

**Le deuxième livre blanc du CNCH 2022**



Collège National  
des Cardiologues  
des Hôpitaux

**Coeur et diabète  
du diagnostic au traitement en 2021...**

**L'angioplastie à haut risque sous Levosimendan**

**Le FOP « un talent d'équipe »**

**Myocardite aiguë : aspects cliniques et IRM**

**FIL-EAS ic : Changement de paradigme dans le  
parcours de soins du patient insuffisant cardiaque**

**Evolution de la prise en charge par Télésurveillance  
(TLS) des patients ICC, retour d'expérience et  
point de vue de l'industriel**

**Protocoles de coopération,  
les choses continuent de bouger en cardio !**

**AHA 2020**

**Les conséquences pour le PH  
de la régularisation  
des cotisations IRCANTEC**

n°54

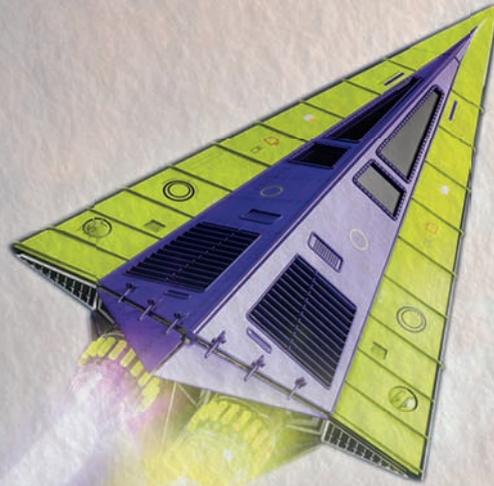
Mai 2020

Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe<sup>#</sup>.<sup>1,2</sup>

Chez les patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines [...], sont recommandées en première intention. En cas d'échec d'une statine, une intensification de la posologie ou un traitement par une autre statine peut être proposé. Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière de statines à une posologie maximale tolérée, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + cholestyramine.<sup>3</sup>



**Liptruzet<sup>®</sup>**  
(ézétimibe / atorvastatine)



## QUAND IL FAUT ALLER PLUS LOIN PASSEZ À LA PUISSANCE DE L'ASSOCIATION

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre.<sup>2</sup>

Informez les patients du risque d'atteinte musculaire et les incitez à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.

# Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.



Avant de prescrire, pour des informations complètes,  
consulter le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>  
mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) LIPTRUZET<sup>®</sup>. 2. Avis de la commission de la transparence sur LIPTRUZET<sup>®</sup> du 18 février 2015.  
3. Avis de la commission de la transparence de CRESTOR<sup>®</sup> du 20 février 2019.

19/07/67931689/PM/005 – FR-EZA-00180 – Octobre 2020





**Collège National  
Cardiologues  
des Hôpitaux**

Directeur de la publication  
**Franck ALBERT**

Directeur de la rédaction  
**Jean-Lou HIRSCH**

Rédacteur adjoint  
**Pierre LEDDET**

Congrès Internationaux  
**André MARQUAND**

Comité de rédaction  
**Franck ALBERT**  
**Loïc BELLE**  
**Saïda CHEGGOUR**  
**Michel HANSEN**  
**Bruno PAVY**

Comité scientifique  
**ZIAD BOUERI**  
**RÉGIS DELAUNAY**  
**ARNAUD DELLINGER**  
**RENAUD FOUCHÉ**  
**KHALIFÉ KHALIFE**  
**BERNARD LIVAREK**  
**MICHEL ROSS**  
**MATHIEU VALLA**

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  
**Lydie CAUDRON**

Responsable de fabrication  
**Laurence DAYAN**

Relation presse & publicité  
**André LAMY - Tél : 01 72 33 91 15**  
alamy1@regimedia.com

*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 deuxième livre blanc du CNCH 2022 est parti !!

Après les annonces gouvernementales du Ségur, un certain nombre de points inquiètent encore beaucoup notre communauté hospitalière qui l'exprime sur beaucoup de réseaux sociaux :

**Comment régler l'attractivité médicale et soignante dans nos hôpitaux ?**

Les points sur la grille salariale des PH et des soignants avec la suppression des trois premiers échelons de PH entraînent une inégalité de traitement entre les primo arrivants et les PH déjà nommés, et l'absence de reclassement des PH en prolongation d'activité bloqué ainsi au 10 e échelon a été ressenti comme une injustice voir une humiliation par ces médecins aidants qui prolongent leur carrière sans parler du faible niveau de rémunération de nos soignants, pierre angulaire de toutes nos prises en charge hospitalière de nos patients.

Pour réfléchir à l'évolution de notre cœur de métier de cardiologue à l'hôpital, le bureau du CNCH a décidé depuis 12 mois de réactualiser notre livre blanc actuel, qui date de 2011 avec l'aide d'un cabinet de conseil.

Bernard Livarek et Simon Cattan que je remercie seront les pilotes de ce livre Blanc avec décision au bureau de juin prochain du choix du cabinet de conseil, à la suite des auditions qui ont démarré depuis février 2022.

Les enjeux du Livre blanc CNCH 2022 sont importants compte-tenu de l'évolution médicale, des GHT avec sa mise en place et de la réforme santé 2022 à venir de l'hôpital.

Des propositions pour transformer nos hôpitaux devront émaner de ce livre blanc :

Plusieurs points seront abordés à partir des données PMSI de santé : organisation territoriale et ses besoins, démographie médicale de cardiologues défaillante et réflexions sur les outils et leviers pour développer l'attractivité médicale dans nos centres (rémunérations, qualité et équilibre de vie, contraintes de permanence de soins mutualisés ou non, attractivité des plateaux techniques avec les autorisations à venir, TAVI sans CEC, ablations complexes, télé-médecine, visio-conférence,...).

Le Livre Blanc devra et sera force de propositions à la suite d'ateliers et séminaires.

Des réflexions sur les parcours de soins seront à cibler sur nos territoires avec les enjeux de transversalités, le développement de technologies de télé-médecine, télé cardiologie, télé expertise et télé-expertise augmentée avec un aidant type IPA ou IDE formée à échographie avec intelligence artificielle.

Des réseaux de soins avec la ville et les CPTS en cours de constitution devront être mis en place, avec parcours de soins pour les pathologies chroniques comme Insuffisance Cardiaque, protocoles de délégation de tâches ainsi que des moyens de télésurveillance de nos patients (Insuffisance cardiaque, suivi de prothèses cardiaques) après l'expérience positive du programme Etapes et la réforme de la circulaire frontrière (Hôpital de jour, virage ambulatoire des activités interventionnelles).

Ce travail du Livre blanc 2022 du CNCH va durer un an et devrait être finalisé pour novembre 2022 avec communication prévue à notre Congrès 2022 qui correspondra à la fin de mon mandat de président du CNCH. Il sera un état des lieux actuel de l'activité hospitalière cardiologique non universitaire et sera force de propositions pour l'avenir de nos structures hospitalières et de nos territoires !!

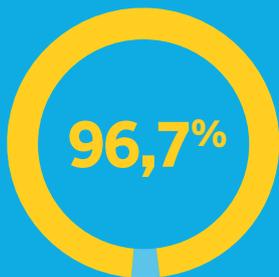


Dr F. ALBERT

ÉDITORIAL

# DIAMOND TEMP™ LA RADIOFRÉQUENCE MODERNE

Diamond Temp™



**DE TAUX DE SUCCÈS**  
sur les critères de  
sécurité<sup>1</sup>



**DE TAUX D'EFFICACITÉ<sup>1</sup>**



**DE RÉDUCTION**  
de la procédure  
de radiofréquence<sup>1</sup>



**DE RÉDUCTION**  
d'un tir d'ablation  
de radiofréquence<sup>1</sup>



**DE RÉDUCTION**  
de solution saline  
injecté dans le patient<sup>1</sup>

Refroidissement efficace de  
l'électrode grâce aux propriétés  
du diamant de synthèse

Haute résolution  
du système

Contrôle température du tissu en temps réel

<sup>1</sup>Josef Kautzner et al., A Novel Temperature-Controlled Radiofrequency Catheter Ablation System Used to Treat Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. Journals of the American College of Cardiology. 2021. Etude prospective, multicentrique, non-infériorité, randomisée dans 23 centres. 482 patients atteints de FA paroxysmale. Le système Diamond Temp (DTA) est non inférieure au système d'ablation contrôlé à RF "contact force" en termes de sécurité et d'efficacité. Les données ci-dessus ont été obtenues à la suite d'un calcul effectué par Medtronic (p<0.001):  
40% = 17.9 +/- 8.1 vs 29.8 +/- 14min.  
55% = 14.7 +/- 5.3 vs 32.6 +/- 25.3 sec.  
58% = 332.2 +/- 120.8 vs 785.2 +/- 351.5 mL

Le système d'ablation DiamondTemp™ est composé des dispositifs médicaux suivants : câble GenConnect (classe I, auto-certification), câble du cathéter de radiofréquence (classe Is), cathéter d'ablation (classe III), pompe d'irrigation (classe IIa), générateur de radiofréquence (classe IIb), fabriqués par Epix Therapeutics Inc., CE n°2797.

Il est conçu pour une utilisation chez des patients nécessitant une cartographie électrophysiologique cardiaque (stimulation et enregistrement), ainsi que pour une utilisation à des fins d'ablation cardiaque avec surveillance de la température des tissus pendant l'ablation.

Lire attentivement la notice de chaque dispositif avant toute utilisation.

**Medtronic France S.A.S.**  
9, boulevard Romain Rolland  
75014 Paris  
Tél. : 01 55 38 17 00  
Fax : 01 55 38 18 00  
RCS Paris 722 008 232

Réservé aux professionnels de santé.

UC202118949FF © Medtronic France 2021.  
Tous droits réservés. Crédit photo : Medtronic.  
Création avril 2021.

\*Avancer, Ensemble

[www.medtronic.fr](http://www.medtronic.fr)

**Medtronic**  
Further, Together\*

## Bureau du CNCH

**Président :** Dr Franck ALBERT (*Le Coudray*)  
chalbert28@gmail.com

**Président sortant :** Dr Loïc BELLE (*Anncy*)

**Représentant ESPIC :** Dr Alain DIBIE (*IMM, Paris*)

**Représentant Hôpitaux militaires**

Dr Henri BROUSTET (*HIA Percy*)

**Chargé des relations – Délégués Régionaux**

Dr Michel HANSEN (*Haguenau*)

**Présidents Honoraires**

Dr Claude BARNAY (*Aix-en-Provence*)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (*Douai*)

Dr Simon CATTAN (*Le Raincy-Montfermeil*)

Dr Guy HANANIA (*Nogent sur Marne*)

Dr Michel HANSEN (*Haguenau*)

Dr Patrick JOURDAIN (*Paris*)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (*Mulhouse*)

Dr Jean-Louis MEDWEDOVSKY (*Aix-en-Provence*)

**Trésorier :** Dr Jean-Jacques DUJARDIN (*Douai*)

**Trésorier Adjoint :** Dr Michel HANSEN (*Haguenau*)

**Organisation du Congrès du CNCH**

Dr Jean Lou HIRSCH (*Avignon*)

**Conseillers en communication**

Dr Raphaël LASSERRE (*Pau*)

Dr Alexandru MISCHIE (*Montluçon*)

**Responsables DPC**

Dr Michel HANSEN (*Haguenau*)

Dr Olivier NALLET (*Montfermeil*)

Dr Jérôme TALEB (*Aix-en-Provence*)

**Cardiologie connectée et Télé médecine**

Dr Saïda CHEGGOUR (*Avignon*)

Dr Alain DIBIE (*IMM, Paris*)

**Site internet :** Dr Pierre LEDDET (*Haguenau*)

**Recherche clinique**

Dr Loïc BELLE (*Anncy*)

Dr Jean-Louis GEORGES (*Versailles*)

Dr Grégoire RANGÉ (*Chartres*)

**Conseiller permanent :** Dr Francis FELLINGER (*Paris*)

**Représentant les CH de proximité**

Dr Hubert MANN (*Voirion*)

**CNCH-Paramédical (CNCH-P)**

Dr Christophe LAURE (*Chartres*)

Dr Hend MADIOT (*Anncy*)

Dr Stéphanie TURPEAU (*Avignon*)

**Responsables des groupes de réflexion**

**\*Cardiologie interventionnelle**

Dr Julien ADJEDJ (*St Laurent du Var*)

Dr Michel PANSIERI (*Avignon*)

Dr Jacques MONSEGU (*Grenoble*)

**\*Rythmologie**

Dr Walid AMARA (*Montfermeil*)

Dr Jérôme TALEB (*Aix-en-Provence*)

Dr Pierre SOCIE (*Chartres*)

**\*Réadaptation**

Dr Sonia CORONE (*Bligny*)

Dr Bruno PAVY (*Machecoul*)

**\*Insuffisance cardiaque et télé médecine**

Dr Saïda CHEGGOUR (*Avignon*)

Dr Romain BOULESTREAU (*Pau*)

Dr Jean-Michel TARTIERE (*Toulon*)

**\*USIC**

Dr Stéphane ANDRIEU (*Avignon*)

Dr Bernard JOUVE (*Aix-en-Provence*)

Dr Xavier MARCAGGI (*Vichy*)

Dr Alexandru MISCHIE (*Montluçon*)

Dr Olivier NALLET (*Montfermeil*)

**\*Imagerie non invasive**

Dr Clément CHARBONNEL (*Versailles*)

Dr Philippe GARCON (*St Joseph, Paris*)

Dr Pierre LEDDET (*Haguenau*)

**\*HTA**

Dr Romain BOULESTREAU (*Pau*)

Dr Thierry DENOLLE (*Dinard*)

**Assistante de direction :** Emilie GAY (*Paris*)

# Sommaire

## Maï 2021 n°54



### ÉDITORIAL

- Le deuxième livre blanc du CNCH 2022 est parti !! Dr F. ALBERT



- Coeur et diabète du diagnostic au traitement en 2021... I. BOUFOULA, Dr Hi. MESRAR, Dr F. ALBERT



- L'angioplastie à haut risque sous Levosimendan Dr U. MOHAMMAD



- Le FOP « un talent d'équipe » Dr G. GIBAUT GENTY



- Myocardite aiguë : aspects cliniques et IRM Dr O. NALLET et B. SAFAR



- FIL-EAS ic : Changement de paradigme dans le parcours de soins du patient insuffisant cardiaque Dr J-M. TARTIERE - Dr C. BIRGY - Mme J. CANDEL - Mme M. LE CAIGNEC



### CONGRÈS CNCH 27 NOV 2020 RÉSUMÉ

- Evolution de la prise en charge par Télésurveillance (TLS) des patients ICC, retour d'expérience et point de vue de l'industriel - Dr A. DIBIE



- Protocoles de coopération, les choses continuent de bouger en cardio ! S. TURPEAU



### AHA 2020

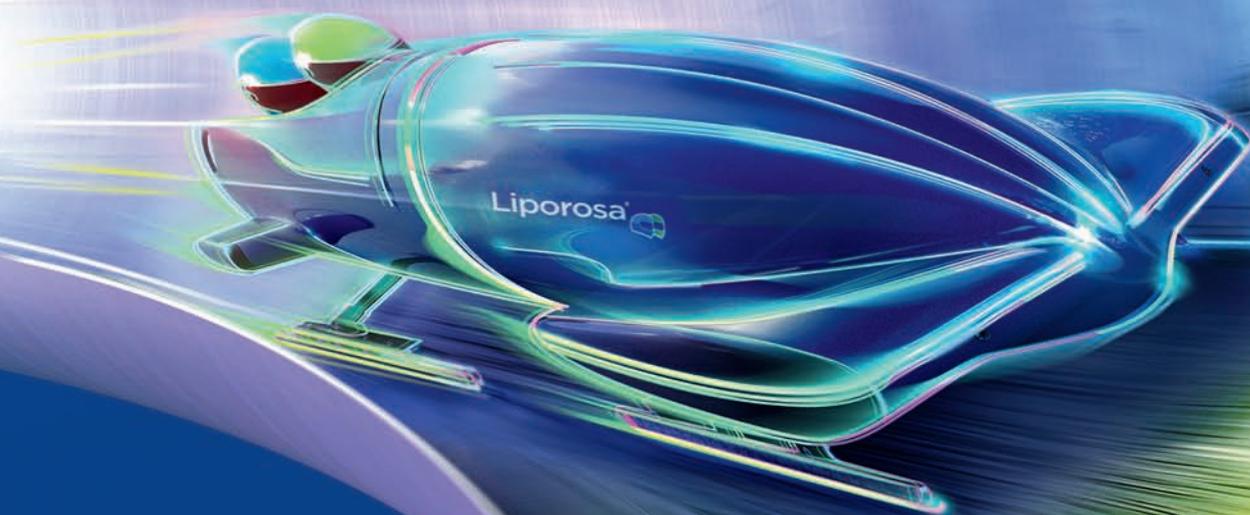
- Résumés Dr A. MARQUAND - Dr M-D. LÉCOLIER



### DÉCISION DE JUSTICE

- Les conséquences pour le PH de la régularisation des cotisations IRCANTEC

# ASSOCIÉS POUR GAGNER



**Liporosa<sup>®</sup>** 1 gélule par jour  
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

**1<sup>re</sup> association fixe\* Rosuvastatine - Ezétimibe**

Liporosa<sup>®</sup> est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA<sup>®</sup>, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

\* AMM en date du 2 Septembre 2014.



# Coeur et diabète du diagnostic au traitement en 2021...



I. Boufoula

**Inès BOUFOULA (Interne), Dr Hicham MESRAR, Dr Franck ALBERT**  
Service de cardiologie, hôpitaux de Chartres, Le Coudray

## 1/ Introduction

Selon la Fédération internationale du diabète, 425 millions de personnes sont actuellement atteintes du diabète dans le monde, une incidence en perpétuelle augmentation, et l'OMS prévoit 622 millions de patients diabétiques d'ici 2040...

Compte tenu de l'inéluctable micro- et macro-angiopathie induite par la présence d'un diabète, une augmentation inquiétante de la prévalence des maladies cardiovasculaires est annoncée. L'incidence de la maladie coronarienne et de l'insuffisance cardiaque est en effet multipliée par deux chez les patients diabétiques.

Il est donc nécessaire d'optimiser la prise en charge de cette population à haut risque cardiovasculaire afin d'en limiter les effets délétères à moyen et à long terme.

La population diabétique est une population hétérogène. On distingue différents niveaux de risque cardiovasculaire (tableau 1), d'emblée plus élevé que la population générale (risque « moyen », « haut », et « très haut ») en lien direct avec la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire, principalement de cause ischémique (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Pour autant, déterminer le niveau de risque de notre patient dia-

bétique n'est pas aisé en pratique courante, et il est difficile de prévenir les complications cardiovasculaires dans cette population.

Pour cela, s'offrent désormais à nous des outils cliniques, tels que l'utilisation de scores de risque, et d'imagerie avec l'avènement du scanner cardiaque permettant d'estimer le score calcique coronaire dont la place est désormais centrale, mais également thérapeutiques avec de nouvelles classes médicamenteuses prometteuses.

L'objet de cette mise au point est de traiter de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient diabétique, en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires, à la lumière des dernières recommandations et avancées thérapeutiques.

## 2/ Diagnostic de la maladie coronarienne chez le patient diabétique

### Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS)

Le score clinique UKPDS 56 permet en quelques instants d'estimer la probabilité de développer une coronaropathie à 10 ans chez le patient diabétique de type 2.

<b>Very high risk</b>	Patients with DM <b>and</b> established CVD <b>or</b> other target organ damage <sup>b</sup> <b>or</b> three or more major risk factors <sup>c</sup> <b>or</b> early onset T1DM of long duration (>20 years)
<b>High risk</b>	Patients with DM duration $\geq 10$ years without target organ damage plus any other additional risk factor
<b>Moderate risk</b>	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.  
<sup>a</sup>Modified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.<sup>27</sup>  
<sup>b</sup>Proteinuria, renal impairment defined as eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, left ventricular hypertrophy, or retinopathy.  
<sup>c</sup>Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Tableau 1 :  
Les différents niveaux de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.

Les variables constituant ce score correspondent à des données cliniques péjoratives grevant le pronostic du patient diabétique : âge du patient, genre, longévité du diabète, niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c), tabagisme, hypertension artérielle, niveau de LDL-cholestérol, et présence d'une protéinurie. On retiendra également volontiers qu'un diabète traité par insuline constitue un facteur de gravité à part entière. L'évaluation du risque selon le score SCORE n'est pas applicable chez le patient diabétique (III, A), et l'électrocardiogramme de repos fait partie intégrante du dépistage de la coronaropathie (I, C)<sup>1</sup>.

Le dépistage de l'IMS chez le patient diabétique est actuellement sujet à controverse, surtout lorsque celui-ci est systématique. En effet, le screening systématique pourrait conduire à une surestimation du diagnostic d'IMS, retrouvée en pratique quotidienne chez environ 20% des diabétiques, et ne permettrait pas d'améliorer le pronostic de ces patients asymptomatiques. Dans les études *DYNAMIT* et *DIAD*<sup>2</sup>, peu d'événements cardiovasculaires étaient retrouvés au cours du suivi en lien avec l'IMS, et un traitement médical optimal (TMO) permettait de réduire significativement cette ischémie. Les études *BARI 2D*<sup>3</sup> et *ISCHEMIA* confirment également qu'un TMO est la pierre angulaire de l'ischémie myocardique, car la revascularisation n'avait pas fait ses preuves sur des critères durs en relation avec une amélioration du pronostic. Il est désormais clair que si un dépistage de l'IMS est bénéfique, il l'est probablement chez les patients dont le niveau de risque est le plus élevé « haut » voire « très haut », afin d'instaurer un traitement médical intensif et d'envisager une éventuelle revascularisation. D'un

point de vue économique, une stratégie de dépistage systématique de l'IMS est discutable compte tenu d'une balance bénéfices-coûts qui peut être jugée comme défavorable.

Le diagnostic de maladie coronarienne basé uniquement sur une approche d'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire et la réalisation d'une épreuve d'effort est limité, rendant désormais indispensable le recours à l'imagerie. Ainsi, la prévalence de la coronaropathie chez le patient diabétique dépend du type d'examen de dépistage mis en œuvre, environ 26% en imagerie fonctionnelle, et jusqu'à 75% au scanner du fait de la visualisation directe de la plaque d'athérome. En effet, 38% des patients diabétiques asymptomatiques auraient une lésion coronaire >50% au coroscanner, et celle-ci serait ischémiant dans moins d'un quart des cas.

