscrit de la sécurité/efficacité d'une telle technique.

Le texte est actuellement en révision. Ils souhaitent désormais aller plus loin et ont rédigé le protocole d'une étude randomisée multicentrique comparant la stimulation VD et la stimulation VG (Easy TAVI). La rédaction d'un tel protocole doit répondre à des normes qu'ils ont dû maîtriser. Ils ont sélectionné le critère principal de jugement, fait des hypothèses de supériorité, calculé le nombre de patients nécessaires, se sont entourés d'avis méthodologiques et du soutien des investigateurs. Ils devront trouver un financement pour leur étude car une organisation professionnelle est nécessaire dans un tel projet.

Le chemin est encore long. L'aventure est humaine. Le temps n'est pas compté. Le doute souvent présent et la persévérance indispensable. Ils iront au bout, car ils sont passionnés.

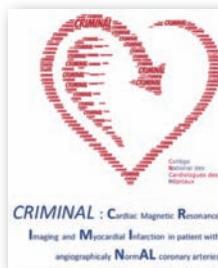
Un point sur CRIMINAL



P. LEDDET

P. LEDDET (Haguenau), L. BELLE (Annecy)

Les SCA à coronaires saines sont une situation clinique de pratique quotidienne. A l'origine de nombreuses incertitudes diagnostiques, ils soumettent les patients au risque d'un traitement probabiliste inadapté, parfois inefficace voire délétère. La réalisation complémentaire d'une IRM cardiaque s'est imposée dans la pratique dans la plupart des centres hospitaliers, sans que l'on ait réellement de recul sur ce que l'on trouve et ce que les résultats permettent de changer. C'est le point de départ du registre CRIMINAL, débuté il y a maintenant presque un an.



Le registre poursuit son cours. 167 patients ont été inclus depuis le début, dont 114 dans la cohorte avec IRM cardiaque après la coronarographie. Les

premiers rappels à 1 an vont bientôt débuter. Les résultats intermédiaires sont intéressants et confirment l'intérêt de l'IRM. Sur tous les diagnostics initiaux d'infarctus, seuls 63% sont confirmés. En revanche, le diagnostic de myocardite est fait chez 24% de ces malades. Bien évidemment, nous sommes sur de petits effectifs, appelés à grossir. C'est pourquoi nous avons besoin de vous ! Il est encore temps de nous rejoindre et de participer au recrutement. La seule nécessité est une coordination entre les médecins cathétériseurs (ou d'USIC) qui font le diagnostic du SCA à coronaires saines et l'équipe de Cardio-Radio qui pratique les IRM. L'examen IRM reste basé sur la pratique quotidienne du site : pas de séquences imposées, pas d'examen forcément interminable... Faites ce que vous faites d'habitude, ce sera parfait et c'est exactement ce qu'on veut voir ! N'hésitez pas à nous contacter pour toute question ou si vous êtes motivés pour nous rejoindre.

AMPER-AF

Apixaban Management in Periprocedural Rhythmology interventions for patients with Non Valvular Atrial Fibrillation

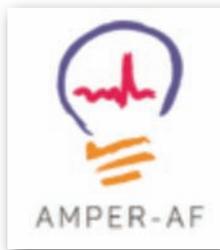


W. AMARA

Walid AMARA (Le Raincy-Montfermeil)

Contexte

Les AOD et notamment l'apixaban sont dans leur phase d'utilisation pratique. La question est de savoir comment le traitement AOD est utilisé lors des procédures de rythmologie interventionnelle. Le CNCH, avec le soutien financier de BMS, va évaluer comment le traitement par apixaban est géré chez les patients pour lesquels une procédure de rythmologie va être faite.



Critère primaire de l'étude

Décrire les caractéristiques des patients sous apixaban et pour lesquels une procédure de rythmologie est prévue. Décrire la gestion clinique de ces patients sous anticoagulants dans la période qui entoure la procédure.

Critères secondaires

Evaluation des hémorragies majeures et mineures, des AVC et embolies systémiques dans les 30 jours qui suivent la procédure.

Quel suivi ?

Le suivi est simple avec outre la visite d'inclusion, une visite à J1 puis une visite à 1 mois (qui peut être téléphonique).

Qui peut participer ?

Tout médecin peut participer. A ce jour, 30 centres sont ouverts (CH, CHU mais également centres privés). Le cap des 100 patients inclus a été franchi fin avril. Pour participer, le mail de contact est amper.cnch@yahoo.fr

Critères d'inclusion

Ils sont simples : tous les patients ayant une procédure de rythmologie (PM, DAI, ablation, cardioversion électrique ou médicamenteuse) peuvent être inclus s'ils étaient sous apixaban dans les 3 dernières semaines, que ce traitement soit poursuivi, relayé ou arrêté pour la procédure, qu'il ait ou pas d'ETO. Il est prévu d'inclure 800 patients dans l'étude.

La recherche clinique en Centre Hospitalier général ? Si, si c'est possible ! L'exemple de TEA-TOAST (Transesophageal Echocardiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke)



C. CHARBONNEL

C. CHARBONNEL (Versailles)

Si vous souhaitez monter un projet de recherche clinique au sein de votre service, cet article est pour vous. Il retrace les grandes étapes de TEA-TOAST, une étude multicentrique française portée par le CNCH sur l'intérêt de l'échographie transoesophagienne (ETO) dans le bilan étiologique d'un accident ischémique cérébral transitoire (AIT) ou constitué (AIC). Le but principal de cette étude étant de construire un score permettant de prédire la rentabilité de l'ETO.

1. Les pré-requis :

Sur ce premier point soyez rassuré(e), je ne suis ni méthodologiste, ni statisticien. Je suis,

comme vous, clinicien et échographiste au sein d'un service de cardiologie générale. En revanche, j'ai la chance d'avoir dans mon service le Dr Jean Louis Georges qui a structuré la recherche clinique dans notre équipe. J'ai également la chance d'avoir rencontré le Dr Loïc Belle (Annecy) qui gère (avec le Dr Georges) le groupe de recherche clinique du CNCH. Ces deux personnalités complémentaires, sortes d'hommes orchestres de la recherche clinique, m'ont aidé à chaque étape du protocole et seront capables de vous donner des conseils avisés si vous souhaitez faire aboutir un projet de recherche clinique.

Il n'y a donc besoin d'aucune compétence spécifique pour se lancer, juste de l'enthousiasme, de l'envie et de la motivation.

2. Une idée porteuse :

Pourquoi faisons nous une ETO dans le bilan étiologique d'un AIT/AIC ? Est ce que fondamentalement le résultat de mon examen va changer la prise en charge du patient ? Si je trouve un foramen ovale perméable, que vais je en faire ? Ces questions du quotidien qui semblent anodines, mais ne le sont pas, sont en réalité un début de recherche clinique. On peut postuler que nous faisons tous, chacun à notre échelle, notre propre recherche clinique.

Lorsque que vous avez trouvé une idée intéressante, Il faut ensuite qu'elle « parle à tous ». En échangeant avec vos collègues, vous serez surpris de voir que, souvent, tout le monde se pose les mêmes questions.

Ensuite, il est indispensable de faire une revue bibliographique fouillée afin de s'appropriier le sujet et de vérifier que la réponse n'est pas déjà claire dans la littérature.

3. Ecrire un protocole :

C'est une étape cruciale de tout projet. Il va falloir définir avec méthode et dans les moindres détails le protocole. Tout doit y passer ! Nom de protocole (acronyme sexy), rationnel, objectifs principal et secondaires, méthodes statistiques (et notamment calcul du nombre de sujets), déroulement du protocole (nombre de visites, contenu des visites, suivi), critères de jugement, durée de l'étude, description de la population (critères d'inclusion et d'exclusion), définition des responsabilités, du promoteur, du coordonnateur principal, de la coordination scientifique, procédure d'inclusion des patients avec les feuilles d'information et le formulaire de consentement éclairé.

Faites vous aider (les groupes de réflexion et de travail du CNCH sont aussi là pour cela) et faites relire à des collègues (on est toujours plus fort en groupe que tout seul).

4. Obtenir les autorisations administratives :

Du type d'étude que vous décidez de faire, va découler le type d'autorisation que vous devez obtenir.

Grossièrement, il existe deux grands types de recherche clinique. Les études non interventionnelles et les études interventionnelles. Une étude non interventionnelle est une étude qui ne s'écarte pas du « soin courant » c'est à dire de la pratique habituelle. Sitôt que vous prévoyez un écart à la pratique habituelle, aussi petit soit-il (ex : dosage d'EPO systématique dans l'insuffisance cardiaque), votre étude devient

théoriquement interventionnelle.

Très schématiquement, vous aurez besoin pour une étude non interventionnelle d'un avis du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé). Le dossier à remplir est téléchargeable sur le site du ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Une fois l'accord du CCTIRS obtenu (quelques semaines), il faudra soumettre votre étude à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Cette deuxième soumission doit être faite impérativement après le CCTIRS puisque la CNIL vous demande l'avis favorable du CCTIRS. Une fois les deux avis obtenus, il ne vous reste plus qu'à débiter votre recherche en veillant à donner aux patients une feuille d'information sur la recherche.

Pour une étude interventionnelle, il faut passer obligatoirement par un avis du CPP (Comité de Protection des Personnes) qui va notamment juger du caractère éthique de votre protocole. Le dossier est beaucoup plus lourd à remplir et l'inclusion des patients nécessite un consentement éclairé signé.

Ce passage à la moulinette administrative est fastidieux. CCTIRS, CPP, CNIL sont autant d'acronymes barbares qui évoquent des dossiers longs et compliqués à remplir. Après tout, on sait tous que c'est compliqué de faire renouveler son passeport mais qu'au final, on y arrive toujours.

5. Créer un cahier de protocole :

Là encore une étape importante !! La mode (surtout si votre étude est multicentrique) est actuellement à l'« eCRF », cahier de protocole en ligne. Dans cette étape, il faut absolument se mettre à la place du praticien qui va remplir les cases. Il faut garder constamment en tête qu'il doit contenir assez d'informations pour répondre à la question posée sans être l'usine à gaz des protocoles internationaux auxquels nous participons tous. Le temps de chacun est compté, vous ne pourrez donc espérer une bonne adhésion de vos collègues à l'étude que si l'inclusion des patients est pragmatique et rapide.

Pour TEA TOAST, J'ai eu la chance d'être aidé par Matthieu Lenormand « data manager » d'Annecy.

6. Trouver un financement :

Il faut pouvoir estimer les couts de l'étude (temps d'ARC (attaché de recherche clinique) et/ou d'IRC (infirmière de recherche clinique), assurance, data management, création d'un « eCRF », coordination, analyse statistique, relecture d'article). Les sources de financement sont multiples, vous trouverez un article complet sur

La parole aux groupes de réflexion

GROUPE RECHERCHE

ce sujet dans le numéro 24 de Cardio H paru en mai 2013.

7. Monitorer l'étude :

L'étude est lancée, il faut maintenant la monitorer. Cela signifie en pratique, passer 30-45 minutes en moyenne par jour pour vérifier et valider les inclusions, répondre ou adresser des questions éventuelles aux investigateurs de chaque centre. Vous pouvez déléguer cette tâche à un ARC/IRC, néanmoins si vous décidez de monitorer vous-même, cela ne peut que dynamiser l'étude. Vous montrez ainsi à vos collègues votre haut niveau d'investissement et ceux-ci sont forcément plus enclins à vous suivre.

Il faut également faire connaître et vivre l'étude. Cela peut passer par des annonces, des présentations dans les centres, une newsletter régulière... (un BAFA ou une expérience de GO au club med sont vivement recommandés).

8. Analyser les résultats et écrire un article :

Le temps est maintenant venu d'analyser les résultats et d'écrire un article reflétant la philosophie de cette étude.

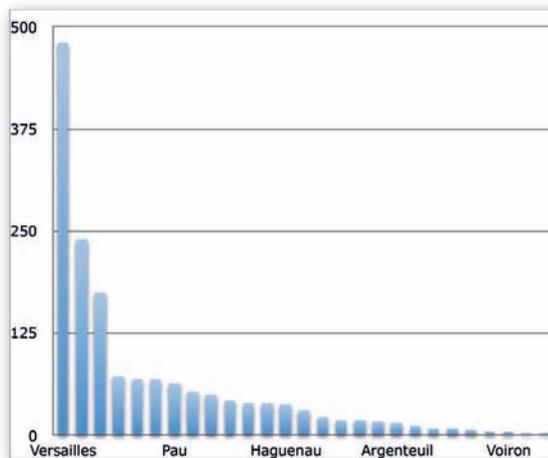
Voici, à mon sens et en résumé, les ingrédients indispensables pour faire aboutir un projet de recherche clinique en centre hospitalier général :

- avoir de la motivation et de l'enthousiasme
- vouloir répondre à un vrai problème clinique de tous les jours
- maîtriser toutes les étapes de l'étude ou pouvoir s'appuyer à chaque étape sur des personnes ressources (formalités administratives, aides méthodologiques et statistiques)
- bénéficier d'un soutien financier.

Faire de la recherche clinique c'est diversifier son activité professionnelle, c'est rencontrer et échanger avec des collègues, c'est fédérer et valoriser des équipes autour de projets communs, c'est acquérir un regard critique sur les résultats des études et c'est aussi partager son savoir faire pour que le prochain qui souhaite se lancer dans une étude ne parte pas de rien et arrive plus loin.

Au fond, la recherche clinique est bien plus une réponse aux questions du quotidien et une philosophie d'exercice professionnel qu'un papier dans un journal...

Des nouvelles de TEA TOAST (Transesophageal Echocardiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke), une étude multicentrique portée par le CNCH.



Tableau

L'étude TEA TOAST (Transesophageal Echocardiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke) est maintenant achevée. Ce registre multicentrique français de patients admis pour un accident ischémique transitoire (AIT) ou constitué (AIC) et ayant une exploration par échocardiographie transoesophagienne a été porté et financé par le CNCH. Nous n'avons mis finalement que 16 mois à inclure 1607 patients (une durée de 24 mois était initialement prévue). Grâce à l'implication de chaque centre, le taux de dossiers complets et exploitables est proche de 100% ! Le détail des inclusions par centre est le suivant (Tableau)

27 centres ont participé à ce travail collaboratif. L'analyse statistique est en cours et va s'attacher à élaborer un score permettant de prédire la rentabilité de l'ETO dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT.

Je tiens à remercier :

- Les référents de chaque centre pour leur disponibilité et leur réactivité dans les réponses données aux précisions demandées 0 125 250 375 500 Versailles Pau Haguenau Argenteuil Voiron
- Les attachés de recherche clinique pour leur rigueur dans le remplissage des dossiers patients
- Les opérateurs ayant réalisés les examens
- Les membres des groupes « recherche clinique » et « imagerie non invasive » pour leur aide méthodologique et organisationnelle.
- Matthieu Lenormand (« data manager » de l'étude) pour son soutien logistique -Nos 1607 patients.

A très bientôt pour la présentation des résultats.

Accident ischémique constitué (AIC) ou transitoire (AIT) en 2015 : quel bilan étiologique ?



J.-M. BAUD



C. CHARBONNEL

J.-M. BAUD et C. CHARBONNEL (Versailles)

Le jeudi 19 novembre 2015 s'est tenu, dans le cadre du 21ème congrès du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH), la session du groupe imagerie non invasive consacrée cette année au bilan étiologique en cas d'accident ischémique cérébral constitué (AIC) ou transitoire (AIT). Voici un résumé de deux des quatre présentations de cette session.

Techniques d'explorations ultrasonores appliquées aux Troncs supra-aortiques (TSA) après un AIC/AIT :

Le Dr Jean Michel Baud (CH Versailles) a traité ce sujet et rédigé cet article.

L'évaluation ultrasonique d'une sténose carotidienne repose sur des critères hémodynamiques (degré de sténose et retentissement hémodynamique intra-crânien), des critères morphologiques (échostructure et échogénicité) et des critères de risque emboligène (détection de signaux microemboliques (MES pour « Micro-Embolic Signal »), produit de contraste et perfusion de plaque). Les critères hémodynamiques sont essentiels pour déterminer les seuils de sténose supérieurs à 50% et 70% en diamètre et vérifier la qualité des suppléances. Ils sont indispensables dans la prise en charge des AIT et des AIC.

Exploration ultrasonique

L'échodoppler (ED) est la technique de référence pour l'exploration des artères carotides extracrâniennes (ACE) et comprend une analyse hémodynamique et morphologique de la paroi et de la lumière du vaisseau.

Il existe des critères directs (vitesses maximales) et des critères indirects (portant sur l'analyse spectrale du signal et le retentissement d'amont et d'aval).

Les meilleurs critères sont les critères directs : vitesses maximales absolues au sortir immédiat de la lésion (PSV_{sténose} et EDV_{sténose}) (PSV= vitesse du pic systolique et EDV=vitesse en fin de diastole) et vitesses maximales relatives (vitesses maximales rapportées à leurs homologues en zone saine en amont de la lésion, ici sur l'artère carotide commune). Ces rapports de vitesses sont particulièrement utiles pour minimiser les aléas de mesure liés à des lésions d'amont. (Tableau 1)

	PSV (cm/s)	SV R	EDV (cm/s)
Normal	< 125	< 2	< 40
50-69 %	125-230	2 à 4	40 à 100
>70 %	> 230	> 4	> 100

Tableau 1 : Critères vélocimétriques directs de sténose carotide d'après la conférence de consensus de San Francisco, 2002



Figure 1

Planimétrie

La sténose est exprimée en mode NASCET-ACAS par rapport au calibre régulier de l'artère carotide interne (ACI) en aval de la sténose ou en mode ECST par rapport au plus grand calibre du bulbe carotidien. Par souci de standardisation, il vaut mieux utiliser la mesure NASCET, choisie par la majorité des équipes. (Figure 1)

Évaluation du retentissement hémodynamique

En cas de sténose serrée ou d'oblitération de l'ACI extracrânienne, l'évaluation du retentissement hémodynamique intracrânien (RHIC) est fondamentale en enregistrant le signal de l'artère cérébrale moyenne (ACM).

Un RHIC de grade 1 correspond à une asymétrie > 30% des vitesses systoliques des ACM. Un RHIC de grade 2 correspond à une baisse de l'index de résistance et à un allongement du temps de montée systolique > 70 millisecondes (amortissement du flux). Les sténoses intracrâniennes des artères cérébrales moyennes et antérieures peuvent être isolées ou associées à une sténose de l'ACI extra-

La parole aux groupes de réflexion GROUPE IMAGERIE NON INVASIVE

cranienne et leur découverte peut faire changer la stratégie thérapeutique. Les critères de sténose ACM sont un PSV > 150 cm/sec, une asymétrie des vitesses Dt/G et en aval un index de résistance diminué associé à un allongement du temps de montée systolique.

L'étude de la Vaso-réactivité cérébrale (VRC) montre la capacité du système cérébrovasculaire à maintenir le débit cérébral à un niveau satisfaisant lors des variations de pression de perfusion cérébrale.

En cas de sténose ou occlusion carotidienne, la VRC peut être diminuée ou abolie si les suppléances sont de mauvaise qualité. Par contre, la VRC est normale si les suppléances sont bonnes. La VRC se mesure soit par injection d'Acétazolamide soit par des tests d'Hypercapnie (Carbogène ou Blockpnée). On note une association significative entre VRC diminuée ou abolie et AIC/AIT (OR : 3.86).

Risque emboligène de la plaque :

L'évaluation du risque emboligène d'une sténose peut se faire de manière subjective par appréciation de l'échogénicité et de l'échostructure et de façon plus objective par la mesure du niveau de gris moyen (GSM).

L'échogénicité est définie en termes d'échodensité (anéchoïque, hypoéchogène, isoéchogène, hyperéchogène) et d'échostructure (homogène ou hétérogène) en mode B. Elle s'apprécie par rapport au sang circulant normal (anéchoïque), par rapport aux muscles adjacents (isoéchogène), par rapport aux vertèbres ou aux calcifications (hyperéchogène).