Il existe désormais un intérêt indéniable à la réalisation d'un scanner cardiaque non injecté, à faible dose et d'acquisition rapide, avec estimation du score calcique coronaire (IIb, B), afin d'intensifier la prise en charge et de stratifier le patient diabétique en trois niveaux de risque cardiovasculaire : <100 UH (Unités Hounsfield) : bas ; 100-400 UH : intermédiaire ; >400 UH : élevé. En effet, chez le patient diabétique le risque est multiplié par 4 d'obtenir un score calcique >400 UH. Le coroscanner permet de détecter les lésions coronaires d'importance pronostique, symptomatiques ou non, pouvant conduire à une revascularisation : atteinte du tronc commun coronaire gauche (TCG), des troncs coronaires épicardiques proximaux, atteinte multitronculaire, présence d'une forte charge calcique sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Enfin, les

tests fonctionnels restent indiqués en classe (IIb, B) chez les patients diabétiques asymptomatiques les plus à risque.

### Syndrome coronaire chronique

Le patient diabétique porteur d'une cardiopathie ischémique s'inscrit dans le cadre d'un syndrome coronaire chronique (SCC)<sup>4</sup>, du fait de son fort potentiel évolutif sur le plan coronarien. Chez le diabétique présentant un angor, un test fonctionnel est recommandé en classe (I, B) afin de rechercher une éventuelle ischémie myocardique, de préciser sa localisation, et d'effectuer une quantification précise. Seules les ischémies les plus sévères (>10% de la masse myocardique ventriculaire gauche en scintigraphie, >3 segments en échocardiographie de stress, et >2/17 en IRM de stress) poseront légitimement la question de la revascularisation myocardique. L'estimation du score calcique coronaire suivie d'une injection de produit de contraste pour la réalisation du coroscanner peut également être réalisée de première intention en classe (I, B), afin d'étudier l'anatomie coronaire, estimer la charge calcique et sa topographie, ainsi qu'évaluer le degré de sténose athéromateuse. De ce fait, un premier screening par scanner cardiaque complété d'une recherche d'ischémie par imagerie fonctionnelle, ou d'une FFR (Fractional Flow Reserve) non invasive à l'avenir, permettrait de sursoir à bon nombre de coronarographies dites « normales » ou sans athérome significatif, tout en diminuant les coûts. Une telle stratégie permettrait de n'adresser à la coronarographie que les patients symptomatiques avec ischémie myocardique étendue, et lésions sévères décelées au scanner (atteinte du TCG, lésions des troncs coronaires

épiscopiques proximaux, statut multitrunculaire, présence d'une forte charge calcique sur l'IVA proximale notamment). Le TMO reste dans tous les cas le traitement de première intention du SCC (IIa, B).

### Cardiomyopathie diabétique

Il s'agit d'un nouveau concept appelé « cardiomyopathie diabétique ». Le diagnostic peut être évoqué chez le patient diabétique asymptomatique présentant une dysfonction diastolique ventriculaire gauche (VG), ou présentant un angor sans sténose coronaire épiscopique à la coronarographie. Cette entité est caractérisée par une atteinte microcirculatoire et des désordres métaboliques (dysfonction endothéliale, stress oxydatif, hypertrophie myocardique, troubles du système nerveux autonome et du métabolisme lipidique, etc.), conduisant à un certain degré de remodelage ventriculaire et atrial, ainsi qu'à de la fibrose myocardique. Le phénotype de cette cardiomyopathie est marqué par une véritable dysfonction systolodiastolique, à fort risque d'insuffisance cardiaque. Les examens d'imagerie permettant de mettre en évidence cette entité sont principalement l'échocardiographie (strain global longitudinal altéré de façon précoce), l'IRM cardiaque (séquences de perfusion et de rehaussement tardif), ainsi que l'évaluation de la physiologie coronaire : l'IMR (index microvasculaire des résistances souvent augmenté dans cette situation). Le traitement de cette cardiomyopathie diabétique repose avant tout sur une prise en charge intensive du diabète et des facteurs de risque associés. Il y aurait un possible intérêt des antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (Aldactone) pour diminuer la masse myocardique, voire la fibrose.

### 3/ Traitement du patient diabétique avec maladies cardiovasculaires

#### Traitement médical versus revascularisation coronaire du diabétique

Un TMO avec contrôle rigoureux des facteurs de risque cardiovasculaire reste le traitement de première intention du patient coronarien diabétique ou non, qu'il soit porteur d'une IMS, d'un SCC, ou ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA). Pour rappel, dans l'étude *DIAD*, le TMO avait permis de réduire significativement l'IMS. En effet, le lien entre amélioration du pronostic et revascularisation myocardique n'est pas établi chez les patients diabétiques porteurs d'IMS. De plus, suite aux résultats de l'étude *ISCHEMIA*<sup>5</sup> se pose désormais la question d'un nouveau paradigme, la revascularisation ne pourrait être réservée qu'aux patients symptomatiques, avec ischémie myocardique avérée et sévère, réfractaire au TMO. Si une revascularisation coronaire percutanée ou chirurgicale est proposée en « Heart team », celle-ci doit être la plus complète possible, et doit si possible être guidée par FFR avec une valeur seuil de 0,8, comme chez le patient non diabétique. L'estimation du score SYNTAX est pertinente afin de préciser le degré de sévérité des lésions coronaires, bien souvent diffuses dans cette population. Le patient multitrunculaire diabétique, avec ou sans atteinte du TCG, avec ou sans dysfonction VG <35%, un risque opératoire acceptable, et un score SYNTAX élevé >32, sera préférentiellement référé en chirurgie (I, A), tandis que dans toutes les autres situations une angioplastie coronaire percutanée avec stents actifs pourra se discuter (I, A). Contrairement au SCC, où l'intérêt pronostique d'une revascularisation percutanée de première intention reste

controversé et ne porte que sur l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, son bénéfice sur les événements cliniques et notamment la survie est pleinement démontré dans le contexte de SCA.

Chez les patients diabétiques ou non avec angor réfractaire au TMO, selon l'étude *REDUCER-1*, la mise en place d'une endoprothèse percutanée dans le sinus coronaire (pour le réduire), pourrait permettre de favoriser le développement d'artères coronaires collatérales, et ainsi améliorer les symptômes d'angor.

#### Place de l'anti-agrégation plaquettaire en prévention primaire et secondaire chez le diabétique

##### Prévention primaire :

Suite aux études *ARRIVE* et surtout *ASCEND*<sup>7</sup>, il n'est plus recommandé en pratique courante d'introduire un traitement par aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques à risque modéré, en prévention des complications cardiovasculaires (III, B). En effet, même si en pratique cette stratégie permettrait de réduire significativement la survenue d'événements ischémiques majeurs, ces derniers seraient contrebalancés par une augmentation des saignements graves. Une méta-analyse récente en 2020, par Nudy et al., regroupant plus de 900000 patients, confirmait ces résultats par une réduction du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral de 20%, au prix d'une augmentation des hémorragies majeures de 30 à 40%<sup>8</sup>. L'étude *MESA* en 2019<sup>9</sup>, suggérait qu'un traitement par aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques et non diabétiques ayant un score calcique coronaire >100 UH, permettrait de réduire significativement les événements cardiovasculaires, de façon sécuritaire sur le plan hémorragique.

Ainsi, le scanner cardiaque pourrait permettre de sélectionner les populations les plus à risque, pour lesquelles la balance bénéfico-risque de l'aspirine en prévention primaire serait favorable.

**Prévention secondaire :**

Une résistance à l'aspirine serait retrouvée chez près de 25 % des diabétiques, et résulterait d'un renouvellement accéléré des plaquettes chez les patients les plus insulino-résistants. Ce constat est à l'origine de l'essai randomisé *ANDAMAN*, dont l'objectif est d'améliorer la réponse à l'aspirine chez le diabétique en comparant une double prise d'aspirine (100 mg deux fois par jour) versus une prise sur la survenue des événements cardiovasculaires majeurs. Il existerait également un certain degré de résistance aux inhibiteurs de P2Y12 chez le patient diabétique, résistance de préférence au clopidogrel, raison pour laquelle les antiagrégants les plus puissants (Ticagrélor, Prasugrel) doivent être privilégiés dans les contextes de SCA, en particulier dans cette population (I, A).

Avec un risque ischémique et hémorragique élevé, le patient diabétique est victime de la « double peine ». De fait, dans le SCA une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) d'au moins 12 mois reste de mise. En effet, on constate une tendance à la prolongation de la DAPT au-delà de 12 mois (classe IIa, A), jusqu'à 3 ans, chez le patient diabétique ou non diabétique à très haut risque ischémique ayant bien toléré la bithérapie à 12 mois, suites aux études *THEMIS-PCI*<sup>10</sup> et *PE-GASUS-TIMI 54*. Le score DAPT, évaluant le risque ischémique et hémorragique du patient à distance d'un SCA permet de déterminer les candidats qui tireront bénéfice de la prolongation de la DAPT. À l'inverse,

chez le patient à fort risque hémorragique, devant recevoir ou non un traitement anticoagulant en plus de la bithérapie, une DAPT raccourcie allant de 1 à 3 mois peut être envisagée sans sur-risque ischémique majeur, selon les études *GBOLEADER*, *TWILIGHT*, et la méta-analyse de Wang et al. en 2020 comprenant 9774 patients diabétiques<sup>11</sup>. Enfin, le score *PRECISE-DAPT* permet de sélectionner les patients pouvant bénéficier le plus d'une DAPT raccourcie.

**Particularités de la prise en charge de la dyslipidémie chez le patient diabétique**

L'amélioration des règles hygiéno-diététiques et la lutte contre la sédentarité restent une priorité forte du traitement du patient diabétique avec ou sans maladie cardiovasculaire, présentant bien souvent une dyslipidémie associée. Le concept de réduction du niveau de LDL-cholestérol le plus bas possible (« Lower is better ») s'applique d'autant plus chez le patient diabétique, compte tenu de son fort potentiel évolutif sur le plan de l'athérosclérose.

En prévention primaire, l'objectif de LDL-cholestérol est fixé en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient diabétique : 0,55 g/l chez le pa-

tient à « très haut risque » (I, B), 0,7 g/l en cas de « haut risque » (I, A), et moins d'1,0 g/l en cas de risque « modéré » (I, A) (tableau 2). Au scanner cardiaque, il apparaît que l'instauration d'un traitement par statine pourrait se concevoir à partir de 100 UH de score calcique, avec un objectif de LDL<0,7 g/l voire <0,55 g/l.

En prévention secondaire et notamment en post-SCA, l'objectif de LDL-cholestérol est désormais fixé à moins de 0,55 g/l avec une réduction d'au moins 50% du niveau de LDL-cholestérol de base, chez le patient diabétique ou non, et à moins de 0,40 g/l en cas de récurrence d'événement cardiovasculaire dans les 2 ans.

En terme de traitement hypolipémiant, les statines à dose maximale tolérée restent le traitement de première intention (-50% du niveau de LDL-cholestérol) (I, A). Une réévaluation systématique du bilan lipidique de 6 semaines en 6 semaines est nécessaire jusqu'à obtention de l'objectif fixé, et permet en cas d'objectif non-atteint d'envisager une escalade thérapeutique par Ezétimibe (-20% du niveau de LDL-cholestérol) (I, B). Chez les patients diabétiques à « haut » risque voire « très haut » risque, ou en post-SCA une

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Targets</b>		
In patients with T2DM at moderate CV risk, <sup>c</sup> an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) is recommended. <sup>210-212</sup>	I	A
In patients with T2DM at high CV risk, <sup>c</sup> an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or an LDL-C reduction of at least 50% is recommended. <sup>d 210-212</sup>	I	A
In patients with T2DM at very high CV risk, <sup>c</sup> an LDL-C target of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) or an LDL-C reduction of at least 50% is recommended. <sup>e 210,213</sup>	I	B
In patients with T2DM, a secondary goal of a non-HDL-C target of <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) in very high CV-risk patients, and <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in high CV-risk patients, is recommended. <sup>d,1212,14</sup>	I	B
<b>Treatment</b>		
Statins are recommended as the first-choice lipid-lowering treatment in patients with DM and high LDL-C levels: administration of statins is defined based on the CV risk profile of the patient <sup>a</sup> and the recommended LDL-C (or non-HDL-C) target levels. <sup>187</sup>	I	A
If the target LDL-C is not reached, combination therapy with ezetimibe is recommended. <sup>200,201</sup>	I	B
In patients at very high CV risk, with persistent high LDL-C despite treatment with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor is recommended. <sup>203-204</sup>	I	A
Lifestyle intervention (with a focus on weight reduction, and decreased consumption of fast-absorbed carbohydrates and alcohol) and fibrates should be considered in patients with low HDL-C and high triglyceride levels. <sup>191,207</sup>	IIa	B
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
Statins should be considered in patients with T1DM at high CV risk, <sup>c</sup> irrespective of the baseline LDL-C level. <sup>187,215</sup>	IIa	C
Statins may be considered in asymptomatic patients with T1DM beyond the age of 30 years.	IIIb	C
Statins are not recommended in women of childbearing potential. <sup>188,186</sup>	III	A

Tableau 2 : Prise en charge de la dyslipidémie chez le patient diabétique.

association de statine « haute intensité » et d'Ezétimibe peut d'emblée être introduite. En prévention secondaire, si les objectifs ne sont toujours pas atteints sous bithérapie hypolipémiante, l'adjonction d'un inhibiteur de PCSK9 (anticorps monoclonaux) est recommandée (IA). Deux grandes études ont évalué l'efficacité des iPCSK9 sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs en situation aiguë et chronique. Dans l'étude *ODYSSEY outcomes*<sup>12</sup>, l'Alirocumab (Praluent®) permettait de réduire significativement les événements cardiovasculaires majeurs de 15%, la mortalité toute cause de 29% après un SCA, et d'abaisser le niveau de LDL-cholestérol de 54,7%, avec une excellente tolérance. Ces résultats confirment les conclusions de l'étude *FOURIER* qui avait montré une diminution significative des événements cardiovasculaires sous Evolocumab (Repatha®) chez des patients porteurs d'une maladie athéroscléreuse stable. En effet, les patients diabétiques semblent davantage bénéficier de l'effet synergique des traitements hypolipémiants par rapport aux non diabétiques. Rappelons qu'une dyslipidémie de contrôle difficile sous traitement doit faire rechercher la présence d'une hypercholestérolémie familiale.

L'hypertriglycéridémie (hyperTG) suscite un regain d'intérêt ces dernières années. En effet, il est désormais établi que l'hyperTG majore le risque d'événement cardiovasculaire du patient diabétique ou non, et doit être corrigée. En effet, celle-ci aggrave le pronostic des patients diabétiques chez qui l'hyperTG est fréquente. Celle-ci est très sensible aux mesures hygiéno-diététiques, et sa diminution passe par une réduction de la consommation d'alcool, de boissons sucrées, d'apports caloriques importants, et par

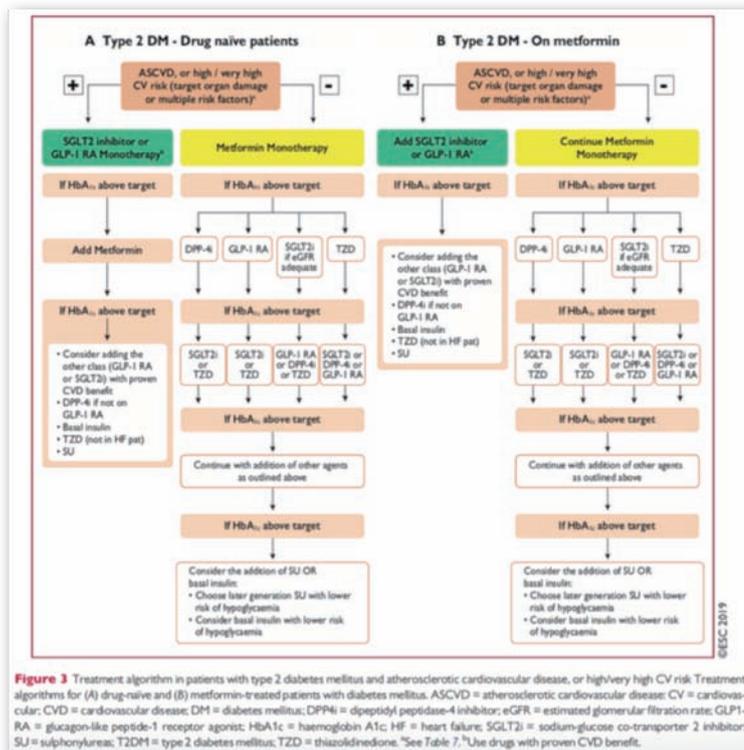
la prise en charge rigoureuse du diabète. En cas de persistance d'une hyperTG malgré ces mesures (possible réduction de 60%), une prise en charge médicamenteuse peut être indiquée. Il s'agit en première intention des statines (I, A), les fibrates peuvent également être recommandés en seconde intention (IIa, B). De nouvelles molécules pharmacologiques à base d'acides gras oméga-3 issus d'huiles de poissons, l'acide éicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH), à forte dose (4g/j), ont montré dans l'étude *REDUCE-IT*<sup>13</sup> une réduction majeure du niveau de triglycérides en prévention secondaire, avec une diminution des événements cardiovasculaires majeurs de 25%.

### Nouvelles molécules antidiabétiques avec protection cardiovasculaire

Ces dernières années ont été riches en terme d'avancées thérapeutiques dans le domaine du diabète et du traitement de l'insuffisance cardiaque. Comme exposé précédemment ces deux pa-

thologies sont intrinsèquement liées, et l'insuffisance cardiaque constitue bien souvent la première manifestation du diabète. Les règles hygiéno-diététiques avec pour objectif une réduction de la consommation d'aliments à fort index glycémique, un régime méditerranéen, une activité physique régulière d'environ 150 min/semaine, et la metformine (hors contre-indications : insuffisance rénale chronique sévère avec DFG <30 ml/mn, insuffisance cardiaque déstabilisée) sont les traitements de première intention du patient diabétique présentant une maladie cardiovasculaire, avec si possible un objectif restrictif d'HbA1c <7,0% (I, A). Les sulfamides hypoglycémisants et les inhibiteurs de DDP-4 (saxagliptine) ne sont pas recommandés pour prévenir les complications cardiovasculaires des patients diabétiques (III, B).

Deux nouvelles classes thérapeutiques avec un bénéfice important sur la prévention cardiovasculaire ont émergé dans la prise en charge du diabète (tableau 3) :



**Figure 3** Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk. Treatment algorithms for (A) drug-naïve and (B) metformin-treated patients with diabetes mellitus. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = haemoglobin A1c; HF = heart failure; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulphonylurea; TZD = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione. See Table 7. \*Use drugs with proven CVD benefit.

**Tableau 3 : Modalités d'utilisation des nouveaux antidiabétiques avec effet sur la prévention cardiovasculaire.**

**Analogues du GLP1 (aGLP1) :**

Cette nouvelle molécule anti-diabétique a été la première à montrer une réduction de la mortalité toute cause chez le patient diabétique. Celle-ci fait partie du groupe des incrétines, et agit par un mécanisme de stimulation de la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante au niveau des cellules  $\beta$ . En effet, dans l'étude *LEADER*<sup>14</sup> le liraglutide a été évalué versus placebo en une injection sous-cutanée quotidienne, et a montré une baisse significative de 13% des événements cardiovasculaires majeurs, une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire de 22%, et une diminution significative de la mortalité toute cause de 15%. Par contre, les analogues du GLP1 ne réduisaient pas significativement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et il n'y avait pas d'effet bénéfique de la molécule sur la fonction rénale. Ainsi, les dernières recommandations ESC 2019 sur le diabète<sup>1</sup>, proposent d'introduire le liraglutide, le sémaglutide et le dulaglutide chez les patients diabétiques avec une maladie cardiovasculaire avérée, ou à risque cardiovasculaire élevé voire très élevé, pour réduire les événements cardiovasculaires (I, A) ou encore la mortalité (I, B). La tolérance des analogues du GLP1 est habituellement bonne avec souvent une réduction pondérale de 5 à 10 kg à l'instauration du traitement, sans risque d'hypoglycémie, et parfois quelques troubles digestifs bénins sont rapportés. Enfin, les aGLP1 doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG altérée <40%.

**Inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) :**

Il s'agit de la seconde avancée thérapeutique en terme de prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique, et

dans la prévention de l'insuffisance cardiaque également. Le mécanisme d'action de cette nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines, réside en un effet natriurétique et glycosurique par une inhibition du co-transporteur sodium-glucose. Dans l'étude *EMPA-REG outcomes*<sup>15</sup>, l'empagliflozine montrait en plus d'une diminution des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité toute cause, une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de l'ordre de 30%, et un effet bénéfique sur la fonction rénale par une diminution de 35 à 50% du risque de progression d'une néphropathie. Des résultats semblables étaient retrouvés dans les études *CANVAS* avec la canagliflozine, et *DECLARE TIMI 58* avec la dapagliflozine (seul iSGLT2 actuellement disponible en France). Les iSGLT2 permettraient donc de ralentir la progression de la néphropathie diabétique. Ainsi les dernières recommandations ESC 2019 sur le diabète<sup>1</sup>, proposent d'introduire les iSGLT2 chez les patients diabétiques avec maladie cardiovasculaire avérée, ou à risque cardiovasculaire élevé voire très élevé, pour réduire les événements cardiovasculaires (I, A), la mortalité (I, B), ou encore les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (I, A). La tolérance des iSGLT2 est généralement bonne, sans risque d'hypoglycémie. On note une augmentation des infections urinaires bénignes du fait de la glycosurie. La réduction pondérale de 1 à 2 kg est moindre par rapport aux aGLP1. Une association d'aGLP1 et d'iSGLT2 est possible dans les situations d'hyperglycémie chronique réfractaire. Les iSGLT2 doivent être privilégiés en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG altérée <40% ou de maladie rénale chronique.

Cette nouvelle classe thérapeutique est porteuse d'espoir dans l'arsenal thérapeutique du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite <40%, chez le patient diabétique ou non. En effet, dans l'étude *DAPA-HF*<sup>16</sup> la dapagliflozine a montré une réduction significative du risque de poussée d'insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée <40% recevant ou non un traitement par sacubitril/valsartan, indépendamment du statut diabétique (45% de patients diabétiques dans cette étude). Dans l'étude *EMPEROR-reduced*, l'empagliflozine permettait de retrouver dans cette population à FEVG réduite des résultats semblables, avec une diminution de 25% des décès de cause cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cette étude confirmait également le bénéfice de l'empagliflozine sur la fonction rénale avec une diminution significative des événements rénaux (dialyse, transplantation rénale ou encore détérioration importante du débit de filtration glomérulaire). Toutefois, bien que les études *CREDESCENCE* et *DAPA-CKD* aient aussi confirmé une protection rénale avec respectivement la canagliflozine et la dapagliflozine, la prescription des iSGLT2 doit être évitée en cas d'insuffisance rénale chronique avec un DFG <45ml/min.

Les études *DELIVER* et *EMPEROR-preserved* visant à évaluer l'efficacité des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée chez le patient diabétique ou non, apporteront dans un avenir proche des données complémentaires dans la prise en charge de ce phénotype complexe.

## 4/ Conclusion

Le diabète est probablement la prochaine pandémie mondiale tant on assiste à une flambée de son incidence. Son origine est multifactorielle et ses conséquences risquent d'être majeures sur la fréquence des pathologies et leur morbi-mortalité. 2021, nous offre néanmoins quelques espérances avec une évaluation des risques toujours plus précise et personnalisée, et l'arrivée de nombreuses nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge du patient diabétique atteint de maladies cardiovasculaires. L'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire du diabétique fait appel à des outils cliniques et d'imagerie de plus en plus performants comme le scanner cardiaque. Seuls les patients les plus à risque d'événements cardiovasculaires peuvent faire l'objet du dépistage de l'IMS, afin d'intensifier en premier lieu le traitement médical. Le TMO reste la pierre angulaire du patient coronarien diabétique, la revascularisation doit être réservée aux lésions les plus sévères et les plus ischémiques chez des patients symptomatiques sous traitement. La durée et l'intensité du traitement antiplaquettaire ainsi que la prise en charge de la dyslipidémie chez le patient diabétique doivent être adaptées aux niveaux de risque et aux différentes situations cliniques, tant en prévention primaire que secondaire. De récentes avancées thérapeutiques majeures dont les iSGLT2 sont porteuses d'espoir et permettent d'envisager, à terme, une amélioration significative du pronostic de nos patients diabétiques.

## Références bibliographiques

1. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30(11):2892-8.
2. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-15.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77.
4. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2018;201:124-35.
5. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2):87-165.
6. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-39.
7. Nudy M, Cooper J, Ghahramani M, Ruzieh M, Mandrolia J, Foy AJ. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med* 2020;133(9):1056-64.
8. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;141(19):1541-53.
9. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394(10204):1169-80.
10. Wang Q, Yang K, Bundhun PK. Discontinuing Aspirin After Short Term Use Versus Continuous Use with a P2Y12 Inhibitor for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis. *Diabetes Ther* 2020;11(10):2299-311.
11. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(9):1167-76.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(22):2791-802.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
16. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFREF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8(10):811-8.

# L'angioplastie à haut risque sous Levosimendan

**Dr Usman MOHAMMAD**  
CH de Valenciennes

L'angioplastie à haut risque est une conjonction de plusieurs éléments associant : le statut coronaire (anatomie complexe et geste à haut risque), état hémodynamique altéré (dysfonction VG, valvulopathie sévère...) et un état général sous-jacent pathologique (insuffisant respiratoire chronique).

Nous sommes dans notre pratique de plus en plus amenés à prendre en charge des patients de cette gravité. Malheureusement les techniques de support mécanique n'ont pour l'instant pas franchement démontré une supériorité dans les différentes études randomisées.

Nous avons dès lors mise en place une approche pharmacologique avec le LEVOSIMENDAN qui est un sensibilisateur du calcium au niveau du cardiomyocyte avec un effet inotrope positif.

## Pour quels patients :

- Angioplastie à haut risque
- Patient récusé en chirurgie cardiaque
- Patient non éligible à un projet lourds d'insuffisance cardiaque (greffe/LVAD)

## En pratique :

- Chez des patients avec une dysfonction VG sévère (<35%)
- Q cardiaque bas : <2.2L/min/m<sup>2</sup> ou VES <35ml/m<sup>2</sup>
- Normovolémique
- Normokaliémique
- Perfusion sur 24h : 0.1gamma/kg/min au début puis si bonne tolérance (Fréquence cardiaque et tension artérielle) majoration à 0.2gamma/kg/min.
- SURTOUT PAS DE BOLUS
- Intérêt de la noradrénaline en per procédure si hypotension Nous rapportant ici le cas d'un patient de 94 ans qui a présenté à plusieurs reprises des OAP ischémique. L'échograpaahie cardiaque retrouvait une dysfonction VG sévère à 20%.

La coronarographie retrouvait : occlusion chronique de la Circonflexe et de la Coronaire droite et une sténose significative du Tronc Commun vers IVA proximale.

Après discussion collégiale on retient une angioplastie TC vers IVA avec athérectomie rotationnelle après préparation par lévosimendan.

Après 24h l'ITV sous aortique passe de 8 cm à 13 cm soit un débit cardiaque passant de 1.3L/min/m<sup>2</sup> à 2.4 L/min/m<sup>2</sup>. L'examen a pu être réalisé sans aucune complication hémodynamique avec un excellent résultat.

Per coronarographie : il a été utilisé des Scorings Balloons pour une pré-dilatation optimale et éviter une dissection coronaire, une diminution du nombre d'inflation, une stratégie de bifurcation simple, une épargne en contraste.

L'angioplastie à haut risque coronaire préparation médicamenteuse par LEVOSIMENDAN semble être une stratégie intéressante surtout dans les centres sans impella ou ECLS.

Un PHRC est déposé pour évaluer cette stratégie thérapeutique.

# Le FOP

## « un talent d'équipe »

### Dr Géraldine GIBAUT GENTY

Cardiologue, cardiologie interventionnelle  
CH Le Chesnay

Dr G. Gibault Genty

J'ai eu le plaisir d'interviewer en Novembre dernier lors du Congrès Live et Virtuel du CNCH2020, les Drs Priscille KAMTSHUENG, Christèle DIAKOV, et Nicolas AMABILLE (cardiologues) et le Dr Michel OBADIA (neurologue) pour parler de la fermeture des FOP – foramen ovale perméable – dans la prise en charge du patient ayant présenté un AVC dont la cause est imputable à un FOP +/- anévrisme du septum inter auriculaire (ASIA).

La session avait pour vocation de revenir sur les indications pratiques, de définir le rôle des intervenants dans la prise des décisions et l'articulation de la filière neuro-échocardiographe-cardio interventionnelle enfin, bien sûr d'expliquer la technique de fermeture de FOP.

A travers ce court article j'ai tenté de vous résumer ce qui a été échangé au cours de cette session.

Etablir le lien de causalité FOP-AVC appartient au neurologue, en éliminant les autres causes (AIC non lacunaires, présence d'athérome sur la crosse aortique, de dissection, causes rythmiques syndrome des APL...). Aidé du score RoPE (1) établi à partir de l'étude éponyme, il va pouvoir évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral, et confirmer l'indication. Cette probabilité est d'autant

plus grande que le patient est jeune, que la charge de facteurs de risque traditionnels est faible et qu'il existe un infarctus cortical. Cependant, cette étude a aussi montré que plus la probabilité d'une relation causale est élevée, plus faible est le risque de récurrence. Comme tout score, RoPE permet d'évaluer la probabilité d'une relation causale, mais ne permet pas d'identifier les patients à haut risque de récurrence qui bénéficient le plus d'une fermeture du FOP.

SCORE RoPE *Risk of paradoxical Embolism* (plus le score est élevé proche de 10 plus la cause semble être le FOP)

Caractéristiques	Points	Score
Absence d'hypertension artérielle	1	
Absence de diabète	1	
Non-fumeur	1	
Absence d'AVC ou d'AIT	1	
Infarctus cortical à l'imagerie cérébrale	1	
Age (années)		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥ 70	0	
Score total		

Après les trois essais randomisés *Closure 1* (2), *PC - Trial* (3) et *RESPECT* (4), publiés entre 2012 et 2013, et n'ayant pas permis de conclure à la supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique, plusieurs essais ont permis de réactualiser la prise en charge interventionnelle de la fermeture des FOP. Les études *CLOSE* (5), *Gore REDUCE* (6) et *DEFENSE PFO-Trial* (7), ainsi que la prolongation de

l'étude *RESPECT-long term* (8) ont montré une supériorité de la fermeture du FOP par rapport aux traitements antithrombotiques pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral.

La *méta-analyse* (9) de ces essais (3560 patients, 6 essais) montre que la fermeture du FOP est associée à une réduction de 64% (RR = 0.36, IC 95% = 0.17-0.79) du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul. Un résultat identique est obtenu lorsque l'analyse porte sur le Hazard Ratio, disponible dans 5 des 6 essais (HR = 0.40, IC95% = 0.20-0.82). La différence en terme de diminution de Risque Absolu (RA) reste modeste soit une différence absolue de 1 pour 100 personnes-années (8).

Par ailleurs, le FOP est la cause d'AVC dans 5 % des cas dans la population, ce chiffre s'élevant à 10 % chez les sujets de moins de 55 ans. On note également que l'effet bénéfique de la fermeture sur le risque de récurrence d'AVC est plus importante chez les FOP à risque (large ou FOP ASIA).

Des complications procédurales « majeures » ont été rapportées chez 52 des 1844 patients randomisés dans le groupe « fermeture du FOP » (2.4 pour 100 patients traités; IC95% = 1.03-4.25). Aucune d'entre elle n'a été responsable d'un décès. On note une FA de novo dans 4, 5 % (transitoire) des cas.

Dans l'évaluation des critères d'inclusion/ d'exclusion échographiques, le dimensionnement de la prothèse, mais également en péri procédural pour le guidage de la procédure interventionnelle la place de l'échocardiographe est essentielle.

Lors de la réalisation de l'échographie Trans thoracique (ETT) puis transoesophagienne (ETO) initiale les critères de shunt sont définis par le passage de plus de 3 bulles sur moins de 3 cycles après opacification droite complète, soit spontané soit provoqué par manœuvre de Valsalva. La gradation du shunt s'établit comme suit, minime 3-5 bulles, modéré 20-30 bulles, massif > 20-30 bulles avec une sensibilité 91% et spécificité de 93% (10). La recherche de shunt est réalisé avec du sérum physiologique émulsionné (émulsionné avec 9 cc pour 1cc air) ou des macromolécules.

En outre, l'ETO permet de préciser la présence d'un ASIA, défini comme une excursion de plus de 10 mm du septum primum et les facteurs favorisant potentiellement le shunt D-G (réseau de Chiari, Valve d'Eustachi), de déceler des anomalies associées (CIA concomitante) et de révéler d'autres étiologies possibles d'AVC.

Les manœuvres (Valsalva) n'étant pas possibles sous AG, il est nécessaire les avoir réalisées avant l'intervention.

La suite de la prise en charge impose d'organiser sous la forme que l'on souhaite une Réunion interdisciplinaire neuro-cardiologique avec : le neurologue, le cardioéchographe le cardio-interventionnel afin de valider l'imputabilité du FOP dans l'infarctus cérébral,

les critères d'inclusion : caractéristique du FOP, d'informer le patient de la décision. Une consultation avec le cardiologue interventionnel paraît souhaitable avant l'intervention avec délai de réflexion préalable (infos, consentements etc.)

La procédure elle-même dépend de la collaboration étroite entre l'échocardiographe et le cathétériseur : sous contrôle de la fluoroscopie, c'est l'échocardiographe qui guide précisément la procédure. Les mesures de largeur du FOP (« sizing ») permettent de déterminer la taille optimale de la prothèse en échocardiographie, pré et surtout per procédure. Plusieurs prothèses sont disponibles sur le marché et le choix sera déterminé par la taille, la conformabilité, mais également les habitudes du centre expert. Différents dispositifs sont disponibles sur le marché : Amplatzer® PFO occluder (ABBOTT), Amplatzer® Cribriform (ABBOTT) Gore® cardio form septal occluder (GORE), Figulla® ASD Flex II occluder (Occlutech), dont les tailles et les formes vont varier.

Le plus souvent sous anesthésie générale (sonde ETO en place pendant tout l'examen) ou analgésie si une sonde miniaturisée d'ETO est utilisée, ou plus rarement encore, mais réalisable par une équipe entraînée sous échotransthoracique sans anesthésie, la procédure s'effectue par étapes :

- Ponction veineuse (sous échographie) fémorale droite, mesure des pressions droites pour s'assurer de leur normalité, franchissement du FOP soit par le guide soit aidé par une sonde Multipurpose 5F, guide d'échange dans la veine Pulmonaire Supérieure Gauche, jamais dans l'auricule (fragile),
- Franchissement de la gaine porteuse 10-12F, retrait doux du dilateur (éviter effet aspiratif)
- Purge soigneuse du porteur, franchissement du septum
- Préparation de la prothèse (purge soigneuse, fixation de la prothèse sur le câble et chargement de la prothèse),
- Montée du système (gaine + prothèse fixée)



Amplatzer® PFO et Amplatzer® Cribriform (ABBOTT)



Figulla® ASD flex 2 (Occlutech)



Gore® Cardio form (GORE)

- Déploiement du 1<sup>er</sup> disque, contrôle de la stabilité par test de traction et poussée +/- test aux bulles puis largage du deuxième disque.

La surveillance échographique se poursuit tout le long de la procédure, avec contrôle du bon déploiement du dispositif.

*Que faire s'il existe un shunt résiduel ?*

En premier lieu, rechercher une CIA concomitante non fermée, une malformation artério-veineuse pulmonaire ou d'un FOP insuffisamment fermé par le dispositif en place. Certaines formes anatomiques peuvent favoriser les shunts résiduels comme la présence d'un réseau Chiari, une valvule d'Eustachi, FOP avec ASIA, ASIA extrême... Dans ce dernier cas l'implantation d'un second système de fermeture peut parfois être envisagé. L'alternative est d'introduire une anticoagulation, et ou de poursuivre un double traitement antiplaquettaire.

Qu'en est-il de l'environnement pharmacologique de la procédure ? Habituellement, une bithérapie antiagrégante plaquettaire débutée préalablement, une héparinisation après ponction veineuse (70 à 100 UI/kg, ACT >250), et une prophylaxie antibiotique sont prescrites ; La neutralisation de l'héparine en fin de procédure n'est pas nécessaire. La durée de l'antiagrégation plaquettaire est en pratique de 3-6 mois, mais dans l'étude Gore REDUCE l'antiagrégation était suspendue au 4<sup>ème</sup> jour...

A noter un cas particulier souligné lors de la session, restant exceptionnelle mais faisant entièrement partie des causes remboursées et des recommandations de fermeture, *le syndrome de platypnée ortho-*

*pnée*. Le syndrome platypnée orthopnée est une cause rare d'hypoxémie réfractaire positionnelle. Les hypothèses physiopathologiques font intervenir un changement de position du septum intraauriculaire en position debout, avec abouchement de l'orifice de la VCI dans l'axe du FOP, aggravant celui-ci. Quand faut-il y penser ? Lors d'une hypoxémie réfractaire avec dyspnée positionnelle. Il associe souvent FOP + Dilatation et rotation de l'aorte, FOP et / ou cyphoscoliose, FOP et pneumectomie.

**Pour conclure**, la fermeture de FOP est une procédure relativement simple et bien codifiée, elle peut s'envisager en ambulatoire. Elle nécessite la collaboration des neurologues pour la sélection des patients, des échographistes pour caractériser le FOP et guider le cathétériseur et les cardiologues interventionnels pour informer le patient et réaliser le geste endovasculaire.

La traçabilité de la discussion multidisciplinaire est indispensable et même si le taux de complication reste faible, ces complications touchent des sujets jeunes, sans comorbidités. Hématome au point de ponction, embolisation du dispositif, épanchement péricardique, survenue d'AVC, constituent la liste des complications rares et non exhaustives de la procédure. Il est probable qu'on assiste à un élargissement des indications (âge > 60 ans, AVC > 6 mois, AIT, ..) avec augmentation du nombre procédures, et nombre de centres pourraient faire le choix d'une technique ambulatoire. Reste à évaluer certaines pratiques en cours (Registre IDFFOP (11)) (ETT seule pendant la procédure sans AG), et de stratifier la durée de la double anti agrégation...

## Bibliographie

1. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* 2011
2. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. Furlan AJ et al CLOSURE I Investigators. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15; 366(11):991-9.
3. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. Meier B, et al . PC Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21; 368(12):1083-91.
4. Respect PFO trial: Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke John D Carroll 1 et al *N Engl J Med* 2013 Mar 21;368(12):1092-100.
5. Close JL Mas et al Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-21
6. Gore Reduce Lars Sondergaard, M.D. et al . Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke *N Engl J Med* 2017;377:1033-42
7. DEFENSE -PFO Trial . Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale ; Phil Hyung Lee et al. *J Am Coll Cardiol.*2018 May 22 ;71:2335-2342.
8. RESPECT long term : Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. Jeffrey L Saver et al. *N Engl J Med* 2017 Sep 14;377(11):1022-1032.
9. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study Guillaume Turc et al. and the CLOSE Investigators Jun 2018 *Journal of the American Heart Association.* 2018;
10. Méta analyse Mojadidi *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014
11. Registre IDFFOP en cours.



# Myocardite aigue : aspects cliniques et IRM

## Résumé de la présentation session USIC du Congrès CNCH 2020 (Cœur et inflammation en USIC)



Dr O. Nallet

**Dr Olivier NALLET et Benjamin SAFAR**  
GHI Le Raincy-Montfermeil

La myocardite aigue est une pathologie hétérogène dont l'incidence a augmenté avec le développement de l'IRM qui est l'examen de référence.

Elle peut être asymptomatique, révélée par des douleurs thoraciques, de l'insuffisance cardiaque aigue ou un état de choc, des troubles du rythme et de la conduction. La CRP peut être négative. Elle peut être bénigne, fulminante et c'est une cause de mort subite (1,8% dans un registre parisien de morts subites récupérées). Dans le registre CRIMINAL du CNCH, c'était le diagnostic retenu dans 37% des douleurs thoraciques à troponine positive et coronaires normales.

**Les causes** sont multiples couvrant beaucoup de champs de la médecine : toxiques, auto-immunes, infectieuses en particulier virales. Le plus souvent on ne retrouve pas de cause et on retient le diagnostic de myocardite virale (parvovirus B19, entérovirus, adénovirus...). L'enquête étiologique est souvent limitée : prise de cocaïne, bien sûr PCR COVID 19 actuellement (et Stéphane Andrieu nous en a parlé dans sa présentation), recherche de signes extra cardiaques orientant vers une maladie auto-immune avec les conséquences thérapeutiques que cela peut avoir. Les sérologies virales ne sont pas systématiques.

**La biopsie** myocardique est rarement réalisée en France contrairement à des pays comme

l'Allemagne réservée aux formes fulminantes ou la recherche d'une cause pouvant déboucher sur un traitement spécifique (immunosuppresseur).

Les myocardites secondaires à l'immunothérapie anti-checkpoints (mélanomes malins, cancers bronchiques avancés) doivent être connus des cardiologues. La myocardite est une complication grave de ces nouvelles molécules et la mortalité peut atteindre 17% dans certaines séries. Les symptômes peuvent être frustes. Les patients doivent être surveillés pendant le traitement (ECG, dosages répétés de la troponine). Quand le diagnostic est évoqué, il faut d'abord écarter un SCA et le diagnostic est confirmé par l'IRM parfois la biopsie. Le traitement repose sur la corticothérapie IV parfois les immunosuppresseurs et l'arrêt de l'immunothérapie.

**L'IRM cardiaque** est devenue un examen central dans la prise en charge des myocardites. Elle permet en effet d'appréhender les trois principaux phénomènes physiopathologiques de cette maladie :

- l'inflammation myocardique elle-même est identifiable avant toute injection de produit de contraste :

- sur les séquences classiques T2 STIR en sang noir : le myocarde inflammatoire est en hypersignal (blanc) par rapport aux zones saines (grises).

- sur les séquences plus récentes de mapping T1 et T2, permettant un diagnostic bien plus facile (cartographie couleur), objectif et quantifié (valeurs focales de T1 et T2 augmentées).

- l'hyperémie (par augmentation de la perméabilité vasculaire) est appréciée par les séquences de perfusion de 1er passage du gadolinium, et en routine par les séquences ciné post-injection.

- la nécrose tissulaire (et l'expansion du secteur interstitiel) est mise en évidence par les séquences de rehaussement tardif T1 IR acquises 10 minutes après l'injection. Comme dans l'IDM, les segments pathologiques sont en hypersignal alors que le myocarde sain est noir. A la différence de l'IDM, l'atteinte respecte classiquement le sous-endocarde, les prises de contraste étant médio-murales ou sous-épiscopardiques, nodulaires ou en bande le plus souvent.

Nous avons présenté entre autres un cas clinique surprenant, d'une femme de 20 ans avec angor de repos et élévation de troponine. La coronarographie révélait des lésions distales tritronculaires. L'IRM cardiaque montrait bien une séquelle d'IDM sous-endocardique mais aussi une myocardite évolutive typique et de grosses adénopathies médiastinales. Le bilan approfondi a permis finalement de porter le diagnostic de vascularite et myocardite tuberculeuse !

# *FIL-EAS ic\* : Changement de paradigme dans le parcours de soins du patient insuffisant cardiaque*

\* FIL-EAS ic (FILIÈRE d'Évaluation et d'Accompagnement dans le parcours de Soins de l'insuffisance cardiaque)

**Dr Jean-Michel TARTIERE<sup>1,2</sup>**

**Dr Caroline BIRGY<sup>1,2</sup>**

**Mme Jocelyne CANDEL<sup>1,3</sup>**

**Mme Mathilde LE CAIGNEC<sup>1,3</sup>**

1. Hôpital Sainte Musse, CHI Toulon-La Seyne sur Mer, Var, France

2. Médecin coordonnateur FIL-EAS

3. Infirmière coordinatrice FIL-EAS

**Mots clés :** parcours de soins, maladie chronique, insuffisance cardiaque, télésurveillance, hospitalisation à domicile, télé-médecine

## INTRODUCTION

En France, 2,3% de la population serait atteinte d'une insuffisance cardiaque (IC) et jusqu'à 10% chez les personnes âgées de 70 ans ou plus. L'âge médian est de 81 ans, avec 51% de femmes, une atteinte poly pathologique étant fréquente. Cette pathologie était associée à plus de 70 000 décès et 160 000 hospitalisations en 2017. Près d'un tiers des patients hospitalisés une première fois pour IC subissent une ré hospitalisation, celle-ci survenant une fois sur deux au premier trimestre (1). De plus, le recours aux consultations précoces de ville recommandées (médecin généraliste et cardiologue) en post-hospitalisation fait figure d'exception (2).

En terme économique, la prise en charge de l'IC représente près de 2,8 milliards d'euros en 2017, pour moitié pour les seuls épisodes aigus. La dépense moyenne par patient est de 8020 euros par an pour les épisodes aigus, à 76% destinés aux soins hospitaliers (3). Le recours à l'hospitalisation dans l'IC est de plus particulièrement élevé en France, avec 266 hospitalisations pour 100 000 habitants, au-dessus de la moyenne de l'OCDE (233) et très au-dessus de pays proches comme le Royaume Uni, l'Espagne ou la Belgique (99, 143 et 189 pour 100 000 habitants) (4).