La classification de Gray-Weale et Geroulakos distingue les lésions en 5 types :

- type 1 : uniformément anéchogène, moins de 15 % d'échos intenses ;
- type 2 : essentiellement an ou hypo-échogène hétérogène, < 50 % d'échos intenses ;
- type 3 : essentiellement iso ou hyperéchogène hétérogène, > 50 % d'échos intenses ;
- type 4 : uniformément iso ou hyperéchogène ;
- type 5 : lésion trop calcifiée pour être classée autrement. (Figure 2)

Mesure du niveau de gris moyen

Le GSM (Grey Scale Median) correspond à une analyse informatique et automatisée des niveaux de gris moyen de la sténose, permettant de mesurer l'échogénicité par la médiane de l'histogramme des niveaux de gris et l'échostructure par l'écart type de la dispersion. Une médiane entre 0 et 35 Db est en faveur d'une plaque hypoéchogène. Au dessus de 80 Db, la lésion est considérée comme hyperéchogène. Une échostructure homogène a un coefficient de variation (CV) < 25%. Une échostructure hétérogène a un CV > 25%.

L'apport du GSM par rapport à l'appréciation visuelle des plaques semble surtout utile pour les plaques intermédiaires (ni anéchogène ni hyperéchogène) ainsi que pour les plaques hétérogènes identifiées par le coefficient de dispersion des

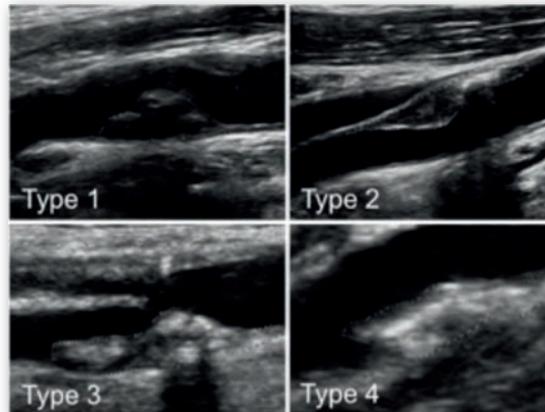


Figure 2



Figure 3

pixels. (Figure 3)

Mesure du GSM par le logiciel Adobe Photoshop®. le GSM de la plaque mesure 37 dB avec un coefficient de variation de 47% témoignant d'une plaque hétérogène à dominance hypo-échogène équivalent à un Type 2 de la classification de Geroulakos.

Agent de contraste et vascularisation de la sténose

L'échographie de contraste peut permettre de visualiser les micro-vaisseaux de la sténose *in vivo*.

Les plaques et sténoses athérosclérotiques évolutives sont habituellement le siège d'une néoangiogenèse. Les plaques carotides symptomatiques sont souvent associées à une hyperdensité microvasculaire. Néo-angiogenèse et hyperdensité microvasculaire sont directement corrélées au concept de vulnérabilité de la lésion.

Une néo-vascularisation est retrouvée majoritairement dans des plaques hypo-échogènes ou hétérogènes (Type 2 de la classification de Geroulakos). Les patients symptomatiques sur le plan neurologique (AIT et AIC) ont une augmentation significative de micro-bulles intra plaque avec une Type 4 intensité de rehaussement plus forte, comparés aux patients asymptomatiques pour une même épaisseur de plaque. Il semble exister une association entre la présence de MES (micro embolic signal) et la néo-vascularisation des plaques chez les patients symptomatiques avec une athérosclérose carotidienne. De même la néo-vascularisation de la

plaque carotidienne est associée à une augmentation des événements cardio-vasculaires. (Figure 4)

Détection de HITS ou MES (Micro embolic signal)

L'enregistrement en continu du signal de l'artère cérébrale moyenne par une sonde de Doppler trans crânienne robotisée placée sur des lunettes peut être effectuée en ambulatoire (Holter transcranien). La détection des HITS se fait automatiquement par un logiciel ayant un algorithme spécifique. Il existe une corrélation forte entre la présence de HITS et le risque d'AIC ipsilatéral à la sténose carotidienne (OR :6.63).

En conclusion, pour les sténoses carotidiennes symptomatiques, nous pouvons proposer le schéma suivant :

- La sténose est $\geq 70\%$ en diamètre (Nascet), la quantification est essentielle et suffisante pour poser l'indication d'une thrombo-endarterectomie dans un délai rapide (< 2 semaines) par rapport à l'événement clinique (Grade A).
- Pour une sténose intermédiaire (50-69%), l'indication d'un traitement chirurgical est moins évidente (4,5% de bénéfice en valeur absolue), et l'on pourra s'aider du GSM, du PCUS et des MES pour orienter la décision.
- Enfin, pour une sténose $< 50\%$, le traitement conseillé est médical quelque soit le résultat des différents examens. Cependant, les études de validation sur lesquelles reposent ces recommandations sont anciennes et ne prennent pas en compte les nouvelles techniques de mesure des MES ni du PCUS. Des études futures seront nécessaires pour valider ces techniques dans cette indication.

Apport de l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) dans le bilan étiologique d'un accident ischémique constitué (AIC) ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) :

Le Dr Clément Charbonnel (CH Versailles) a traité ce sujet et rédigé cet article.

En France, l'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de mortalité chez la femme et la troisième cause chez l'homme, soit environ 32500 décès par an selon les données de 2010 (1). L'AVC est d'origine ischémique dans 70 à 80% des cas et une cause cardio-embolique est retrouvée dans 20 à 40% des cas (2).

La prévention des récurrences passe par la recherche active d'une cause qui impliquerait un traitement spécifique notamment l'introduction d'anticoagulants.

Dans le bilan étiologique, la supériorité de l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) sur l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) pour le diagnostic d'une source cardiaque d'embolie est indiscutable (3). Dans la pratique de tous les jours, l'ETO reste inégalement réalisée dans les centres prenant en charge des AVC (4). Cet article a pour but de revoir la place de cet examen dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT.

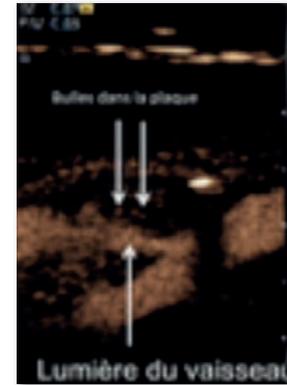


Figure 4

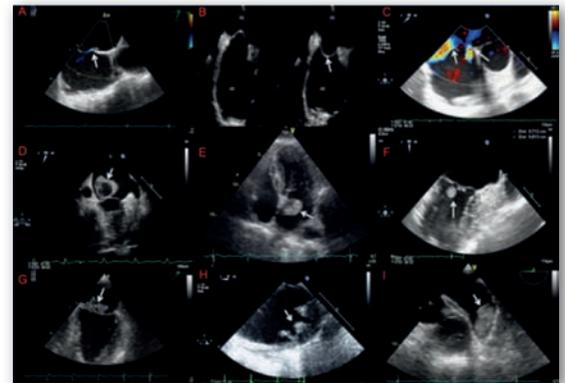


Figure 5 : Exemples de sources « cardio-aortiques » d'embolie cérébrale. A : FOP, shunt gauche-droit spontané visualisé en doppler couleur en regard de la fosse ovale. B : ASIA, excursion biphasique du septum secundum. C : CIA, deux CIA en position ostium secundum. D : Tumeur cavitaire, masse tissulaire et excavée appendue au versant auriculaire de la valve mitrale (l'analyse anatomopathologique révélera un hémangioendothéliome épithélioïde). E : Tumeur cavitaire, masse tissulaire bien limitée appendue à la base du septum inter-auriculaire (l'analyse anatomo-pathologique révélera un myxome). F : Tumeur valvulaire, petite tumeur arrondie homogène et bien limitée appendue au versant ventriculaire de la valve mitrale (l'analyse anatomo-pathologique révélera un fibroélastome papillaire). G : Endocardite infectieuse mitrale. H : Athérome aortique complexe. I : Thrombus intraauriculaire gauche.

Causes majeures	Causes mineures ou incertaines
Fibrillation/Flutter atrial	Contraste spontané intracardiaque
Infarctus du myocarde:	Prolapsus de la valve mitrale
récent (<1 mois)	Calcifications de l'anneau mitral
ancien (anévrisme du ventricule gauche)	Rétrécissement aortique calcifié
Cardiomyopathie	Anévrisme du septum inter-auriculaire
Tumeur cardiaque	Foramen ovale perméable
Végétation	Strand de fibrine
Valve mécanique	Excroissance géante de Lambi
Causes aortiques:	Communication inter-auriculaire
Athérome	
Emboles de cholestérol	
Thrombus intracardiaque	

Tableau 2 : Sources « cardio-aortiques » potentielles d'embolie cérébrale

Sources « cardio-aortiques » potentielles d'embolie (Figure 5) :

Les causes cardiaques d'embolie systémique sont listées dans les recommandations européennes de 2010 (5) et reprises récemment par les recommandations américaines de 2016 (6). Le tableau 2 tente d'en faire la synthèse en distinguant les causes majeures (à haut risque embolique) et les causes mineures (dont le potentiel embolique est plus faible, voire incertain). De plus, toutes ces causes

La parole aux groupes de réflexion GROUPE IMAGERIE NON INVASIVE

ne sont pas associées avec le même risque de récurrence d'AIC/AIT (Figure 6). S'il existe des incertitudes sur le risque de récurrence en cas de foramen ovale perméable (FOP) (risque allant de 1 à 4% /an selon les études), deux grands pourvoyeurs de récurrences semblent se détacher : la fibrillation atriale (FA) et l'athérome aortique « significatif » (dont l'épaisseur mesurée en ETO est ≥ 4 mm).

Les autres causes font, soit l'objet d'un traitement consensuel (antibiothérapie en cas d'endocardite infectieuse, chirurgie d'une tumeur cavitaire ou valvulaire, anticoagulation en cas de thrombus intracavitaire...), soit ne modifient pas la thérapeutique du patient (calcifications de l'anneau mitral, « strands » de fibrine, excroissance géante de Lambli). Nous allons développer plus en détails le FOP et l'athérome aortique dont la prise en charge fait débat.

Foramen ovale perméable (FOP) et AIC/AIT :

La prévalence d'un FOP dans la population générale est estimée aux alentours de 30% (7). Celui-ci est fréquemment associé avec un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA). Le FOP est défini par un shunt auriculaire en regard de la fosse ovale et en l'absence de solution de continuité au sein de la membrane. Ce shunt peut être visible en ETO par doppler couleur ou après épreuve de contraste (éventuellement sensibilisée par une manœuvre de Valsalva et la toux). L'ASIA est défini par une excursion du septum secundum dont l'amplitude dépasse 10mm et dont la base est d'au moins 15mm.

Il persiste tout un débat sur les liens entre AVC et FOP. Quoiqu'il en soit, le FOP ne semble pas être un facteur de risque d'AIC/AIT en population générale (8,9). Par ailleurs, lorsqu'un AIC/AIT survient et qu'un FOP est retrouvé, il est possible de calculer la probabilité que l'AIC/AIT soit imputable au FOP (10,11). De manière surprenante, plus cette probabilité est élevée et moins important semble être le risque de récurrence (environ 1%/an dans les scores élevés). En effet, un tiers des récurrences d'AIC/AIT chez des patients porteurs de FOP est lié à une autre cause (lacune, FA, athérome aortique) (12). En présence d'un FOP avec AIC/AIT, le clinicien a le choix entre 3 options thérapeutiques (aspirine, anticoagulation ou fermeture percutanée).

Les essais randomisés (PC trial, Respect, Closure 1) (13-15) testant l'hypothèse d'une supériorité de la fermeture percutanée du FOP versus un traitement médical (aspirine et/ou anticoagulation) sont négatifs. Néanmoins, il est important de noter que ces trois études manquaient de puissance puisque le taux d'événements (1.2-1.5%/an) a été très inférieur au taux attendu (3%/an). Dérivé de ces trois études, il faudrait fermer 133 FOP pour éviter une récurrence d'AVC(16). Il faudra très probablement attendre les résultats des trois études en cours (CLOSE, DEFENSE-PFO et REDUCE) pour pouvoir définitivement conclure sur l'intérêt de la fermeture de FOP après un AIC/AIT.

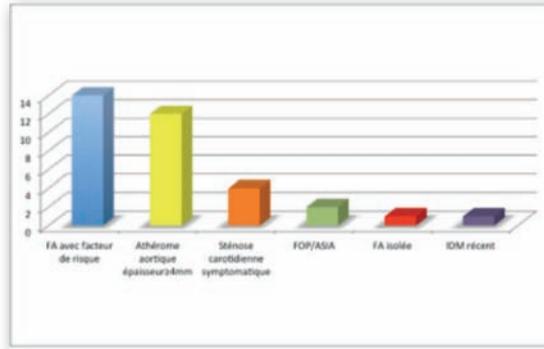


Figure 6 : Pourcentage de récurrence annuelle d'AIC/AIT en fonction de la cause

A la lumière de ces études, les experts en charge des dernières recommandations américaines (17) ne recommandent pas la fermeture percutanée d'un FOP après un AIC cryptogénique ou un AIT (recommandation de classe III, niveau d'évidence A). L'aspirine est recommandée (recommandation de classe I, niveau d'évidence B). L'anticoagulation est réservée aux patients chez qui une thrombose veineuse profonde a été authentifiée (recommandation de classe I, niveau d'évidence A).

Athérome aortique et AIC/AIT :

L'athérome aortique est une source classique d'embolie cérébrale. C'est d'autant plus vrai que cet athérome est jugé complexe (irrégulier, ulcéré, épais ≥ 4 mm, avec du thrombus au contact). Chez un patient ayant fait un premier épisode d'AIC/AIT, la découverte d'un athérome de l'aorte ascendante et/ou de la crosse aortique ≥ 4 mm d'épaisseur l'expose à un risque 3 à 4 fois supérieur de récurrence en comparaison d'un patient présentant un athérome moins développé (18). Le diagnostic de l'athérome aortique peut faire appel en pratique à l'angioscanner, à l'IRM et à l'ETO avec des performances globalement comparables (19).

Le traitement n'est pas codifié. Il fait appel au minimum à un antiagrégant plaquettaire (recommandation de classe I, niveau de preuve A) (17). La question du bénéfice d'une biantiagrégation plaquettaire (biAAP) ou d'une anticoagulation reste entière. L'étude ARCH (20) avait pour but de répondre à cette question en testant deux stratégies thérapeutiques (biAAP par clopidogrel et aspirine vs anticoagulation par warfarine) chez des patients présentant un AIC, un AIT ou une embolie périphérique et un athérome aortique > 4 mm. Cette étude a été arrêtée pour défaut d'inclusion (349 patients inclus pour une cible de 744). Les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes sur le critère primaire de jugement (critère composite associant AIC, IDM, embolie périphérique, décès d'origine vasculaire et AVC hémorragique).

Avec les réserves dues au manque de puissance de l'étude, les auteurs semblent opter pour une biAAP plutôt qu'une anticoagulation. En effet, même si une biAAP prolongée (> 3 mois) semble être associée avec une augmentation significative du risque hémorragique sans bénéfice sur la récurrence (22,23),

il existe très probablement une place pour une biAAP courte (3 semaines à 3 mois après l'évènement ischémique cérébral) chez des patients associant haut risque de récurrence et faible risque hémorragique (AIT ou AIC mineur) (21).

Proposition d'algorithme précisant la place de l'ETO dans le bilan d'un AIC/AIT :

Cette proposition d'algorithme (qui n'engage que l'auteur) a pour première étape fondamentale une évaluation initiale comprenant un examen clinique, un ECG, une surveillance téléométrique, une imagerie cérébrale et une exploration des troncs supra-aortiques. L'échocardiographie transthoracique (inoffensive, peu coûteuse, relativement rapide) assortie d'une épreuve de contraste semble également indispensable d'autant plus qu'il existe une cardiopathie sous jacente connue (24). Au terme de cette évaluation, il existe plusieurs cas de figure possibles selon qu'il a été retrouvé ou pas un trouble du rythme (TDR) cardiaque relevant d'une anticoagulation efficace.

1. TDR identifié et patient à bas risque hémorragique : l'ETO ne semble pas indispensable dans ce contexte car elle ne modifiera très probablement pas la thérapeutique du patient.

2. TDR identifié et patient à haut risque hémorragique (cérébral ou autre) : il existe une place pour l'ETO dans l'aide à la décision thérapeutique. L'ETO permet dans ce contexte :

- d'affiner le risque thrombotique du patient (vitesse de vidange de l'auricule gauche, existence d'un contraste spontané intense dans l'oreille gauche, dilatation de l'auricule gauche).
- de décider d'une fermeture percutanée de l'auricule gauche.

3. Pas de TDR identifié : l'ETO conserve toute sa place dans les situations listées (valve mécanique cardiaque, sujet jeune <50 ans, AVC multi territoire ou fébrile, AVC post procédure interventionnelle, existence d'une cardiopathie sous jacente). En dehors de ces situations, la rentabilité de l'ETO sera très faible.

Conclusion

Si l'ETO reste un examen incontournable dans le bilan étiologique d'un AIC/AIT, sa place reste à préciser. On manque encore de données pour cibler la population qui en tirerait le plus grand bénéfice. Une étude multicentrique (27 centres) et prospective du CNCH (TEA TOAST pour (Transesophageal Echocardiography To Optimize Anti thrombotic Strategy in sTroke) tente actuellement de répondre à cette question. Les inclusions sont achevées (1595 patients inclus) et les résultats sont attendus pour le printemps 2016.

Bibliographie

1. [Http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html](http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html).
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*

1992;339(8789):342-4.

3. De Bruijn SFTM et al. Transesophageal Echocardiography Is Superior to Transthoracic Echocardiography in Management of Patients of Any Age With Transient Ischemic Attack or Stroke. *Stroke* 2006;37(10):2531-4.

4. Heidrich J et al. Variations in the use of diagnostic procedures after acute stroke in Europe: results from the BIOMED II study of stroke care. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):255-61.

5. Pepi M et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(6):461-76.

6. Saric M et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(1):1-42.

7. Hagen PT et al. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17-20.

8. Meissner I et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440-5.

9. DiTullio MR et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):35-41.

10. Alsheikh-Ali AA et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40(7):2349-55.

11. Kent DM et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-25.

12. Mono M-L et al. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke* 2011;42(10):2891-5.

13. Carroll JD et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(12):1092-100.

14. Furlan AJ et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366(11):991-9.

15. Meier B et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368(12):1083-91.

16. Calvet D et al. Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: a never ending story. *Curr Opin Neurol* 2014;27(1):13-9.

17. Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.

18. Amarenco P et al. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1474-9.

19. Erbel R et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.

20. Amarenco P et al. *Stroke* 2014;45(5):1248-57.

21. Wang Y et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.

22. Bhatt DL et al. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.

23. Diener H-C et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.

24. Kapral MK et al. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 1999;161(8):989-96.

Troponine hyper sensible et syndromes coronariens aigus non ST plus



O. NALLET



X. MARCAGGI

O. NALLET (Le Raincy-Montfermeil), X. MARCAGGI (Vichy),
S. ANDRIEU (Avignon), B. JOUVE (Aix en Provence),
M. YASSINE (Metz-Thionville)

Les douleurs thoraciques sont le 1er motif d'appel au SAMU, le 2ème motif de consultation dans un service d'Urgences. 6 % des syndromes coronariens aigus (SCA) ne sont pas diagnostiqués et renvoyés à domicile avec une mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle des patients hospitalisés.

Les progrès technologiques ont permis de développer un dosage très performant de la troponine qui remplace progressivement les techniques conventionnelles (1). La troponine hypersensible (TnHs) facilite la prise en charge des douleurs thoraciques et réduit le temps de passage dans les services d'Urgences. Elle permet un diagnostic plus précis et plus précoce des SCA. A l'inverse, si elle est mal prescrite sans analyse clinique préalable, son interprétation peut être difficile et conduire à des prises en charge inappropriées.

Les objectifs de la prise en charge des douleurs thoraciques

- Porter le diagnostic de SCA (« rule in ») avec un niveau de certitude suffisant pour débiter un traitement approprié. Ces traitements en l'absence de SCA entraînent un surrisque hémorragique.
- Exclure un SCA (« rule out ») avec un faible risque d'erreurs.
- Sans oublier les autres causes de douleurs thoraciques.

La troponine est le biomarqueur de référence des infarctus de type 1 par rupture de plaque. Les dernières recommandations européennes 2015 sur les SCA sans sus-décalage de ST (NSTEMI) proposent des algorithmes de prise en charge très courts avec la troponine hypersensible (TnHs)(2). Ces algorithmes ne doivent pas faire oublier les fondamentaux avec une analyse clinique préalable, un ECG fait dans les 10 minutes après la présentation du patient aux Urgences, un rendu de troponine en 1 h, un temps de passage aux urgences pour les SCA ST+ inférieur à 30 minutes.