Cette « consommation hospitalière » est directement liée à l'organisation hospitalo-centrée de notre système de santé, proposant un grand nombre de lits non réanimatoires, pour des durées moyennes de séjour (DMS) élevées et un taux d'occupation peu différent des autres pays de l'OCDE (4). Dans ce contexte,

plus de 80% des hospitalisations pour IC sont considérées comme potentiellement évitables (4, 5).

Ces mauvais résultats humains et financiers du parcours de soins actuel de l'IC, résultent de notre utilisation actuelle déstructurée des ressources de santé. Des pistes existent dans la littérature scientifique nous permettant d'imaginer des substituts à l'hospitalisation conventionnelle (hospitalisation partielle, à domicile) à la fois efficaces et moins coûteux (6). De même, la mise en place de structures spécialisées dans le prises en charge de l'insuffisance cardiaque et la projection de soins infirmiers structurés au domicile des patients sont des solutions permettant d'espérer l'amélioration du pronostic (7). L'ensemble de ces données doivent nous faire imaginer des solutions nouvelles et disruptives dans la prise en charge de l'IC, et tout particulièrement en sortie d'une hospitalisation.

Nous devons retrouver une utilisation adaptée des ressources hospitalières (privé ou publique) centrées sur la gestion de l'urgence vitale et la proposition de solutions thérapeutiques à haute technicité tout en refondant un lien ville-hôpital cohérent et fonctionnel.

C'est dans ce contexte particulier de la prise en charge du patient IC, qu'a été imaginé la Filière d'Évaluation et d'Accompagnement dans le parcours de Soins de l'insuffisance cardiaque (FIL-EAS ic) en vue d'un développement local intra hospitalier initialement puis régional secondairement.

### ORGANISATION DE LA FILIERE

#### Création du protocole de prise en charge FIL-EAS ic

Dès 2013, plusieurs enquêtes internes comprenant une étude de cohorte (recherchant des critères de sortie précoce à J4 chez des patients hospitalisés pour ICA, non publiée), un registre local et national (REZICA, Registre patient ICA, Novartis 2015) et des données DIM ont permis de bien connaître la population cible et le parcours de soins réel des patients. La création de FIL-EAS ic a initialement été imaginée autour de l'évènement princeps de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë (ICA) avec plusieurs constats :

- La majorité des patients hospitalisés pour ICA ne sont pas pris en charge en cardiologie (55% dans notre hôpital)
- La majorité des patients pris en charge pour ICA nécessitent une prise en charge gériatrique et sociale
- La phase de sécurisation du patient nécessitant réellement l'hospitalisation dure rarement plus de 24-48h

- L'équilibration des thérapeutiques dont les diurétiques se fait dans les conditions de l'hôpital ne correspondant pas aux conditions de vie habituelles.

- Les équipes soignantes (Cardiologue, Généraliste, Infirmière) ne sont généralement pas en capacité d'assurer un suivi structuré en post hospitalisation (Consultations surchargées).

A partir de ces connaissances de départ, une première phase de théorisation puis de protocolisation de la filière a eu lieu de fin 2017 à juin 2018 avec le concours de l'équipe cardiologique et de l'équipe d'HAD. La structure d'HAD (Santé et Solidarité du Var) a accepté de financer l'achat d'appareils à ECG utilisables au domicile et a négocié, avec un laboratoire biomédical couvrant le territoire de santé, la possibilité d'effectuer des bilans biologiques simples au domicile (natrémie, kaliémie, créatininémie), avec la garantie de délivrer à l'équipe FIL-EAS les résultats le jour même avant 14h.

Les premiers patients ont été pris en charge à partir de juin 2018. Ces premiers patients ont été suivi de plusieurs « débriefing » en vue de repérer les faiblesses et risques en lien avec la nouveauté de la filière. Des insuffisances ayant rapidement été constatées sur les versants gériatriques et sociaux, des grilles d'évaluations ont été créées avec l'aide des référents locaux gériatres et sociaux, en tenant compte des recommandations HAS sur le parcours de soins du patient IC.

La filière est depuis en perpétuelle évolution en utilisant chaque échec ou difficulté comme une nouvelle source d'amélioration, sur la base de réunions informelles ou de réelles revue de morbi-mortalité.

#### Création de l'équipe FIL-EAS ic

L'équipe a initialement été créée autour de 2 médecins cardiologues spécialisés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, en réorientant leur temps dédié initialement aux échographies « hospitalières », aux avis médicaux et aux consultations programmées vers les patients de la filière. Le temps médical étant restreint et les effectifs difficiles à majorer (le coût reste la raison principale), la présence d'une IDE de coordination s'est avérée plus efficiente, ce d'autant que la prise en charge médicale ne représente qu'une part de l'activité FIL-EAS. La création de 1,8 équivalent temps plein (ETP) d'infirmière de coordination permettant la délégation d'un certain nombre de tâche (grilles d'évaluation gériatriques et sociale, lien avec les aidants, lien avec l'HAD, éducation à la télésurveillance...) a rapidement été validé par la direction hospitalière.

La justification de la création de postes d'infirmière de coordination s'est faite autour de deux arguments forts :

- La baisse de DMS hospitalière (3,5 jours au lieu de 8-9 habituellement) permet une libération de lits dans l'ensemble de l'établissement et donc une augmentation proportionnelle du nombre d'hospitalisations, elles-mêmes financées par la tarification.
- La mise en place des solutions de télésurveillance est associé pour le prescripteur à une rémunération pour les 6 mois de suivi dans le cadre du programme ETAPE.

La création des postes d'infirmières de coordination a été associée au financement d'une formation en « pratique avancée » pour l'une et d'une formation en « protocole de coopération » pour l'autre en prévision des futurs développements de la filière.

### Organisation du parcours de soins à partir de l'hospitalisation pour ICA

Afin de recentrer l'hôpital sur sa compétence réelle (la sécurisation du patient instable), le parcours de soins a été dissocié en trois périodes distinctes (Figure 1):

**Sécurisation** : le patient arrivant à l'hôpital, soit par le service d'admission des urgences en dehors de la cardiologie, soit directement en service cardiologique, ou en consultation, est immédiatement traité et hémodynamiquement sécurisé. Tout patient admis aux urgences est signalé par un mail automatiquement adressé à FIL-EAS, permettant l'analyse du dossier dans les 48h par un cardiologue et une infirmière de coordination. L'infirmière effectue dans le même délai une évaluation gériatrique et sociale selon une checklist préétablie. Cette première étape permet de confirmer le diagnostic d'ICA, de définir les besoins non cardiologiques (sociaux et gériatriques) et de définir le parcours de soins à venir également au travers d'une checklist spécifique reprenant les recommandations de l'ESC (8) (vaccinations nécessaires, comorbidités à suivre ou traiter, titrations à poursuivre, réadaptation à organiser...).

**Equilibration** : en l'absence de contre-indication gériatrique ou sociale et avec l'accord du patient, de l'aidant et des intervenants médicaux et paramédicaux de ville, et de l'équipe d'HAD, la poursuite de l'hospitalisation se fait dans le cadre d'une hospitalisation à domicile, avec la participation des infirmières libérales (IDEL) habituelles du patient. Cette HAD se fait sous le mode de prise en charge principal (MPP) numéro 8 pour « Autres traitements » correspondant à des « modalités de prise en

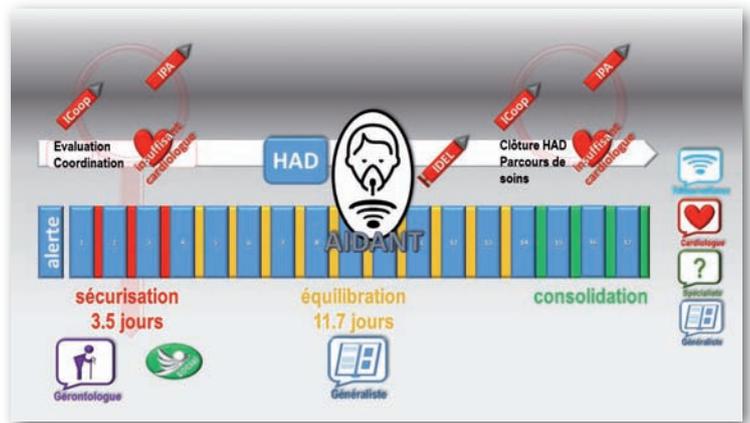


Figure 1 : Organisation et durées de prise en charge dans FIL-EAS ic lors de l'HAD

ICoop : infirmière de coopération. IPA : infirmière en pratique avancée.

charge en HAD non modélisées actuellement » (9). La responsabilité est déléguée à l'équipe médicale et paramédicale dédiée à FIL-EAS avec l'aide de l'HAD selon un protocole défini (Tableau 1). Les patients ne relevant pas d'une prise en charge en HAD bénéficient toutefois de l'évaluation précoce cardiologique, gériatrique et sociale, favorisant ainsi une meilleure qualité de soins et une demande plus précoce de soins de suite et réadaptation si besoin.

**Consolidation** : Le patient est revu en consultation de clôture d'HAD simple (présentielle ou téléconsultation) ou lors d'un

hôpital de jour ou d'une hospitalisation de semaine selon les besoins définis lors de la phase de sécurisation. Des objectifs thérapeutiques (médicamenteux et non médicamenteux), diététiques (apports sodés et hydriques) et biologiques sont fixés et communiqués aux correspondants de ville médicaux et paramédicaux. Des outils de suivi sont proposés avec une éducation thérapeutique systématique par l'IDEL (cotation AMI 5,8), une télésurveillance (poids et questionnaire des signes d'aggravation) voire une rééducation lorsque cela est possible et souhaitable (kinésithérapie ou réadaptation ambulatoire en centre spécialisé).

	Fréquence	Recueil	Lieu	Contrôle qualité	Interprétation
Evaluation paramédicale*	3 / jour	IDEL	Domicile	IDEL/HAD/ FIL-EAS	FIL-EAS
ECG*	2 / semaine	HAD	Domicile	HAD/FIL-EAS	FIL-EAS
Biologie** (Na, K, créatinine)	Diurétique PO 3 / semaine Diurétique IV 1 / jour sauf dimanche	Labo	Domicile	Labo/HAD/ FIL-EAS	FIL-EAS
Biologie autre**	Sur prescription	Labo	Domicile	Labo/HAD/ FIL-EAS	FIL-EAS
Evaluation clinique	Sur prescription	TLCS*** Présentiel	Domicile ou Hôpital	FIL-EAS	FIL-EAS
Astreintes - HAD - FIL-EAS ic	7 jours/7, 24h/24, déplacement au domicile possible 7 jours/7, 9h-18h, pas de déplacement au domicile				

Tableau 1 : protocole de suivi dans le cadre de la prise en charge FIL-EAS ic en HAD

\* Données transmises à l'HAD et intégrées au dossier patient (AtHome)

\*\* Données consultable sur le serveur du laboratoire

\*\*\* TLCS : téléconsultation. Effectuée à partir du système PARSYS permettant le recueil des données paramédicales en directe, l'auscultation, l'ECG, la visioconférence avec une caméra fixe et une caméra portable pour l'aide à l'examen clinique. L'infirmière de l'HAD manipule le matériel sous les indications du médecin FIL-EAS.

## FIL-EAS AUJOURD'HUI

### Hospitalisation à domicile :

Depuis la mise en place de la filière, au 31 décembre 2020, 310 patients ont été pris en charge en HAD (Figure 2), avec un âge moyen de 81 ans pour 45% de femmes. Si seuls les patients hospitalisés en service de cardiologie étaient initialement inclus dans la filière, le recrutement a rapidement été élargi à l'ensemble des services de l'hôpital. Le NT pro BNP moyen à l'admission était de 8 378 pg/ml et la FEVG à 44% avec 60% de FEVG à 40% ou plus.

Les principaux facteurs limitant le transfert en HAD sont :

- L'absence d'évaluation par l'équipe FIL-EAS (25%), par manque de moyen humain (pas réellement de temps médical dédié actuellement : 0,5 ETP estimé à activité stable),
- Le diagnostic d'ICA non retenu ou n'étant pas la cause principale de l'hospitalisation (20%),
- Plus rarement la sévérité médicale du patient (prise en charge invasive chirurgicale ou non devant se faire avant la sortie) ou sécurisation non acquise (état de choc...),
- Les limitations gériatriques ou sociales.
- Le refus de l'HAD par le patient ou l'entourage reste exceptionnel (<2%) dans notre expérience, cette solution étant particulièrement appréciée par les patients les plus âgés et leurs aidants.

L'équipe FIL-EAS effectue une visite sur dossier quotidienne avec pour objectif principaux :

- La titration des diurétiques dans les conditions du domicile : les apports sodés et surtout hydriques sont fréquemment très mal appréciés lors de l'hospitalisation et très différents des apports hospitaliers.



Figure 2 : activité HAD par trimestre depuis la création de FIL-EAS ic

- La titration des thérapeutiques recommandées impactant le pronostic cardiovasculaire du patient (8).

- Le repérage des conduites à risque : mauvaise observance et compliance, consommation sodée et hydrique inadaptée, consommation potassique inadaptée (aliment riche en potassium ou supplémentation par sel dit « de régime »), conduites inadaptées des aidants ...

- La mise en place d'un protocole de suivi pouvant perdurer après la fin de l'HAD avec ou sans l'aide d'une télésurveillance.

- La consolidation d'un lien de confiance ville-hôpital.

Le médecin généraliste habituellement en charge de l'HAD est encouragé à participer à l'évaluation du patient, en particulier dans ses composantes non cardiologiques et il est parfois sollicité pour une évaluation intercurrente, en cas d'apparition de nouveaux symptômes (fièvre, arthralgies, brûlures mictionnelles). L'adaptation des thérapeutiques cardiovasculaires reste toutefois sous la responsabilité de l'équipe FIL-EAS.

La totalité des patients sont revus en consultation avec une proportion faible mais croissante depuis la pandémie COVID 19 d'utilisation de

la téléconsultation. Environ un patient sur deux est revu en consultation lors d'une hospitalisation de jour, ayant dans l'immense majorité des cas pour objet la supplémentation ferrique. Cette HDJ peut également être motivé par la poursuite du bilan étiologique, ou encore l'organisation de consultations pluridisciplinaires (gériatrique, néphrologique, pneumologique, diététique...). Le retour en hospitalisation complète reste exceptionnel et réservé à la nécessité d'effectuer des examens invasifs non ambulatoires mais a l'immense avantage de transformer cette activité « aiguë » non programmable en activité purement programmable.

### Télésurveillance

L'activité de télésurveillance a débuté tardivement à partir du dernier trimestre 2019, avec au 31 décembre 2020, 145 patients pris en charge, la file active étant de 117 patients à la même date.

Deux solutions de télésurveillance ont été choisies du fait de leur complémentarité (AirLiquide et Satelia), la première mettant à disposition une balance et une tablette connectée, la deuxième proposant une application mobile à télécharger.

La première solution est utilisée majoritairement (81%) du fait d'une population cible plus âgée, peu mobile avec souvent la présence d'aidants familiaux et/ou professionnels permettant de s'affranchir des difficultés en lien avec la manipulation du matériel.

Les sociétés de télésurveillance permettent un premier tri des alertes générées, et sont en charge à notre demande du volet éducatif. L'équipe FIL-EAS est amenée à traiter en seconde intention les alertes quotidiennes, celles-ci étant dans la grande majorité des cas justifiées.

### FIL-EAS DEMAIN

#### Hospitalisation à domicile

Après avoir développé FIL-EAS ic sur l'ensemble des services hospitaliers, plusieurs axes de développement sont travaillés afin de proposer cette filière à l'ensemble du territoire de santé :

- Pour les hôpitaux ayant déjà une activité cardiologique sur place : proposition d'une prise en charge en HAD permettant une sortie rapide. L'évaluation clinique de sortie est effectuée par le cardiologue référent sur place ainsi que la programmation du parcours de soins (examens invasifs, consultations spécialisées...). L'équipe FIL-EAS effectue alors le suivi pendant l'HAD et la consultation de clôture ( en présentiel ou en téléconsultation selon le cas ) et propose la solution de télésurveillance adaptée lors de la phase de consolidation. L'hôpital utilisant les services FIL-EAS baisse sa DMS et garde les actes importants en terme de facturation.

- Pour les hôpitaux n'ayant pas d'activité cardiologique sur place : proposition d'une prise en charge en HAD moyennant la mise en place d'une équipe

comprenant un médecin référent non cardiologue, une infirmière de pratique avancée (évaluation poly pathologique possible), et une infirmière de coopération (acquisition et télétransmission des images échocardiographiques) en lien avec le centre de référence FIL-EAS. L'équipe FIL-EAS assurerait le suivi HAD, la lecture des examens télétransmis, la consultation de clôture avec le concours de l'équipe locale. Les examens invasifs et les thérapeutiques spécialisées seraient effectués dans le centre de référence tout en gardant une logique territoriale.

Ces deux axes de développement restent actuellement en construction et tendent à privilégier une meilleure homogénéisation des pratiques, un développement des compétences locales, le respect des filières naturelles de recrutement en lien avec la géographie du territoire de santé.

La création de filières selon le même principe que FIL-EAS ic est envisageable pour d'autres pathologies chroniques comme les pathologies pulmonaires, néphrologiques, le diabète, avec ou sans utilisation de l'HAD. L'intégration de spécialistes non cardiologiques est dès lors nécessaire au travers d'un service transversal de télé-médecine, implanté sur le centre hospitalier accueillant l'équipe FIL-EAS.

#### Télésurveillance

Les systèmes de télésurveillance tendent à se développer dans l'ensemble des pathologies chroniques, avec des processus de fonctionnement et des compétences communes. Cette évolution justifie la concentration des moyens sur de petites équipes dédiées, centralisées dans des centres de référence.

L'utilisation d'infirmières de coopération et de pratique avancée paraît dès lors indispensable au regard du volume important de patients à surveiller et de la variété des pathologies à prendre en charge dans l'avenir.

#### Consultations infirmières (coopération et pratique avancée)

L'évolution démographique médicale, comme la croissance et le vieillissement de la population française rendent irréaliste toute organisation de suivi post hospitalisation centrée sur le seul médecin. Fort de cette constatation,

la promotion des formations en pratique avancée (IPA) ou de coopération (ICoop) est une solution permettant de s'affranchir de ces limitations et de créer plusieurs types de consultation en lien avec l'IC :

- Consultations de titration des thérapeutiques validées dans l'insuffisance cardiaque
- Consultations de suivi de télésurveillance programmées
- Consultations de suivi de télésurveillance non programmées suite à une alerte non gérable en distanciel
- Consultations d'évaluation gériatrique et sociale
- Consultations d'évaluation poly pathologique pour orientation du patient vers les spécialistes adaptés
- Education thérapeutique

Ces consultations ne sont toutefois pas associées à une cotisation spécifique et donc à un financement à l'activité. Toutefois, la rémunération dans le cadre du projet ETAPE pour le volet « télésurveillance » inclus la possibilité de consultations infirmières. De plus des financements de type FIR ou FISS restent possibles dans le cadre de ces nouveaux parcours de soins.

### CONCLUSION

L'échec tant humain que financier de la prise en charge actuelle de l'IC, en particulier dans sa composante aiguë, appelle à des initiatives novatrices et disruptives. FIL-EAS est une proposition fonctionnelle, avec des possibilités de développement à l'échelle d'un territoire de santé, entraînant une homogénéisation des prises en charge, et des interactions médicales et paramédicales entre la ville et l'hôpital favorables. Par cette filière, des économies de santé sont attendues pour un gain en terme de morbi-mortalité restant à démontrer mais probables. L'HAD, la télésurveillance, la téléconsultation et l'utilisation des nouveaux métiers infirmiers (pratique avancées et coopération) sont autant de solutions utilisées dans FIL-EAS. Un essai clinique randomisé testant cette filière et financée par PHRC doit débiter au premier trimestre 2021 afin de prouver son efficacité.

### Références :

1 - Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2020 (loi du 13 août 2004). CNAM Juillet 2019.  
2 - Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin

N, Juillière Y, Alla F, Allemand H, Bauters C, Drici MD, Hagège A, Jondeau G, Jourdain P, Leizorovicz A, Paccaud F. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;107(3):158-68. doi: 10.1016/j.acvd.2014.01.012. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24662470.

3 - Personnes prises en charge pour insuffisance cardiaque (IC) chronique/aiguë en 2018. Fiche pathologie Mise à jour le 12/05/2020 Cnam/DSES/DEPP 4 - OCDE (2019), Panorama de la santé 2019 : Les indicateurs de l'OCDE, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/5f5b6833-fr>.

5 - Sundmacher L, Fischbach D, Schuettig W, Naumann C, Augustin U, Faisst C. Which hospitalizations are ambulatory care-sensitive, to what degree, and how could the rates be reduced? Results of a group consensus study in Germany. *Health Policy*. 2015 Nov;119(11):1415-23. doi: 10.1016/j.healthpol.2015.08.007. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26428441.

6 - Voudris KV, Silver MA. Home Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure: Opportunities and Strategies for Improved Health Outcomes. *Healthcare (Basel)*. 2018 Mar 28;6(2):31. doi: 10.3390/healthcare6020031. PMID: 29597247; PMCID: PMC6023525.

7 - Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundara-hettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov;19(11):1427-1443. doi: 10.1002/ejhf.765. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233442.

8 - Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Janikowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 20. PMID: 27207191.

9 - Guide méthodologique de production des informations standardisées de l'hospitalisation à domicile. Bulletin officiel N° 2019/7bis Fascicule spécial.

# CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

E-REVUE

**Bien plus qu'un magazine...**  
**UN VÉRITABLE MÉDIA !**



**ANNONCEURS CONTACTEZ :**  
**André LAMY : 01 7233 9115**

# Evolution de la prise en charge par Télésurveillance (TLS) des patients ICC, retour d'expérience et point de vue de l'industriel



Dr A. DIBIE

**Dr Alain DIBIE**

Service de Cardiologie, Institut Mutualiste Montsouris, Paris

Auteurs : Dr A. DIBIE, Dr Lise Legrand, Mme Séverine Laffitte IDE d'ETP, Mme Aurélie Lemaire IDE en PA, Dr Cécile Delval

## INTRODUCTION

Le programme ETAPES (Expérimentations de Télémedecine pour l'Amélioration des Parcours En Santé) a pour objectif de développer les activités de télémedecine, de définir un cadre juridique dans lesquelles elles peuvent évoluer et de fixer une tarification préfiguratrice des actes.

Sur le fondement de la loi de finances n° 2017-1836, de la sécuritésociale 2018 (LFSS), article 54, le cahier des charges du programme ETAPES a été actualisé par des arrêtés dont le dernier élargit son champs d'applicatio à tous les patients souffrant d'ICC sans restriction sur les critères d'hospitalisations récentes ou non. Arrêté du 23 décembre 2020 (1). Voir figure 1.

Ce cadre réglementaire actuel nous a permis d'étendre l'expérimentation à l'ensemble du territoire français (article 51, LFSS 2018), pour 4 ans et d'organiser le déploiement de la TLS de l'ICC dans nos services de cardiologie. La fin de l'expérimentation et son évaluation sont fixées au 31 décembre 2021.

Dans cet article, nous rapportons le retour d'expérience clinique d la TLS de l'ICC du service de cardiologie de l'hôpital Pitié Salpêtrière et le point de vue de l'industriel, Air Liquide-Healthcare, Chronic Care Connect (CCC), société pionnière dans l'accompagnement technologique digital et humain de la TLS, par Dr Cécile Delval.

## I. Expérience de la TLS

Equipe du CHU La Pitié Salpêtrière- Charles Foix, Dr Lise Legrand, Mme Séverine Laffitte IDE, ETP.

Si les études cliniques rapportent des résultats variables et multiples sur la télémedecine dans l'insuffisance cardiaque, (études TIM HF, TELE HF, Wish, TIM HF 2), il ressort des recommandations Européennes 2016, sur l'ICC (2), que sa prise en charge doit être multidisciplinaire. (recommandations de niveau IA)

L'étude OSICAT française, randomisée multicentrique, conduite par le Pr Michel Galinier sur plus de 1000 patients, publiée dans l'European Heart Journal, en juin 2020 (3) est instructive.

### 1.2.3. Patients concernés

**Les patients éligibles à un projet de télésurveillance sont ceux présentant un moyen ou haut risque de ré-hospitalisation liée à une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque chronique, selon les critères médicaux décrits ci-après.**

Le projet de télésurveillance ne doit cependant aucunement reposer sur des dispositifs à finalité rythmologique (l'évaluation de la télésurveillance de ces dispositifs n'étant pas incluse dans le périmètre du présent cahier des charges).

- **sont éligibles à un projet de télésurveillance les patients** actuellement en classe NYHA 2 ou plus avec un taux de peptides natriurétiques élevé (BNP > 100 pg/ml ou NT pro BNP > 1 000 pg/ml).

Figure 1 Cet arrêté acte de façon pérenne la suppression des critères d'hospitalisation

Elle montre :

- 1) l'absence d'effets significatifs sur un critère combinant mortalité et hospitalisations, toutes causes confondues à 18 mois de la mise en place de la télésurveillance non médicale par rapport au suivi standard.
- 2) La baisse significative (21%), du risque de survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- 3) l'Amélioration remarquable de la qualité de vie des patients Ce dernier point est particulièrement intéressant.

Dès le début du programme ETAPES, en juillet 2018, l'équipe de la Pitié Salpêtrière se lance dans l'aventure de la TLS de l'ICC avec comme partenaire, Air liquide, fournisseur de solution technique, « Chronic Care Connect ». L'équipe compte 4 cardiologues dont le Dr Lise Legrand, qui participe activement à cette expérimentation associée à 4 IDE formées (40h à l'ETP), soit un équivalent TP, de 9h à 16h30, 5/7 jours, une diététicienne, une cadre. Cette équipe paramédicale gérait déjà par télésurveillance les alertes de rythmologie (1000 prothèses suivies).

Leur organisation est illustrée dans la figure 2.

**Un premier bilan de cette activité a été réalisé par le service en février 2020 :** une première analyse concernait la population étudiée : 100 patients ont finalement été inclus, 62% en hospitalisation. Le suivi moyen pour chaque patient est de  $6,6 \pm 4$  mois et 25% des patients sont aussi suivis en télé cardiologie (DAI). 76 patients se pèsent quotidiennement au cours de leur suivi. Au décours de la période d'étude il y a eu 5 décès, 3 greffes mais aussi 5 Abandons (demande du patient) et 1 Exclusion sur décision du staff de télémédecine. **Ensuite une analyse des alertes a été réalisée** (selon le logigramme de CCC, (figure 3)) : 730 alertes totales ont été générées par nos patients et 260

alertes ont été transmises au centre télé surveillant (35%). Ces alertes ont donné lieu à 16 hospitalisations qui concernaient 12 patients. Pour chaque alerte ayant nécessité une modification du traitement diurétique, le patient est dans notre centre et pour l'instant revu en consultation rapprochée (<10 jours) par un cardiologue du service ou par son cardiologue traitant si cela est possible afin de le réévaluer cliniquement et biologiquement.

**Pour certains patients, un rappel des règles hygiéno-diététiques est parfois suffisant.** Pour les alertes n'évoquant pas une origine cardiologique, le patient est orienté vers son médecin traitant.

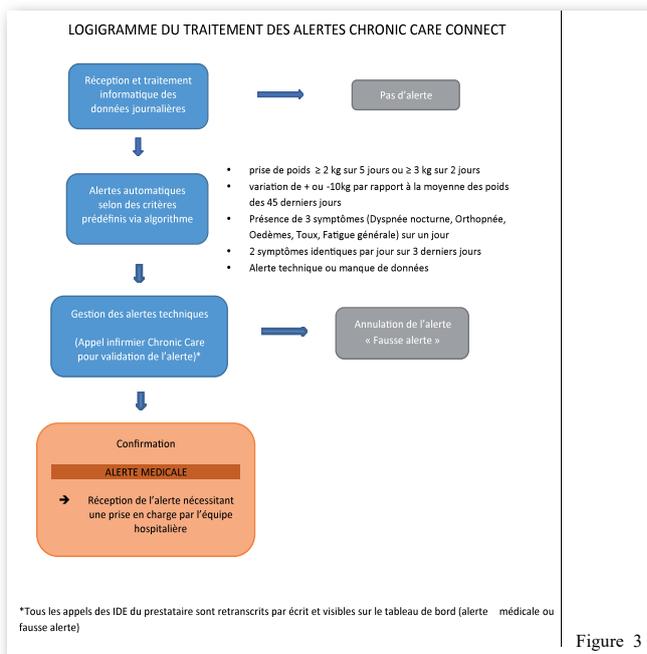


Figure 3



## Télésurveillance (TLS) des patients ICC

Enfin un bilan des ateliers d'éducation thérapeutiques réalisés par téléphone au cours du suivi a été exposé. 97 patients ont bénéficiés de ces entretiens (Figures 4, 5, 6). Au décours de ces entretiens, les thèmes abordés sont les signes d'alerte, le régime hyposodé et la pratique régulière d'une activité physique.

Les résultats sont particulièrement intéressants concernant l'éducation au régime hyposodé puisque à la 3<sup>ème</sup> séance d'éducation thérapeutique (au cours des 6 premiers mois), les patients ont tous acquis l'importance du régime hyposodé dans le traitement de leur insuffisance cardiaque. Dans ce service une des particularités est d'avoir une diététicienne dans l'équipe auxquels les patients ont accès facilement!

Cette expérience de l'équipe « cellule TLS ICC » de La Pitié Salpêtrière est remarquable par l'importance qui est accordée à l'ETP, illustrée par les résultats des compétences acquises par les patients.

Il reste cependant de nombreux points à améliorer pour développer cette activité nouvelle qu'est la télémédecine : en effet la communication interprofessionnelle des différents intervenants (médecin traitant, réseau ville- hôpital, pharmacien, infirmières ; en gardant le patient au centre de sa prise en charge notamment dans la gestion des alertes ), reste un enjeu majeur du succès de cette activité. Les nouveaux outils informatiques et /ou des applications sécurisées pourraient être une aide pour une communication plus rapide et fluide. Enfin l'équipe a souligné que le travail d'infirmière en télésurveillance correspondait également à une nouvelle façon d'exercer ce métier et qu'un apprentissage était nécessaire.

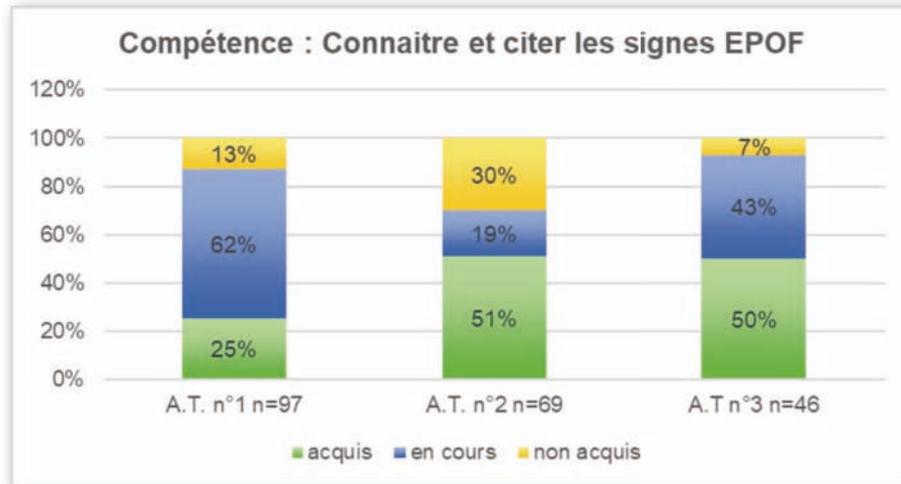


Figure 4 : Acquisition des connaissances des signes cliniques EPOF (Essoufflement, Poids, Oedèmes, Fatigue)

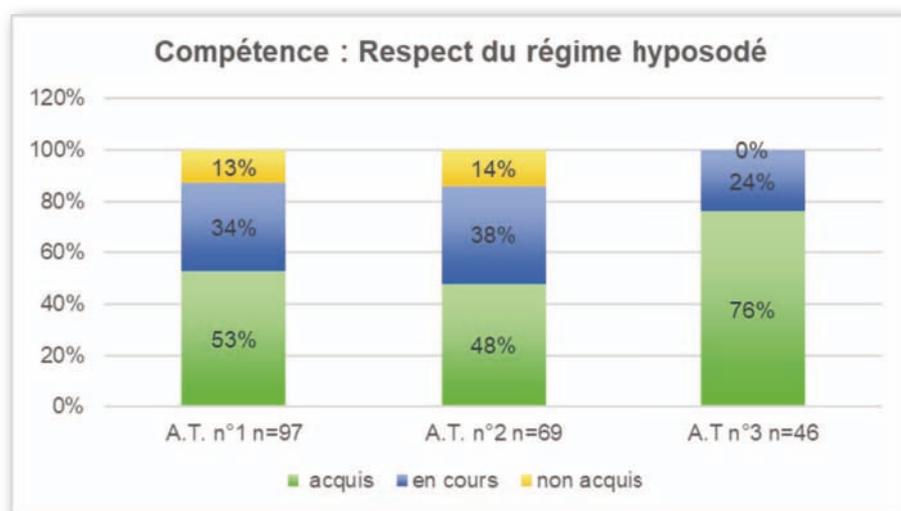


Figure 5 : Régime hyposodé

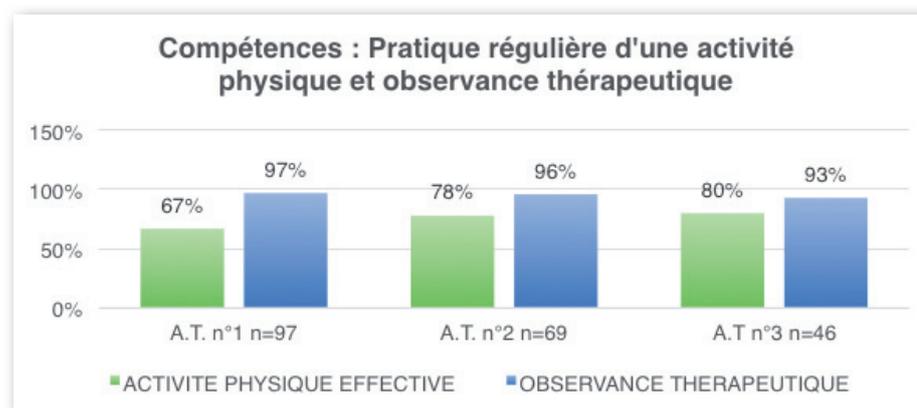


Figure 6 : Activité physique effective : le patient pratique une activité physique régulière / Observance thérapeutique : le patient prend quotidiennement son traitement sans oublis.

Pour conclure les patients suivis en télésurveillance à la pitié salpêtrière sont plutôt satisfaits et demandeurs de renouvellement. Par ce biais, ils rapportent un lien de soin renforcé avec leur équipe soignante et un accès plus simple

au service en cas d'urgence ce qui les rassure. La communication entre les soignants reste encore fondamentale pour améliorer le parcours de soins du patient insuffisant cardiaque (Article 51).

### II. Evaluation en vie réelle du bénéfice de la TLS.

Dr Cécile Delval, Directrice du développement médical, Air Liquide Healthcare.

Le concept de Chronic Care Connect (CCC), repose sur la complémentarité de la technologie digitale et la compétence humaine des personnels de santé, médecins, IDE, ETP et techniciens qui conduisent la TLS. Ce modèle est schématisé sur la figure 7.

Le rôle de l'industriel est de garantir la sécurité médicale et technologique du système informatique.

Ce programme informatique est basé sur l'expertise - d'Air liquide Healthcare - dans le suivi à domicile des patients chroniques, validé par un comité de médecins spécialistes et soutenu par des études cliniques. Le dispositif CCC a été le partenaire industriel de l'étude OSICAT (3).

Il s'associe à la compétence des infirmiers qualifiés, formés dans la pathologie concernée, ayant reçu une formation à la mise en œuvre d'un plan de soins, maîtrisant les dossiers informatisés, ayant acquis la qualification à l'éducation thérapeutique (40h de formation). Il veille à la garantie totale en matière de sécurité des données personnelles de santé des patients. Les données recueillies hébergées et transmises dans le cadre du programme CCC bénéficient du cadre protecteur applicable aux données personnelles de santé.

Ce dispositif est fiable sur le plan technologique, basé sur des normes et standards internationaux, matures et stables, (MS Santé, Health Level 7). Il est construit en concertation avec les personnels du secteur de santé et du secteur informatique.



Figure 7

### Comment évaluer les données de santé dans ce domaine innovant de la télémédecine ?

#### De l'intérêt des données en vie réelle (voir figure 8)

Il faut tenir compte des données scientifiques dites « Real World Data » (RWD), reposant sur les études randomisées (Randomised Control Trials RCTs), les registres, les études prospectives ou rétrospectives etc... et les intégrer aux données de « Real World Evidence » (RWE) ou les études en vie réelle, intégrant les risques et les bénéfices médicaux de façon plus globale sur une population non sélectionnée et beaucoup plus large (figure 8).

On désigne sous le terme « données de vie réelle », ou « données de vraie vie », des données qui sont sans intervention sur les modalités habituelles de prise en charge des malades et qui sont générées à l'occasion des soins réalisés

en routine pour un patient. Elles reflètent donc la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou des bases médico-administratives de remboursement. Elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études ad hoc ; elles peuvent également provenir des patients, du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc.

Depuis bien longtemps, la méthodologie des Essais Contrôlés Randomisés (ECR) est à la base de l'Evidence Based Medicine (EBM) et est donc considérée comme le gold standard. Néanmoins la rigueur et la précision de la méthodologie des ECR ne permettent pas d'extrapoler l'effet du traitement une fois mis à

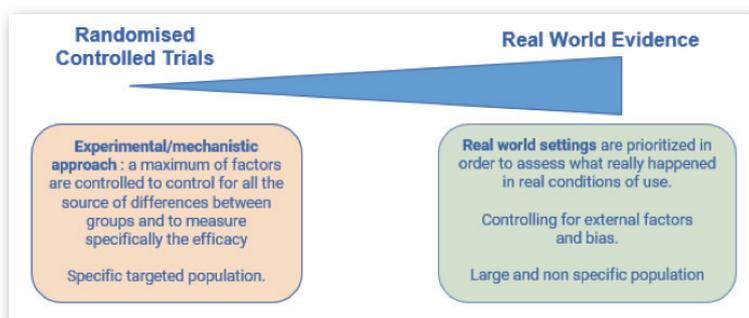


Figure 8

## Télésurveillance (TLS) des patients ICC

disposition pour une population large et hétérogène de patients : critères d'inclusion et d'exclusion stricts, schémas de traitement et durée de suivi imposés...

Les études en vie réelle sont donc des sources d'évidence scientifique complémentaires des essais cliniques. Elles permettent d'évaluer dans quelle mesure les conditions des ECR sont vérifiées dans la vraie vie : population réellement traitée, dosage, conditions de prescription, observance... Par ailleurs, elles intègrent des populations de patients plus importantes, représentatives des patients réellement traités (patients fragiles, avec comorbidités), suivi de manière prolongée, ce qui peut permettre de mettre en évidence non seulement des effets moins fréquents, non détectés dans les essais cliniques mais aussi d'observer les impacts à long terme.

La principale critique adressée aux études en vie réelle est le risque de biais lié à l'absence de tirage au sort. Il est donc primordial de garantir la qualité des Études en Vie réelle en sélectionnant la méthodologie la plus adaptée à la question posée, en reposant la méthodologie sélectionnée sur des standards validés et non contestables tout en respectant les pré-requis éthiques vis à vis de la protection des données de santé.

Ainsi, l'enjeu des données de vie réelle va au-delà de la seule démonstration d'efficacité ou de tolérance d'un produit : elles peuvent constituer un levier majeur d'amélioration des pratiques, de progrès continu de la connaissance collective, de régulation par la qualité et la pertinence de soins.

En France, les études en vie réelle sont faites à partir des bases de remboursement en tenant compte des avis de l'HAS, l'ANSM, la DGOS, l'IRDES. L'évaluation du programme ETAPES est faite par l'IRDES selon une méthodologie en vie réelle, sur les bases médico-administratives.

Au total, les études en vie réelle et les études sur bases publiques administratives sont d'un grand intérêt en recherche clinique.

Elles trouvent tout leur intérêt pour l'évaluation en vie réelle du bénéfice de la Télésurveillance. Cependant, il faut en connaître les limites et savoir en tirer le meilleur...

Ce que nous devons retenir

- L'organisation de l'équipe de TLS au sein du service de cardiologie est primordiale pour le suivi des patients et le renouvellement des prescriptions tous les 6 mois, comme le demande la majorité des patients.

- L'éducation thérapeutique du patient est la clé de la réussite de la TLS, comme l'atteste l'évaluation des compétences sur la compréhension de la maladie, le régime hyposodé les règles hygiéno-diététiques et le taux d'observance du traitement (93%) à 6 mois.

- Le choix du partenaire industriel quelque soit ses performances informatiques techniques, doit tenir compte de la dimension humaine dans son modèle de TLS en gardant la relation entre les IDE, les médecins et l'ensemble des PDS tout au long de la prise en charge du patient insuffisant cardiaque.

- L'évaluation de la TLS dans l'ICC par les autorités de santé tiendra compte des résultats cliniques en vie réelle, de ce nouveau mode de traitement à distance, qui devrait rentrer dans le droit commun en 2022... espérons le.

### Références :

1. Journal Officiel, 30 décembre 2020
2. Guidelines HF 2016, European Heart Journal (2016) 37, 2129-2200
3. M Galinier et al. Telemonitoring versus standard care in heart failure : a randomised multicentre trial OSICAT Study ; Eur J Heart Fail. 2020 May 21. doi : 10.1002/ejhf.1906. Online ahead of print.PMID : 32438483

# Protocoles de coopération, les choses continuent de bouger en cardio !

S. TURPEAU

**Stéphanie TURPEAU**

CSS

CH. Avignon

L'enjeu de la démarche de coopération entre professionnels de santé est d'optimiser les parcours de soins, et d'apporter ainsi une réponse aux attentes des patients comme des professionnels.

Des dispositifs réglementaires existent déjà depuis de nombreuses années, qui permettent à un infirmier de réaliser des soins qui ne relèvent pas de son décret de compétence, sous la responsabilité d'un médecin, et dans le cadre d'un protocole de coopération entre professionnels de santé dûment autorisé.

## Le principe

Les coopérations consistent en des transferts d'activités ou d'actes de soins voire en une réorganisation du mode d'intervention auprès des patients.

Les professionnels de santé s'engagent ainsi dans une démarche de coopération afin d'améliorer l'organisation ou la prise en charge des soins, dans un territoire de santé.

## Les enjeux

Plusieurs constats mettent en lumière la *nécessité de développer les coopérations* entre les professionnels de santé pour mieux faire face aux défis que doit relever la politique de santé :

- les besoins croissants de prise en charge sanitaire liés au développement des maladies chroniques et des poly-pathologies dans un contexte de vieillissement de la population.

- l'évolution défavorable de la démographie médicale, accentuée par les disparités de répartition territoriale.

- les progrès technologiques médicaux qui facilitent l'émergence de nouveaux partages de compétence entre professionnels de santé.

- la nécessité d'assurer l'efficacité des prises en charge au regard des difficultés croissantes de financement des dépenses de santé.

- l'aspiration des professionnels à faire évoluer leurs activités et leurs compétences tout au long de leur vie.

## Les modalités pratiques :

L'initiative des protocoles de coopération appartient aux professionnels de santé :

- En terme de procédure, la démarche de coopération s'inscrit dans le cadre de **protocoles** soumis à l'Agence régionale de santé (ARS). Ceux-ci doivent préciser l'objet et la nature de la coopération, le lieu d'exercice et le champ

d'intervention des professionnels concernés. L'ARS vérifie que le protocole répond à un besoin de santé de la région. Si cette première condition est satisfaite, l'ARS transmet le protocole à la Haute autorité de santé (HAS). Le directeur général de l'ARS autorise leur mise en œuvre, par arrêté, après avis conforme de la HAS.

- Les professionnels qui souhaitent appliquer ces protocoles sont tenus de faire **enregistrer leur demande d'adhésion** auprès de l'ARS.

L'ARS vérifie que la volonté des parties de coopérer est avérée, que le demandeur bénéficie d'une garantie assurantielle sur le champ défini par le protocole et qu'il a fourni les éléments pertinents sur sa formation et son expérience acquise dans le domaine considéré. L'enregistrement de la demande vaut autorisation.

- La HAS peut également **étendre un protocole** de coopération à tout le territoire national. Dans ce cas, l'ARS autorise sa mise en œuvre par arrêté.

Deux modèles de protocoles de coopération possibles :

- Protocoles ayant pour vocation d'être déployés en national autorisés par arrêté ministériel

- Protocoles locaux, en seul usage de l'équipe promotrice.