Rappels sur la troponine

Le complexe troponine est composé de 3 sous-unités – troponine C, troponine I, troponine T- qui sont situées sur le filament fin (actine) de l'appareil

contractile des muscles striés squelettiques et cardiaque. Ces protéines interviennent dans la régulation de la contraction musculaire. Les isoformes cardiaques des troponines I et T (cTn I, cTn T) sont uniquement exprimées dans le muscle cardiaque. On devrait parler de dosage hyper sensible de la troponine plutôt que de troponine hyper sensible. La sensibilité est augmentée par la création de nouveaux anticorps monoclonaux pentamérisés et l'électrochimiluminescence permet une amplification et une quantification de la lumière émise par la liaison antigènes-anticorps. La sensibilité est multipliée par 10 et le bruit de fond est diminué.

Un test pour la troponine est qualifié d'hyper-sensible, par rapport aux techniques « conventionnelles », s'il permet un dosage quantitatif chez plus de 50% des sujets sains et si au 99ème percentile d'une population normale son coefficient de variation est < 10%.

L'adjectif « hypersensible » correspond à la sensibilité analytique du test, c'est à dire sa capacité à distinguer de très faibles différences de concentration de troponine. Ceci n'a rien à voir à la sensibilité clinique du test. Les TnHs ont une grande sensibilité clinique (probabilité d'avoir une troponine élevée chez les patients qui ont un SCA). Elles sont hautement spécifiques d'une souffrance des cardiomyocytes mais elles ne sont pas spécifiques des infarctus de type 1. La TnHs a une plus grande valeur prédictive négative que la troponine conventionnelle. Comme tout test diagnostique, la valeur prédictive positive augmente avec l'incidence de la maladie dans la population testée. C'est souligner l'importance de l'analyse clinique et ECG préalable (probabilité prétest).

Comparativement aux dosages conventionnels de la troponine, les dosages de haute sensibilité (2) :

- Ont une plus forte valeur prédictive négative pour l'infarctus du myocarde.
- Diminuent la période aveugle pendant laquelle il n'est pas possible de détecter un infarctus du myocarde.
- Conduisent à une augmentation absolue de 4 % et relative de 20 % de la détection de l'infarctus du

myocarde de type I et diminuent corrélativement le diagnostic d'angor instable. Avec l'utilisation des troponines hyper sensibles, le pourcentage d'angor instable est passé de 40 % environ à moins de 20 % en 2013. E.BRAUNWALD évoquait son requiem en 2013 (3).

- Sont associés à une multiplication par 2 de la détection de l'infarctus du myocarde de type II
- Les taux de TnHs doivent être interprétés comme des marqueurs quantitatifs du dommage des cardiomyocytes (plus les taux sont élevés, plus la probabilité d'infarctus augmente).
- La valeur prédictive positive est supérieure à 90 % pour l'infarctus du myocarde de type I pour une valeur supérieure à 5 fois le 99ème percentile. Elle est seulement de 50 à 60 % pour une élévation au-dessus de 3 fois la valeur supérieure de la normale et peut correspondre à de nombreuses situations cliniques.
- Il est habituel de détecter des taux de TnHs au-dessus du 99ème percentile chez des sujets sains. Le choix du 99ème percentile comme valeur supérieure de la normale signifie que l'on accepte 1% de faux positifs chez les non malades. Bien sûr il s'agit de valeurs basses.
- Une élévation ou une diminution des taux de troponines cardiaques peut différencier un dommage myocardique aigu ou chronique.
- Une cinétique et des taux voisins de ceux d'un SCA peuvent s'observer dans les myocardites(4) et le Takostubo(5).

Les différents tests disponibles proposés par les industriels ne sont pas identiques. Les valeurs seuils n'ont pas été déterminées dans des populations identiques de sujets « sains ». Il n'est donc pas possible de comparer pour un même malade des valeurs de tests différents ce qui arrive régulièrement quand un premier dosage a été fait dans un autre laboratoire.

La troponine dans les recommandations européennes 2015 sur les NSTEMI

La troponine est au centre des arbres décisionnels devant une douleur thoracique aiguë(2). C'est une variable essentielle de la stratification du risque des patients qui ont un NSTEMI. Les patients qui ont une troponine élevée et une cinétique (augmentation ou diminution) en faveur d'un infarctus sont d'emblée à haut risque ce qui justifie une stratégie invasive dans les 24 premières heures. L'utilisation de la TnHs permet de raccourcir les délais de prise en charge et par conséquent le temps de passage aux urgences. Deux arbres décisionnels sont proposés avec la TnHs (recommandation IB) :

- Dans tous les cas les patients à très haut risque (douleur persistante ou récidivantes, instabilité hémodynamique ou rythmique, sus décalage transitoire de ST, complications mécaniques de l'infarctus) sont pris en charge comme des STEMI et on n'attend pas les résultats de la troponine pour mettre en route une stratégie invasive urgente.

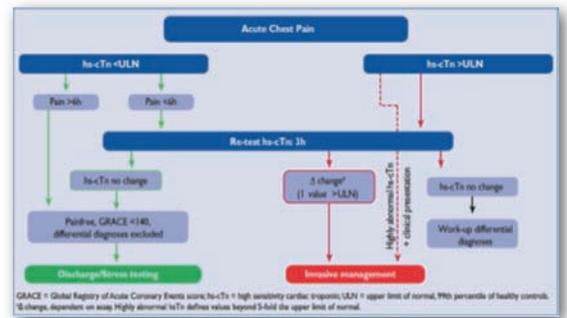


Figure 1 : algorithme d'exclusion H0-H3 des NSTEMI avec la troponine hypersensible selon les recommandations européennes 2015(2)

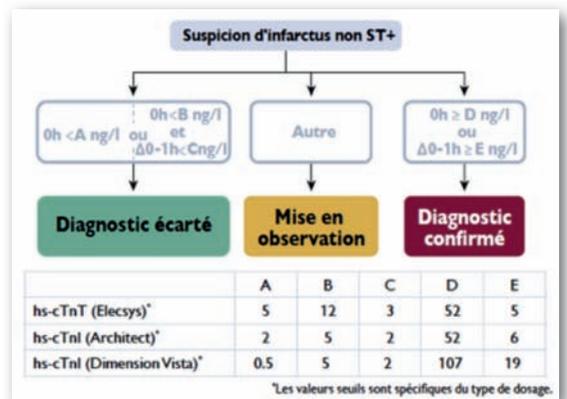


Figure 2 : Algorithme H0-H1 avec la TnHs chez les patients se présentant aux Urgences avec une suspicion de NSTEMI selon les recommandations européennes 2015(2). Le diagnostic de NSTEMI peut être écarté si le taux H0 est très bas ou n'augmente pas de façon significative à H1. Le diagnostic est probable si le taux est élevé au premier prélèvement ou l'augmentation significative à H1. Figure à partir de la version française du toolkit urgences cardiovasculaires (<http://www.sfcadio.fr/urgences-et-soins-cardiaques-intensifs>)

- Le protocole H0-H3 (Figure 1) est identique à celui des recommandations 2011. Il prend en compte l'heure du début de la douleur, la valeur de la troponine H0, ses variations à H3, le score GRACE. Quand la troponine est inférieure au 99ème percentile, le patient asymptotique, le score GRACE < 140 et les autres causes de douleur thoracique écartées, une prise en charge ambulatoire est possible.

- Le protocole H0-H1 est une des nouveautés des recommandations 2015 (Figure 2). Il n'est valable qu'avec les TnHs pour lesquelles cette stratégie a été validée dans la littérature et seulement 3 tests sont cités. Il faut donc bien se renseigner avant de l'appliquer dans son centre et les valeurs seuils sont dépendantes du test utilisé. La valeur prédictive négative de cet arbre décisionnel est presque parfaite (98 à 100%). La valeur prédictive positive pour le diagnostic d'infarctus de type 1 est de 75 à 80%. Dans les services d'Urgences, il permet une prise en charge plus rapide des patients qui sont orientés vers les structures les plus adaptées ou peuvent sortir et poursuivre les examens en externe si besoin. L'accueil de l'algorithme H0-H1 pour de nombreux centres est probablement le rendu de troponine en moins d'une heure pour décider d'un 2ème prélèvement à H1. L'alternative pourrait être d'utiliser un algorithme H0-H2(6).

La parole aux groupes de réflexion

GROUPE USIC

ATTENTION !!! Pour les patients qui se présentent dans un délai inférieur à une heure après le début de la douleur, la troponine doit être redosée à H3. Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut refaire un dosage plus tardivement car 1 % des patients ont une augmentation tardive. En cas de récurrence de douleur, on refait un prélèvement. Ces algorithmes restent valides en cas de maladie rénale chronique mais avec des valeurs seuils un peu plus élevées.

Les élévations de la troponine en dehors de l'infarctus de type 1 (Tableau)

La troponine peut augmenter dans des situations très variées avec des mécanismes physiopathologiques parfois multiples et encore mal connus(7). La proportion des élévations de troponine en dehors des SCA est variable selon les séries et dépend beaucoup de la population étudiée. Les résultats rapportés par Alcaei et coll reflètent la réalité quotidienne quand la troponine est dosée en dehors d'un service de cardiologie avec 53% de SCA, 41% de patients sans SCA et 6% de causes indéterminées (8). Les cardiologues sont régulièrement sollicités pour interpréter une troponine élevée dans des situations cliniques qui n'évoquent pas un SCA. La prise en charge de ces patients peut être difficile et conduire à des attitudes opposées sources d'erreurs. Une vision trop cardiologique du problème conduit à des prescriptions, des examens et des hospitalisations en cardiologie inutiles et source de iatrogénie. A l'inverse, il ne faut pas négliger une troponine élevée car la présentation des SCA peut être atypique et la troponine a toujours une valeur pronostique péjorative(8). Il faut donc trouver un juste équilibre et s'aider du bon sens clinique, de quelques examens complémentaires simples comme l'échocardiographie pour prendre les meilleures décisions. L'IRM cardiaque a sa place chez des malades sélectionnés(9). L'étude CRIMINAL en cours organisée par le CNCH évalue l'IRM dans les douleurs thoraciques avec une troponine élevée et des coronaires normales.

Conclusion

La troponine hyper sensible est un examen très performant pour le diagnostic et l'exclusion des syndromes coronariens aigus. Les résultats doivent être interprétés en fonction de la clinique, de l'ECG et du test utilisé. Une collaboration est nécessaire entre les Cardiologues, les Biologistes, les Urgentistes et les Biochimistes. En dehors du diagnostic des SCA, la troponine peut être utilisée dans un but pronostique mais seulement dans des situations bien définies comme l'embolie pulmonaire. Le dosage systématique de la troponine sans réflexion

Élévations aiguës	Élévations chroniques
Arythmies Spasme et embolie coronaire Embolie pulmonaire Urgence hypertensive Insuffisance cardiaque aiguë Choc, sepsis, brûlures Hypoxie Myocardite, Takotsubo Accidents vasculaires cérébraux Toxiques et iatrogènes Marathon Rhabdomyolyse	Insuffisance cardiaque chronique Maladie rénale chronique Dysthyroïdie Maladies infiltratives du myocarde

Tableau : Etiologies des augmentations de la troponine en dehors de l'infarctus de type 1

clinique préalable est à éviter. Les filières de prise en charge des douleurs thoraciques doivent être claires et bien définies.

Références

- Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz E, Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meune C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions. Archives of cardiovascular diseases. 2015;108(2):132-49.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2016;37(3):267-315.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a reequiem? Circulation. 2013;127(24):2452-7.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myocarditis. Lancet. 2012;379(9817):738-47.
- Yayehd K, N'Da N W, Belle L, Bataille V, Hanssen M, Leddet P, et al. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: The Observational French SyndromEs of TakoTsubo (OFSETT) study. Archives of cardiovascular diseases. 2016;109(1): 4-12.
- Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(14):1242-9.
- Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(23):2427-63.
- Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. Archives of internal medicine. 2007;167(3):276-81.
- Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. European heart journal. 2009;30(23):2869-79.

Cardiomyopathie du péri-partum



S. Desert, B. Jouve, C. Barnay (Aix-en-Provence) *S. DESERT*

Mme T..., 34 ans, se présente aux urgences du CH d'Aix-en-Provence le 27/12/15 une semaine après l'accouchement par voie basse d'un nouveau-né en bonne santé, G1P1, pour une dyspnée d'installation rapide (apparue le 26/12) associée à des douleurs thoraciques rythmées par la respiration. Elle a dans ses antécédents personnels une thalassémie mineure et dans ses antécédents familiaux un frère décédé à l'âge de 18 ans d'une cardiomyopathie dilatée compliquée d'un choc cardiogénique. Elle n'a aucun facteur de risque cardiovasculaire et ne prend aucun traitement. L'examen clinique confirme un tableau d'insuffisance cardiaque gauche; l'ECG est normal (Figure 1) et la radiographie thoracique (Figure 2) montre un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. L'ETT réalisée aux urgences met en évidence une cardiomyopathie dilatée avec une FEVG à 20% ; elle est complétée par une 2ème ETT le 28/12 qui retrouve un ventricule gauche globalement hypokinétique, une dysfonction VG sévère confirmant la FEVG à 20%, une insuffisance mitrale modérée, un ventricule droit discrètement hypokinétique, une HTAP à 55 mmHg et l'absence d'épanchement péricardique. Le bilan biologique associe des BNP à 1439 pg/mL, un cycle troponine négatif, une alcalose respiratoire avec hypoxémie et hypocapnie, un ionogramme normal, une anémie minime à 11.5g/dL, une cholestase anictérique et un syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose à PNN et CRP à 107mg/L.

A ce stade de la prise en charge, les hypothèses diagnostiques sont les suivantes : une cardiomyopathie du post-partum, une cardiomyopathie dilatée familiale, une myocardite aiguë et un syndrome coronarien aigu, ce dernier très peu probable.

La prise en charge consiste alors en un traitement symptomatique par oxygénothérapie et diurétiques à fortes doses ; un traitement de l'insuffisance cardiaque avec introduction de bêta-bloquants, IEC puis spironolactone. Un bilan étiologique +/- pré-greffe avec IRM myocardique, coronarographie, consultation génétique, ETT de dépistage pour les apparentés au 1er degré ainsi qu'un bilan infectieux devant l'importance du syndrome inflammatoire biologique sont mis en route. La coronarographie réalisée le 06/01/16 (onze jours après le début des symptômes) s'avère normale avec une FEVG évaluée en ventriculographie à 47%. L'IRM myocardique du 11/01, quant à elle, retrouve une altération globale et modérée

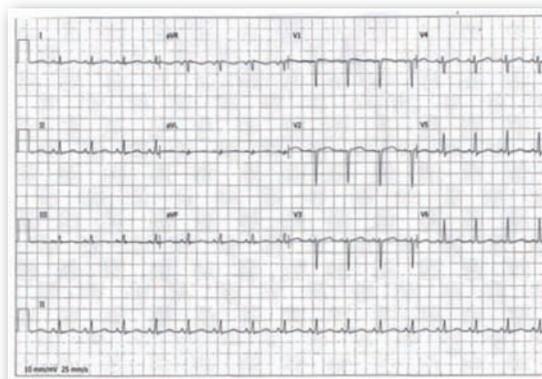


Figure 1 : ECG normal à l'arrivée

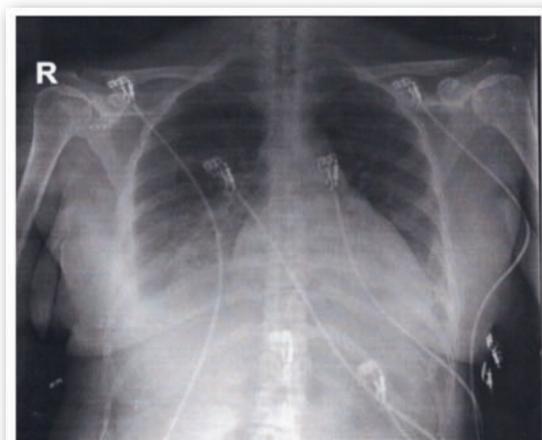


Figure 2 : Rx Thorax : syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral : ECG normal à l'arrivée

de la FEVG à 44% confirmant ainsi le résultat de la coronarographie, une fonction ventriculaire droite normale, un hypersignal inflammatoire ou oedémateux en signal TIRM et un allongement du T2 au niveau inféro-septo-basal ; un réhaussement tardif sous épicaudique inféro-septo-basal et inféro-latéro-basal (Figure 3) évocateur d'une myocardite. Le radiologue conclut alors à une cardiomyopathie du post-partum.

Les suites montrent une amélioration symptomatique sous diurétiques, une amélioration de la FEVG sous traitement médical optimal et une régression spontanée du syndrome inflammatoire biologique.

Commentaire

Selon la définition de l'ESC, la cardiomyopathie du péripartum est une « cardiomyopathie dilatée se manifestant dans la période du péripartum chez une patiente préalablement en bonne santé ». Les critères diagnostiques NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute étatsunien) qui datent de 1997

Mise au point à propos d'un cas clinique

donnent une définition plus précise :

- survenue d'une IC congestive dans le mois précédent ou dans les 5 mois suivant l'accouchement
- absence d'étiologie retrouvée à la cardiomyopathie malgré un bilan exhaustif
- absence de cardiopathie connue avant l'apparition de symptômes
- signes échographiques attestant de la dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG <45% et/ou une fraction de raccourcissement <30% et/ou une dilatation cavitaire avec un diamètre télédiastolique ventriculaire > 2.7cm/m² SC.

Elle concerne une naissance sur 3000 à 4000 avec une grande disparité géographique (1/4000 naissance aux Etats-Unis contre 1/1000 au Nigéria). Le pic de fréquence survient dans les quelques jours qui suivent la naissance. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés :

- âge > 30 ans - multiparité
- HTA/ pré éclampsie - grossesse multiple - tocolyse prolongée
- obésité

Le milieu social défavorisé et la malnutrition constituent des terrains favorisant en particulier en Afrique.

En ce qui concerne la pathogénie, de nombreuses hypothèses sont mises en avant suggérant une origine plurifactorielle à la cardiomyopathie du péripartum : (Figure 4)

- une origine virale/infectieuse : des lésions de myocardite ont été retrouvées sur les biopsies
- une origine inflammatoire : des taux plus élevés de protéine de l'inflammation (TNF, IL6, IL1) constatés pendant la grossesse
- une origine dysimmunitaire : mise en évidence d'anticorps dirigés contre les myocytes
- une origine hormonale : de récentes études suggèrent la mise en évidence au cours d'un stress oxydatif d'une enzyme, la cathepsine D, venant cliver la prolactine en une prolactine de plus faible poids moléculaire, la 16KDa prolactine ayant des propriétés apoptotiques et anti-angiogéniques lors de la chute d'oestrogènes en fin de grossesse. Dans une étude portant sur 20 patientes, l'utilisation de la bromocriptine, inhibiteur de la prolactine, dans la cardiomyopathie du péripartum a montré une diminution de la mortalité, une amélioration de la symptomatologie et une diminution de la dysfonction ventriculaire gauche < 35%.
- une origine génétique : mise en évidence de cas de cardiomyopathie de péripartum au sein d'une même famille mais également de mutations génétiques concernant la protéine sarcomérique titine plus fréquentes, également retrouvées dans la cardiomyopathie dilatée
- une origine carencielle en vitamine, sélénium...

Ces mécanismes hypothétiques viendraient se surajouter aux modifications physiologiques de



Figure 3 : IRM : Rehaussement tardif infero-latéro-basal

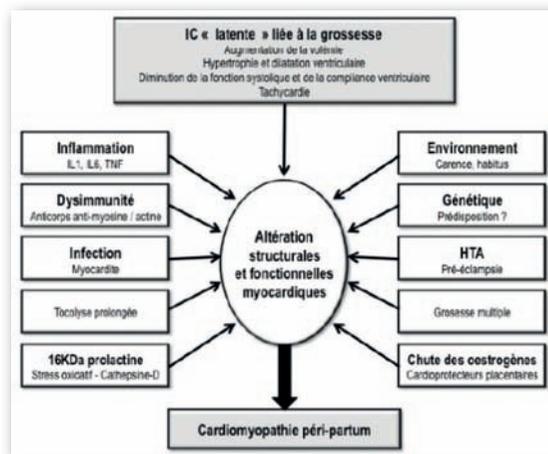


Figure 4 : Facteurs impliqués dans la Cardiomyopathie Péri Partum

la grossesse : augmentation de la volémie, dilatation et hypertrophie ventriculaire, diminution de la fonction systolique et de la compliance ventriculaire et tachycardie.