Protocoles de coopération,  
les choses continuent de bouger en cardio !

### Exemple de protocoles de coopération applicables en Cardiologie :

- Réalisation d'échocardiographie par un professionnel non médecin : enregistrement et pré interprétation des paramètres écho cardiographiques trans-thoraciques (ETT) par une infirmière diplômée d'état (IDE) en lieu et place d'un médecin cardiologue avant contrôle et interprétation médicale définitive. *Arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2021.*
- Contrôle des dispositifs implantables rythmologiques par un(e) infirmier(e) associant une prise en charge en présentiel et en télé-médecine. *Arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2021.*
- Télésurveillance, consultation de titration et consultation non programmée, avec ou sans télé-médecine, des patients traités pour insuffisance cardiaque, par un infirmier.
- Transfert de compétence : pose de voie veineuse centrale par l'IDE.
- Réalisation d'échographies des veines et/ou artères des membres supérieurs par une infirmière en lieu et place d'un médecin. *Arrêté du 1<sup>er</sup> mars 2021.*

### Comment adhérer à un protocole de coopération autorisé :

Il est possible d'adhérer à un protocole de coopération autorisé, afin de le mettre en œuvre dans son exercice professionnel.

Les conditions sont les suivantes :

- Constituer une équipe volontaire de médecins et de paramédicaux
- Mettre en place l'organisation prévisionnelle de prise en charge des patients conformément au protocole
- Assurer la formation des paramédicaux comme décrite dans le protocole
- Déposer une demande de déclaration

### En Conclusion

La coopération entre professionnels de santé, ce n'est PAS...

- une dégradation de la qualité et de la sécurité des soins,
- un moyen de pallier les carences ponctuelles de personnels soignants,
- un moyen de légitimer un dysfonctionnement du système de soins,
- une démarche entamée sous la contrainte : l'adhésion d'un professionnel de santé à un protocole doit rester une démarche volontaire.

A ce jour il existe une rémunération prévue pour le paraméd (très clairement insuffisante au regard des responsabilités portées): Le montant brut mensuel de la prime de coopération instituée par l'article 1er du décret n° 2019-934 du 6 septembre 2019 susvisé est fixé à cent euros....

### Références :

- Article 66 de la Loi de transformation du système de santé du 24 juillet 2019
- Décret n° 2020-148 du 21 février 2020 relatif au fonctionnement du comité national des coopérations interprofessionnelles et des protocoles nationaux prévus à l'article L. 4011-3 et à leur application au service de santé des armées
- Décret n° 2019-1482 du 27 décembre 2019 relatif aux exigences essentielles de qualité et de sécurité des protocoles de coopération entre professionnels de santé
- Décret n° 2019-934 du 6 septembre 2019 portant attribution d'une prime de coopération à certains professionnels de santé exerçant dans le cadre des protocoles de coopération.

# HYPERCHOLESTÉROLÉMIE QUAND IL FAUT REDOUBLER D'EFFORTS, PENSEZ À LA BITHÉRAPIE.

STATINE + AUTRE  
HYPOLIPÉMIANT

Les mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète...) sont systématiquement recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardiovasculaire. Chez les patients présentant un **risque cardiovasculaire élevé ou très élevé** en prévention primaire et chez **tous les patients en prévention secondaire**, un **traitement hypolipémiant sera d'emblée associé aux mesures hygiéno-diététiques** notamment les statines recommandées en 1<sup>ère</sup> intention. **En cas de non atteinte des objectifs de LDL-c à une posologie maximale tolérée, les statines pourront être associées à un autre hypolipémiant.**<sup>1</sup>

1. Site de la HAS consulté le 11/03/2021 : dernier ACT hypolipémiant.

Bien qu'annulée en présentiel, l'AHA 2020 a été d'une richesse scientifique époustouflante. Les présentations se sont succédé et capté une attention que la distance n'a pas atténuée. Certes, nous avons été privés de l'ambiance électrisante de ce congrès majeur, mais ce fut en échange de l'économie de la fatigue du déplacement. Et de son coût !



Dr A. Marquand

**Dr André MARQUAND, FACC, FESC, MSc**  
**Dr Marie-Dominique LÉCOLIER, PharmD, MSc**

### L'AHA 2020 en bref

**GALACTIC-HF** : L'omecamtiv Mercabil (OM) montre un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque systolique, sans inconvénients, sans réduction tensionnelle.

**AFFIRM-AHF** : la supplémentation IV en fer dans l'IC, surtout en phase aiguë, apparaît bénéfique, même si elle impacte peu la survie, en améliorant la qualité de vie et en raréfiant les séjours hospitaliers.

**TIPS-3 et TIPS-ASA-3** : l'équipe de Yusuf (Hamilton, Ontario) a remis en selle l'hypothèse de la « polypill » en prévention primaire des événements cardiovasculaires ; c'est leur cheval de bataille pour résoudre les problèmes CV dans les pays pauvres. Et cette fois, en utilisant la palette complète des médicaments connus, à des doses « normales » en thérapeutique, non pas primaire mais secondaire. Le mix fonctionne très bien avec une RRR de 24% pour l'ensemble des événements, significatif, homogène dans les sous-groupes. L'amplitude du bénéfice semble modeste, on se serait attendu à 50%. Sauf que l'adhérence a été médiocre. Le prix n'a pas été abordé, mais il semble évident que même les médicaments hautement génériques choisis ne peuvent, avec une telle association, coûter moins de 1 à 2 \$ par jour, très loin des capacités de financement de ces pays et encore plus de leurs citoyens. L'ajout de 75 mg d'aspirine réduit encore le risque, sans inconvénient notable.

**SCAPIS** est une étude suédoise sur l'intérêt comparé du coroscan et d'un modèle clinique simple de prédiction d'événements coronaires. La recherche d'algorithmes prédictifs plus ou moins élaborés donne du travail aux chercheurs, fait tourner les ordinateurs, et revient souvent, comme ici, à observer que des critères cliniques ultra-simples et faciles à rassembler suffisent, du moins au sein d'une population à très forte prévalence coronarienne.

**VITAL-AF et Vital Rhythm** montrent l'absence de bénéfice des acides gras oméga-3 insaturés pour réduire le risque de FA.

**ALPHEUS** : l'administration comparative pré-ATC « à froid » de deux anti-plaquettaires (le Ticagrelor et le Clopidogrel) n'a pas fait émerger d'avantage au plus puissant des deux. C'est une information importante : le clopidogrel, générique de longue date, a encore un rôle à jouer, avec même un avantage en matière d'hémorragies à 30 jours

**HARP-MINOCA** constitue une percée dans la compréhension du MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries), mais il apparaît que les mécanismes en sont multiples et il reste beaucoup à apprendre. Manifestement, OCT et CMR sont de précieux alliés dans la compréhension du processus. Vu la multiplicité des mécanismes, une attitude unique est impossible. Le MINOCA reste une mosaïque.

**RIVER** a montré qu'en cas de présence concomitante d'une FA et d'une bioprothèse mitrale, le Rivaroxaban (20 mg/j) est non-inférieur à la Warfarine à 12 mois, pour le CEP combiné (AVC/AIT, embolie systémique, thrombose valvulaire, admission pour insuffisance cardiaque), et hémorragies à 12 mois. C'est clairement une percée dans le pré carré des AVK, et cela aboutira normalement à une modification des pratiques. C'est l'occasion de remarquer la bouillonnante activité de recherche autour du Rivaroxaban, comparativement au silence sur les autres AOD.

**SEARCH-AF** Le patch ECG de l'essai permet de détecter 10 fois plus de FA en post-op de chirurgie cardiaque que la méthode standard, basée sur l'ECG et le Holter optionnel

**STRENGTH a recherché l'éventuel bénéfice** CV des acides gras oméga-3 insaturés. Le taux d'EPA a augmenté sous traitement de 269% sans aucun effet bénéfique mais avec un sur-risque de survenue de FA. Ainsi, la probabilité d'un effet bénéfique des acides gras oméga-3 insaturés est écartée, et on a le risque de FA qui s'est ajouté ! Et l'étude OMEMI, qui a fait cette recherche chez les sujets âgés en post-IDM a eu les mêmes résultats négatifs.

**SAMSON** a comparé l'effet des statines vs placebo quant aux effets indésirables, et montre que s'il existe bien des EI attribuables aux statines, la quasi-totalité est aussi signalée sous placebo.

Cette belle étude des effets indésirables des statines, très pragmatique donne des arguments pour mieux argumenter avec les patients se disant intolérants aux statines.

**mSToPS** montre que la détection de la FA par patch ECG est efficace, et que globalement la recherche intensive de la FA est rentable. Mais l'étude a fait l'impasse sur les montres connectées, dont certaines sont capables (un autre essai l'a montré) de détecter les FA. Un groupe doté de ces dispositifs aurait permis une comparaison plus pertinente, car la FA reste difficile à détecter dans la population générale avant une complication.

**EARLY-AF** montre que l'ablation de la FA en première intention est un concurrent désormais valable au traitement antiarythmique.

**THALES** a exploré une situation très fréquente en clinique, celle des AIT/AVC mineurs faisant découvrir une sténose carotidienne significative mais non encore chirurgicale. Il s'avère que ces patients peuvent grandement profiter d'un traitement par l'association Ticagrelor – Aspirine au moins jusqu'à J30, outre la prise en charge classique. Le bénéfice n'existe cependant pas en l'absence de sténose.

**FIDELIO** montre que la finérénone, antagoniste des récepteurs aux minéralo-corticoïdes, en cas de DT2 et d'insuffisance rénale chronique, a réduit le risque d'événements CV comparativement au placebo, que les patients aient ou non une pathologie CV préexistante (p d'interaction 0.85)

**EVINACUMAB**, un anticorps de synthèse de type totalement humain, monoclonal, destiné à inhiber l'ANGPTL3 (angiotensin-like 3), réduisant ainsi le LDL-C indépendamment du

récepteur aux LDL a une efficacité remarquable, indépendamment des autres traitements hypolipémiants : la réduction du LDL est de l'ordre de 47 à 50%, après administration en SC ou en IV.

**RHAPSODY** a montré que le Riloncept, piège à IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ , en administration hebdomadaire dans la péricardite récidivante a permis une rétrocession rapide de l'épisode aigu, de réduire le risque de récurrence : RR 0.04 (p<0.0001), de réduire/supprimer une éventuelle corticothérapie et de ne pas démarrer un traitement par colchicine, a permis un bénéfice notable sur la qualité de vie (p<0.0001)

**Rapid-CTCA** est un étude britannique qui montre que le coroscan n'apporte rien à la prise en charge des SCA.

**Short-DAPT** montre que chez les patients ayant une ATC programmée, le DAPT d'un mois n'a pas été inférieur à un DAPT de 6 à 12 mois en termes d'évolution clinique. Ainsi, Short-DAPT ouvre une brèche notable dans le mythe pourtant peu contesté du DAPT d'au moins 6 mois après ATC à froid. L'essai souffre de quelques anomalies méthodologiques, l'une étant qu'il s'agit de patients asiatiques, l'autre de stents différents. Vu le considérable intérêt de santé publique que cela permet d'espérer, un essai sous nos contrées ne devrait pas avoir trop de difficultés à trouver un financement institutionnel. Si quelqu'un le propose.

**SOLOIST-HF, SCORED** montrent que la Sotagliflozine réduit les complications CV chez les diabétiques de type 2, avec ou sans insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale. Les deux essais ont été prématurément interrompus en raison du Covid. De ce fait, le critère rénal n'a pas été suffisamment documenté.

**INVESTED** est une étude à la méthodologie discutable qui a posé la question du bénéfice CV de doses élevées de vaccin anti-grippal. Les doses élevées n'ont pas apporté de bénéfice, mais il ne s'agissait pas du même vaccin ! Rappelons juste que la vaccination anti-grippale est efficace pour prévenir les complications CV aiguës.

## Les présentations du Vendredi 13 Novembre 2020

### LBS1 (Late Breaking Science-1)

L'étude **AFFIRM-AHF** (Ferric Carboxymaltose in Iron Deficiency Patients Admitted for Acute Heart Failure) a été présentée par Piotr Ponikowski (Wroclaw, Pologne)

Le déficit martial est fréquent dans l'insuffisance cardiaque (IC) est corrélé à une détérioration de la capacité d'effort, de la qualité de la vie, et un risque augmenté d'hospitalisation et de mortalité. Chez les patients vus en insuffisance cardiaque aiguë, un déficit en Fer est observé dans 70% des cas, et est prédicteur d'évolution défavorable, indépendamment des autres paramètres (BNP, FEVG en particulier).

Dans l'essai clinique AFFIRM-AHF, les investigateurs ont voulu évaluer l'éventuel bénéfice du carboxymaltose ferrique (FCM) vs. placebo, sur les réadmissions pour IC et les décès CV à 52 semaines. Les patients (FEVG < 50%, admis pour IC décompensée, ayant un déficit en Fer, une Hb entre 8 et 15 g/dl, 1108 patients randomisés et analysés) ont d'abord été stabilisés puis le FCM a été injecté à la sortie, et ensuite à S6, S12, S24...

Le résultat a été perceptible à partir de S12, avec une RRR du CEP de 21% (p = 0.059) ; le risque de réadmissions a été réduit de 26% (p = 0.013), la mortalité ne semblant pas impactée.

L'un des autres critères jugés importants a été la 1<sup>ère</sup> récurrence et les décès CV, où l'on a une RRR de 20% (p = 0.030).

Une analyse pré-COVID a été entreprise, qui objective un bénéfice plus ample :

- \*admissions totales IC et décès CV : -25% (p = 0.024)
- \*admissions totales pour IC : -30% (p = 0.005)
- \*décès : -6% (p = 0.687)
- \*1<sup>ère</sup> hospitalisation pour IC ou décès : -21% (p = 0.023)
- \*admissions totales CV + décès CV : -23% (p = 0.024)

**Conclusion des auteurs**

- \* chez des patients déficients en Fer, stabilisés après une décompensation aiguë de l'IC, le traitement par FCM a réduit le risque d'admissions pour IC, sans effet décelé sur les décès CV
- \* dans cette population à risque élevé, le FCM a réduit le nombre total d'admissions pour IC, indépendamment de l'existence d'une anémie
- \* un bénéfice significatif du FCM a été observé sur le délai de la 1<sup>ère</sup> admission pour IC ou le décès
- \* 80% des patients n'ont nécessité que 1 à 2 injections de FCM pendant la période de charge
- \* les analyses statistiques portant sur la période pré-Covid ont été encore plus convaincantes

**La discussion** a été assurée par John J. McMurray (Glasgow, Ecosse, UK), qui a rappelé que la supplémentation orale en Fer n'est pas bénéfique dans l'IC, que les essais précédents (FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF, IRONOUT) avaient été moins ambitieux, avec peu d'inclusions. Les événements pertinents sont peu discutables : le délai à la première récurrence, les récurrences suivantes, les décès.

Dans AFFIRM-AHF, des éléments intéressants ont émergé :

- \* le critère combiné principal (admissions totales et décès CV) : RR 0.79, p = 0.059

- \* hospitalisations totales pour IC : RR 0.741 (p = 0.013)
- \* effet NS sur les décès CV
- \* 1<sup>ère</sup> admission ultérieure pour IC ou décès CV : RR 0.80, p = 0.030
- \* jours perdus par hospitalisation CV et décès CV : RR 0.67, p = 0.035

Certes, l'essai souffre de problèmes, par exemple des perdus de vue, une population de type caucasien, pas d'analyse en ITT... mais semble bénéficier de validité externe :

- \* l'étude de Macdougall IC et coll (NEJM 2019 ; 380 : 447-58) sur des patients dialysés a montré un bénéfice de fortes doses de Fer sur les admissions pour IC (RR 0.66, IC95% : 0.46-0.94)

Restent des problèmes de compréhension et de critères :

- \* comment le Fer agit-il ?
- \* peut-on espérer une réduction de mortalité, l'identification de sous-groupes ? Des bénéfices dans l'IC à FEVG conservée (HFpEF) ?
- \* compte tenu de l'enjeu majeur, et aussi de la modicité du prix de l'intervention avec le FCM, d'autres essais sont prévus avec une administration IV chez des IC ambulatoires : FAIR-HF, HEART-FID
- Et des IC tout-venant : IRONMAN (isomaltoside de Fer), mais pas encore d'essai prévu dans la HFpEF

Qu'en est-il des recommandations des sociétés savantes ? Elles sont très peu insistantes (ESC 2016, ACC/AHA/HFSA 2017), non impératives, n'avançant pas de niveau de preuves de 1<sup>er</sup> plan.

Le sujet semblait important, de sorte qu'une autre **discussion a été le fait de Nancy K. Sweitzer (Tucson, AZ, USA)**, qui a rappelé que le déficit martial est l'une des comorbidités les plus fréquentes dans l'IC, indépendamment de l'anémie. Ce déficit impacte le système cellulaire de production d'énergie, l'immunité, est cor-

rélié à une réduction des capacités physiques, de la qualité de vie, aux hospitalisations et aux décès, indépendamment d'une éventuelle anémie et de la FEVG. Le plus fort prédicteur est un taux de saturation de la transferrine (TSAT) < 20%.

Des études précédentes ont montré un bénéfice du Fer IV sur la capacité d'effort et la qualité de vie. L'essai AFFIRM-AHF a permis de montrer, chez plus de 1100 patients, un bénéfice du FCM chez des IC (HFpEF) hospitalisés pour décompensation aiguë et déficients en Fer, avec réduction des réhospitalisations mais pas de bénéfice sur la mortalité. Il reste pourtant des questions sur le mécanisme exact d'action de cette supplémentation, mais déjà les cliniciens devraient s'engager dans la recherche de la carence partielle de ces patients et du traitement (IV).

**Notre opinion** : la supplémentation IV en fer dans l'IC, surtout en phase aiguë, semble séduisante, même si elle impacte peu la survie. En améliorant la qualité de vie et en raréfiant les séjours hospitaliers, elle semble déjà très utile. D'autant que son prix est plus que modéré, les risques paraissent inexistantes, et elle n'interfère en rien avec les autres thérapeutiques recommandées : elle n'impacte ni la PA, ni la fonction rénale, ni la FC.

**LBS2 : infléchir la courbe des maladies CV : travail de précision ou bien polypill ?**

L'étude **TIPS-3** (A polypill for primary prevention of cardiovascular disease primary prevention : results of International Polycap Study) a été présentée par Prem Pais (Bangalore, Inde)

Les auteurs sont partis de la constatation que sur les 18 millions d'accidents CV constatés chaque année dans le monde, 80% surviennent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires.

L'idée, d'abord défendue par Salim Yusuf autrefois, serait de proposer une « polypill » contenant de petites doses des médicaments ayant une efficacité préventive à l'échelle de grandes populations, sans engendrer des effets indésirables. Et cela à un prix abordable même par les populations les plus pauvres. Lors de la présentation initiale par Salim Yusuf, nous avons observé que le prix de la polypill, très abordable dans les pays « riches », revenait à plus d'un jour de nourriture dans les pays pauvres et que le choix serait vite fait.

Sans aucune surprise, dès lors, la polypill n'a eu aucune application pratique !

TIPS-3 a poussé l'hypothèse beaucoup plus loin, en recourant à des doses franchement thérapeutiques : Ramipril 10 mg, aténolol 100 mg, HCTZ 25 mg, auxquels on a ajouté simvastatine 40 mg. A remarquer toutefois qu'actuellement, l'aténolol n'est plus considéré comme un antihypertenseur efficace (NICE...) ; l'essai a aussi étudié l'aspirine à 75 mg/jour en préventif, malgré les nombreux essais ayant plutôt réfuté ce bénéfice.

Il a été prévu une phase de 3 semaines de « run-in », pour écarter les intolérances (entorse évidente à l'ITT), et 5713 patients ont pu être randomisés entre la polypill et le placebo. Le suivi moyen a été de 4.6 ans, avec une faible adhérence en fin d'étude évaluée à 57%, faible mais proche des observations de la pratique médicale, surtout en prévention primaire.

Le critère d'évaluation combiné a été réduit de 21% par la polypill ( $p = 0.05$ ) ; en considérant la totalité des événements, et non pas seulement le 1er, on arrive à une réduction du risque relatif (RRR) de 24% (IC95% : 0.67 – 0.97). La tolérance a été bonne (mais seuls les patients ayant passé le run-in ont été gardés !). L'analyse des composantes du CEP a été homogène.

**TIPS-ASA-3 (Aspirin alone and in combination with a polypill in cardiovascular disease primary prevention)** a été présentée par Salim Yusuf (Hamilton, Ontario, Canada)

L'autre bras de l'essai TIPS est l'étude de l'effet préventif, sur les mêmes populations dés-héritées, de l'aspirine à la dose de 75 mg/jour. Ont été inclus de hommes d'au moins 50 ans et des femmes d'au moins 65 ans à risque CV intermédiaire (selon le score Interheart) ; le recrutement a eu lieu surtout en Inde et aux Philippines. Comme vu précédemment, après une phase de run-in de 3 semaines ayant exclu 1821 sujets, les 5713 restants ont été randomisés en plan factoriel 2 X 2 entre polypill et placebo et entre aspirine et placebo. L'adhérence en fin de suivi a été de 57%. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été réduit de 14% (NS), et parmi ses composantes, seuls les AVC ont baissé : -42% ( $p = 0.04$ ), sans sur-risque hémorragique décelé. Les meilleurs résultats ont été observés dans le sous-groupe polypill + aspirine : RR 0.698,  $p = 0.031$ , comparativement au groupe double placebo.

**La discussion de ces deux présentations a été assurée par Anushka Patel (Sydney, Australie)**

La discussante a repris les essais de prévention connus, en fait HOPE-3 (2016) et PolyIran (2019). Aucun n'a amené à des incidents de sécurité significatifs ; le 1er cité a permis une réduction très significative du CEP de 29% (IC95% : 0.56 – 0.90), le second de 34% (0.55 – 0.80), à comparer avec TIPS-Polypill : -21% (0.63 – 1.00) et TIPS-Polypill + ASA : -31% (0.50 – 0.97). Ces bénéfices ont été attribués quasi-totalement à la réduction tensionnelle et du LDL-C.

Pourtant, la réduction des paramètres visés, telle que prévisible par les drogues de l'essai, est de 20 mmHg pour la PAS et 0.50 g/l

pour le LDL-C (en cas d'adhérence totale). Or, ce qui a été observé, c'est 40% de cette prévision, bien moins que prévu, et non expliqué par des éventuels traitements similaires prescrits dans les groupes placebo (s).