Le tableau clinique est celui d'une décompensation cardiaque globale parfois à prédominance gauche le plus souvent sévère et d'installation rapide. La dyspnée est au premier plan ; une douleur thoracique est retrouvée dans 50% des cas (ne pas oublier de penser à la dissection coronaire lors des efforts d'expulsion). Parfois, la patiente se présente en choc cardiogénique.

Les examens complémentaires comprennent la radiographie thoracique retrouvant des signes de surcharge ; l'ECG qui est le plus souvent normal ou présente des anomalies aspécifiques, parfois des anomalies du segment ST et l'échographie trans-thoracique qui recherche les critères diagnostiques.

NHLBI, les signes de gravité (thrombus, épanchement péricardique) et élimine les diagnostics différentiels.

L'IRM est l'examen clé à la fois pour le diagnostic et le pronostic. Il met en évidence un réhaussement tardif non systématisé à prédominance sous épicaardique similaire à la myocardite. L'intensité du réhaussement est corrélée au pronostic et à la récupération VG.

La coronarographie diagnostique sera réalisée en cas de doute sur un syndrome coronarien aigu. Les biopsies myocardiques ne sont réalisées qu'en cas de forme gravissime pour discuter de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

La biologie (troponine, BNP/NT-proBNP/ CRP) est peu spécifique. Un bilan rénal, hépatique et des lactates permettent d'évaluer le retentissement viscéral de la cardiomyopathie. Les diagnostics différentiels sont les suivants :

- CMD idiopathique préexistante à la grossesse
- CMD familiale préexistante à la grossesse
- Cardiomyopathie du VIH
- Cardiopathie hypertensive
- Cardiopathie valvulaire
- Embolie pulmonaire
- Cardiomyopathie congénitale
- Myocardite

Le traitement symptomatique consiste en une réduction des activités physiques, une restriction hydrosodée, un traitement par diurétiques et +/- dérivés nitrés en cas de signes congestifs, l'introduction rapide des traitements par IEC et bêta-bloquants dès la régression des signes d'insuffisance cardiaque, une anticoagulation curative du fait du haut risque thrombotique, des digitaliques si tachycardie sinusale. Si ces mesures s'avèrent inefficaces, introduction des amines vasopressives voire des mesures d'assistance circulatoire en cas de choc cardiogénique réfractaire.

Les traitements spécifiques comprennent des traitements immunosuppresseurs ou immunoglobuline intraveineuse en cas de forme fulminante. La question se pose dans l'avenir du traitement par bromocriptine ou encore de la pentoxifylline avec son effet anti TNF alpha.

Il n'existe pas de recommandations en ce qui concerne la prise en charge obstétricale. On privilégie l'accouchement par voie basse en cas de stabilité maternofoetale.

Le pronostic dépend de la défaillance hémodynamique initiale et de sa réponse aux mesures thérapeutiques, des complications thromboemboliques et de la récupération ventriculaire gauche à distance de l'épisode aigu.

Le taux de décès à phase aiguë est de 10-15% lié au choc réfractaire, aux complications emboliques et/ou aux complications réanimatoires. Les complications emboliques sont très fréquentes justifiant d'un traitement anticoagulant au long cours si persistance d'une dilatation ou d'une hypokinésie ventriculaire gauche.

L'évolution se fait vers une restitutio ad integrum dans 50% des cas (40-75% selon les études), une stabilité des lésions dans 1/3 des cas ou sinon une aggravation pouvant aller vers la transplantation cardiaque. On considère qu'en l'absence de récupération au bout de 3 mois (6 mois pour NHLBI) les lésions sont irréversibles. Les facteurs de mauvais pronostic sont un volume télédiastolique VG > 60mm et FEVG < 20% (selon étude de 1997). Une récurrence peut s'observer dans 25-100% des cas selon les études avec une mortalité de 15-20%.

Selon les recommandations de l'ESC, il faut :

- déconseiller une future grossesse chez des femmes présentant des séquelles VG post CMP PP
- contre-indiquer une grossesse si FEVG < 50%
- procéder à une interruption médicale de grossesse si dégradation de la FEVG < 50% au cours du 1er ou 2ème trimestre
- prévoir une ETT de dépistage et un suivi régulier pendant la grossesse chez les femmes aux antécédents de cardiomyopathie de péripartum avec normalisation de la FEVG, aux antécédents familiaux de cardiomyopathie dilatée et aux antécédents familiaux de cardiomyopathie du péripartum.

Bibliographie

- 1- Ware, James S., Jian Li, Erica Mazaika, Christopher M. Yasso, Tiffany DeSouza, Thomas P. Cappola, Emily J. Tsai, et al. « Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies ». *New England Journal of Medicine* 374, no 3 (21 janvier 2016): 23341. doi: 10.1056/NEJMoa1505517.
- 2- Vanzetto, Gérald, Alix Martin, Hélène Bouvaist, Stéphanie Marlière, Michel Durand, et Olivier Chavanon. « Cardiomyopathie du péripartum : une entité multiple ». *La Presse Médicale* 41, no 6 (juin 2012): 61320. doi:10.1016/j.lpm.2012.03.014.
- 3- Sliwa, Karen, James Fett, et Uri Elkayam. « Peripartum Cardiomyopathy ». *The Lancet* 368, no 9536 (août 2006): 68793. doi:10.1016/S0140-6736(06)69253-2.
- 4- Hilfiker-Kleiner, Denise, Ingrid Struman, Melanie Hoch, Edith Podewski, et Karen Sliwa. « 16-kDa Prolactin and Bromocriptine in Postpartum Cardiomyopathy ». *Current Heart Failure Reports* 9, no 3 (septembre 2012): 17482. doi:10.1007/s11897-012-0095-7.
- 5- Hilfiker-Kleiner, D., A. Haghikia, J. Nonhoff, et J. Bauersachs. « Peripartum Cardiomyopathy: Current Management and Future Perspectives ». *European Heart Journal* 36, no 18 (2 mai 2015): 109097. doi:10.1093/eurheartj/ehv009.
- 6- Elkayam, U., et S. Golland. « Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy ». *Circulation* 121, no 13 (6 avril 2010): 146364. doi:10.1161/CIR.0b013e3181db2f07.
- 7- Bahloul, M., M.N. Ben Ahmed, L. Laaroussi, K. Chtara, H. Kallel, H. Dammak, H. Ksibi, et al. « Myocardiopathie du péripartum : incidence, physiopathologie, manifestations cliniques, prise en charge thérapeutique et pronostic ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28, no 1 (janvier 2009): 4460. doi:10.1016/j.annfar.2008.11.001.
- 8- Arany, Zolt, et Uri Elkayam. « Peripartum Cardiomyopathy ». *Circulation* 133, no 14 (5 avril 2016): 13971409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.

Le contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle



Jean-Marie CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

1. L'encadrement des recherches biomédicales a été instauré à la fin des années 1980 :

Le formidable développement de l'industrie du médicament a rendu nécessaire l'encadrement des essais cliniques dans les établissements de santé, c'est la fameuse loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriot-Sérusclat du nom des deux sénateurs qui l'ont proposée. Cette législation fut confirmée par les lois dites de bioéthique de 1994 et de 2004. Rappelons que c'est à partir de ces lois que fut instaurée la déclaration préalable à tout essai clinique par le laboratoire promoteur auprès de l'autorité publique qui va solliciter l'avis du Comité de protection des personnes. Le laboratoire initiateur de l'essai se nomme le **promoteur** et la personne responsable de l'essai dans l'établissement de santé, est appelé **investigateur**. Face à la croissance des essais et à l'extension des laboratoires pharmaceutiques vers des industriels producteurs d'équipements biomédicaux, les pouvoirs publics ont renforcé leur encadrement, c'est le sens de la création du contrat unique.

2. Pourquoi le contrat unique ?

Le contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle a été instauré par les pouvoirs publics pour mieux contrôler les flux financiers entre les entreprises biomédicales, les firmes pharmaceutiques (promoteurs) et les praticiens qui réalisent *in situ* hospitalier les essais (investigateurs). Les directions hospitalières en CHU et dans les grands Centres Hospitaliers ont compris tout l'intérêt stratégique et financier de centraliser les différents essais.

3. Les investigateurs sont-ils obligés de passer par le directeur chef de l'établissement de santé ?

Oui, les investigateurs qui se prêtent à des essais qu'ils soient à visées commerciales ou non commerciales, sont obligés d'en faire la déclaration auprès du directeur chef d'établissement. De là, la création du contrat unique d'essais cliniques co-signée par l'établissement industriel (pharmaceutique ou biomédical) en tant que promoteur, le praticien hospitalier responsable de l'essai en tant qu'investigateur et, le directeur de l'établissement de santé.

4. Si l'investigateur est un praticien hospitalier non chef de pôle doit-il recevoir l'accord de ce dernier ?

Rappelons que selon la loi du 21 juillet 2009 dite loi HPST, confirmée par la loi Santé 2016 du 26 janvier 2016, le chef de pôle a autorité hiérarchique sur le fonctionnement du pôle d'activité clinique et médico-technique, et à ce titre le praticien hospitalier correspondant du promoteur doit recueillir l'accord

du chef de pôle, voire du chef de service, si ce dernier subsiste. Cet accord peut se traduire par la co-signature du chef de pôle au bas du contrat unique conjointement au praticien hospitalier investigateur.

5. Est-il prévu un dédommagement hospitalier ?

C'est l'intérêt de ce contrat unique qui doit prévoir à la fois la rémunération des assistants de recherche clinique par l'association ou la fondation constituée par le Praticien hospitalier investigateur pour recevoir les fonds du promoteur et, le dédommagement des frais engagés par l'établissement de santé où se déroule l'essai. Tout cela est détaillé dans le contrat unique. Tout doit être transparent.

6. Qu'apporte de nouveau la loi Santé 2016 ?

La loi Santé 2016 du 26 janvier 2016 donne **force de loi** au contrat stratégique de filière « industrie et technologie de santé » signé le 5 juillet 2013 entre le Gouvernement et les responsables des industries de santé ; ce contrat doit « simplifier et accélérer la mise en place des essais cliniques à promotion industrielle dans les établissements de santé ». La loi Santé 2016 sanctifie cette volonté et l'étend à tous les établissements de santé privés de nature lucrative ou non.

7. Quelle est la situation juridique des assistants de recherches cliniques (ARC) embauchés par l'investigateur ?

Généralement l'investigateur se sert à titre « de portage » d'une association loi 1901 ou d'une fondation. Les ARC sont donc des salariés de droit privé sous contrat à durée déterminée (CDD) signé par le Directeur de l'Association ou de la Fondation, au titre d'investigateur. Or, le fait d'être partie, même à titre annexe, du contrat unique signé avec le directeur de l'hôpital, fait de l'ARC ou de tout autre salarié de l'association ou de la fondation, un collaborateur occasionnel, certes indirect mais bien identifié au service public hospitalier. Certes, cela peut être discuté, mais juridiquement il y a un risque pour l'hôpital qui doit s'entourer des avis de sa société d'assurances, afin d'éviter toute surprise ultérieure en cas d'accident du travail ou de maladie professionnelle du collaborateur de l'association.

8. N'est-ce pas l'ultime étape de la reprise en mains par la puissance publique des essais biomédicaux ?

Il est évident que la puissance publique, grâce au contrat unique contrôle les essais biomédicaux et plus particulièrement leurs flux financiers.

L'introuvable faute personnelle détachable du service !

Propos recueillis par Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)
de Sophie HOCQUET-BERG,
Maître de conférences à l'Université de Metz



Jean-Marie CLÉMENT

L'INTROUVABLE FAUTE PERSONNELLE DÉTACHABLE DU SERVICE !

Monsieur X a été opéré le 13 avril 1996 dans un établissement public d'hospitalisation pour une intervention à la hanche droite, puis transféré le 20 mai dans un service de rééducation fonctionnelle. Progressivement, l'état de santé du patient s'est aggravé, ce dernier ayant fini par ne presque plus s'alimenter. Il est décédé le 4 juin 1996 d'un arrêt cardio-respiratoire brutal s'inscrivant dans un contexte de troubles métaboliques importants. Sa veuve et ses enfants ont mis en cause deux médecins hospitaliers d'abord devant le Tribunal de grande instance du Havre, puis devant la Cour d'appel de Rouen. Ils ont reproché d'une part, au gastro-entérologue de ne pas s'être déplacé auprès du malade entre le moment où il a été appelé et le décès du patient et d'autre part, au chef du service de rééducation fonctionnelle, de ne pas avoir pris la décision de transférer leur parent dans un service de soins aigus adapté à son état de santé dégradé. La Cour d'appel de Rouen, dans un arrêt rendu le 11 février 2004, a débouté les victimes par ricochet de leurs demandes aux motifs qu'il ressortait du rapport d'expertise que les deux médecins n'avaient commis aucune faute personnelle, « *c'est-à-dire avec ces caractéristiques de gravité et de non-rattachement au service* » permettant de les mettre en cause devant le juge judiciaire.

Il convient, en effet, de rappeler que la mise en jeu de la responsabilité des médecins hospitaliers et, par conséquent, la réparation des dommages survenus à la suite d'actes accomplis dans un hôpital public relèvent, en principe, de la compétence des juridictions administratives. Si la victime peut mettre en mouvement l'action publique devant les juridictions répressives, elle ne peut toutefois pas prétendre à l'allocation de dommages-intérêts. De même, les juridictions civiles sont, en principe, incompétentes pour statuer sur cette demande. Toutefois, les juridictions judiciaires sont exceptionnellement compétentes s'il est établi une faute personnelle détachable du service imputable aux praticiens. La Cour de cassation l'a récemment rappelé, à l'occasion d'une action dirigée contre un praticien conseil du service du contrôle médical de la CNAM, en énonçant que la responsabilité des agents des services publics administratifs ne peut être mise en jeu devant les juridictions judiciaires que pour leurs fautes personnelles détachables de leurs fonctions (*Cass. 1re civ., 6 janv. 2004 : Bull. civ. I, n°7*).

Dès lors, en l'espèce, pour obtenir indemnisation devant les juridictions judiciaires, les proches du patient décédé devaient rapporter la preuve de fautes détachables du service, imputables aux médecins en cause. S'agissant du chef du service de rééducation fonctionnelle dans lequel était hospitalisé le patient, ils ont reproché au médecin de ne pas avoir pris la décision de le transférer dans un autre service. Autrement dit, les demandeurs invoquent une erreur de diagnostic dans la mesure où ils soutiennent que l'état du malade était plus alarmant que le médecin ne le pensait et que cet état nécessitait des soins particuliers relevant d'un autre service. Or, l'examen de la jurisprudence sur la faute personnelle détachable

montre que les juges judiciaires ne retiennent pas cette qualification lorsque est en cause la technique médicale (*en ce sens, P. Tifine, L'objectivation de la responsabilité des hôpitaux publics en droit administratif français, thèse Metz, 1997, p. 249 s.*). Ainsi, un arrêt déjà ancien rendu par la Cour de cassation a-t-il précisé qu'une faute médicale, consistant dans le fait d'avoir sectionné une cote dorsale au lieu d'une cote cervicale, ne pouvait pas être considérée comme détachable du service alors même qu'elle avait été qualifiée d'une exceptionnelle gravité par les juges du fond (*Cass. 1re civ., 11 juillet 1962 : Bull. civ. I, n°366*). Aussi, en l'espèce, l'action dirigée contre le médecin et fondée sur une erreur de diagnostic sur la gravité de l'état de santé était-elle vouée à l'échec, les juges relevant au surplus que le patient avait bénéficié d'une surveillance médicale assidue et d'une prescription médicale adaptée. En revanche, s'agissant du médecin gastro-entérologue, la position de la Cour d'appel est plus critiquable. Les parents du patient lui ont reproché de ne pas s'être déplacé au chevet du patient, malgré les appels de celui-ci et de sa famille. Or, la Cour de cassation a affirmé qu'un manquement volontaire et inexcusable à des obligations d'ordre professionnel et déontologie, consistant notamment dans le fait pour un médecin gynécologue de garde de ne pas se déplacer au chevet de la parturiente, constitue une faute détachable (*Cass. crim., 2 avr. 1992 : Bull. crim n° 140*). En l'espèce, l'expert avait relevé que le comportement du médecin avait constitué « *pour le moins une négligence, qui a pu jouer un rôle dans la survenue du décès de cet homme* » *Revue droit & santé n° 2* > Responsabilité LEH Édition page 115 à 116. Dès lors, il nous semble que la qualification de faute personnelle détachable aurait pu être retenue à l'encontre du médecin gastro-entérologue qui ne s'est pas déplacé pour examiner le malade alors qu'il avait appelé entre le 23 mai et le 4 juin 1996, date du décès de celui-ci.

Plus généralement, cet arrêt pose à nouveau la question de l'éclatement du contentieux de la réparation des dommages résultant d'accidents médicaux. On sait que la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 n'a pas unifié le contentieux médical, comme cela avait été suggéré. En effet, si cette loi a uniformisé les règles applicables aux accidents médicaux (*art. L. 1142-1 et s. du Code de la santé publique*) et créé « un guichet unique » d'indemnisation devant les CRCI, elle a en revanche laissé subsister cette dualité de compétence entre les deux ordres juridictionnels ainsi que le régime de responsabilité dérogatoire des médecins hospitaliers découlant de leur statut d'agent public. Les demandeurs en ont fait ici les frais - sans doute, dans tous les sens du terme - en portant leur action devant les juridictions judiciaires au lieu d'agir, comme elles auraient normalement dû le faire, devant les juridictions administratives.

Sophie HOCQUET-BERG

Source : *Revue droit & santé n° 2*

Compte rendu JESFC 2016 du 15 au 16 janvier 2016

André MARQUAND (Fréjus)



André MARQUAND

LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES

Une prévalence supérieure aux attentes, en pratique clinique. La perspective d'associations thérapeutiques hypolipémiantes puissantes et efficaces rend légitime la recherche de dyslipidémies familiales à fort potentiel athérogène.

Jean Ferrières (Toulouse) et coll., dans le cadre de l'étude DYSIS (Dyslipidemia International Study), ont mené une étude épidémiologique sur des patients ambulatoires sous statine, âgés de plus de 45 ans. Le but a été d'objectiver les patients susceptibles d'être porteurs d'une hypercholestérolémie familiale (FH) et/ou d'un taux très élevé de LDL-C dans divers pays (dont Chine Moyen-Orient, Afrique du Sud...), le groupe atteignant près de 55000 personnes.

Ces patients étaient sous des doses variables de statine, dont on a établi un équivalent – atorvastatine, la plupart (79%) se situant entre 10 et 20 mg/j, dont 6.6% en association avec de l'ézétimibe, d'autres pouvant avoir un fibraté, de la niacine... Il a été identifié 427 patients (0.8%) ayant un LDL-C > 2.20 g/l malgré tout cela et même 137 (0.2%) avec un LDL-C > 2.50 g/l. Les résultats ont été compatibles avec une FH dans 5.5 à 27.8% des cas et la FH a été jugée probable dans 0.0 à 5.4% des cas après adjudication. Les auteurs en déduisent que parmi ces 55000 patients, la FH est possible/probable, en moyenne dans 15% et 1.1% des cas, respectivement, avec de fortes disparités, la prévalence la plus élevée étant en Europe de l'Est (Russie, états baltes, Slovaquie) et Egypte. Leur prise en charge par statine voire ézétimibe apparaît très insuffisante et devrait être optimisée pour réduire le risque cardiovasculaire.

Gitt AK et al., dans la même équipe et dans le cadre de l'étude DYSIS II (Dyslipidemia International Study II) se sont intéressés à l'obtention des objectifs recommandés de LDL-C chez les patients européens sous hypolipémiants. En effet, les recommandations actuelles préconisent l'obtention d'un LDL-C < 1.8 mmol/l chez les coronariens, à obtenir par des statines puissantes. L'étude, observationnelle, a cherché à dé-

terminer dans la « vraie vie » le taux d'obtention de l'objectif et l'écart véritable qui en sépare les patients, recrutés dans 257 centres européens.

Il s'agissait de patients coronariens stables ou admis pour SCA. Chez les patients déjà sous statine, les coronariens stables, le LDL-C moyen a été de 2.26 mmol/l (26.9% aux objectifs) ; en cas de SCA, 2.56 (23.2% aux objectifs). En rapportant le taux d'obtention des objectifs en fonction du niveau de risque lors de la survenue du SCA, on obtient :

*pour les patients à très haut risque, objectif de LDL < 1.8 mmol/l : 23.8% et distance médiane à l'objectif : 0.88 mmol/l

*patients à haut risque, objectif < 2.6 mmol/l : 48.0%, et distance médiane à l'objectif : 0.65 mmol/l

*patients à risque modéré, objectif < 3.0 mmol/l : 65.6%, et distance médiane à l'objectif : 0.63 mmol/l

*patients à risque bas, < 3.4 mmol/l : 93.1%, et distance médiane à l'objectif : 0.78 mmol/l.

La plupart (88%) de ces patients post-SCA sont sortis sous monothérapie par statine, avec un équivalent – atorvastatine moyen de 36 mg/l (contre 22 mg à l'admission), très peu sous statine + ézétimibe.

Conclusion des auteurs :

*Trois sur quatre des coronariens sous hypolipémiant n'étaient pas aux objectifs, essentiellement sous monothérapie par statine

*Le traitement des patients admis pour SCA était très insuffisant en particulier pour ceux à très haut risque dont les deux tiers n'étaient pas aux objectifs

*Les patients étaient essentiellement sous statine à doses modérées malgré leur risque CV élevé

*un traitement hypolipémiant plus intensif, faisant appel en particulier à des associations, est nécessaire pour ces patients.

Jean Ferrières (Toulouse) et coll., toujours dans le cadre de la grande étude DYSIS II (Dyslipidemia International Study II), ont exploré le niveau d'intervention sur les lipides en France au décours d'un SCA, c'est l'étude DYSIS-ACS. La survenue d'un SCA est un marqueur de haut risque cardiovasculaire et atteste de la présence de plaques actives, donc d'un fort risque de récidive. Le stenting de la lésion coupable du SCA ne les inactive en rien, et pour y parvenir, les recommandations sont claires : réduction du LDL-C en dessous de 1.8 mmol/l ou au moins de 50%, en plus de la prise en charge des autres facteurs de risque comme le diabète, l'HTA.

Ici, l'étude a permis d'analyser le niveau de LDL-C lors du SCA et la qualité de sa prise en charge à 4 mois d'Octobre 2013 à Octobre 2014 dans 24 USC françaises ; ainsi, 468 patients ont été inclus, dont 59.2% étaient déjà sous statine à l'admission (LDL moyen = 2.42 mmol/l, contre 3.50 sans statine), dont plus de la moitié coronariens connus. A la sortie, 96.4% du groupe était sous statine, 5.6% sous hypolipémiant autre, dont les deux tiers sous un inhibiteur de l'absorption du cholestérol.

A 120 jours, 51% des patients avec un bilan lipidique étaient aux objectifs (LDL moyen = 1.97 mmol/l, soit 0.77 au-dessus de l'objectif), sous un équivalent de 41 mg/j d'atorvastatine, avec 10% de traitement non-statine, la moitié étant de l'ézétimibe.

Les auteurs remarquent que malgré une prise en charge par des spécialistes lors d'un SCA, il persiste à 4 mois une moitié des patients nettement au-dessus des objectifs de LDL-C, en moyenne de 0.77 mmol/l (0.3 g/l), sous des doses nettement sub-optimales de statine, malgré un fort risque de récidive.

Notre opinion : ne soyons pas naïfs, ces études sont intéressantes, mais cherchent à exposer des situations où les statines ne suffisent pas. Et donc incitent à faire appel aux nouveaux hypolipémiants qui sont efficaces sur... le bilan lipidique, plus rarement de manière certaine sur l'évolution des patients. L'Ezétimibe a fait ses preuves sur le tard dans le post-SCA. C'est intéressant, mais moins si tous les patients recevaient une prescription ad hoc de statine, ce qui est loin d'être le cas ! Et dans les autres cas, ceux d'intolérance aux doses élevées de statine ou à leur insuffisance à faire suffisamment baisser le LDL (et/ou en cas d'insuffisance rénale avancée), l'Ezétimibe est évidemment le bienvenu, mais sans oublier que la presque totalité des études le concernant a été négative. Pour la FH, il semblerait que l'heure soit venue pour les anti-PCSK9,

à condition de les dépister, et que les essais sur critères cliniques « durs » soient concluants ; à cet égard, un premier essai sera présenté à l'AHA 2016 (Nouvelle-Orléans), congrès qu'il ne faut jamais rater !

Auzel O. et al. (Boulogne, Villejuif et Genève) ont étudié la survenue d'arythmies ventriculaires dans le Takotsubo. Leur incidence n'est pas connue, ni les facteurs prédictifs ou leur pronostic. Sur 5484 patients consécutifs adressés pour SCA, les auteurs ont diagnostiqué 90 TT, soit 2.1%, dont 10% ont développé une arythmie ventriculaire : 89% de TV, principalement non soutenues, 11% de FV.

Les facteurs de risque d'arythmie ventriculaire ont été :

*âge < 55 ans : RR (ajusté) 9.5, p = 0.009

*syncope : RR 8.2, p = 0.007 *TT atypique : RR 13, p = 0.04

*Dobutamine : RR 28.7, p = 0.04

*pic de troponine > 7 mg/ml, RR = 14, p = 0.04

*Kaliémie < 3.0 mmol/l : RR 4.7, p = 0.19.

La survenue d'une arythmie ventriculaire s'est accompagnée d'une mortalité hospitalière de 2.3%, mais pas d'une atteinte pérenne du VG, ni d'une altération de la survie comparativement à l'autre groupe de TT.

Conclusion des auteurs, sur leur longue série de Takotsubo : les arythmies ventriculaires surviennent dans 10% des TT sans impacter l'évolution à long terme ; des facteurs de risque ont été individualisés et leur prévention passe par l'abstention d'inotropes, une correction d'une éventuelle hypokaliémie.

Le Docteur Patrick Jourdain (Insuffisance Cardiaque, Pontoise) a présenté : « Quoi de neuf en éducation thérapeutique du patient ? »

En préambule, le Dr Patrick Jourdain proclame que nous avons perdu la bataille de l'éducation thérapeutique des patients. Pour illustrer ce propos, il énonce une dissymétrie entre la vision du patient, qui nous verrait (la communauté des soignants) comme des censeurs sévères et hyperintellectualisés (sous-entendu : moulinant plus des idées variablement fumeuses que capables d'empathie) en opposition avec sa vraie vie, basée sur des approximations et des contraintes parfois très éloignées de notre vision de ce qui est optimal mais qu'il doit gérer au jour le jour. Le problème est d'autant plus aigu qu'on s'adresse à des pathologies chroniques imposant des contraintes au long cours, sans issue véritable :

*ces pathologies chroniques augmentent en prévalence [du fait de l'allongement de la durée de vie, en relation avec notre efficacité thérapeutique]

*leurs coûts sont astronomiques (du moins à l'échelle d'une population) et sont susceptibles, par simple transfert, de limiter les investissements dans la recherche

*un tiers des décès et réhospitalisations pourraient être annulés/retardés par une meilleure prise en charge personnelle de ces pathologies chroniques

*essayer de guérir une maladie sans l'adhérence du patient est voué à l'échec.

Un exemple concerne la perception du traitement anticoagulant dans la FA (Lane DA et coll. *Int J Cardiol* 2006 ; 28 : 354-8) :

*seuls 49% des patients pouvaient nommer leur maladie cardiaque au début, bien que la plupart savaient que la FA est un trouble du rythme cardiaque (80%, vs. 91% dans le suivi ultérieur)

*la moitié des patients pensaient que la FA est une pathologie sérieuse, autant que le traitement anticoagulant prévient les caillots

*et 21% pouvaient corréliser la prévention des AVC avec le traitement anticoagulant.

L'ETP commence à marquer des points quant à sa validation scientifique, comme en témoigne le registre ICARES (réduction de 30% de la mortalité à 720 jours ($p < 0.001$). Mais ce programme a été initié voici 12 ans et depuis, les technologies de l'information ont avancé à pas de géant, rendant le partage d'informations bien plus simple, avec un bénéfice net sur l'interactivité.

Le Dr Jourdain rappelle que pendant des millénaires, le médecin a été perçu comme un universitaire empirique (donc plutôt hautain, arrogant et imbu de sa personne) et que très récemment (en fait dans les années 1980) avec l'avènement de la Médecine Fondée sur les Preuves (EBM) il est devenu un scientifique. Quant à savoir si la perception des patients a évolué...

Une séance a été consacrée à « L'insuffisance cardiaque chronique, les questions de tous les jours », sous la présidence de Patrick Jourdain (Pontoise) et François Roubille.

Le Docteur Emmanuelle Berthelot (CHU Bicêtre) a traité : « **Du régime hyposodé aux associations de diurétiques** »

Chez l'adulte normal de 70 kg, le total des fluides représente 60% soit 40% en intracellulaire (28 litres) et 20% en extra-cellulaire (14 litres, dont 2/3 de liquide interstitiel soit 9.4 litres, 1/3 de

plasma dont 85% en veineux et 15% en artériel). Le cœur insuffisant engendre une rétention d'eau et de sodium, à l'origine des symptômes (dyspnée, oedèmes...) et un enchaînement d'activations de mécanismes (dont le SRAA) qui aggravent la situation : le rein réabsorbe du sodium et de l'eau !

La première approche pour venir en aide aux insuffisants cardiaques chroniques est la restriction sodée ; en 2e, on s'adresse aux diurétiques, ceux de l'anse (furosémide, bumétanide), les thiazidiques, la métolazone, et surtout les antagonistes des minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) ; on dispose aussi de l'ultrafiltration, et d'autres approches ont été évoquées : antagonistes de l'ADH, de l'adénosine... Pourtant, contre toute attente, les recommandations ESC 2012 n'évoquent pas la réduction sodée, mais la restriction douce des apports liquidiens ! (NDLR : ce qui montre, si on en doutait, le niveau de présence des rédacteurs de recommandations auprès des patients « de la vraie vie » !)

Se lançant allégrement dans le hors-sujet, l'oratrice s'est permis d'aborder la vaste question du sodium : les études observationnelles (Mozaffarian D. et al. *NEJM* 2014 ; 371 : 324-34) ont attribué au sodium 1/10 des décès CV, ces décès prédominant en ex-URSS et en Chine.

De manière plus pragmatique, on sait que dans l'insuffisance cardiaque, la réduction du Na+ alimentaire permet de baisser fortement les décompensations aiguës et la mortalité (série sur 123 patients suivis 3 ans : tertiles < 1.9 g/j vs. ≥ 2.8 g/j) (Arcand J. et al. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 93 : 332-7). Mais la modicité de la cohorte et du journal de parution montrent bien le faible intérêt général attribué au sujet ! Une autre étude, par Lennie TA et al. (*J Card Fail* 2011 ; 17 : 325-30) va dans le sens inverse mais elle est basée sur le recueil des urines des 24 h, où le Na peut exprimer seulement la prescription de diurétiques, donc la qualité de la prise en charge de la congestion et non l'absorption de Na !

Dans les recommandations de l'ESC 2012 (*Eur Heart J* 2012 ; 33 : 1787-847 et *EJHF* 2012 14 : 803-69), le diurétique est situé en 1ère approche pour soulager les signes et symptômes congestifs. En 2e, il est proposé de traiter par IEC ou ARA2, puis par BB, puis en cas de stade persistant > 1 , par un anti-aldostérone. L'ivabradine arrive en dernier en cas de FEVG $\leq 35\%$ et de FC ≥ 70 /mn + rythme sinusal.

L'ESC mentionne bien que les diurétiques n'ont fait l'objet d'aucune étude de morbi-mortalité, mais qu'ils soulagent efficacement la dyspnée et les oedèmes congestifs. Les thiazidiques ont

une action plus douce que les diurétiques de l'anse mais peuvent être difficiles à utiliser en cas d'insuffisance rénale et l'association des deux classes encore plus. L'utilisation de diurétique doit être limitée en dose (et temps) à la restauration du poids idéal (ou poids « sec » idéal) du patient.

Bien que les diurétiques appartiennent à l'ère de l'empirisme, bien avant les RCT (randomised, controlled trials), des notions ont émergé :

*une monothérapie par diurétiques réduit la mortalité à court terme dans l'IC décompensée en aigu : RR 0.25 (Faris et al. *Int J Cardiol* 2002 ; 82 : 149-58)

*les essais d'arrêt de traitement ont montré que cet arrêt chez les IC âgés n'est possible que brièvement et chez peu de patients (Walma et al. *BMJ* 1997 ; 315 : 464-8)

*tous les RCT dans l'IC systolique avec IEC, ARA2, BB, anti-aldostérone ont été faits sur un fond de traitement par diurétiques (chez 80% des patients) Les diurétiques disponibles sont : *les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, torasémide)

*les thiazidiques (dont l'HCTZ, l'indapamide)

*les « épargneurs de potassium » (spironolactone, éplérénone, amiloride, triamtère)

*mais aussi les antagonistes de la vasopressine (ou ADH) (conivaptan, tolvaptan).

Les diurétiques de l'anse réduisent l'élastance volumique artérielle, étroitement liée aux résistances totales périphériques : les volumes ventriculaires diminuent, la courbe pression-volume est optimisée.

Risques et bénéfices de l'association de diurétiques (combinaison diuretic therapy, CDT) :

*bénéfices potentiels : vaincre la résistance au traitement diurétique, soulager la surcharge liquidienne, les oedèmes, réduire le poids, coût faible, amélioration rapide des symptômes, réduction de la congestion systémique, obtention d'une diurèse en cas d'IRC, amélioration de la FEVG, sortie rapide de l'hôpital, prévention des réadmissions

*effets indésirables potentiels : hypokaliémie, aggravation de la fonction rénale, hyponatrémie, alcalose métabolique hypochlorémique, hypotension, hypovolémie, déshydratation, aggravation/apparition d'une encéphalopathie hépatique, arythmies ventriculaires, hypomagnésémie, hyperuricémie/goutte.

Le rein répond de manière non linéaire au furosémide, dont l'effet s'estompe partiellement en quelques jours (Wilcox et al. *J IAB Clin Med* 1983 ; 102 : 450), quel que soit le régime sodé. La résistance est expliquée par la stimulation de

la rénine, la réduction du DFG, la stimulation de la réabsorption distale de Na. Des essais d'association de diurétiques ont été menés ; on pense que cette approche doit être réservée à l'IC congestive réfractaire.

Au contraire, les anti-aldostérone (spironolactone et éplérénone) ont été, en plus du traitement habituel, comprenant diurétique de l'anse (85%), IEC/ARA2 (96%), BB (87%), voire digitaux (26%), très bénéfiques (morbi-mortalité) (Zannad F. et al. *NEJM* 2011), avec un risque net d'hyperkaliémie. Une autre voie pour lutter contre la rétention hydrique est d'antagoniser la vasopressine (ADH), à l'origine de rétention d'eau pure donc avec hyponatrémie. L'essai EVEREST (Konstam M. et al. *JAMA* 2007 ; 297 : 1332-43) a constaté cependant l'échec d'une amélioration à long terme après un début en cas de décompensation aiguë.

En pratique :

*en cas de DFGe < 30 ml/mn, les diurétiques de l'anse doivent être administrés en 2 fois pour éviter un rebond de la réabsorption de Na

*les thiazidiques sont utilisables en cas de DFGe > 30 ml/mn

*l'association diurétique de l'anse – thiazidique est possible en bolus IV ou en perfusion

*la métolazone (Zaroxolyn Sanofi, cp à 2.5 mg) est proposée en cas d'IC réfractaire ou d'insuffisance rénale, mais à ne pas utiliser en quotidien

*on peut envisager un anti-aldostérone en cas de créatininémie < 250 µmol/l et K < 5.5 mmol/l

Conclusions :

*l'insuffisance cardiaque induit une rétention hydrosodée

*le rein ajuste dans la mesure de ses possibilités mais en général de manière insuffisante

*une ration sodée élevée élève le risque de décompensation aiguë et la mortalité dans l'IC (on préconise de ne pas dépasser 6 grammes de sel (NaCl) par jour)

*les diurétiques sont efficaces sur la congestion et constituent la 1ère approche thérapeutique

*l'association de diurétiques peut être utile en cas de résistance au diurétique de l'anse dans la décompensation aiguë

*il faut penser systématiquement aux anti-minéralocorticoïdes dans l'IC congestive chronique

Séance sur « Le Diabète et le SCA », sous la présidence de Fabrice Bonnet et Thomas Bochaton.

Bogdan Catargi a traité : « Le SCA chez le diabétique »

Le diabétique est plus menacé de décès après un SCA : 17.7% vs. 10.9% à 12 mois. Les diabétiques (vs. non diabétiques) sont deux fois plus à risque d'être coronariens, 2.31 fois plus à risque de mort coronaire, 1.82 fois de souffrir d'un IDM ou d'un AVC, 2.27 fois plus à risque d'AVC ischémique (et 1.56 fois pour un AVC hémorragique)... (étude du Lancet en 2009, sur plus de 500000 personnes). La méta-analyse du même Lancet sur les essais comparant une approche « standard » de la glycémie vs. une approche intensive montre un bénéfice de celle-ci : le RR d'IDM mortel baisse de 17%, la seule étude non cohérente étant ADVANCE, où l'empilement des antidiabétiques a créé la polémique (et une mortalité supérieure).

Or, le bénéfice de la réduction de la glycémie est largement dépassé par les autres interventions, cardiovasculaires : une réduction de l'HbA1c de 0.9 points chez 200 diabétiques sur 5 ans réduit les événements CV de 2.9, contre :

*12,5% pour une réduction de 4 mmHg de la PAS

*de 8,2% pour une réduction de 1 mmol/l du LDL-C

Mais les patients sont hétérogènes... L'essai PROactive a testé la pioglitazone sur la récurrence d'un IDM (AHA 2005, présentation par Erland Erdmann (Cologne) : le traitement actif (vs. placebo) a permis une réduction des récurrences de 37% ($p = 0.035$) à 36 mois, alors qu'aucune différence n'a émergé avant le 1er mois. L'intervention avec l'insuline glargine par contre n'a pas modifié ce critère à 7 ans (IDM, AVC, décès CV) (essai ORIGIN).

Les registres de traitement de 2e intention « on top » de la metformine font l'objet d'un intérêt considérable : le registre danois, par exemple, qui compare l'adjonction d'un sulfamide à la metformine : les inhibiteurs de la GLP-1 réduisent la mortalité CV de 43%, effet neutre des inhibiteurs de la GLP-1, effet délétère de l'insuline (RR 1.57).

Les médicaments à risque hypoglycémique (sulfamides et insuline) ont été accusés d'induire, pendant les hypoglycémies, des anomalies de QT à risque arythmogène. Et il a été montré que les hypoglycémies prolongées entraînent des allongements parfois importants de QTc (Diabetes 2014). Les études d'évolution (« outcome ») ont quand même pris le dessus avec EXAMINE (alogliptine), SAVORTIM (saxagliptine) et TECOS

(sitagliptine). Les mortalités entre différents essais restent pourtant très différentes (JAMA 2012 ; 1 : 8 – 15).

Dans EXAMINE, l'utilisation d'alogliptine chez des DT2 en post-SCA n'a pas induit de différence sur le critère combiné principal à 30 mois.

Le lixisénatide a fait l'objet d'une évaluation dans le SCA (présentation par Rafael Diaz à l'ADA 2015) dans l'essai clinique ELIXA (on trouve « à bord » des noms prestigieux comme Kenneth Dickstein, John McMurray, Marc Pfeffer !). Dans cet essai, le critère IDM mortel/non mortel n'a pas été impacté par le lixisénatide à 36 mois.

L'essai EMPA-REG OUTCOME a été présenté en Late Breaking à l'AHA 2015. Il a testé l'empagliflozine, antidiabétique qui induit une glycosurie. Le critère a été la survenue d'événements CV majeurs à 48 mois : le groupe sous empagliflozine a bénéficié du traitement, avec un risque relatif de MACE réduit de 14% ($p = 0.0382$), et en plus, les courbes se séparent perceptiblement dès le 3e mois ! L'effet sur la mortalité CV est encore plus sensible, avec une réduction de 38% ($p < 0.0001$), détectable quasi-immédiatement.