Patel estime que l'effet sur les facteurs de risque ne dépasse pas 40% de ce qui pouvait être attendu, l'un des causes pouvant être la faible adhérence au traitement de l'essai : 57% en fin de suivi (NDLR : sans oublier que ces médications étaient distribuées gratuitement ! Imaginons quelle aurait été l'adhérence si les sujets avaient dû payer leurs pilules et/ou si l'on n'avait pas fait de période de run-in ! En tout cas, on ne pourra faire l'économie d'une analyse en per-traitement).

Patel, avec le caveat des difficultés liées à la mise en place d'une telle approche, estime qu'elle pourrait impacter amplement la santé publique dans la population cible.

**Notre opinion :** L'association utilisée dans TIPS-3 (Ramipril 10 mg + HCTZ 25 mg + Aténolol 100 mg + Simva 40 mg) a été plus ample au niveau tensionnel que celle de HOPE-3 (candésartan 16 mg + HCTZ 12.5 mg) et équivalente au plan statine (Rosuva 10 mg équivaut globalement à 40 mg de Simva). Pourtant les résultats de HOPE-3 ont été plus intéressants (CEP « co-primaire » des événements CV : HR 0.71,  $p = 0.005$  et en élargissant aux arrêts circulatoires, insuffisances cardiaques et revascularisations :  $p = 0.001$ ). L'approche thérapeutique a visé des doses élevées de produits à la tolérance parfois cahotique : 40 mg de simva, 100 mg d'aténolol, et 25 mg d'HCTZ ! Si l'analyse a été faite en ITT, le fort taux d'abandons de traitement (43%) a pu intervenir, sans même évoquer l'élimination de près d'un quart des pressentis avant même la randomisation (run-in). Tout comme les hypotensions, les crampes, les troubles de l'érection, chez des populations

ne se sentant pas malades auparavant ! Si l'on ajoute le facteur aspirine, on arrive à des résultats plus présentables, surtout en incluant les revascularisations coronaires.

Mais il existe un angle de vue, faut-il le rappeler, plus global. Si cette approche, certes intelligente et porteuse d'efficacité, s'adresse à des pays à l'économie modeste, la prise en charge des maladies y est médiocre et celle de la prévention encore plus, voire nulle. Cela revient à faire porter aux citoyens, par définition peu argentés (la cible de l'essai), la charge de cette polypill ! Dont le prix journalier, même de produits génériques de longue date ne sera pas inférieur à 1 voire 2 dollars US, pour prendre une valeur universelle. C'est, pour beaucoup, la valeur de l'alimentation quotidienne d'une famille. Et le choix sera vite fait. Cette étude nous paraît donc, comme les précédentes, totalement abstraite dans les conditions évoquées par les auteurs.

Enfin, **Yusuf et son équipe poursuivent leur marotte de prévention cardiovasculaire dans les populations pauvres**, ce qui est louable et télégraphique, mais l'approche thérapeutique utilisée nous semble peu compatible avec la prévention primaire dans les populations ciblées, pour des raisons de doses et de coûts. Surtout en comparant à HOPE-3, tentative bien plus efficace, mais probablement encore plus loin des budgets des populations et pays visés. De plus, relevons l'adhérence très faible de médicaments visant des sujets sains malgré une mise à disposition gratuite dans le cadre de l'essai : si l'on inclut les sujets écartés lors du run-in, on descend en dessous de 40%. Que serait-elle si les sujets devaient dépenser l'équivalent d'une journée de nourriture pour toute la famille, chaque jour, pour un bénéfice au mieux présent plusieurs années plus tard ?

Ref : Yusuf S. et coll. NEJM 2016. Lonn EM et coll. idem. L'actuelle étude est aussi à retrouver dans le NEJM

## Le Samedi 14 Novembre

### LBS3

#### (Late Breaking Science - 3)

**ALPHEUS (Assessment of Loading with the P2Y12 inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting)**, présentation par Johanne Silvain (CHU La Pitié, Paris) pour le Groupe d'études ACTION-Cœur.

L'ATC est dénuée de risques lorsque programmée, chez des patients stables : < 1% de complications, mais une souffrance myocardique (attestée par une élévation de la Troponine) survient fréquemment, alors que l'évolution est meilleure en son absence. Les auteurs ont fait l'hypothèse qu'une inhibition plaquettaire plus puissante pourrait réduire ces événements et améliorer encore l'évolution.

Pour s'en assurer, Silvain et coll. ont randomisé **1900 coronariens stables** (mais avec  $\geq 1$  FR de complications) dans 44 centres en France et 5 en République Tchèque, pour avoir un dose de charge de Ticagrelor pré-procédure ou clopidogrel 600 ou 300 mg, puis respectivement 90 mg X 2/j ou bien 75 mg/jour, qui ont été suivis à 30 jours.

Le CEP a été l'IDM, en particulier par thrombose de stent, ou l'élévation majeure de la troponine à 48 h.

Les résultats ont été clairs : les deux stratégies médicamenteuses ne peuvent être différenciées, que ce soit pour le CEP, ou pour les critères secondaires : IDM, thrombose de stent ou lésion myocardique majeure. De même pour les complications, aucune différence significative, si ce n'est une incidence des dyspnées plus fréquente sous Ticagrelor, dont c'est une complication bénigne (11.2% vs. 0.5%, avec interruption de traitement dans 2.2% vs. 0.4%)

### Conclusion des auteurs :

\*un niveau plus élevé d'inhibition plaquettaire tel qu'obtenu avec le Ticagrelor n'a pas permis une réduction des complications péri-procédurales dans les ATC à risque élevé chez des coronariens stables

\*aucune différence dans les critères cliniques n'a été observée à 30 jours

\*le Ticagrelor pendant 30 jours ne s'est pas compliqué d'un excès de saignements majeurs, mais un peu plus de petits saignements et de la dyspnée

\*Ces données ne sont pas en faveur de l'utilisation de Ticagrelor dans les ATC planifiées chez des coronariens chroniques stables

Parution dans le Lancet (14/11/2020)

**Discussion** par Stephen S. Wiviott (Boston, MA)

Pour Wiviott, le traitement optimal post-ATC est sujet à débat, d'autant que des essais récents ont validé le concept d'une modulation efficace et sans danger.

## Facteurs de risque de complications pris en compte dans ALPHEUS

Patient related	Procedure related
Âge > 75	Multivessel disease
DFGe < 60ml/min•1.73 m <sup>2</sup>	Multiple stents needed
Diabetes	Left main stenting
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	Bifurcation stenting
History of ACS in the past 12 months	ACC/AHA type B2, C lesion
LVEF <40% and/or prior episode of HF	Venous or arterial coronary graft

La question posée est loin d'être anodine : par exemple, aux seuls USA, on pratique des ATC chez 480000 patients chaque année, un gros tiers planifiées. Dans l'étude ALPHEUS, en raison du taux très bas d'événements cliniques, on a eu recours à la troponine pour définir la lésion myocardique. Ainsi, aucune différence entre les deux approches n'a émergé, malgré une efficacité anti-plaquettaire bien supérieure du Ticagrelor. Mais comme le souligne Wiviott, l'administration pré-procédurale des deux anti-plaquettaires a pu induire une inhibition suffisante, et les deux produits ne se sont pas différenciés.

Cela étant, Wiviott souligne les qualités de cette étude :

\*bien construite, exécutée, présentée, **avec des conclusions très importantes pour la pratique**

\*en accord avec la pratique actuelle, ses **résultats sont immédiatement généralisables**

\*sa puissance statistique est bien étudiée pour les critères ischémiques choisis

Mais comme toujours, il existe des limitations :

\*les critères sont principalement intermédiaires en raison d'un taux faible d'événements graves après ce type de procédures

\*étude en ouvert, non orientée sur les saignements, ne prenant pas en compte spécifiquement les situations à risque élevé (tronc gauche, thrombus visible, lésions très complexes)

**Notre opinion** : l'administration pré-ATC « à froid » des deux anti-plaquettaires n'a pas fait émerger d'avantage au plus puissant des deux. C'est une information importante : le clopidogrel, génériqué de longue date, a encore un rôle à jouer, avec même un avantage en matière d'hémorragies à 30 jours

**HARP-MINOCA (Coronary OCT and Cardiac MRI to determine underlying causes of MINOCA in women)**, présentation par Harmony Reynolds (NY, NY) dans le cadre de HARP (Women's Heart Attack Research Program)

Les IDM sans lésions coronaires obstructives (MINOCA : Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) représentent 6 à 15% des IDM, avec une incidence supérieure chez la femme, avec une évolution souvent problématique : 24% de MACE à 4 ans, 11% de mortalité à 5 ans. Il en résulte une nécessité de comprendre les mécanismes de cette entité.

HARP-MINOCA a inclus 301 femmes avec IDM ; parmi elles, la coronarographie en a isolé 170 avec une sténose < 50% ; on a exclu les dissections coronaires. Les 170 éligibles ont eu une analyse par OCT (Optical Coherence Tomography) sur les 3 segments coronariens principaux et IRM cardiaque. L'âge moyen a été de 60 ans, 145 ont pu avoir l'OCT, qui a permis d'identifier dans 46% (n = 67) la lésion responsable.

L'IRM cardiaque (CMR) a concerné 116 patientes et a identifié une cause ischémique dans 52% des cas, non ischémique dans 21%, et a été normale chez 25%. La CMR seule a été diagnostique dans 74% des cas, l'OCT seule dans 46% et la combinaison dans 84.5% des cas, supérieure aux autres techniques utilisées seules. L'IRM a identifié dans 44% des cas une ischémie sans lésion responsable en OCT, faisant évoquer un spasme et/ou un mécanisme thromboembolique.

Il est apparu que l'OCT et l'IRM, surtout associées, ont fourni des données mécanistiques utiles pour mieux comprendre l'entité MINOCA dans 85% des cas, permettant d'espérer une meilleure prise en charge et, probablement, une intégration dans les procédures décisionnelles édictées par les sociétés savantes

Les auteurs reconnaissent des **limitations à cette étude** :

\*peu de STEMI, petite cohorte

\*l'œdème myocardique localisé à un seul territoire coronaire a été assimilé à une lésion ischémique mais une myocardite localisée ne peut être exclue

\*il n'y a pas eu de recherche de spasme, pas de groupe contrôle, tous les sujets n'ont pas eu une OCT sur les 3 axes principaux, ou une CMR

\*et seulement des femmes ont été concernées (pas de comparaison avec les hommes)

**Notre opinion** : HARP-MINOCA constitue une percée dans la compréhension du MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries), mais il apparaît que les mécanismes en sont multiples et il reste beaucoup à apprendre. Manifestement, OCT et CMR sont de précieux alliés dans la compréhension du processus. Vu la multiplicité des mécanismes, une attitude unique est impossible. Le MINOCA reste une mosaïque.

Parution : Circulation

#### Résultats de HARP-MINOCA, en intégrant OCT et CMR

Cause identifiée	85% (n = 98)
*IDM	64% (74)
*Myocardite	15% (17)
*Tako-tsubo	3% (4)
*Cardiopathie non-ischémique	3% (3)
Sans cause identifiée	15% (18)

**The RIVER randomized trial (Rivaroxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation or Flutter) :** primary results. Présentation par Ottavio Berwanger, Sao Paulo, Brésil)

Les preuves de l'utilisation des AOD (comparativement aux AVK (la warfarine, en fait)) dans la FA des porteurs de bioprothèses valvulaires sont plus que fragmentaires, ne dépassant pas 200 patients pour les trois AOD disponibles, données extraites d'autres essais ! Il semblait donc logique de tester de manière cohérente un AOD, et c'est ce qui a été fait : le Rivaroxaban (20 mg/jour, ou 15 en cas de Cockcroft entre 30 et 49 ml/mn) a été testé chez les porteurs de bioprothèse mitrale en FA, comparativement à la warfarine (en visant un INR entre 2 et 3) dans une cohorte de valvulaires porteurs d'une bioprothèse mitrale et en FA. Le CEP a été composite, associant les décès, les événements CV majeurs (AVC/AIT, embolie systémique, thrombose valvulaire, admission pour insuffisance cardiaque), et hémorragies à 12 mois. Les critères de sécurité ont été les hémorragies (selon leur gravité) à 12 mois.

Ainsi, 1005 patients ont été randomisés dans 49 sites brésiliens. La randomisation est intervenue entre < 3 mois et 5 ans après l'implantation.

### Les résultats principaux :

\*CEP survenu en moyenne à 347.5 jours sous Rivaroxaban vs 340.1 sous Warfarine, soit 7.4 jours plus tard que les patients sous W, p de non infériorité < 0.001

\*les décès ou thromboembolies : 3.1% sous R et 5.1% sous W (p = NS)

\*AVC (hémorragiques ou ischémiques) : 0.6% sous R vs 2.5% sous AVK (soit 3 contre 12, RR 0.25, IC95% : 0.07 – 0.88, p = 0.03)

\*saignements majeurs : 1.4% vs 2.6% (NS)

\*pour les autres EI graves, pas de différence

\*les résultats sont particulièrement intéressants lorsque le Rivaroxaban est débuté moins de 3 mois après l'implantation : RR pour le CEP 0.31 (p = 0.01)

### L'essai a cependant des limitations :

\*étude en ouvert (mais arbitrage des EI en aveugle)

\*des différences notables avec la population de ROCKET-AF existent

\*ces résultats ne peuvent être étendus aux bioprothèses aortiques (situation cependant moins emboligène), aux RM et surtout aux valves mécaniques

**Conclusion des auteurs :** en cas de présence concomitante d'une FA et d'une bioprothèse mitrale, le Rivaroxaban (20 mg/j) est non-inférieur à la Warfarine à 12 mois, pour le CEP combiné, les décès, les MACE et les hémorragies.

NEJM (Guimãraes HP et coll.)

**Discussion** par Elaine Hylek (Lexington, MA) a souligné l'aspect innovant de l'essai RIVER, sa portée (en particulier la réduction des AVC sous Rivaroxaban), et quelques limitations :

\*les patients étaient à risque relativement faible, âge moyen de 59 ans,

\*en effet, peu de patients ont été inclus dans la période à risque entre 2 et 90 jours post-opératoires pour véritablement émettre des hypothèses sur la validité dans cette période

\*à noter que les patients sous AVK ont eu un TTR (time in therapeutic range, soit un INR entre 2 et 3) de bonne qualité

Notre opinion : les AOD semblent avoir conquis un nouveau domaine, encore que seulement partiellement : le post-op des bioprothèses en FA ! Pour autant, des points restent à préciser :

\*la période immédiatement post-opératoire peut-elle être dévolue aux AOD ?

\*quid des autres AOD ?

\*et ces résultats seront-ils retrouvés en cas de bioprothèse aortique, de TAVI ?

### LBS4 : Fish Oil, Fancy Drugs and Frustrations in Lipid Management

Essai **SAMSON : A 3 arm N-of-1 Trial with Statin, Placebo and Tablet-free periods to verify side effects and identify their cause – Self-Assessment Method for Statins Side-effects Or Nocebo.** a été présenté par James Philip Howard (Londres, UK)

Cette étude à financement institutionnel (British Heart Foundation) est partie de la constatation que le taux d'arrêt des statines est très important, la persistance à 1 an n'étant que de 62% et à 2 ans de 47% (Heart 2004 ; 90 : 1065-6). Et pourtant, dans les essais contre placebo, le taux d'arrêt est faible (Eur J Prev Cardiol 2014 ; 21 : 464-74 : 10 essais analysés).

L'essai a consisté en un « traitement » réparti sur 3 périodes : 1 mois sous statine (Atorvastatine 20 mg), 1 mois sous placebo et 1 mois sans rien dans le pilulier, sur un an au total, avec des pilules vides (dans le désordre). On a analysé les symptômes et le taux d'adhérence aux statine 6 mois après la fin de l'essai.

Ainsi, 60 patients ont été randomisés, 60 ont au moins complété le 1er mois et 59 ont répondu au questionnaire des 6 mois post-essai. La période sans traitement a enregistré 8% d'EI, le placebo 15.4% (p<0.001) et la statine 16.3% (p = 0.388 vs placebo), d'où un effet nocebo de 0.90%. A 6 mois, 30 sur 60 prenaient leur statine.

### Conclusion des auteurs :

\*les patients ont vraiment des EI sous statine

\*mais 90% sont observés sous placebo aussi

\*les effets indésirables attribués aux statines sont principalement dus au fait de prendre des comprimés, et non pas à ce qu'ils contiennent, bien que la souffrance soit authentique

La « **discussante** » a été, pour ces trois essais, Francine K. Welty (Brookline, MA, USA), qui a observé qu'en suivant les résultats de cette étude, les patients qui développent des EI au cours des deux premières semaines doivent être rassurés, la moitié étant probablement capable de reprendre une statine ; toutefois, beaucoup de patients développent leur intolérance plus tard, souvent après le 1er mois (essai SEARCH NEJM 2008 ; 359 : 789-99)

Mais l'étude présentée par Howard souffre de quelques problèmes méthodologiques

\*pas de wash-out entre les 3 périodes

\*si les patients ont eu des symptômes sous statine, puis sont passés sous placebo, celui-ci a pu être rendu coupable des EI

\*l'essai a exploré seulement les symptômes survenant dans les 15 jours après le début de la période et une seule statine à une seule dose. On sait que les patients porteurs du génotypes favorisant la survenue d'une myopathie sous statine ne sont que 10 à 15% à avoir des symptômes au cours du 1er mois sous traitement ! (SEARCH)

**Notre avis** : cette belle étude des effets indésirables des statines, très pragmatique donne des arguments pour mieux argumenter avec les patients se disant intolérants aux statines.

### LBS 5 : Stents, valves et caillots

**Short-DAPT (One month Dual Antiplatelet Therapy followed by Aspirin Monotherapy after DES Implantation)** a été présenté par Myeong-Ky Hong (Séoul, Corée).

La détermination de la durée optimale du double traitement anti-plaquettaire post-DES reste toujours à établir. Le DAPT comporte des risques hémorragiques pour le patient et un coût

pour le système de santé. Les auteurs ont voulu comparer un DAPT de 1 mois post-DES à un DAPT classique de 6 à 12 mois, chez des patients stables (ATC planifiée), au nombre de 3020. Pour le groupe DAPT court, un DES sans polymère Biofreedom a été utilisé vs. un DES standard (Biomatrix ou Ultimaster) dans le groupe DAPT long. Les critères ont été évalués à 12 mois. Finalement, on a pu analyser en ITT 1507 et 1513 patients respectivement.

A 12 mois, le CEP composite est survenu dans 5.9% des cas sous DAPT court contre 6.5% sous DAPT long ( $p < 0.001$  pour la non-infériorité et 0.475 pour la supériorité). En décomposant le CEP, aucun événement ne s'est distingué, en particulier les thromboses de stent, les AVC, les hémorragies (un peu moins fréquentes sous DAPT court, en particulier les AVC hémorragiques).

**Les auteurs montrent que les deux approches, DAPT court (1 mois puis aspirine seule), et DAPT long (12 mois) sont équivalentes pour les ATC programmées avec des DES.**

**La discussion** a été assurée par Róisín Collieran (Munich, Allemagne), qui a rappelé que le sujet a été fort étudié, les nécessités de raccourcir le DAPT ne manquant pas ! La méta-analyse de Giacompo et coll (EHJ 2020), prenant en compte les SAPT à base d'aspirine ou d'inhibiteur de la P2Y12 a montré un bénéfice net du DAPT court sur les hémorragies (RR 0.61,  $p = 0.001$ ), un léger désavantage sur les thromboses de stent (RR 1.21,  $p = 0.196$ ), une équivalence sur les décès (RR 0.91,  $p = 0.317$ ), une équivalence sur les IDM (RR 1.06,  $p = 0.402$ ) et sur les AVC (RR 1.04,  $p = 0.818$ )

Ici, l'essai a été fait en ouvert, sur des patients asiatiques et

avec des stents très différents, ce qui en limite la validité externe. De plus, une partie des patients du groupe DAPT court ont eu un DAPT long : 17% et aucune analyse « per-protocole » n'a été faite. Dans le groupe DAPT long, > 70% des patients, étaient stables, et donc cela sort des recommandations US et européennes, pouvant impacter défavorablement le risque hémorragique.

Les points importants retenus par Collieran

\*chez les patients ayant une ATC programmée, le DAPT d'un mois n'a pas été inférieur à un DAPT de 6 à 12 mois en termes d'évolution clinique

\*c'est le 1er essai en faveur du DAPT d'un mois chez les patients à bas risque

\*après un DAPT d'un mois, le traitement par aspirine seule est moins cher, avec moins d'effets indésirables (vs ticagrelor + aspirine) et moins de variations de l'effet thérapeutique à craindre (vs clopidogrel) en comparaison avec la monothérapie avec i-P2Y12

\*le DAPT d'un mois permet de prévoir des essais comparant pour la suite une monothérapie par l'aspirine à une par i-P2Y12, après insertion de DES modernes

**Notre opinion** : Short-DAPT ouvre une brèche notable dans le mythe pourtant peu contesté du DAPT d'au moins 6 mois après ATC à froid. L'essai souffre de quelques anomalies méthodologiques, l'une étant qu'il s'agit de patients asiatiques, l'autre de stents différents. Vu le considérable intérêt de santé publique que cela permet d'espérer, un essai sous nos contrées ne devrait pas avoir trop de difficultés à trouver un financement institutionnel. Si quelqu'un le propose.

**Le Lundi 16 Novembre 2020**

**LBS 7 : essais randomisés : Cerveau, rein, et cœur.**

**L'essai THALES (Ticagrelor added to Aspirin in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin)** a été présenté par Pierre Amarenco (Paris, France)

Les patients ayant eu un AIT ou un AVC mineur sont à risque élevé de récurrence d'événements CV, et très particulièrement ceux ayant une sténose carotidienne homolatérale. Bien que le Ticagrelor soit un inhibiteur puissant de la P2Y12, la monothérapie n'a pas été supérieure à l'aspirine dans l'essai SOCRATES(2) (n = 13199). Toutefois, chez les 3081 patients de la cohorte SOCRATES ayant une sténose homolatérale des TSA, le Ticagrelor s'est révélé supérieur à l'aspirine (RR 0.68, p = 0.003), mais pas dans le reste de la cohorte.

Dans THALES, avec une cohorte de 11016 patients, le Ticagrelor ajouté à l'aspirine a été supérieur à l'aspirine seule après AIT ou AVC mineur, pour la prévention du critère AVC ou décès (RR 0.83, p = 0.015)

Dès lors, la présente analyse s'est adressée au sous-groupe de THALES ayant une sténose des TSA homolatérale.

Les critères d'inclusion :

\*AVC vu en aigu (NIHSS ≤ 5) ou AUIT à risque élevé (ABCD<sup>2</sup> ≥ 6 ou sténose carotidienne ≥ 50% symptomatique), randomisés dans les 24 heures, âge ≥ 40 ans.