Conclusions sur le diabétique de type 2 en SCA/post-SCA :

*de nombreux traitements actuels du DT2 ont une bonne sécurité, en particulier chez les patients en post-SCA (essais EXAMINE, ELIXA)

*il faut faire du sur-mesure, en visant par exemple une glycémie ne dépassant pas 1.8 g/l et en évitant les hypoglycémies

*il faut réviser les recommandations de la FDA et faire des **essais de sécurité de plus de 10 ans**.

Notre opinion : prétendre à des essais sur une durée aussi longue (mais dans l'ordre de grandeur d'UKPDS) est évidemment irréaliste car la durée de vie commerciale d'un médicament est de cet ordre (avant que les génériques ne s'en emparent) et personne, dans l'industrie ne financera ces longs essais ; quant aux instances officielles, elles n'ont pas financé grand-chose jusqu'à présent, mais rêvons : il semble que la donne soit en train de changer ! Ce qu'on a beaucoup vu, par contre, ce sont de petits essais sur de faibles durées destinés à écarter un effet délétère CV évident et facile à détecter dans ces conditions minimalistes ! A l'issue de quoi, le labo peut claronner que son produit est neutre au plan CV. Il reste vrai, pourtant, que pour imposer un antidiabétique aujourd'hui, un grand essai de neutralité (voire de bénéfice) CV est un passage obligé, mais bien souvent sur 5 ans « seulement », à comparer à la durée de la maladie (avant et après le diagnostic).

Bruno Vergès (CHU Dijon) a présenté « Prise en charge du patient hyperglycémique/diabétique pendant et immédiatement après le SCA »

L'orateur a relevé que la prévalence du diabète et de l'hyperglycémie est élevée chez les patients admis pour SCA. Une étude par lui-même en 2007 (JCEM) chez 3619 patients admis pour IDM a montré 34% de normoglycémiques, 33% de diabétiques connus, 25% avec une glycémie à jeun anormale, et 8% de diabètes diagnostiqués pendant le séjour. Ce qui fait en tout 41% avec un diabète certain. Cela étant, les recommandations quant à la prise en charge du patient dysglycémique/diabétique lors du SCA sont limitées et incomplètes.

En particulier, les critères diagnostiques, la prescription de traitements non insuliniques, n'ont jamais fait l'objet de mises au point. Ce qui a motivé la SFD et la SFC pour élaborer un consensus prenant en compte toutes les situations et tous les paramètres, lequel a été publié dans *Diabetes & Metabolism* (2012 ; 38 : 113-27) et dans les *Archives of Cardiovascular Diseases* (2012 ; 105 : 239-53).

Ce consensus s'adresse d'abord à la situation :

*le patient admis pour SCA est-il diabétique, hyperglycémique et quels critères doivent alors être utilisés

*existe-t-il des anomalies du métabolisme glucidique malgré une normoglycémie à l'admission ? Au plan diagnostique, la glycémie à jeun et l'HbA1c devraient être systématiques ; une glycémie d'admission > 1.80 g/l devrait faire prescrire une insulinothérapie mais ne préjuge pas de désordres du métabolisme glucidique au décours du SCA. Une HbA1c > 6.5% place le patient dans la classe des diabétiques. Sinon, on conseille une HGPO 7 à 28 jours après le SCA, en situation stable. En cas de diabète avéré, on stoppera tous les ADO et on passera l'insuline pendant le séjour enUSIC, en visant 1.4 à 1.8 g/l, avec un suivi sur la glycémie capillaire à 1 h puis toutes les 2 heures.

La metformine est stoppée à l'admission, le patient devant bénéficier d'une coronarographie ; par la suite, elle pourra être réintroduite en l'absence d'insuffisance rénale. Elle permet une amélioration de la survie (24% dans le registre REACH, à 2 ans) ; elle améliore aussi la survie chez les insuffisants cardiaques. L'insuline sera ensuite stoppée, en général et remplacée par des ADO, selon l'avis du diabétologue. Outre le régime et l'exercice physique :

*les glinides, les sulfamides et l'insuline sont les traitements de l'insulinopénie (mais les sulfamides sont à éviter)

*les inhibiteurs de la DPP4 augmentent la sécrétion d'insuline et réduisent celle de glucagon

*les agonistes de la GLP-1, en plus, réduisent l'insulino-résistance (et le poids)

*les inhibiteurs de la SGLT2 réduisent l'insulino-résistance et le poids. D'une manière générale, l'hypoglycémie est à éviter : elle augmente le risque d'événements CV (> 50%) et de mortalité (+74% en cas d'antécédent CV) : on recommande donc d'éviter les glinides, les sulfamides voire l'insuline !

La rééducation avec exercice physique est hautement bénéfique : effet sur la morbi-mortalité, le contrôle glycémique, l'insulino-résistance, l'obtention des objectifs glycémiques... En évitant les hypoglycémies ! Et le patient sera confié à une équipe de prise en charge de son diabète.

Notre avis : le Pr Vergès a surtout donné des conseils de bon sens, qui sont déjà en grande partie appliqués ; l'un des enseignements les plus importants est d'éviter absolument les hypoglycémies et les ADO qui en donnent (sulfamides, glinides...), de ne pas être perfectionniste avec l'insuline, de rééduquer, d'augmenter la masse musculaire, de confier le patient à des spécialistes et des éducateurs pour son diabète.

Nicolas Meneveau (Besançon) a traité : « Les inhibiteurs du facteur Xa dans MTEV : pourquoi et comment ? »

L'innovation la plus récente concerne les AOD de type anti-Xa :

*administrés par os, ils sont rapidement actifs, dotés d'une courte demi-vie

*ils n'agissent que sur le facteur Xa

*ils sont actifs sur le Xa à la fois dans le sang et dans le caillot

*le suivi biologique n'est pas utile

*ils ont peu d'interactions médicamenteuses

*ils sont d'origine synthétique, ne comportant pas de risque de thrombopénie.

Après avoir passé en revue les essais et les recommandations, le Dr Meneveau conclut sur les nouveautés dans la prise en charge des EP :

*l'Edoxaban peut être substitué aux AVK après un traitement initial par anticoagulants sous-cutanés

*le rivaroxaban et l'apixaban peuvent remplacer les deux temps : le traitement parentéral et le traitement AVK comme traitement de première intention

*en prévention secondaire de la MTEV, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont au moins aussi efficaces que les AVK et donnent moins de complications hémorragiques majeures (apixaban et rivaroxaban) ou d'hémorragies cliniquement significatives (apixaban, edoxaban)

*comparés au placebo, les AOD au long cours réduisent le risque de récurrence de MTEV au prix d'un risque hémorragique plus élevé (sauf pour l'apixaban).

Compte rendu ACC 2016

Chicago - du 2 au 4 avril 2016



André MARQUAND

André MARQUAND (Fréjus)

L'ACC, édition 2016 (2 - 4 Avril) n'a peut-être pas réuni autant de congressistes que l'édition de 2015 à San Diego (dont l'attrait touristique et climatique est difficile à concurrencer et il semble que ce soit un critère...), mais à près de 19000 inscrits, on peut estimer que le succès revient. De plus, en parcourant les travées, les salles, les présentations de posters, des évidences émergent ou se confirment :

*la présence internationale, un temps déficitaire, a rebondi, sans doute favorisée par les procédures d'entrée aux USA nettement plus efficaces et rapides, sinon plus laxistes

*la présence de l'industrie très visible dans les stands des « exhibits » a repris son essor, avantagée par les nouveaux médicaments (AOD, insuffisance cardiaque, dyslipidémies) et des perspectives assez intéressantes également pour les procédures (TAVI...). Les fabricants de matériel aussi étaient présents : radiologie, échographie... Et aussi diverses institutions de soins, de recherche, ce qui est relativement nouveau.

*la représentation de la cardiologie française, réduite à quelques rédacteurs, des vrais et des faux, reste squelettique. L'anglais restant peu pratiqué en France, même par les jeunes cardiologues en phase de recherche ou de formation et la volonté de payer pour de l'information de qualité à la source toujours proche de zéro... Le constat est triste, au point qu'on peut se demander qui lira les comptes-rendus prédigérés et proposés en français, mais c'est une autre histoire. Les praticiens peuvent, il est vrai, savoir presque tout grâce aux sites d'origine US, quasi en temps réel, et certainement toutes les présentations d'importance ! Et cela épargne un voyage et de la fatigue, un effort personnel de synthèse, de se lever tôt pour aller au congrès... et d'apprendre un minimum d'anglais. Certains rédacteurs semblent d'ailleurs avoir résolu de faire (ou faire faire !) les textes depuis chez eux, s'épargnant les fatigues du trajet, ou bien consacrant leur présence à des activités plus ludiques !

Ceux qui ont fait le voyage de Chicago ont pu découvrir, outre le gigantesque Convention Center au bord du lac Michigan où ils étaient censés se trouver pour trois jours, une ville magnifique, au climat parfois rude, froid et venté (son surnom de « windy city » n'est pas usurpé), avec des gratte-ciel magni-



Late breaking Trials



Convention center



Chicago downtown

fiques, de larges avenues, une présence universitaire donc estudiantine étonnante en centre-ville... L'Art Institute of Chicago présentait une exposition sur les chambres à coucher de Van Gogh (en vérité celle de l'asile de St Rémy de Provence, peinte 3 fois à quelques mois d'intervalle), avec des tableaux magnifiques et des reconstitutions et rétrospectives émouvantes. En s'installant dès l'ouverture dans la file d'attente, on avait une bonne chance d'entrer rapidement et de profiter... Après la fin du congrès, bien sûr !

Le congrès a été dominé par les Late Breaking Clinical Trials, mais de nombreuses séances didactiques, des posters, dont certains aussi présentés oralement, ont attiré une foule considérable, au point qu'on avait souvent du mal à s'y déplacer.

Late Breaking Clinical Trials (LBCT) 1

PARTNER 2A : Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate Risk Patients with Aortic Stenosis »

Craig R. Smith a présenté les résultats de l'étude PARTNER 2A qui a comparé le TAVI à la chirurgie conventionnelle pour la prise en charge du rétrécissement aortique serré chez des patients cette fois de risque chirurgical intermédiaire.

PARTNER 1 avait déjà validé la place du TAVI pour les patients à haut risque chirurgical ou récusés pour le RVA. Toutefois, les procédures initiales avec les matériels alors disponibles se sont fréquemment compliquées. La 2e génération a permis une amélioration et progressivement, les indications ont eu tendance à être étendues à des patients à moindre risque, sans preuve scientifique.

La valve évaluée dans PARTNER 2A est la SAPIEN XT de deuxième génération, chez des patients à risque chirurgical intermédiaire. Pour mémoire, la SAPIEN XT nécessite un introducteur artériel fémoral entre 16 et 20 French (pour des diamètres de valve entre 23 et 29 mm), et avec la SAPIEN 3, on en est à 14-16F (diamètres entre 20 et 29 mm). Les 2032 patients ont été répartis en fonction de l'accès fémoral (1550 patients) ou apical, ou transaortique (482 patients) puis dans chacun de ces deux groupes randomisés en 1/1 entre TAVI et chirurgie conventionnelle. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme des décès et AVC avec séquelles invalidantes à 2 ans. Les inclusions ont concerné des patients avec un RAo serré, avec une surface de valve < 0.8 cm² et un gradient moyen > 40 mmHg, en classe NYHA ≥ 2. Le risque intermédiaire est défini comme un score STS ≥ 4%. L'analyse est réalisée en ITT en non-infériorité et aussi en AT (as treated), et l'analyse séparée du groupe approche fémorale est pré-spécifiée. Tous les événements neurologiques ont été validés par un examen neurologique avant et après procédure. Les patients ont un âge moyen de 81.6 ans, un score STS de 5.8 en classe NYHA III ou IV à 76.5%, 68% de coronariens, 24% déjà pontés, un score de fragilité de 44.4. La durée d'anesthésie et de procédure est significativement plus longue dans le bras chirurgie. La durée moyenne de séjour est de 6 jours pour le bras TAVI contre 9 jours pour le bras chirurgie. Les taux de complications sont relativement comparables. (Tableau 1)

Le TAVI est donc validé comme non inférieur à la chirurgie avec même plutôt une tendance favorable. L'analyse en sous-groupes montre des résultats identiques dans tous les sous-groupes testés, sauf pour la voie fémorale où le TAVI semble supérieur à la chirurgie. L'amélioration de la classe NYHA est franche et comparable avec les deux approches.

	Chirurgie	TAVI	RR	p
Nb patients	944	994		
ITT	1021	1011		
AT (as treated)	944	994		
Valve implantée	936	974		
Durée d'anesthésie (mn)	333	207		<0.001
Durée de la procédure (mn)	237	103		<0.001
Jours en Réanimation	4.0	2.0		<0.001
Durée de séjour (jours)	9.0	6.0		<0.001
Vivants à 1 an	794	853		
Vivants à 2 ans	716	789		
Evaluables	97.8%	98.4%		
CEP %	21.1	19.3	0.89	0.253
CEP % voie fémorale	20.4	16.8	0.79	0.05
CEP % en AT	20.0	16.3	0.78	0.04
Décès %	18.0	16.7		0.45
Décès cardio-vasculaires %	11.3	10.1		0.38
AVC %	8.9	9.5		0.67
AVC invalidants %	6.4	6.2		0.83
AIT %	2.3	3.7		0.09
Complic. vasculaires %	5.5	8.6		0.006
Saign graves à 2 ans %	47.0	17.3		< 0.001
Ins Rénale à 2 ans %	6.2	3.8		0.02
ACFA à 2 ans %	29.3	11.3		< 0.001
Surf Valvul à 2 ans (cm ²)	1.40	1.54		<0.001

Tableau 1

La surface de la valve aortique est significativement meilleure pour le bras TAVI avec une valeur à 1.54 cm² contre 1.40 cm² dans le bras chirurgie. On note 26.8% de fuites para-valvulaires minimales dans le bras TAVI et 8% de fuites modérées à sévères, faisant fortement grimper la mortalité (34.0% vs. 14%, p < 0.001). Les fuites minimales n'entraînent aucun risque particulier, les fuites modérées à sévères sont par contre associées à un taux de mortalité de 34% à 2 ans. On voit donc que le TAVI dans cette population de patients à risque intermédiaire s'avère clairement non inférieur à la chirurgie, et même plutôt meilleur pour les patients avec abord fémoral. Le taux de complications vasculaires et de fuites est plus élevé avec le TAVI, mais les poussées d'insuffisance rénale, les accès d'ACFA, les saignements et la durée de séjour sont moins fréquents dans le bras TAVI.

Notre opinion : Le TAVI se développe donc de plus en plus, la courbe d'apprentissage semble passée, reste à faire la comparaison chez les patients à bas risque, mais la durabilité des valves implantées étant un paramètre important dans cette situation, les études nécessiteraient un suivi prolongé, et il n'est pas certain qu'elles paraissent rentables aux promoteurs. Pour autant, le recul sur les patients déjà implantés va progressivement répondre à cette question. D'autre part, les matériels progressent à une telle vitesse qu'un essai sur deux ans a de fortes chances de « valider » une approche rendue obsolète par une nouvelle valve. Néanmoins, la direction est certaine : on va élargir les indications. Après tout, lorsqu'on a débuté la chirurgie valvulaire, on manquait aussi de recul, mais la « médecine fondée sur les preuves » n'existait pas !

Etude sponsorisée par Edwards LifeSciences

HOPE-3

Les résultats de l'étude **HOPE 3** (Heart Outcomes Prevention Evaluation - 3) ont été rapportés par trois orateurs successifs et ont constitué l'une des vedettes de l'ACC 2016.

Eva Lonn (*Population Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada*) a d'abord présenté le concept général de l'étude et la partie traitement anti-hypertenseur. Le but de l'étude a été d'évaluer, dans une population à risque cardio-vasculaire intermédiaire et sans antécédent cardio-vasculaire, l'impact d'un traitement par Candésartan 16 mg et Hydrochlorothiazide (HCTZ) 12.5 mg/j contre placebo, et de Rosuvastatine 10 mg/j contre placebo, ou des deux traitements actifs contre les placebos respectifs. La randomisation s'est donc faite en plan factoriel 2 x 2. Les inclusions ont concerné des patients avec un risque cardio-vasculaire estimé à 1.0%/an, des femmes de ≥ 60 ans ou des hommes de ≥ 55 ans ayant au moins un critère additionnel parmi : rapport taille-hanches augmenté, tabagisme, HDL bas, dysrégulation glycémique, insuffisance rénale modérée, ou encore des antécédents familiaux coronariens. Aucun niveau de PA ou de LDL spécifique n'était requis pour l'inclusion.

L'étude a été réalisée dans 228 centres répartis dans 21 pays. Les 14682 patients ont été inclus dans une phase de traitement de 4 semaines, à l'issue de laquelle les 12705 patients compliants ont été randomisés dans l'étude. La compliance au traitement au fil du temps a été bonne, et comparable dans tous les groupes (traitements actifs, placebo). Le critère d'évaluation principal est double : le premier concerne les décès cardio-vasculaires, IDM et AVC, analysé en exigeant un $p < 0.04$. Le second associe les critères du premier et les arrêts cardiaques ressuscités, insuffisance cardiaque et revascularisations en exigeant un $p < 0.02$ (du fait, en particulier, de l'interaction des deux analyses). L'analyse est faite en ITT, et prévoit de tester l'impact des traitements selon les niveaux initiaux de PA et de LDLcholestérol. Les patients ont un âge moyen à l'inclusion de 66 ans, avec 46% de femmes, une PA initiale à 138/82 mmHg, un LDL à 1.28 g/l, on note 87% avec un rapport taille-hanche excessif. La médiane de suivi est de 5.6 ans. Dans le bras comparant Candésartan-HCTZ et placebo, la réduction de PA sous traitement actif est de 6 mmHg pour la PAS et 3 mmHg pour la PAD comparativement au placebo. (Tableau 2)

L'analyse pré-spécifiée selon le niveau tensionnel initial montre toutefois un bénéfice chez ceux avec une PAS d'inclusion > 143.5 mmHg, une tendance délétère chez ceux avec une PAS ≤ 131.5 mmHg et un effet neutre dans le groupe intermédiaire. L'analyse en termes de sécurité ne montre pas de problème notable.

	Cand/HCTZ	placebo	RR	p
Nb patients	6356	6349		
CEP 1 %	4.1	4.4	0.93	0.40
CEP 2 %	4.9	5.2	0.95	0.51

Tableau 2

	Rosuvastatine	placebo	RR	p
Nb patients	6361	6344		
CEP 1 %	3.7	4.8	0.76	0.002
CEP 2 %	4.4	5.7	0.75	0.0004
IDM %	0.7	1.1	0.65	0.02
AVC %	1.1	1.6	0.70	0.02

Tableau 3

Jackie Bosch a ensuite présenté les résultats de **HOPE-3 sur la comparaison Rosuvastatine contre placebo**. Sous traitement actif, on observe une baisse de LDL de 0.346 g/l, de CRP de 0.19 g/l. (Tableau 3)

Les courbes commencent à diverger dès 1 an, et le bénéfice va ensuite croissant. L'analyse des sous-groupes montre des résultats identiques, quel que soit le sous-groupe, et notamment en fonction du niveau de LDL initial ! La sécurité d'emploi est bonne, avec simplement un peu plus de myalgies dans le bras statine, et à noter un peu plus de chirurgies de la cataracte sous statine, élément nouveau qu'il faudra savoir surveiller dans les études futures. Par contre, pas de signal sur la survenue de diabète.

Salim Yusuf a conclu cette présentation de **HOPE-3 en présentant la comparaison du traitement par candésartan + HCTZ et Rosuvastatine contre le double placebo**. Dans cette partie de l'étude, la baisse de PAS est de 6.2 mmHg sous traitement actif et celle de LDL-C de 0.337 mg/l, sans aucune interférence entre les deux traitements évalués. (Tableau 4)

Les courbes commencent à diverger dès 1 an, le bénéfice allant ensuite en s'amplifiant. L'analyse en fonction du niveau tensionnel initial montre que dans le groupe avec la PA la plus élevée à l'inclusion (> 143.5 mmHg), la réduction de risque atteint 40% et le bénéfice est tiré conjointement des deux traitements actifs. Au contraire, dans les deux autres groupes avec PA initiale moins élevée, le bénéfice est de 19% et provient uniquement de la statine, avec même un effet délétère du traitement antihypertenseur. La sécurité d'emploi du traitement combiné est bonne. Cette étude est très intéressante à plus d'un titre. Elle valide dans la vraie vie l'approche Polypill prônée par Yusuf et Fuster il y a déjà plusieurs années. Elle valide le niveau tensionnel à retenir pour une intervention thérapeutique bénéfique. Elle confirme le bénéfice d'un traitement par statines quel que soit le niveau de cholestérol initial dans une population à risque modéré sans antécédent cardio-vasculaire et qui ne serait pas une indication thérapeutique selon les recommandations en vigueur. Un beau tir groupé, par conséquent !

Implications, pour les auteurs :

*les statines sont bénéfiques chez les personnes à risque CV intermédiaire sans maladie CV diagnostiquée/connue

*la réduction tensionnelle ne bénéficie qu'aux personnes à PA élevée

*la réduction combinée du cholestérol et de la PA permet une baisse de 40% du risque chez les hypertendus (c'est un bénéfice de l'association de la réduction de la PA plus le traitement par statine)

*chez les autres, le risque est réduit de 30% par une statine seule

*stratégie pragmatique proposée : -ne pas prendre en considération de critère d'inclusion tensionnel ou lipidique, ou de valeurs cibles -ne pas titrer -ne pas revoir les personnes trop souvent sur des critères de sécurité

*La stratégie utilisée dans HOPE-3 est simple, sûre et efficace, et très largement applicable.

Notre opinion : ces remarquables résultats issus d'une méthodologie rigoureuse vont à l'encontre de quelques tentatives surprenantes pour modifier à la baisse les PA recommandées dans les populations (essai SPRINT dans notre CR de l'AHA 2015, qui nous avait semblé très agressif à cet égard et un peu décalé, si l'on tient compte de la réalité quotidienne des hypertendus et des notions antérieures assez solides sur les courbes en J). Yusuf et son groupe restent dans l'optique de la « polypill » d'il y a une dizaine d'années : un peu de tout pour corriger les principaux facteurs de risque : efficacité à l'échelle des populations, sans effets indésirables vu les doses. Ici, ce n'est pas exactement « un peu » mais « assez peu » pour éviter les inconvénients majeurs des thérapeutiques de la PA et du LDL-cholestérol. Les résultats permettent d'entrevoir une approche efficace à l'échelle de la population, en évitant les écueils d'affirmations péremptoires comme de fortement réduire la PA chez tous, y compris les personnes âgées. Au contraire (et comme dans SPRINT, mais les présentateurs ne l'avaient pas souligné), on décèle dans les sous-groupes ceux qui ne tireront pas bénéfice d'une réduction tensionnelle.

Trois articles publiés dans le NEJM du 2 Avril 2016. HOPE-3 a été sponsorisée de manière institutionnelle canadienne et aussi par AstraZeneca qui a bien du mérite, le candesartan étant générique de longue date.

LBCT 2 A

ACCELERATE

Stephen J. Nicholls a présenté les résultats de ce qui sera sûrement une des études phares de l'ACC 2016, à savoir ACCELERATE portant sur l'inhibition de la CETP par l'Evacetrapib. Les études précédentes avec cette classe thérapeutique avaient été soit délétères soit simplement négatives, posant la

Nb patients	Tt combiné 3180	placebo 3168	RR	p
CEP 1 %	3.6	5.0	0.71	0.0054
CEP 2 %	4.3	5.9	0.72	0.003
IDM %	0.7	1.2	0.55	0.026
AVC %	1.0	1.7	0.56	0.009

Tableau 4

question de l'avenir de cette classe thérapeutique. La question semble désormais tranchée. ACCELERATE a porté sur 12092 patients à haut risque cardio-vasculaire défini comme ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) entre 30 et 365 jours auparavant, et/ou ayant une atteinte vasculaire périphérique, et/ou un diabète avec coronaropathie, ou encore un antécédent cérébro-vasculaire.

Les patients ont été randomisés en 1/1 sous Evacetrapib 130 mg/j ou placebo. L'arrêt de l'étude était soumis au nombre d'événements cardio-vasculaires enregistrés. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus, AVC, revascularisations coronaires et hospitalisations pour angor instable. L'étude a été stoppée en Octobre 2015 sur avis du comité de suivi des données pour « futilité ». Les patients inclus ont un âge de 65 ans, avec 77% d'hommes, 68% de diabétiques, 67% avec antécédent d'IDM/ SCA. Le critère d'inclusion est un SCA dans 31% des cas, un diabète avec coronaropathie dans 64% des cas. Le HDL-C à l'inclusion a été de 0.45 g/l et le LDL-C de 0.81 g/l. La compliance au traitement a été bonne. Sous traitement par dalcetrapib on observe une augmentation du HDL de 130%, atteignant la valeur moyenne de 1.04 g/l, tandis que le LDL baisse de 37%. (Tableau 5)

La sécurité d'emploi est globalement bonne sans franche différence avec le placebo, avec quand même un peu plus de nouveaux cas d'HTA dans le bras Evacetrapib (anomalie déjà remarquée avec le Torcetrapib et attribuée à un effet minéralocorticoïde : essai ILLUMINATE, AHA 2007, NEJM du 22/11/2007), et un niveau tensionnel moyen plus élevé de 0.9 mmHg durant l'étude dans le bras traitement actif. On observe également une petite hausse de la CRP sous Evacetrapib. L'étude est donc totalement négative.

Notre opinion : les inhibiteurs de la CETP, très attractifs sur le papier, semblent perdre leur avenir à mesure que le temps passe et que les essais cliniques se succèdent. Plus d'HDL lourd ne signifie pas plus d'HDL fonctionnel et efficace, comme le cas (a contrario) de l'Apo A1 Milano : cette protéine, en très faible concentration, a un considérable effet protecteur contre l'athérome ! Il faut noter que malgré une baisse significative du LDL-C, aucun bénéfice n'est noté, alors que cela aurait dû être le cas, même indépendamment du HDL-C. On doit donc se demander si le bénéfice de cette baisse

de LDL-cholestérol n'a pas été annihilé par un effet délétère, à d'autres niveaux. Reste encore en cours l'étude avec l'Anacetrapib (MSD), dernière chance de cette voie de recherche, avec l'essai REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification), sur 30000 personnes ; cet essai semble devoir être présenté en 2017, probablement à l'AHA (Anaheim, Californie), si du moins des anomalies sévères n'interviennent pas en cours de route. L'une pourrait être que le produit reste présent dans le corps jusqu'à 4 ans après arrêt de la prise.

GAUSS-3

Steven E. Nissen (Cleveland, OH) a présenté les résultats de GAUSS 3, une étude évaluant l'Evolocumab, un inhibiteur de la PCSK9, qui a été comparé à l'Ezetimibe chez des patients intolérants aux statines. Dans une première phase les patients étaient randomisés sous Atorvastatine 20 mg ou placebo durant 10 semaines, puis après une phase de wash-out de 2 semaines passaient ensuite sous Atorvastatine durant 10 semaines s'ils recevaient initialement le placebo, ou inversement, selon un modèle de crossover, le but étant de voir le taux de patients réellement intolérants aux statines. Ensuite les patients ayant eu des symptômes musculaires intolérables sous statine ou avec un taux de CPK ≥ 10 fois la normale étaient randomisés dans la deuxième phase de l'étude sous Evolocumab 420 mg par voie sous cutanée une fois par mois ou Ezetimibe 10 mg/j per os selon un schéma 2/1 et un suivi de 24 semaines. Les inclusions portaient sur un taux de LDL ≥ 1 g/l si coronarien, ≥ 1.30 g/l si au moins deux facteurs de risque additionnel, ≥ 1.60 g/l si au moins un facteur de risque additionnel et ≥ 1.90 g/l si pas d'autre facteur de risque. Le critère d'évaluation principal est la variation du taux de LDL sur la moyenne des semaines 22 et 24, et à 24 semaines. La première phase a inclus 491 patients, la seconde phase 218 patients. On note 82 % de patients intolérants à au moins 3 statines, un LDL initial à 2.2 g/l. Durant la phase 1, 42.6% de patients ont eu des symptômes musculaires sous statine mais pas sous placebo, 26.5% en ont eu sous placebo mais pas sous statine, 9.8% en ont eu dans les deux cas, et 17.3% n'ont eu aucun symptôme. Dans 3.9% des cas, les patients avaient un taux de CPK élevés et ont donc été inclus en phase 2 sans passer par la première phase. (Tableau 6)

La tolérance des deux traitements est bonne. On observe notamment moins de plaintes musculaires sous Evolocumab que sous Ezetimibe, avec 0.7% contre 6.8%. Ce travail valide donc l'intérêt des anti-PCSK9 dans la prise en charge de ces patients difficiles à traiter jusqu'ici.

Notre opinion : les effets bénéfiques (mais jusqu'ici pas cliniques) des anti-PCSK9 sont largement éta-

	Placebo 6054	Evacetrapib 6038	RR	p
Nb patients				
CEP %	12.7	12.8	1.01	0.85
Décès, IDM, AVC %	7.3	7.2	0.98	0.73
Décès CV %	2.7	2.3	0.86	0.18
IDM %	4.2	4.2	1.00	0.97
AVC %	1.6	1.5	0.97	0.82
angor instable %	2.4	2.6	1.08	0.48
Revasc coronaire %	8.0	8.0	1.01	0.92
Décès %	4.1	3.8	0.84	0.06

Tableau 5

	Ezetimibe	Evolocumab	p
Nb patients	73	145	
LDL-C sem 24	- 16.7 %	- 52.8 %	< 0.001
LDL-C sem 22 et 24	- 16.7 %	- 54.5 %	< 0.001
Lp(a)	+ 0.2 %	- 21.1 %	< 0.001
HDL-C	+ 2.9 %	+ 7.4 %	0.008
Triglycérides	- 1.1 %	- 2.9 %	NS

Tableau 6

blis. Les premiers résultats cliniques sont prévus pour Novembre, à l'AHA.

Parution dans le JAMA on line (03/04/2016)

Recherche de mutations génétiques dans l'hypercholestérolémie familiale

Amit V. Khera a présenté un travail portant sur la recherche de mutations génétiques dans l'hypercholestérolémie familiale et son intérêt quant au pronostic des patients. Ces patients ont en général en LDL cholestérol en base ≥ 1.9 g/l et représentent 7% de la population américaine. Ce taux de cholestérol peut être dû à une mutation d'un seul gène portant sur le récepteur au LDL, l'Apo B ou PCSK9, mais aussi à des mutations polygéniques ou encore à des facteurs environnementaux. Les analyses ont été réalisées à partir de banques de données de patients inclus dans des registres de suivi. Parmi les 20485 patients étudiés, on retrouve 7% de patients soit 1386 avec un LDL ≥ 1.9 g/l, et parmi ces patients à LDL élevé on en retrouve 24 soit 1.7% d'entre eux avec une mutation monogénique. Quand on évalue ensuite le risque cardio-vasculaire lié à ces différents groupes de patients, on observe qu'en cas de LDL élevé sans mutation identifiée le risque coronarien est multiplié par 6.0, et qu'en cas de mutation retrouvée le risque est multiplié par 22.3. Ce sur-risque lié à la présence d'une mutation est retrouvé quel que soit le taux de LDL-cholestérol, même chez ceux ayant un LDL < 1.30 g/l durant le suivi, ce qui est logique puisque la présence d'une mutation signifie que le patient a été exposé à un taux de cholestérol plus élevé depuis la naissance !

LBCT 3

Comparaison du TAVI avec la SAPIEN 3 vs. chirurgie chez le patient à risque intermédiaire

Vinod H. Thourani a présenté une étude qui risque de faire grand bruit, la comparaison de la nouvelle valve aortique SAPIEN 3 par rapport au bras chirurgie conventionnelle de l'étude PARTNER 2A chez des patients à risque chirurgical intermédiaire. L'étude porte sur un suivi clinique et échocardiographique de 1 an après implantation. L'analyse est menée en score de propensité. Les 1078 patients implantés avec une valve SAPIEN 3 sont comparés aux patients opérés dans PARTNER 2A. La nouvelle valve SAPIEN 3 passe dans un introducteur de 14 à 16 French contre 22 à 24 French avec le premier modèle, et existe en tailles d'anneau de 20, 23, 26 et 29 mm. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès, AVC et insuffisances aortiques modérées à sévères à 1 an. Les inclusions portent sur des patients avec un Rao sévère, en classe NYHA ≥ 2 , et à risque intermédiaire avec un score STS entre 4 et 8%. L'étude est analysée d'abord en non infériorité, puis si validé en supériorité. Les patients ont un âge moyen de 82 ans, à prédominance masculine, un score STS moyen à 5.2. Les résultats montrent sur la population globale une réduction de 9.2% du CEP en faveur du TAVI, nettement significatif. L'analyse en non-infériorité est validée avec un $p < 0.001$, et l'analyse en supériorité de même avec un $p < 0.001$. De même le TAVI se révèle significativement supérieur sur les critères de mortalité, de taux d'AVC. La chirurgie ne se révèle supérieure que sur le seul critère des fuites aortiques modérées à sévères, avec une différence qui n'est que de 1.2% et un p à 0.0149. Les autres résultats sont à 1 an (Tableau 7)

Les courbes actuarielles montrent que les courbes se séparent rapidement pour ensuite évoluer de manière assez parallèle, le bénéfice étant clairement acquis au moment de la procédure. Le taux de fuites aortiques minimales est de 39.8% dans le bras TAVI, et le taux de fuites modérées à sévères n'est que de 1.5% mais garde son pronostic péjoratif comme dans les études précédentes. Ce travail très intéressant est donc clairement en faveur de la supériorité du TAVI avec la nouvelle valve SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie. On regrettera simplement l'absence de bras chirurgie randomisé dans la même étude, car même avec les corrections statistiques utilisées, on peut toujours se poser la question de biais insoupçonnés dans la comparaison. Il n'en reste pas moins que le TAVI s'impose et s'étend progressivement, et on est maintenant en droit de penser au jour où la majorité des patients sera traité de cette manière, tous profils de risque confondus. Parution dans The Lancet

	TAVI	Chirurgie
Nb patients	1077	944
Décès %	7.4	13.0
Décès CV %	4.5	8.1
AVC séquelles gênantes %	2.3	5.9
AVC %	4.6	8.2
Décès et AVC %	8.4	16.6

Tableau 7

Registre STS/ACC TVT

John D. Carroll a présenté un travail sur la relation entre le volume de TAVI pratiqués et le taux de complications. L'analyse porte sur la base de données du TVT qui compile toutes les procédures réalisées aux Etats-Unis et porte sur 42988 patients. Les premiers patients réalisés par chaque centre sont analysés dans la rubrique faible activité, puis ensuite les patients suivants entrent dans les rubriques activité moyenne puis élevée puis forte. Ainsi chaque centre en fonction de son évolution dans le temps peut participer à l'analyse en fonction du taux d'activité dans les quatre strates. Avec ce type d'analyse le rapporteur de l'étude montre que la mortalité hospitalière diminue significativement et clairement avec l'augmentation des procédures réalisées, de même pour le taux de complications vasculaires ou les complications hémorragiques. Pour les AVC par contre, au-delà d'une learning curve initiale, il n'y a pas ensuite de corrélation entre le taux d'AVC et le nombre de procédures réalisées. Les mêmes constatations sont valides si on se limite à l'analyse des seules voies fémorales. Cette étude valide donc clairement la relation entre nombre de procédures de TAVI et taux de complications, posant implicitement la question du nombre de centres à autoriser !

LBCT 4

FIRE AND ICE

Karl-Heinz Kück (Hambourg, All.) a présenté les résultats de « FIRE AND ICE », une étude comparant deux techniques d'ablation de la FA, par radiofréquence ou par cryogénie. Un des problèmes de l'ablation est que parmi les 30% de patients ayant une ACFA symptomatique et non contrôlée, seuls 4% de ce groupe sont traités par ablation chaque année, en partie en raison de la longueur du geste et des compétences requises. L'étude compare l'ablation par radiofréquence avec le cathéter Thermocool guidé par navigation 3D, et la cryoablation avec le dispositif Artic Front guidé par fluoroscopie.

Le critère principal d'évaluation est le délai jusqu'à la première rechute documentée d'ACFA ou de Flutter durant plus de 30 secondes, ou reprise des anti-arythmiques ou ré ablation. L'analyse est menée en non infériorité. Une analyse de sécurité est également menée. Les inclusions portent sur des

patients avec ACFA symptomatique, ayant échoué au contrôle par anti-arythmique, de 18 à 75 ans d'âge. Son exclus ceux avec une OG de plus de 55 mm de diamètre, une FE < 35%. Les patients sont surveillés par télé transmission d'ECG de manière hebdomadaire et en cas de symptôme, et par Holter de 24 heures lors des visites de suivi.

Les investigateurs doivent avoir une bonne expérience des deux techniques pour participer. Seule la déconnection des veines pulmonaires est réalisée, l'ablation du Flutter étant aussi autorisée. La déconnection doit être confirmée par mapping 30 minutes après la procédure. Les anti-arythmiques sont stoppés après les 3 premiers mois de blanking. Dans le bras radiofréquence l'énergie ne doit pas dépasser 30 à 40 watts. Dans le bras cryogénie, une durée maximale de gel de 240 secondes est recommandée et le contrôle du nerf phrénique par stimulation est requis. L'étude porte sur 762 patients randomisés en 1/1 entre les deux techniques.

L'âge moyen est de 60 ans, avec environ 40% de femmes, une ACFA évoluant depuis 4.7 ans, une OG de 40 mm de diamètre. Le suivi moyen est de 1.54 ans. Les résultats montrent que la non infériorité est validée avec un RR à 0.96 et un p à 0.0004, avec survenue du CEP dans 35.9% des cas de radiofréquence et 34.6% par cryogénie à 1 an de suivi. La supériorité n'est par contre pas validée avec un p à 0.74. L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes dans les groupes testés. Il n'apparaît pas de différence franche selon les générations de cathéters employés. Le suivi des complications montre des courbes comparables avec les deux techniques et des taux très bas. L'atteinte du nerf phrénique est notée dans 2.7% des cas de cryoablation contre 0 par radiofréquence, le plus souvent résolutive au fil du temps. La grande différence est au niveau des durées de procédure, de 140.9 mn par radiofréquence contre 124.4 mn par cryoablation avec un p < 0.0001. La durée de scopie est par contre un peu plus longue par cryoablation.

Ce travail valide donc la cryoablation comme non inférieure à la radiofréquence. L'intérêt est que la procédure est plus courte, moins complexe et donc adoptable dans plus d'équipes formées mais non leaders en expertise, ce qui pourrait permettre une prise en charge plus fréquente de ces patients que dans la situation actuelle.

Les taux de complications sérieuses et de mortalité sont comparables avec les deux approches. Les patients du bras contrôle du rythme retrouvent toutefois plus rapidement un rythme sinusal stable, et l'on note plus de patients en rythme sinusal à la sortie de l'hôpital et à J 30 et J 60 dans le bras contrôle du rythme. On note également un taux élevé de non adhérence au traitement dans les deux groupes de l'étude. En pratique les deux approches ne se dé-

partagent pas vraiment, et les deux peuvent donc être choisies à volonté en fonction de la discussion avec le patient.