On a exclu les AVC cardio-emboliques, la thrombolyse, la thrombectomie, les autres indications de traiter par anti-plaquettaires, par anticoagulants, les antécédents d'hémorragie cérébrale, les interventions carotidiennes prévues dans les 3 mois.

Ainsi, les patients ont été randomisés pour recevoir Ticagrelor : dose de charge de 180 mg puis 90 mg matin et soir + aspirine (première dose 300 – 325 mg puis 75 – 80 mg de J2 à J30), ou bien placebo + aspirine. Évaluation à J30 du critère combiné AVC – décès.

**Ce critère est passé de 10.9% sous aspirine seule à 7.9% sous l'association T + A (p = 0.023, NNT = 34).** En comparaison, en l'absence de sténose homolatérale, les deux approches ne se sont pas différenciées : 4.8 contre 5.3%, RR 0.89, p = NS)

L'analyse des sous-groupes est homogène et met en évidence un bénéfice important :

\*patients avec sténose ≥ 30% : RR 0.73, p = 0.023

\*AVC ischémiques : RR 0.72, p = 0.020

\*AVC avec handicap résiduel ou décès : RR 0.72, p = 0.038

**Conclusion des auteurs :**

\*chez les patients ayant une sténose homolatérale découverte post-AIT/AVC mineur, le taux d'AVC ou décès à 30 jours a été plus élevé sous aspirine seule (10.9%) que sous l'association aspirine ticagrelor et la réduction du risque absolu a été de 3 points de pourcentage ; ce bénéfice n'a pas été observé en l'absence de sténose homolatérale (à l'AVC/AIT)

\*ces résultats sont en accord avec ceux d'autres essais, montrant que la maladie athéroscléreuse comporte un risque d'AVC plus élevé qu'en l'absence de sténose, sous aspirine

\*en intégrant les résultats de THALES et de SOCRATES (les mathématiques et la philosophie grecques !), l'association ticagrelor – aspirine pendant les 30 premiers jours post AIT/AVC mineur pourrait constituer un bénéfice significatif en comparaison à l'aspirine seule (NNT 34 !)

Ref utilisée par Pierre Amarenco :

1. Amarenco P et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med 2016;374:1533-4

2. Johnston SC et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;375: 35-43

3. Amarenco P et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. Lancet Neurol. 2017;16:301-310

4. Johnston SC et al. Ticagrelor and Aspirin versus Aspirin in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383:207-217

**Discussion** par Louise D. McCullough (Houston, TX, USA), qui a rappelé que dans la cohorte de THALES, 21% des patients avaient une sténose carotidienne homolatérale, avec une forte représentation masculine dans la cohorte, et ces patients avaient plus d'antécédents : AVC, IDM. Il a été trouvé plus de phénotypes caucasiens et asiatiques, plus d'AVC que d'AIT comparativement au reste de la cohorte, et que le bénéfice, en cas de sténose homolatérale a été très convaincant. Reste évidemment à déterminer quoi faire après le 30e jour ! Si l'aspirine est recommandée, des essais à plus long terme restent à faire.

**Notre opinion :** THALES a exploré une situation très fréquente en clinique, celle des AIT/AVC mineurs faisant découvrir une sténose carotidienne significative mais non encore chirurgicale. Il s'avère que ces patients peuvent grandement profiter d'un traitement par l'association Ticagrelor – aspirine au moins jusqu'à J30, outre la prise en charge classique (anti-hypertenseurs, statine..)

>>>

**Essai RHAPSODY (Rilonacept, an IL-1a and IL-1b trap resolves Pericarditis Episodes and Reduces risk of Recurrence in a Phase 3 trial of Patients with Recurrent Pericarditis)** a été présenté par Allan Klein (Cleveland, OH, USA)

Un grand nombre de péricardites récidivent (15 à 30%) et ces récurrences, outre les symptômes, posent des problèmes thérapeutiques. Les AINS, la Colchicine sont utilisés, parfois les corticoïdes (avec des inconvénients)...

L'interleukine 1 (IL-1) a été impliquée dans la péricardite récidivante. Les investigateurs ont recherché les bénéfices potentiels du Rilonacept, qui capte l'IL-1alpha et l'IL-1bêta.

Le traitement a consisté en une injection hebdomadaire de Rilonacept (160 mg SC hebdomadaire après une dose de charge de 320 mg), comparativement au placebo chez des patients ayant une péricardite récidivante. Une période de run-in de 12 semaines a été suivie de la randomisation, 61 patients ayant été randomisés.

L'efficacité a été largement confirmée, avec un risque relatif réduit à 0.04,  $p < 0.0001$  (réduction de risque de 96%). Les effets indésirables ont été bénins, connus avec ce genre de produits : réactions au point d'injection, infections respiratoires.

**Conclusion des auteurs :** chez des patients ayant une péricardite récidivante, résistante au traitement habituel (SoC, pour

Standard of Care), le Rilonacept, piège à IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ , en administration hebdomadaire :

\*a permis une rétrocession rapide de l'épisode aigu

\*a permis de réduire le risque de récurrence : RR 0.04 ( $p < 0.0001$ )

\*a permis de réduire/supprimer une éventuelle corticothérapie et de ne pas démarrer un traitement par colchicine ; l'efficacité n'a pas été corrélée à une quelconque utilisation de corticoïdes

\*le Rilonacept a permis un bénéfice notable sur la qualité de vie ( $p < 0.0001$ )

Parution dans le NEJM

**Discussion** par Brendan M. Everett (Boston, MA, USA), qui a rappelé l'aspect frustrant des péricardites récidivantes : 15 à 30% après un 1er épisode et 50% parmi les victimes du second. De sorte qu'on est amené à des traitements pas vraiment dénués d'inconvénients : AINS, Colchicine, voire corticoïdes. Les interleukines 1a et 1b sont fortement impliquées dans les péricardites récidivantes et le Rilonacept les capte, empêchant l'activation de leurs récepteurs membranaires.

Le Rilonacept a permis une réduction considérable des symptômes (98% de jours sans symptômes ou mineurs, contre 46% sous placebo,  $p < 0.0001$ ). Ainsi, le travail est une réelle percée dans le domaine, mais il faut bien considérer que les patients n'ayant pas répondu au Rilonacept au cours du run-in (8%) ont été exclus de l'essai. Si le Rilonacept doit remplacer la corticothérapie comme traitement de

2e intention, il faudra bien une comparaison directe. A ce stade, toutefois, nous assistons à un véritable progrès.

**Notre opinion :** les auteurs nous proposent une solution séduisante mais probablement terriblement coûteuse, alors qu'avec la Colchicine, même au long cours, on s'en sort pas trop mal, avec un prix dérisoire, une disponibilité universelle, et des inconvénients nuls ou mineurs à 1 mg/jour. Il est cependant vrai que cela ne couvre pas toutes les situations.

Ainsi un très grand cru 2020 ! Espérons que nous aurons la chance de pouvoir assister physiquement à la prochaine édition, prévue à Boston (du 13 au 15, vols directs depuis CDG), très belle ville, riche en histoire, voisine de l'Université de Harvard, du MIT (Massachusetts Institute of Technology, la Polytechnique de la Côte Est), du Massachusetts General Hospital (où a exercé un certain Eugene Braunwald !)... Au Nord, on trouve l'état du Maine, où l'été indien offre, en général à partir de mi-October, les couleurs incroyablement vives et variées des feuilles des érables. Visiter le Parc d'Acadia, près de Bangor... Sans oublier les homards du Maine, spécialité locale !

© André Marquand, Février 2021

Les Docteurs André Marquand et Marie-Dominique Lécolier certifient n'avoir aucun conflit d'intérêt pouvant interférer avec ce rapport de congrès et les commentaires afférents.

# Les conséquences pour le PH de la régularisation des cotisations IRCANTEC

Par deux arrêts du même jour, concernant la même problématique, la CAA de Marseille a clairement répondu aux conséquences d'erreurs de calcul commises par un centre hospitalier ayant impacté les cotisations à l'IRCANTEC.

Du fait de cette erreur, l'établissement a régularisé et émis un titre de recettes à l'encontre de deux praticiens pour les cotisations sociales qui auraient dû être précomptées sur les rémunérations. Evidemment, les intéressés ont contesté, demandé une indemnisation du préjudice financier d'un égal montant et saisi également le juge judiciaire.

Dans ses décisions du 10 décembre 2020, la CAA de Marseille retient le même raisonnement pour rejeter leur demande :

- il n'est pas sérieusement contesté que les cotisations dont le versement est demandé à M. A... par son employeur auraient dû, en l'absence d'erreur de l'administration, être précomptées sur les rémunérations qui lui ont été versées ;

- il en résulte que l'obligation qui lui est faite de rembourser les sommes correspondant à ces cotisations ne peut être réputée constituer un préjudice susceptible de lui ouvrir droit à une indemnité d'un montant égal à celui des sommes qui lui sont réclamées.

En revanche, les deux praticiens auraient dû demander l'indemnisation du préjudice lié à l'imposition supportée, forcément plus conséquente en l'absence du prélèvement des cotisations sociales, et non pas l'indemnisation du préjudice financier pour un montant égal au titre de recettes émis.

Ce n'est pas la première fois que la CAA de Marseille se penche sur cette question ; dans un arrêt n°18MA04657 du 28 novembre 2019, elle a ordonné des mesures avant-dire droit aux fins de produire tous documents permettant d'évaluer le préjudice lié au supplément d'impôt payé.

## PRATIQUE

**Peut-on cumuler les fonctions de chefs de pôle au sein d'un établissement public de santé et d'un GHT ?**

Les dispositions relatives aux chefs de pôle sont insérées au sein des articles L. 6146-1, D. 6146-1 et suivants du code de la santé publique.

Or, à leur lecture, il apparaît que celles-ci ne prévoient aucune incompatibilité ni ne prohibent le cumul d'une chefferie de pôle au sein d'un GHT avec une chefferie de pôle au sein d'un établissement public de santé membre du groupement.

Il n'y a donc pas stricto sensu d'interdiction de cumuler ces deux fonctions.

A noter que, dans le cas de pôles interétablissements, le règlement intérieur du GHT doit définir les principes essentiels du fonctionnement des pôles et des relations entre les chefs de pôles, les chefs de services et les responsables des départements, unités fonctionnelles et autres structures internes (cf. art. R. 6146-9-2 du code de la santé publique).

## Choisir une autre voie

Adempas<sup>®</sup> est indiqué en première intention en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.<sup>1,2</sup>

L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivité. L'utilisation de riociguat dans les autres formes d'HTAP n'ayant pas été étudiées n'est pas recommandée.<sup>1</sup> Agréé Coll. Inscrit sur la liste de rétrocession.

### CONTRE-INDICATIONS<sup>1</sup>

- Traitement concomitant par les inhibiteurs de la PDE-5 tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C)
- Grossesse
- Traitement concomitant par les dérivés nitrés ou les produits dits "donneurs de monoxyde d'azote" (ex : nitrite d'amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les "poppers"
- PAS < 95 mm Hg à l'initiation du traitement
- Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

### MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI<sup>1</sup>

- **Maladie veino-occlusive pulmonaire : Non recommandé.** Si apparition d'œdème aigu du poumon lors de l'administration d'Adempas<sup>®</sup>, évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive sous-jacente et interrompre Adempas<sup>®</sup>.
- **Hémorragie pulmonaire** (telle que hémorragie broncho-alvéolaire, hémorragie bronchique...)
  - Risque d'hémorragie broncho-alvéolaire accru, en particulier chez les patients **sous anticoagulant : surveillance attentive recommandée.**
  - Augmentation possible du risque d'hémorragie intra-alvéolaire grave (pouvant engager le pronostic vital), notamment si facteurs de risque associés (épisodes d'hémoptysie grave récents même contrôlés par une embolisation artérielle bronchique).
  - Antécédents d'hémoptysie grave ou patients ayant déjà subi une embolisation artérielle bronchique → éviter Adempas<sup>®</sup>.
  - Si hémoptysie : **évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque.**
- **Hypotension :** Considérer le risque potentiel d'effets délétères liés à la survenue d'une hypotension chez les patients à risque tels que les patients avec :
  - un traitement antihypertenseur concomitant
  - une hypotension de repos
  - une hypovolémie
  - une cardiopathie avec obstruction de la voie d'éjection VG ou un dysfonctionnement du système nerveux autonome.
 Ne pas initier si PAS < 95 mm Hg.
- **Dans l'HTAP, concernant le relais entre les inhibiteurs de la PDE-5 et Adempas<sup>®</sup>.** Il convient d'arrêter :
  - Adempas<sup>®</sup> au moins 24h avant d'administrer un inhibiteur de la PDE-5
  - Sildénafil au moins 24h et Tadalafil au moins 48h avant d'administrer Adempas<sup>®</sup>
  - Et de surveiller les signes/symptômes d'hypotension à chaque changement de traitements.

### En cas de traitement concomitant par des doses stables d'inhibiteurs puissants des cytochromes CYP, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) :

- Initier Adempas<sup>®</sup> à la dose de 0,5 mg trois fois par jour afin de réduire le risque d'hypotension.
- Surveiller les signes et symptômes d'hypotension à l'initiation et pendant le traitement.
- Si apparition de signes ou symptômes d'hypotension, chez les patients traités avec des doses d'Adempas<sup>®</sup> ≥ 1 mg trois fois par jour, réduire cette dose.
- Évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas avant de prescrire Adempas<sup>®</sup>.

Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par inhibiteurs puissants du cytochrome CYP, de la P-gp ou de la BCRP chez des patients déjà traités avec des doses stables d'Adempas<sup>®</sup>, en raison du manque de données. Envisager d'autres alternatives thérapeutiques.

### POPULATIONS PARTICULIÈRES<sup>1</sup>

- **Sujets âgés (≥ 65 ans) :** Prudence car risque d'hypotension plus élevé.
- **Insuffisance rénale (IR) :** IR sévère (clairance < 30 mL/min) et patients dialysés : **Non recommandé**; IR modérée (30 < clairance < 50 mL/min) : adaptation posologique individuelle à faire avec prudence (risque d'hypotension plus élevé)
- **Insuffisance hépatique (IH) :** IH modérée (Child-Pugh classe B) : adaptation posologique individuelle à faire avec prudence. Avant traitement, **si élévation des transaminases hépatiques** ≥ 3 fois par rapport à la normale ou de la **bilirubine directe** ≥ 2 fois par rapport à la normale : Adempas<sup>®</sup> **non recommandé**
- **Fumeurs :** Fortement conseillé d'arrêter de fumer (risque de réponse plus faible au traitement). Fumeurs ou patients qui commencent à fumer : ↑ posologie jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour peut être nécessaire. Patients qui arrêtent de fumer : ↓ posologie peut être nécessaire.
- **Population pédiatrique :** Adempas<sup>®</sup> **non indiqué**
- **Femmes en âge de procréer :** utiliser une contraception efficace. Adempas<sup>®</sup> contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE<sup>1</sup>

Liste I. Uniquement sur ordonnance. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Dans l'HTAP : Agréé Coll. Inscrit sur la liste de rétrocession.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Adempas<sup>®</sup> en vigueur.

2. Avis de Transparence du 23/07/2014.

3. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PATENT-1). *New Engl J Med* 2013;369(4):330-40. Étude retenue dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans le dossier de Transparence.

# Une efficacité clinique démontrée sur la capacité à l'effort dans PATENT-1<sup>3</sup>

## Méthodologie de l'étude PATENT-1<sup>1,3</sup>

- Étude de phase III de 12 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, conduite chez 443 patients atteints d'HTAP symptomatique.

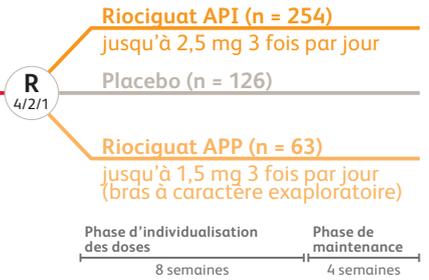
Patients randomisés, atteints d'HTAP, naïfs ou prétraités par un ARE ou un analogue de la prostacycline (oral, inhalé ou SC), ayant reçu au moins 1 dose de traitement (n = 443)

Les patients terminant l'étude avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension à long terme, l'étude PATENT-2.

**API (Adaptation Posologique Individuelle)** : Adempas® administré selon un calendrier d'individualisation des doses personnalisées (jusqu'à 2,5 mg TID).

**APP (Adaptation Posologique Plafonnée)** : Adempas® administré selon un calendrier d'individualisation des doses jusqu'à une dose plafond (jusqu'à 1,5 mg TID).

TID : Ter In Die (3 fois par jour).



## Efficacité clinique démontrée sur la capacité à l'effort<sup>1,3</sup>

### Critère principal



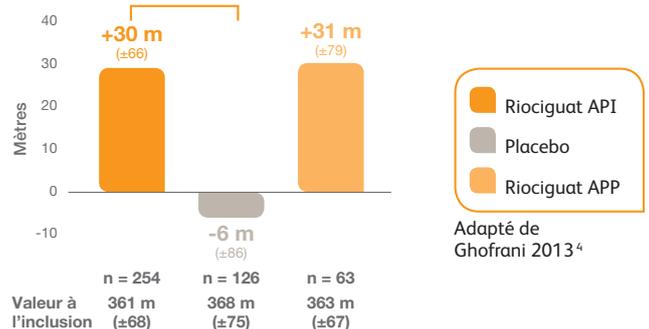
Amélioration du **TM6**

**+ 36 m**

À 12 semaines vs placebo (IC<sub>95%</sub> : 20-52 ; p > 0,001)



Variation de la distance parcourue lors du test de marche à 6 minutes (TM6) à la semaine 12 par rapport au placebo



## Amélioration significative de plusieurs paramètres hémodynamiques et biologiques<sup>1,3</sup>

### Diminution significative du **NT-proBNP** à S12

Riociguat API  
**-19 %**

Riociguat APP  
**-40 %**

**Riociguat API** : (-198 ± 1721 ng/L ; Valeur à l'inclusion : 1027 ± 1799 ng/L) vs +19 % (+232 ± 1011 ng/L ; Valeur à l'inclusion : 1228 ± 1774 ng/L) (Différence : -432 ng/L ; IC<sub>95%</sub> : -781 ; -82, p < 0,0001)

**Riociguat APP** : (-471 ± 913 ng/L ; Valeur à l'inclusion : 1190 ± 1404 ng/L)

### Diminution significative des **Résistances Vasculaires Pulmonaires** à S12

Riociguat API  
**-19 %**

Riociguat APP  
**-40 %**

**Riociguat API** : (-223 ± 260 dyn.s.cm<sup>-5</sup> ; Valeur à l'inclusion : 791 ± 453 dyn.s.cm<sup>-5</sup>) vs -1 % (-9 ± 317 dyn.s.cm<sup>-5</sup> ; Valeur à l'inclusion : 834 ± 477 dyn.s.cm<sup>-5</sup>) (Différence : -226 dyn.s.cm<sup>-5</sup> ; IC<sub>95%</sub> : -281 ; -170, p < 0,0001)

**Riociguat APP** : (-168 ± 320 dyn.s.cm<sup>-5</sup> ; Valeur à l'inclusion : 848 ± 548 dyn.s.cm<sup>-5</sup>)

## Tolérance de l'étude<sup>1,3</sup>

- Événements indésirables (EI) majoritairement d'intensité légère ou modérée.
- Arrêts de traitement dans l'étude en raison d'EI imputables au traitement plus faibles chez les patients traités par riociguat que chez les patients traités par placebo • 3,1 % (n = 8) dans le bras Adempas® API et 1,6 % (n = 1) dans le bras Adempas® APP, • 7,1 % (n = 9) dans le bras placebo

### Tolérance générale

#### Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été :

sensation vertigineuse, céphalée, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, œdèmes périphériques.

#### Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100, < 1/10) ont été :

gastro-entérite, anémie, palpitations, hypotension, hémoptysie, épistaxis, congestion nasale, gastrite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, constipation, distension abdominale.

#### Les effets indésirables rapportés de manière peu fréquente (≥ 1/1 000, < 1/100) ont été :

hémorragie pulmonaire.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le RCP.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

	Riociguat API (n = 254)	Placebo (n = 126)	Riociguat APP (n = 63)
TOUT ÉVÉNEMENT	89 % (n = 277)	86 % (n = 108)	92 % (n = 58)
Céphalée	27 % (n = 69)	20 % (n = 25)	32 % (n = 20)
Dyspepsie	19 % (n = 48)	8 % (n = 10)	13 % (n = 18)
Œdèmes périphériques	17 % (n = 44)	11 % (n = 14)	22 % (n = 14)
Nausée	16 % (n = 40)	13 % (n = 16)	16 % (n = 10)
Étourdissement	16 % (n = 40)	12 % (n = 15)	24 % (n = 15)
Diarrhée	14 % (n = 35)	10 % (n = 13)	10 % (n = 6)
Vomissement	10 % (n = 26)	9 % (n = 11)	11 % (n = 7)
Rhinopharyngite	10 % (n = 26)	11 % (n = 14)	10 % (n = 6)
Hypotension	10 % (n = 25)	2 % (n = 3)	3 % (n = 2)
Anémie	8 % (n = 21)	2 % (n = 3)	2 % (n = 1)
Palpitation	8 % (n = 20)	5 % (n = 6)	8 % (n = 5)
Douleur de poitrine	7 % (n = 18)	9 % (n = 11)	6 % (n = 4)
Dyspnée	6 % (n = 16)	11 % (n = 14)	6 % (n = 4)
Reflux gastro-œsophagien	6 % (n = 14)	3 % (n = 4)	6 % (n = 4)
Toux	5 % (n = 12)	10 % (n = 13)	5 % (n = 3)
Congestion nasale	4 % (n = 11)	2 % (n = 3)	6 % (n = 4)
Tachycardie	4 % (n = 9)	6 % (n = 7)	0
Fièvre	3 % (n = 8)	3 % (n = 4)	6 % (n = 4)
Fatigue	3 % (n = 7)	6 % (n = 9)	0
Inconfort de poitrine	2 % (n = 6)	9 % (n = 11)	6 % (n = 4)
Bouffée de chaleur	2 % (n = 5)	6 % (n = 7)	3 % (n = 2)
Gastrite	2 % (n = 4)	0	6 % (n = 4)
Syncope	1 % (n = 3)	4 % (n = 5)	0

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

COLLECTION 10 POINTS CLÉS / ACQUISITIONS RÉCENTES



L'essentiel de la FMC spécialité par spécialité

Consultez le catalogue et commandez en ligne sur :  
[www.regimedia.fr](http://www.regimedia.fr)

# ***PUB C3***

# ***ZOLL***

***PUB C4***  
***AMGEN***