LBCT 5

ATMOSPHERE

Les résultats de ATMOSPHERE ont été présentés par **John McMurray** et faisaient partie des grandes attentes de l'ACC 2016. L'étude a porté sur la comparaison entre Enalapril seul, Aliskiren seul, ou les deux combinés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, et représentait le dernier espoir de démontrer un bénéfice avec une double inhibition du SRAA. L'étude est menée en analyse de supériorité de l'association contre Enalapril seul, de supériorité de l'Aliskiren seul contre Enalapril seul, et enfin de non infériorité de l'Aliskiren comparé à l'Enalapril. Les inclusions portent sur des patients de plus de 18 ans, en classe NYHA 2 à 4, avec une FE ≤ 35 %, avec un taux de BNP augmenté ou déjà hospitalisés pour insuffisance cardiaque, sous IEC et bêta-bloquant, avec une PAS ≥ 90 mmHg, une clairance ≥ 35 et une kaliémie < 5.0 meq/l. Les patients sont d'abord testés sous Enalapril 5 à 10 mg x 2/j, puis Enalapril à la même dose associé à Aliskiren 150 mg/j. Si la tolérance est validée, ils sont alors randomisés en 3 bras sous Enalapril 5 à 10 mg x 2/j, ou Aliskiren 300 mg/j, ou la combinaison des deux aux mêmes doses. La médiane de suivi est de 36.6 mois. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il faut noter qu'à la randomisation, 89% des patients sont à la dose maximale d'IEC. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation avec 22% de femmes, une FE de 28%, ils sont surtout en classe NYHA 2 et 3, 37% sont également sous anti minéralocorticoïdes. Suite aux résultats des études ALTITUDE et ASTRONAUT, les autorités ont souhaité que les patients diabétiques soient stoppés. Le suivi moyen des diabétiques n'est donc que de 24.1 mois contre 46 mois pour les autres, entraînant ipso facto une perte de puissance de l'étude qui n'avait pu être anticipée. Les courbes du CEP sont clairement très proches pour les 3 bras testés, et de même pour les critères séparés des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'analyse des patients diabétiques ne fait apparaître aucun signal délétère, contrairement à ce qui pouvait être craint. (Tableau 8)

La non-infériorité de l'Aliskiren n'est donc pas validée. Les analyses exploratoires montrent qu'en termes de qualité de vie, aucun signal favorable n'est détecté, ni avec l'adjonction d'autres événements au CEP comme les IDM, AVC ou arrêts cardiaques ressuscités. La seule différence est au niveau des événements rénaux où le traitement combiné pose

clairement plus de problèmes. La mortalité globale n'est de même pas différente dans les 3 bras. On observe également plus de complications en termes d'hypotensions artérielles, de dégradation de la fonction rénale, et de cas d'hyperkaliémie avec le traitement combiné. Cette étude ne valide donc pas la non-infériorité de l'Aliskiren par rapport à l'IEC, et démontre un excès d'effets délétères sans bénéfice clinique du traitement combiné. Ces résultats sonnent a priori le glas pour le développement de l'Aliskiren, après ses précédents revers.

Notre opinion : à une époque où les insuffisants cardiaques sont bien pris en charge, avec une inhibition efficace du SRAA par un IEC et un anti-aldostérone à doses optimisées (sans même évoquer le bêta-blocage et le CRT-D), l'ajout d'un 2e inhibiteur du SRAA n'avait que peu de chances de se montrer efficace, ce qui devrait faire réfléchir la communauté médicale sur les bénéfices miraculeux observés dans PRADIGM-HF, équivalents à ceux observés dans les années 1980 avec le traitement IEC opposé au... placebo ! Et faire relativiser l'enthousiasme rémunéré de certains leaders d'opinion, et pas des moindres, et d'autres qui espèrent le devenir à cette occasion !

ixCELL-DCMT

Timothy Henry (*Cedars-Sinai Heart Institute, NY*) a rapporté les résultats de ixCELL-DCM, portant sur la thérapie par cellules souches dans l'insuffisance cardiaque ischémique. Dans cette nouvelle approche, les cellules de moelle osseuse prélevées sont cultivées durant 2 semaines pour augmenter la part des cellules CD 90 + et CD 45+ CD 14+ M2 like, qui sont censées avoir un impact bénéfique sur l'inflammation, le remodelage tissulaire, l'endothélium et l'angiogénèse. Une étude de phase 2 ayant montré une meilleure réponse des cardiopathies ischémiques, ces patients ont été retenus pour l'étude présente. Les cellules sont réinjectées dans le myocarde avec un cathéter spécial, par voie endocardique au cours d'un cathétérisme. Les inclusions portent sur des patients de 30 à 86 ans, en classe NYHA 3 ou 4, de cause ischémique, avec une FE \leq 35%, porteurs d'un défibrillateur, et ayant été hospitalisés dans les 6 mois pour insuffisance cardiaque, ou un taux de BNP augmenté, ou une marche de 6 minutes réduite, pour sélectionner une population à haut risque. L'étude est menée en double aveugle contre placebo, et par conséquent tous les patients font l'objet d'un prélèvement de moelle, puis d'une réinjection des cellules cultivées ou d'un placebo. Le suivi est de 24 mois. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès, hospitalisations cardio-vasculaires et poussées d'insuffisance cardiaque. Les MACE sont également surveillés. L'étude porte sur 126 patients randomisés pour 51 sous placebo et 58 dans le bras traite-

	Aliskiren	Enalapril	ComboRR	p
Nb patients	2340	2336		
CEP %	33.8	34.6		0.99 NS
CEP + autres %	37.4	37.5	35.9	
Evénements rénaux	1.1	0.8	1.7	

Tableau 8

ment actif, après quelques exclusions. Les résultats sont donc présentés en analyse per protocole. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, avec une FE à 25%, 90% de patients en classe NYHA 3. (Tableau 9)

L'analyse des effets indésirables est satisfaisante, avec même significativement moins d'EI sérieux dans le bras actif. Toutefois, malgré ces bons résultats cliniques, on n'observe pas d'effet anti-remodelage (ou de remodelage bénéfique) des volumes ventriculaires ; on note une amélioration mineure et non significative de la FEVG dans le bras actif, et il n'y a pas d'impact non plus sur la distance de marche en 6 minutes ni sur la classe NYHA. Cette étude est donc positive mais on a beaucoup de mal à comprendre comment on obtient un tel bénéfice clinique sans aucun impact sur les paramètres de remodelage VG. Il sera intéressant de voir les explications fournies dans la publication et les analyses qui ne manqueront pas de suivre.

Symposium FA : séance ACC 2016 (2 Avril, 14 h - 15 h 30)

Cette séance a été plébiscitée au point que la salle, pourtant grande, a été saturée et que des écrans extérieurs ont été nécessaires pour les refusés !

John D. Day a présenté les « Modes de vie pour la prévention de la FA : approche sous-utilisée » Les facteurs de risque de survenue de FA sont assez bien cernés :

*l'HTA augmente de 56% le risque de survenue de FA (JAMA 2014 ; 311 : 507-20)

*l'alcool : une méta-analyse (JACC 2014 ; 64 : 281-9) montre une élévation du risque de FA dès une dose d'alcool par jour : RR = 1.08 (n = 79019 patients).

*le SAS augmente le risque d'un facteur 5, la CPAP le réduit de 42% et de plus, elle multiplie par 2 le taux de succès des ablations

*le diabète : sa prévalence a augmenté de 75% au cours des 20 dernières années aux USA et il augmente de 40% le risque de survenue d'une FA

*le rôle du stress, des émotions est plus difficile à cerner, mais des évaluations ont montré, en comparaison avec des journées calmes, un risque relatif de 5.5 (p < 0.001) en cas de tristesse, de 4.2 (p = 0.001) en cas de colère, de 3 en cas de stress, d'impatience, de 4.3 en cas d'anxiété (p < 0.001) et de 1 en cas de faim (JACC 2014 ; 64 : 1533-4) ; ainsi, les jours « heureux » engendrent un risque de FA réduit de 85% !

Les facteurs protecteurs contre la FA : l'activité physique est bénéfique, surtout en cas d'obésité abdominale (Circ Arrhythm Electrophysiol 2014 ; 7 : 620-

5), mais aussi la perte pondérale : étude LEGACY, Pathak RK et al. JACC Mars 2015 : chez 355 patients avec de la FA et un surpoids, pesant en moyenne 100 kg au début, 38% ont perdu en moyenne 17 kg et ont maintenu cet avantage pendant 1 à 2 ans. Cette perte de poids a permis une rémission de la FA dans 46% des cas, la PAS a baissé de 18 mmHg, la CRP de 76% et le diabète a disparu dans 88% des cas ; le LDL s'est replié de 16%, les TG de 31%. Enfin, les anomalies échocardiographiques ont disparu.

Mais comment y arriver ? Bien souvent, la solution est assez simple. Pour le tabac, par exemple, une incitation assez brève de la part d'un médecin augmente le succès du sevrage de 66% !

Et pour la FA ? La réduction pondérale et des facteurs de risque est efficace sur les symptômes dans la FA (Abed HS et al. JAMA 2013 ; 310 : 2050-60). Ainsi, comparativement à un simple conseil (-29% quand même !), l'attitude interventionnelle (avec réduction d'IMC et de tour de taille) réduit les épisodes de FA de 3.3 à 0.62 (-81%) par Holter de 7 jours ! Ainsi, les moyens ne manquent pas pour impacter le risque de FA par la prévention « standard ».

Notre opinion : l'orateur a peu insisté sur le rôle de l'alcoolisation aiguë sur la FA, pourtant très en vogue en Amérique du Nord et en Europe du Nord, dès l'adolescence, au point qu'aux USA, on appelle cela le « Holiday Heart Syndrome ». Ce sont des FA survenant en imprégnation aiguë (parfois très modeste, cela dépend des sujets) et s'estompant en moins de 72 heures, après élimination de l'alcool, récidivant en général dans les mêmes circonstances. Situation traditionnellement peu connue en France, mais cela change avec l'arrivée du « Binge Drinking » dans nos contrées (ou « biture express »), de plus en plus appréciée des jeunes qui risquent fort de vieillir sans changer d'habitus et de niveau de maturité. De plus, tout ce qui peut déclencher des orages adrénergiques, outre les risques d'IDM, de mort subite rythmique, comporte aussi un risque de FA.

Shephal Doshi (Santa-Monica, CA) a traité : « **L'anticoagulation comparée à l'occlusion de l'auricule gauche : comment choisir ?** » Les dispositifs sont déjà assez nombreux qui permettent une occlusion de l'auricule gauche : le Watchman®, l'Amulet®, le Wavecrest®, la Lariat®, le Lambre®. Ils sont tous insérés en trans-septal. Pour poser l'indication, il faut se référer aux patients inclus dans les essais, prêter attention aux critères d'inclusion/exclusion, à l'AMM... Par exemple, pour le Watchman, on exclura des facteurs emboligènes non liés à l'auricule : FEVG < 30%, athérome aortique complexe, CIA, hypercoagulabilité, RM... Dans la plupart des essais, le score CHA2DS2VASc était ≥ 2 (93 à 100%) et la majorité des patients étaient à risque hémorragique modéré à élevé : 30% avec un score HAS-BLED ≥ 3 . Dans

	Placebo	Cellules	RR	p
Nb patients	51	58		
Evts par 100 pts-année	109.97	69.76	0.63	0.0344
Décès %	13.7	3.4		
Transplantés %	2.0	1.7		
Assistance circ %	0.0	5.2		
Hospit CV	47.1	37.9		
Visite non prévue %	0.0	3.4		
CEP en ITT	121.73	72.16	0.59	0.0107

Tableau 9

les études PROTECT AF/PREVALE, le Watchman® a été globalement comparable à l'AVK, avec tout de même moins d'hémorragies en dehors de la phase péri-procédurale. La FDA a accepté le Watchman® (15/03/2015) pour le traitement préventif des accidents cardio-emboliques dans la FANV, avec un risque élevé d'AVC et d'embolie systémique (basé sur les scores de risque), en cas de risque estimé élevé sous AVK, d'inadaptation à l'anticoagulation...

Mais pour autant, le praticien doit poser les indications avec prudence, les complications procédurales existant, dépendant de l'anatomie de l'auricule, de l'expérience de l'opérateur... On peut ainsi arriver à moins de 4% de complications immédiates, en partant de 9.9% (Protect AF, 1ère moitié de la cohorte !).

Conclusion du présentateur : *la fermeture de l'auricule gauche a des indications étendues (CHA2DS2VASc était ≥ 3 , CHADS2 ≥ 2), probablement incapable (ou réfractaire) au traitement AVK ou NOAC au long cours. Le clinicien restera le meilleur juge.

Notre opinion : ces études, pour être intéressantes, ont été faites avant l'avènement des NOACs et leur excellente efficacité, leur moindre risque hémorragique (du moins ceux à 2 prises par jour). Il restera la préférence du patient, l'estimation de son adhérence au traitement.

Les congressistes se sont quittés sous une température assez clémente, du soleil, et les chanceux qui ont pris l'avion le mardi en fin d'après-midi ont pu faire une visite du Chicago Art Institute et sa rétrospective Van Gogh. Rendez-vous est fixé au 17 - 19 Mars 2017 (de vendredi à dimanche, c'est une première !) à Washington, DC où en plus du froid hivernal, les hôtels sont horriblement chers ! Auront-ils la chance de voir le « Cherry Blossom », brève floraison des Cerisiers du Japon qui bordent le Potomac ? C'est en général tout début avril, mais sait-on jamais ?

© André Marquand, Avril 2016. Le Docteur Marquand déclare l'absence totale de liens d'intérêt avec une entité quelconque de l'industrie biomédicale et/ou pharmaceutique, et a financé personnellement sa présence à ce congrès. Les opinions exprimées dans les rubriques « notre opinion » n'engagent que le Docteur Marquand et aucune autre entité ou publication ou le CNCH.

Erratum concernant le compte rendu de l'AHA 2015



André MARQUAND (Fréjus) *André MARQUAND*

Dans notre dernier numéro, dans l'article d'André Marquand relatif au congrès AHA, il a malencontreusement été ajouté à la fin de son analyse de l'étude NITRIC un fragment de texte relatif à une autre étude, ALN-PCSc, dont nous publions ici l'analyse intégrale, avec nos excuses (N.D.L.R.)

ALN-PCSc

Kevin Fitzgerald a rapporté les premiers travaux sur ALN-PCSc, une nouvelle voie d'inhibition de PCSK9 mise au point par The Medicines Company et Alnylam Pharmaceuticals. Alors que la voie jusqu'ici connue consiste en des anticorps monoclonaux venant bloquer l'action de la PCSK9, cette nouvelle voie met en silence l'expression du gène codant pour la synthèse de PCSK9, en injectant un fragment d'ARN qui vient se lier à l'ARN codant pour la synthèse de PCSK9, bloquant ainsi la synthèse de la protéine.

Les études jusqu'ici ont évalué des doses de 25, 100, 300, 500 et 800 mg en une seule injection sous-cutanée, et les mêmes doses en injections répétées une deuxième fois, avec ou sans statine associée. Aucun effet indésirable sérieux n'a été noté dans ces essais initiaux. On observe une inhibition de synthèse de PCSK9 de 82.3% en moyenne après injection unique et de 88.5% après injections répétées, à l'équilibre. La baisse de LDL est de 59.3% après injection unique, et de 64.4% après injections répétées. Le plus intéressant est que cette baisse de PCSK9 et de LDL se maintient jusqu'à 6 mois pour les doses les plus élevées. On note également une baisse significative de la Lp(a), du cholestérol total, de l'Apo B, du cholestérol non-HDL, sans effet franc sur le HDL cholestérol.

Une étude de phase II nommée ORION-1 va débuter pour valider ces données à plus grande échelle (8 groupes de 60 patients en ouvert, pour explorer toutes les doses et fréquences d'administration), explorant le niveau de LDL-C à 180 jours. La durabilité de l'effet obtenu laisse escompter la possibilité d'une injection semestrielle, ce qui serait bien-sûr beaucoup mieux que les injections tous les 15 jours ou tous les mois avec les 2 traitements anti-PCSK9 récemment approuvés. Le RNA est fixé sur de l'acétylgalactosamine ce qui lui confère une forte spécificité pour le foie.

Conclusions des auteurs : l'ALN-PCSc est le premier produit de la classe des inhibiteurs de la synthèse de la PCSK9, très prometteur :

*généralement bien toléré dans cette étude : pas d'EI grave, pas d'arrêt lié à un/des EI ; tous les EI de sévérité légère à modérée

*réduction du LDL-C similaire à ce qui est publié pour les anti-PCSK9, avec ou sans statines

*réductions de la Lp(a), du CT, du cholestérol non-HDL, sans impact sur le HDL-C

*la persistance des effets permet d'envisager des administrations semestrielles, de faible volume, à confirmer dans des études plus amples

*l'ALN-PCSc progresse au travers du programme de développement ORION, l'essai de phase II ORION-1 débutait au 4e trimestre 2015.

Les commentaires ont été assurés par Michael Blazing (Duke University, Caroline du Nord), qui a remarqué qu'en agissant sur le foie, ces nouveaux produits actifs sur la PCSK9 ou sa synthèse n'ont pas d'effet sur la plaque, comme les statines, lesquelles réduisent en plus la teneur intra-cellulaire de cholestérol. Autre inconvénient possible : les rats adultes déficients en PCSK9 sont intolérants au glucose et pourraient développer un diabète, ont une régénération hépatique déficiente. De plus, agir sur la cellule pourrait avoir des conséquences qu'une petite étude de faisabilité ne peut détecter : rendre plus sensible à certains virus, induire une réponse immune si l'ARN injecté est détecté comme étranger... Ainsi, une petite étude, mais lourde de promesses, puisque l'effet lipidique du traitement est comparable à celui des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (aux bénéfices cliniques non prouvés) et la fréquence semestrielle des injections semble très confortable. Les essais ultérieurs permettront de se faire une opinion plus précise des avantages et inconvénients.

Notre opinion : si cette voie, intellectuellement plus qu'attrayante, arrive sans encombre à la phase clinique, elle pourrait rendre les anti-PCSK9 obsolètes, leur bénéfice clinique n'étant même pas encore démontré ! Et personne, vu leur prix, n'ira à leur enterrement ! © André Marquand et Marie-Dominique Lécolier, Novembre 2015.

APPAC 2016 : Programme prévisionnel



#18
édition

Organisation Scientifique

Bernard KARSENTY *karsenty.bernard@gmail.com* / Michel HANSEN *michel.hansen@ch-haguenau.fr*

Organisation Logistique

Sylvie CONVERT *contact@appac.fr* / Didier ROSE
06.20.02.50.51

Agenda

Lieu du Congrès

Mercredi 08 Jun	08h00 - 19h00		Palais des Congrès 1 Avenue Edouard VII 64200 BIARRITZ
Jeudi 09 Jun	08h00 - 19h00		
Vendredi 10 Jun	08h30 - 16h30		

PALAIS
DES CONGRES
BIARRITZ
8/9/10
JUN 2016

www.appac.fr

Inscriptions	Avant le 30 avril 2016	Après le 30 avril 2016
MÉDECINS	895€ HT	940€ HT
INTERNES ET ÉTUDIANTS	450€ HT	475€ HT
PHARMACIENS	420€ HT	440€ HT
PARAMED (places limitées)	760€ HT	800€ HT



Mercredi 8 Juin

Jeudi 9 Juin

Vendredi 10 Juin

	Session Paramédicale	Session Paramédicale
Cas cliniques <i>CNCH</i>	SCA ST+ <i>STCCV</i>	La vraie vie d'un cathlab <i>Jeunes Cardiologues Interventionnels</i>
Revue de la littérature	PCR : morceaux choisis	La coronaropathie en Afrique
Neurovasculaire	Nouvelle génération de stent résorbable au magnésium <i>En partenariat avec BIOTRONIK</i>	TAVI : état de l'art
ATELIERS La FFR : couteau suisse de l'interventionnel - HEXACATH Vers la fin des stents actifs avec polymère ? - B BRAUN La fusion d'image en salle de cathétérisme - GE.	CTO : Education et Actualités <i>En partenariat avec BIOSENSORS</i>	Urgence et Attentats <i>CFRCP</i>
REPAS DEBAT ABSORB : Prêts ? Partez ! <i>En partenariat avec ABBOTT VASCULAR</i>	REPAS DEBAT Vous avez dit «Complexe» ?... <i>En partenariat avec BOSTON SCIENTIFIC</i>	REPAS DEBAT Imagerie <i>En partenariat avec JOSHIBA</i>
Bifurcations du tronc commun <i>En partenariat avec MEDTRONIC</i>	SCA et DAPT : actualités 2016 <i>En partenariat avec ASTRAZENECA</i>	Au plaisir du coeur
DES et DAPT	Registres d'angioplastie Activité structurale <i>GACI</i>	
Lésions complexes : expériences croisées <i>En partenariat avec TERUMO</i>	FA et SCA <i>CNCF</i>	
Actualités en cardiologie interventionnelle (I)	Actualités en cardiologie interventionnelle (II)	
ATELIERS Peut-on faire mieux pour la voie radiale ? - CORDIS La FFR chez le patient instable - ST JUDE MEDICAL IVUS Haute Définition - ACIST		





NOUVEAU

Entresto™

sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg
comprimés pelliculés

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.*

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2016 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

015124 - 16/01/65122144/PM/012 - Janvier 2016

Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

* Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS