

ACC 2018

CARDIO H

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX



Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

Être (bien) vu

La goutte d'eau...

**Enquête TAVI du CNCH 2016 :
TAVI sans CEC quand et pour quel patient ?**

Fabuleuses erreurs. De Darwin à Einstein

Praticien hospitalier, Association, Service Public Exclusif

Démissionnaire, non concurrence

ACC 2018 : en quelques mots...

ACC 2018 Orlando, Floride, USA. Du 10 au 12 mars 2018

n°44

Juin 2018



TOUJOURS ACCOMPAGNÉ même à domicile



UN PROGRAMME DE TÉLÉSURVEILLANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT POUR VOS PATIENTS SOUFFRANT D'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

Une solution e-santé post-hospitalisation, associée à un suivi individuel par une équipe d'infirmier(e)s qualifié(e)s.

DES RÉSULTATS DÉMONTRÉS SUR LA SURVIE ET LES TAUX DE RÉHOSPITALISATION¹.

47% d'augmentation de la probabilité de survie dès la première année, par rapport à un suivi standard (OR 1,47)¹.

UN SERVICE PLEINEMENT COMPATIBLE AVEC L'ARTICLE 36 DE LA LFSS².

Prescrivez dès aujourd'hui la télésurveillance, après une hospitalisation, à vos patients souffrant d'insuffisance cardiaque.



Basé sur l'expérience CORDIVA
www.chroniccareconnect.com
Numéro vert : 09 70 25 44 44

 **Air Liquide**
HEALTHCARE

¹. Herold R, et al. Telemedical care and monitoring for patients with chronic heart failure has a positive effect on survival. Health Services Research, in press. ². Arrêté du 6 décembre 2016 portant cahiers des charges des expérimentations relatives à la prise en charge par télésurveillance mises en œuvre sur le fondement de l'article 36 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014. (https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=60505FC03CF2D379A-982883A817528CF.pdf?iaO9v_3?cid=Texte=JORFTEXT000033607216&date=Texte=&oldAction=rechJD&categorieLien=id&iidJO=JORFCONT000033606882).

4

ÉDITORIAL

- Être (bien) vu. L. BELLE (Annecy)

8

BRÈVES DE COMPTOIR

- La goutte d'eau... M. HANSSEN (Haguenau)

10

ENQUÊTE TAVI DU CNCH 2016

- Enquête TAVI du CNCH 2016 : TAVI sans CEC quand et pour quel patient ?
R. HAKIM, F. ALBERT (Chartres)

14

LU POUR VOUS

- Fabuleuses erreurs De Darwin à Einstein Mario Livio, CNRS EDITIONS Paris 2017
www.cnrseditions.fr. J-J. DUJARDIN (Douai)

16

QUESTIONS JURIDIQUES

- Praticien hospitalier, Association, Service Public Exclusif.
J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)
- Démissionnaire, non concurrence. J.-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

17

18

ACC 2018

- ACC 2018 : en quelques mots... A. MARQUAND (Fréjus)
- ACC 2018 Orlando, Floride, USA. Du 10 au 12 mars 2018 A. MARQUAND (Fréjus)

20

Bureau du CNCH

Président

Dr Loïc BELLE (Annecy)
loic.belle@wanadoo.fr
Président élu

Vice-Présidents

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

Président sortant

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Patrick.Jourdain-mantel@wanadoo.fr

Présidents Honoraires

Dr Jean-Louis MEDWEDOVSKY (Aix-en-Provence)
Dr Guy HANANIA (Aulnay-sous-Bois)
Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)
Dr Jean-Pierre MONASSIER (Colmar)
Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)
Dr Michel HANSSEN (Haguenau)
Chargé des relations avec les délégués régionaux

Trésorier

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Organisation du Congrès

Dr Bernard LIVAREK (Versailles)
Dr Michel HANSSEN (Haguenau)
Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)
Dr Simon CATTAN (Montfermeil)
Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Responsables DPC

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Responsables du site internet

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)
Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)

Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)
Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Conseiller permanent

Dr Francis FELLINGER (Paris)

Représentant les CH de proximité

Dr Hubert MANN (Voiron)

Responsables des groupes de réflexion

*Cardiologie interventionnelle
Dr Franck ALBERT (Chartres)
Dr Michel PANSIERI (Avignon)
Dr Jacques MONSEGU (Grenoble)
*Rythmologie
Dr Walid AMARA (Montfermeil)
Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)
Représentant au groupe de rythmologie de la SFC
*Réadaptation
Dr Sonia CORONE (Bligny)
Dr Bruno PAVY (Machecoul)
Président du GERS de la SFC
Dr Michel ROSS (Abreschviller)
*Insuffisance cardiaque
Dr Patrick JOURDAIN (Pontoise)
Dr Jean-François AUPETIT (St Joseph, Lyon)
*USIC
Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)
Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)
Dr Olivier NALLET (Montfermeil)
Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)
*Imagerie non invasive
Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)
Dr Pierre LEDDET (Haguenau)
Dr Bruno GALLET (Argenteuil)
Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)



**Collège National
Cardiologues
des Hôpitaux**

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



Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

Directeur de la publication
Loïc BELLE

Directeur de la rédaction
Claude BARNAY

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

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

Comité scientifique
Jean-François AUPETIT
Franck BARBOU
Claude BARNAY
Nicolas DANCHIN
Alain DIBIE
Francis FELLINGER
Albert HAGEGE
Robert HAÏAT
Guy HANANIA
Yves JUILLIERE
Jean-Jacques DUJARDIN
Khalifé KHALIFE
Jean-Pierre MONASSIER
Jacques MONSEGU
Patrick SCHIANO
 **Édité par :
L'Européenne d'éditions®**

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



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

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

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

Être (bien) vu

On ne peut résumer en ces mots, les actions du CNCH. Cependant, nous subissons l'évolution de notre environnement. Les sites web sont déjà dépassés. Celui du CNCH a le mérite d'une banque de données, permettant un archivage « ouvert » des informations nous concernant. Le réseau LinkedIn du CNCH reste confidentiel.



L. BELLE

Nous devons à Raphael Lasserre (Cardiologue au CH de Pau) une évolution capitale de notre communication. Chaque semaine, nos membres et les personnes influentes de notre discipline reçoivent une boucle vidéo de 3-4 mn qui fait le point sur un sujet important pour le CNCH. Cette communication moderne nous permet de resserrer nos liens et d'assurer notre visibilité.

Le congrès national du 22-23 novembre 2018 va être un moment important de notre histoire. Raphael nous offre une fenêtre avant-gardiste vers ce que deviendra notre façon de communiquer. Plus efficace, le numérique s'invite au congrès avec le bénéfice de messages nécessairement clairs et concis.

Cette orientation nouvelle doit nous permettre de renforcer notre rôle de promotion de la pratique cardiologique hospitalière. La démographie médicale rend la tâche des hôpitaux compliquée. Le CNCH doit défendre l'attractivité des CH pour que le paysage hospitalier public non universitaire ne se résume pas à des antennes des CHU, intégrés (ou pas) dans les GHT. Le gouvernement attend des CHU et des GHT la constitution d'équipes médicales de territoire qui « gèrent » les CH « satellites » des CHU, qui faute d'alternatives, trouvent dans ces dispositifs une solution « ultime » à leur survie.

Les CH doivent rester dans la course. Les responsables des services doivent faire preuve d'audace et d'imagination. L'appui des CHU est primordial. L'écriture d'un projet médical est indispensable.

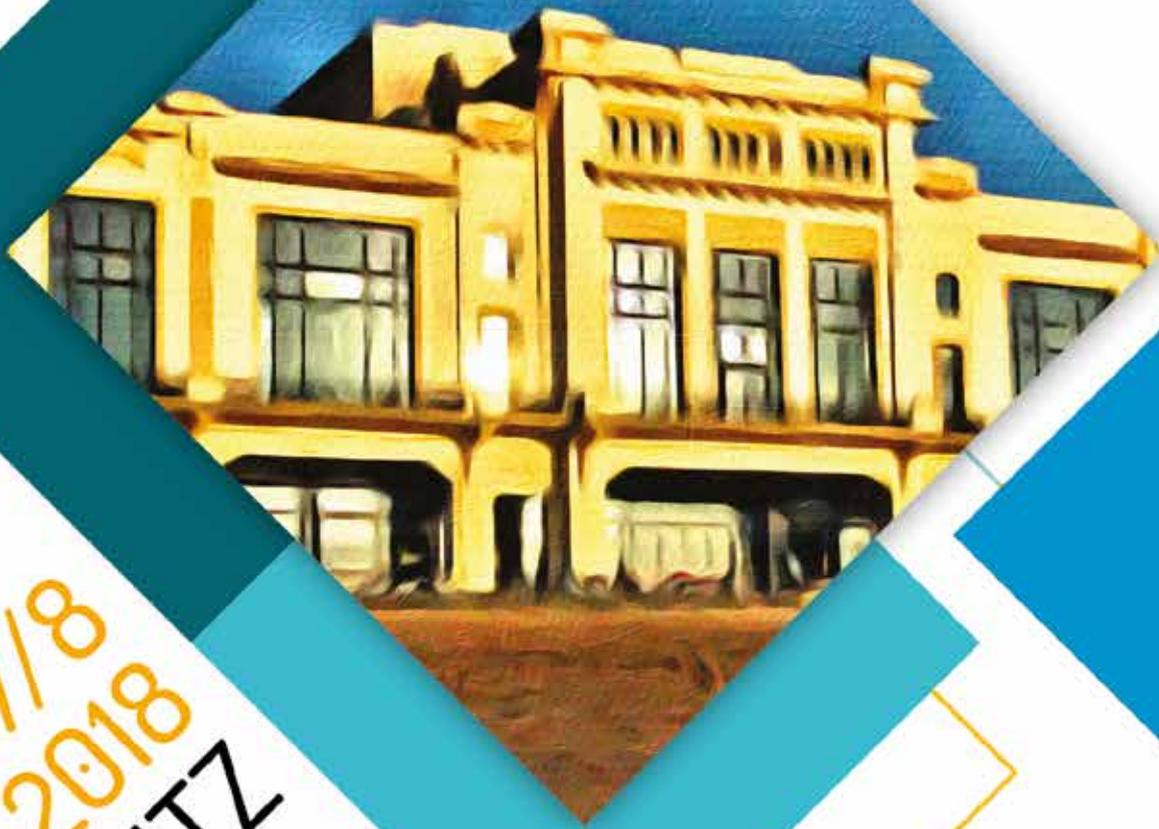
A bientôt au congrès pour échanger sur tous les thèmes importants pour nous. Certains virages sont importants à bien négocier. La permanence des soins (et l'évolution de nos USIC), l'ambulatoire, la télé-cardiologie sont nos priorités et nos axes de développement. La défense de notre pratique interventionnelle (coronaire, structurale ou rythmologique) et de la recherche clinique cardiologique en hôpital sont des dossiers qui sont très importants pour nous.

Hospitalièrement votre.

L. BELLE

PROGRAMME

20^e
édition



6/7/8
JUN 2018
BIARRITZ

APPAC

Mercredi 6 Juin

Mercredi 6 Juin

7h30	Accueil des participants	
8h20	Cas cliniques	CNCH
Salle plénière	Moderateurs : Frank ALBERT (Chartres) - Loïc BELLE (Ainay) Seul au monde ou presque...! Tiens voilà du boudin! AVC itératif et IDM Une ou deux boules? Take Home Message : Frank ALBERT	Zod BOUVER (Bastia) Fabien DE POLI (Haguenau) François FUNK (Pontose) Bernard L'VAREX (Versailles)
9h35	FOP : quoi de neuf ?	
Salle plénière	Moderateur : Thierry ROYER (St Denis) Les études La pratique clinique en 2018 TABLE RONDE Take Home Message : Thierry ROYER	Sébastien HASCOET (Le Plessis-R) Meyer ELBAZ (Toulouse)
10h20	Pause	
10h40	Revue de la littérature en cardiologie interventionnelle	
Salle plénière	Moderateur : Michel HANSEN (Haguenau) Les études depuis l'APPAC 2017	Jean-Pierre MONASSIER (Colmar)
11h20	Ateliers	Salles de sous-commission
CORDIS	Repousser les frontières de l'approche radiale : utiliser un "sheathless"	Yves LDUJARD (Paris)
BORRAUN	Etendons la voie radiale au périphérique	Hervé FAJOT (Colmar) Nicolas LHOEST (Strasbourg)
PHILIPS	Index physiologique de repos : la solution idéale dans la vraie vie	Fabrice DUPOUY (Antony) Eric VAN BELLE (Lille)
12h30	La technologie au service du coronarien	ABBOTT VASCULAR
Salon Diane	Moderateurs : Patrick DUPOUY (Antony) - Bernard KARSENTY (Pessac) Comment j'utilise la FFR Comment j'optimise le traitement des cas complexes	Patrick DUPOUY (Antony) Jean-François MORELLE (Caen) Frédéric BOUISSET (Toulouse) Thibault L'HERMISIER (Toulouse)

14h00	SCA : stenting et actualités	HEXACATH
Salle plénière	Stent Actif ou BioActif ? RayFlow et microcirculation	Pierre COSTE (Bordeaux) Stéphane FOURNIER (Lausanne)
14h35	e-learning de la CTO et des bifurcations	BIOTRONIK
Salle plénière	Moderateurs : Matthieu GOUDIN (Rouen) - Bernard KARSENTY (Pessac) La CTO La bifurcation L'application dédiée Take Home Message : Matthieu GOUDIN	Alexandre AVRAN (St Laurent du Var) Julien ADJELI (Lausanne) Arie SPANI (Cessigny)
15h20	Controverse TAVI pour tous	
Salle plénière	Pour Contre TABLE RONDE	Eric DURAND (Rouen) Louis LABROUSSE (Bordeaux)
16h00	Pause	
16h20	Actualités	
Salle plénière	ST+ : les recommandations Traitements hypolipémiants et SCA Les pièges d'une anatomie coronaire anormale Une nouvelle voie d'abord : radiale distale Néo athérosclérose intra-stent	Christophe SPAULDING (Paris) Nicolas DANCHIN (Paris) Pierre AUBRY (Paris) Thierry CORCOS (Neuilly) Pascal MOTREFF (Clermont-Fd)
17h30	Ateliers	Salles de sous-commission
ADST	FFR : quoi de neuf en 2018 ?	Farzin BEYGI (Caen)
VASCULAR THERAPY	Stent dédié à la bifurcation	Michael ANGI (Nancy) Luc MAILLARD (Nîmes-Provence)
ORBUSNEICH	Combo + : d'un concept séduisant aux preuves formelles	Arbaine PY (Amiens)

Jeudi 7 juin

Jeudi 7 juin

8h15	Controverse Carolides	
Salle plénière	Moderateur : Xavier ROQUES (Bordeaux) Dilatation Chirurgie TABLE RONDE Take Home Message : Xavier ROQUES	Max AMOR (Nancy) Guillaume MIVANT (Haguenau)
08h50	Sors ton couteau Suisse !	SSC
Salle plénière	Moderateurs : Jean-Jacques GOY (Lausanne) - Bernard KARSENTY (Pessac) T'as pas vu mon Device ? Petits cas ou grosses frayeurs ? N'en fais pas une montagne Choc' oh là là Lésions multiples et infarctus, y a le feu au lac! Take Home Message : Jean-Jacques GOY	Amir FASSA (Genève) Jean-Jacques GOY (Lausanne) Olivier MULLER (Lausanne) Diego ARROYO (Fribourg) Stéphane COOK (Fribourg)
09h55	Pause	
10h15	La cardiologie interventionnelle en ambulatoire	MEDTRONIC
Salle plénière	Moderateur : Philippe COMMEAU (Dijon) Expérience d'un centre public Expérience d'un centre privé Take Home Message : Philippe COMMEAU	Emmanuel TEBER (Créteil) Thierry LEFEVRE (Mazyl)
10h55	DES et DAPT : la nouvelle problématique	BIOSENSORS
Salle plénière	Moderateurs : Arbine PY (Amiens) - Philip URBAN (Genève) - Bernard VALEIX (Marseille) Le point sur les études DAPT LeadersFree Risque hémorragique vs risque thrombotique TABLE RONDE Take Home Message : Philip URBAN	Olivier VARENNE (Paris) Philip URBAN (Genève) Marie-Claude MORICE (Mazyl)
12h20	Brèves de cardiologie autour de cas cliniques	BOSTON SCIENTIFIC
Salon Diane	Moderateurs : Bernard KARSENTY (Pessac) - Pascal MOTREFF (Clermont-Ferrand) Une occlusion qui semblait si facile Rota, j'y vais ou j'y vais pas ? Tellement complexe... toute la boîte à outils La fermeture de l'atricule : utile ? Tronc commun inoubliable Take Home Message : Pascal MOTREFF	Eric MAUPAS (Nîmes) Erwan BRSSOLLETTE (Nantes) Julien LEMOINE (Essay les Nancy) Philippe COMMEAU (Dijon) Patrice GUERIN (Nantes)

13h50	S'asseoir sur un banc 40 minutes avec toi	TERUMO
Salle plénière	Moderateurs : Hakim BENAMEUR (Mazyl) - Olivier DARREMONT (Bordeaux) Grégoire RANGE (Chartres) / Pascal MOTREFF (Clermont-Fd)	
14h35	e-cardiologie, le futur de la cardiologie ?	GACI
Salle plénière	Moderateurs : Philippe COMMEAU (Dijon) - Pascal MOTREFF (Clermont-Ferrand) Les news du GACI E-registre en CI : à quoi ça sert ? Télé-expertise : pour qui et comment ? e-heart team : support, agrément, retour d'expérience e-informatique du patient : parade efficace au CDI ? Take Home Message : Philippe COMMEAU	Philippe COMMEAU (Dijon) Grégoire RANGE (Chartres) Viviana PERETTO (Toulon) Pierre FOURNIER (Agen) Raphaël LASSEUR (Pau)
15h00	Pause	
16h05	Auricule gauche	CNCF
Salle plénière	Moderateurs : Jacques GAUTHIER (Cannes) - Maxime GUENOUN (Marseille) Données physiologiques et échographiques Controverse : Fermeture de l'auricule gauche Pour Contre TABLE RONDE Take Home Message : Jacques GAUTHIER - Maxime GUENOUN	Sébastien ARHERO (Marseille) Philippe CHEVALIER (Lyon)
16h55	Actualités	
Salle plénière	Etude DK Crush II : ne crachons pas sur le crush ! «Tailor-made» stenting solution La mitrale est-elle l'avenir du cardiologue interventionnel ?	Philippe DURAND (Paris) Camille BRASSELET (Nîmes) Patrice GUERIN (Nantes)
19h00	Départ pour une conférence externalisée	
19h30	Le vin au cœur de la Passion	
	L'éloge du vin Critique des méta-analyses et spécificité moléculaires du vin Leître ouverte à Mme Buzyn Comment peut-on ne pas boire de vin ?	Jean-Claude BERRINET (Bordeaux) Joseph VERCAUTEREN (Montpellier) Marc LAGRANGE (Nîmes) Jean-SARIC (Bordeaux)

Vendredi 8 juin

08h45 **Controverse** Anévrisme de l'aorte abdominale

Salle plénière Modérateurs : Guillaume MAXANT (Haguenau) - Michel HANSEN (Haguenau)

Revascularisation percutanée
Revascularisation chirurgicale

Yannick GEORG (Strasbourg)
Nicolas LOUIS (Nîmes)

Take Home Message : Guillaume MAXANT

09h20 Cathlab : L'angoisse de mes 1^{ères} astreintes CCF

Salle plénière Modérateur Frédéric BDUISSET (Toulouse)

Quand le flux TIMI reste à 0...
A la recherche de l'occlusion
Il est urgent de ne pas se presser
Le mieux est l'ennemi du bien

Jean-Charles SPYDRA (Marseille)
Guillaume BONNET (Bordeaux)
Alexandre GAUTIER (Paris)
Sina POROUDANI (Lille)

10h30 Pause

10h50 Le cœur du dialysé

Salle plénière Modérateur : Claude BARNAY (Aix en Provence)

Lecture

Yves DMITROV (Haguenau)

Take Home Message : Claude BARNAY

11h30 La cardiologie des sentiers battus

Salle plénière Modérateurs : Patrick EDOLLAN (Paris) - Yannick GOTTWALLES (Colmar)

Ouelle place reste-t-il à la réanimation dans l'insuffisance cardiaque aiguë ?
ECMO pré-hospitalière : l'expérience nancéenne
Technologie embarquée en pré-hospitalier à visée cardiovasculaire
- Biologie embarquée
- Autres technologies

Philippe GUIOT (Mulhouse)
Tahar CHOUHEI (Nancy)

Patrick EDOLLAN (Paris)
Yannick GOTTWALLES (Colmar)

Take Home Message : Yannick GOTTWALLES

12h40 Imagerie cardiaque CANON MEDICAL

Salon Diane Modérateur : Fabien DE POLI (Haguenau)

Le cœur au centre de nos innovations en IRM
Image Ultra Haute Définition et fonctionnelle en scanner cardiaque

Fabrice COUDRAY (Puteaux)
Roger DELEPAULLE (Puteaux)

Take Home Message : Fabien DE POLI

REPAS DEBAT

Sessions paramédicales

08h00 Jeudi 7 juin

Salle de sous-commission

Modérateur : Yannick GOTTWALLES (Haguenau)

Contrôle de PAC : cauchemar en salle
La place du paramed en salle de KT
Paramed : débutants-experts CTO

Virane CABASSUT (Grenoble)
LAMARI Rafik (Amiens)
LATTARICO Nathalie (Grenoble) - VILLANOVA Fanny (Paris)

08h30 Vendredi 8 juin

Salle de sous-commission

Modérateur : Julien LEMONE (Nancy)

Le rayonnement vendéen
L'éducation thérapeutique du patient coronarien

Katty GULLONNEAU / Annabelle PADIOLLEAU (La Roche sur Yon)
Elodie SARRADE / Sabrina DJINI (Avignon)

Comité Scientifique

Bernard KARSENTY
karsenty.bernard@gmail.com

Michel HANSEN
michel.hansen@ch-haguenau.fr

Organisation Logistique

K2SC

Sylvie CONVERT
contact@appac.fr
06 20 02 50 51



Nos Partenaires

ABBOTT VASCULAR - ACIST - ALVIMEDICA
B BRAUN - BIOSENSORS - BIOTRONIK
BOSTON SCIENTIFIC - CANON MEDICAL - CORDIS
G.E. - HEXACATH - MEDTRONIC - MERIT MEDICAL
ORBUSNEICH - PHILIPS - TERUMO - VASCULAR THERAPY

Mercredi 6 Juin

Cas cliniques

CNCH

FOP : quoi de neuf ?

Revue de la littérature

Repousser les frontières de la radiale CORDIS

Etendons la voie radiale au périphérique B BRAUN

Index physiologique de repos PHILIPS

La technologie au service du coronarien

en partenariat avec ABBOTT VASCULAR

SCA : stenting et actualités

en partenariat avec HEXACATH

e.learning : CTO et bifurcations

en partenariat avec BIOTRONIK

CONTROVERSE TAVI pour tous

Actualités

FFR : quoi de neuf en 2018 ? ADIST

Stent dédié à la bifurcation VASCULAR THERAPY

Combo+ : de la séduction aux preuves ORBUSNEICH

ATELIERS
Repas Débat

ATELIERS

Jeudi 7 Juin

CONTROVERSE

Carotides

Session Paramédicale

Sors ton couteau Suisse ! SSC

L'interventionnel en ambulatoire

en partenariat avec MEDTRONIC

D.E.S. et D.A.P.T. La nouvelle problématique

en partenariat avec BIOSENSORS FRANCE

Brèves de cardiologie autours de cas cliniques

en partenariat avec BOSTON SCIENTIFIC

S'asseoir sur un banc 40 minutes avec toi

en partenariat avec TERUMO

e-cardiologie Le futur de la cardiologie ? GAD

L'auricule gauche CNCF

Actualités

Le vin au cœur de la passion

Vendredi 8 Juin

CONTROVERSE

Anévrisme de l'aorte abdominale

Session Paramédicale

Cathlab l'angoisse de mes 1^{ères} astreintes CCF

Le cœur du dialysé

La cardiologie des sentiers battus

Imagerie cardiaque

en partenariat avec CANON MEDICAL





La goutte d'eau...

Michel HANSEN (Haguenau) *Michel HANSEN*

Et il est vrai que je recherche avec opiniâtreté, dans cet été précoce, une parcelle de soleil à vous rapporter.

Je ne trouve, malheureusement, que de sombres nuages qui viennent s'accumuler au-dessus de nos hôpitaux publics :

- Démographie médicale en berne qui impacte même les cardiologues (prenant en exemple le CH de Morlaix).

- Réforme "Marisol Touraine" avec la mise en place des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) (nous y reviendrons).

- Déficit d'attractivité jamais égalé.

- Modèle financier épuisé avec des coups de rabot successifs ne permettant même plus des budgets équilibrés, malgré des majorations d'activités.

- Tsunami administratif associant missions d'audits, d'évaluations, de certification, d'indicateurs, etc. diminuant drastiquement le temps posté sans aucune prise en compte.

"Le système se nourrit sur la bête" (même s'il n'est pas question de remettre en cause la nécessaire qualité des soins et pertinence des actes).

- Considération de notre institution en chute libre.

- Gouvernance de plus en plus difficile en regard d'un collectif médical déstabilisé, fatigué et sceptique sur son avenir.

- Paupérisation de nos rémunérations⁽¹⁾. Pour un médecin spécialiste salarié en France, le rapport au salaire moyen est de 2.2 pour 4.9 en libéral ; en Allemagne il est de 3.5 pour un salarié et de 5.3 pour un libéral.

Pour un infirmier, la France est le seul pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique où les infirmiers des hôpitaux publics ont un salaire inférieur au salaire moyen du pays.

Et "cerise sur le gâteau", l'annonce d'un cataclysme via la réforme du 3ème cycle.

Un courrier d'alerte a été adressé à notre Ministre en septembre 2017 par la Conférence Nationale des Directeurs de CH et la Conférence des Présidents de CME.

Ce constat est d'ores et déjà devenu réalité (et n'est pas encore à taux plein) avec :

- Pour les internes en médecine générale : désertification de tous nos services médicaux en dehors des urgences, gynécologie-obstétrique et pédiatrie.

- Pour les internes d'autres spécialités, le résultat est fonction des maquettes et surtout de l'interprétation de celles-ci par les coordonnateurs ainsi que de la "poussée" des stages en privé aussi bien ambulatoires qu'en établissements de santé.

Par ailleurs, on constate que plus la taille de l'hôpital est petite plus la désertification est nette.

Les conséquences sont déjà patentes :

- Désorganisation des services.
- Répercussions sur la capacité.
- Répercussions sur la permanence des soins.
- Temps senior contraint en termes d'actes et de consultations.

Alors que dans le même temps, le Président du Conseil National de l'Urgence Hospitalière⁽²⁾ nous explique que si les urgences débordent, c'est que l'hôpital est désorganisé !!!

Et, qu'une éventuelle compensation par des seniors paraît litigieuse compte-tenu de la démographie et des problèmes financiers.

La contre-attractivité devient majeure associant départs et difficultés de recrutement.

La mise en place de cette réforme n'appréhendait vraisemblablement pas (et c'est regrettable) ce type d'impact mais, de façon opportune, va grandement faciliter les restructurations tant souhaitées par nos gouvernants.

On peut, dans ce contexte, s'étonner de la position du syndicat national des enseignants de médecine générale qui se dit surpris d'entendre « que la permanence des soins pourrait être mise à mal »⁽³⁾.

Tout en affirmant que « l'internat n'est pas là pour faire tourner les hôpitaux, c'est le caractère formateur et pédagogique qui doit présider à

Brèves de comptoir

l'ouverture des postes » ; on peut espérer que ces deux derniers points soient évalués avec clairvoyance dans tous les stades !!!

On peut également regretter que l'Inspection Générale de l'Action Sanitaire n'ait été mandatée que pour une étude de faisabilité administrative de la réforme ⁽⁴⁾.

Une étude complémentaire d'impact, qui est un classique, aurait été opportune.

Que peut-on faire ? : le train de la réforme est parti (ce qui est à noter en ces temps de troubles sociaux) et paraît impossible à arrêter.

- Multiplier les messages au niveau national, ce qui est réalisé par nos conférences et on peut s'étonner d'un relatif silence de nos syndicats.

- S'impliquer ou créer un observatoire au niveau de nos Agences Régionales de Santé.

- Dans le cadre des GHT, demander une convention transparente avec les Centres Hospitaliers Universitaires.

Face à ce temps d'orage, le gouvernement lance "le plan de transformation de l'offre de soins" via six groupes de réflexion à concertation "Lucky Luke".

Celle-ci pourrait se résumer par l'avis d'un haut fonctionnaire (5) : « le problème, c'est la répartition ; nous avons trop d'hôpitaux dispersés et il faut aller beaucoup plus loin dans les regroupements hospitaliers » ; et, à un bruit de fond insistant sur "la phase 2 des GHT" et leur gouvernance...

Alors même que le bilan de la phase 1 n'est pas consolidé et que, comme le rapporte le président du syndicat (6) des managers publics de santé, « ce bilan est difficile car il y a autant de réalités qu'il y a de GHT.

Les 135 GHT existants varient énormément de l'un à l'autre ; cela va de 2 à 20 établissements, de bassins de population de 130 000 à 2 millions d'habitants ». Et, en général, le médico-social n'est pas encore inclus, sans évoquer une possible association des établissements privés.

Dans le même temps, notre Président de la République (7) proclame « qu'il n'y aura pas d'économies sur l'hôpital dans son quinquennat » ; mais, Bercy, a déjà reprogrammé 1 milliard d'économies pour 2018 ?

Et le Directeur Général de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (8) propose que « l'hôpital soit plus intégré avec la médecine de ville » évoquant notamment de remettre en question les statuts habituels des médecins et une adaptation de l'hôpital aux surcharges d'activité soulignant que pendant la période de grippe « on fera moins d'interventions chirurgicales qui peuvent attendre 1 ou 2 mois » : les établissements privés vont "se régaler". Proposition d'évolution vers un merveilleux système de santé connu actuellement chez nos amis anglais (9) où 4 millions de personnes attendent actuellement d'être opérées !

A ce stade peut-on émettre des hypothèses :

- Evolution vers un système à l'anglo-saxonne avec un système de soins à deux vitesses.

- Un hôpital public concentré assurant le grand recours (ce qui est bien) et "la misère du monde".

- Un corps soignant public paupérisé.

- Un citoyen-usager anesthésié par les multiples promesses et qui connaîtra un réveil trop tardif dans son merveilleux parcours de soins.

- Des territoires de plus en plus en jachère hors les grandes métropoles contribuant à l'image "de la grande ville contre la campagne".

Je n'ai pas à l'esprit de contribuer à l'hôpital « Bashing ». Ce petit moment épistolaire ne fait que rejoindre la déclaration du Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins dans le Journal du Dimanche.

Par ailleurs, les déclarations répétées du Président de la Fédération Hospitalière de France et de notre Ministre sur la nécessaire restructuration de nos hôpitaux devraient être plus transparentes afin d'informer les personnels des hôpitaux publics de leur avenir et de recueillir le consentement éclairé du citoyen sur les modalités de son futur système de santé.

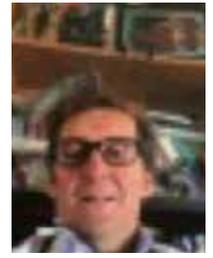
Références

- (1) Egora.fr ; source OCDE 2015
- (2) Quotidien du Médecin N° 9651 – 26/03/18
- (3) Quotidien du Médecin du 22/09/17
- (4) Réforme du troisième cycle des études médicales – Rapport IGAS – janvier 2015
- (5) Eric Favereau 11/02/18
- (6) APMNews.com du 30/03/18
- (7) Quotidien du Médecin 17/04/18
- (8) APMNews.com du 24/04/18
- (9) Le Point 22/09/17

Enquête TAVI du CNCH 2016 : TAVI sans CEC quand et pour quel patient ?



R. HAKIM



F. ALBERT

Radwan HAKIM, Frank ALBERT (Chartres)

La sténose aortique est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés et son incidence est croissante avec l'augmentation de l'espérance de vie de la population.

Bien que le remplacement valvulaire aortique (RVA) constitue une recommandation de classe I [1], environ un tiers des patients sont récusés en raison d'un risque opératoire trop élevé [2] : âge avancé, altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, comorbidités associées. Chez ces patients, le traitement percutané des rétrécissements aortiques (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) initié par le professeur Alain Cribier, est devenu une alternative salvatrice au traitement chirurgical conventionnel.

Cette procédure est actuellement réservée aux centres qui disposent de la chirurgie cardiaque.

Le CNCH a mené une enquête auprès de ses centres sans chirurgie cardiaque afin d'évaluer leur préparation éventuelle aux procédures TAVI.

Résultats de l'enquête

En moyenne, chaque centre en 2016, adresse 31 patients par an à son ou ses centres référent(s) pour un TAVI. La progression des indications conforme aux recommandations actuelles montre que cette moyenne augmente d'année en année et sera proche de 50 patients / an pour la plupart des centres.

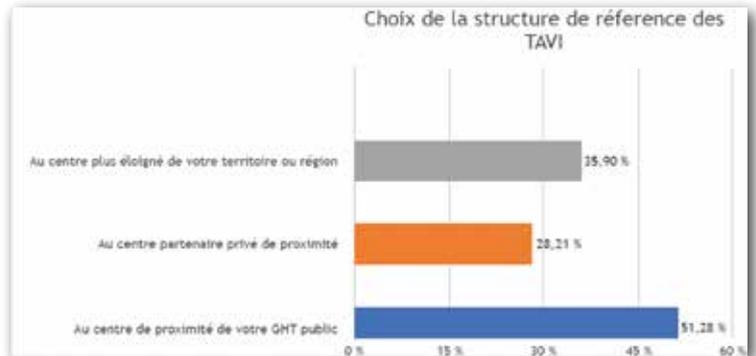


Figure 1 : Choix de la structure de référence des TAVI pour les centres du CNCH

Formation des équipes

Environ 2/3 des centres ont un ou plusieurs cardiologues formés ou en cours de formation au TAVI.

Leur formation a débuté depuis 3,5 ans en moyenne (avec des extrêmes de 6 mois et 10 ans) démontrant ainsi la prise de conscience précoce de l'utilité de la technique.

Ces cardiologues réalisent une quarantaine de procédures par an mais ce chiffre cache des disparités importantes (extrêmes de 5 à 250).

Alors que les équipes médicales semblent relativement bien préparées, le constat est très différent en ce qui concerne les équipes paramédicales.

En effet, seuls 5% des centres envoient leurs infirmières et/ou manipulatrices en électroradiologie en formation.

Bilan pré-TAVI

2/3 des centres du CNCH effectuent entièrement eux-mêmes le bilan pré-TAVI.

Pour le tiers restant, le bilan est directement effectué par le centre référent d'accueil.

De même, la décision du TAVI est prise dans le centre du CNCH via le staff médico-chirurgical dans 2/3 des cas.

Chirurgie vasculaire

La chirurgie vasculaire est disponible dans 68% des centres du CNCH ayant répondu à l'enquête.

La présence d'un chirurgien vasculaire peut s'avérer indispensable en cas de nécessité de voie d'abord autre que la fémorale (notamment carotidienne ou sous-clavière) mais surtout en cas de complications vasculaires.

Centre référent

La plupart des patients sont adressés aux centres de proximité du GHT public (51%) ou privé (28%) ; mais une proportion non négligeable (36%) est adressée à un centre plus éloigné (Figure 1).

Enquête TAVI du CNCH 2016

Les centres du CNCH se sentent-ils prêts ?

Près d'un centre sur deux se dit prêt à commencer les procédures de TAVI dès maintenant et 36% des centres seront prêts dans les prochaines années.

Une minorité de centres (18%) ne veulent pas se lancer dans la technique et pensent que le TAVI doit être réservé aux centres disposant de la chirurgie cardiaque (Figure 2).

Quels patients traiter ?

Si l'Histoire en marche ouvre le TAVI aux centres non chirurgicaux, quels patients devraient alors y être traités ? Les avis sont très partagés. Un tiers des centres sont prêts à prendre en charge tous les patients y compris ceux à risque intermédiaire ; un autre tiers uniquement les patients à haut risque chirurgical et enfin un dernier tiers uniquement les patients refusés formellement pour la chirurgie (sans possibilité de switch chirurgical) (Figure 3).

Discussion

Les recommandations actuelles stipulent, par consensus d'experts (niveau de preuve C), que le TAVI doit être réalisé dans un centre qui dispose d'un service de cardiologie et d'un service de chirurgie cardiaque [1].

Une étude allemande [3] s'est intéressée au pronostic de 1432 patients selon que le TAVI ait été réalisé dans un centre sans ou avec chirurgie cardiaque sur site entre 2009 et 2010. Le TAVI a été réalisé dans un centre avec chirurgie cardiaque sur site dans 88% des cas et dans un centre sans chirurgie dans 12% des cas. Ces derniers étaient certes plus âgés, mais avaient un profil de risque (EUROSCORE logistique et score ASA) similaire, étaient plus stables sur le plan hémodynamique et avaient une meilleure fraction d'éjection du ventricule

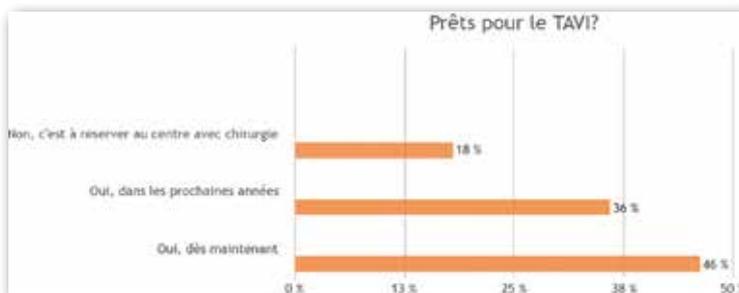


Figure 2 : Les centres du CNCH sont-ils prêts à réaliser les TAVI ?

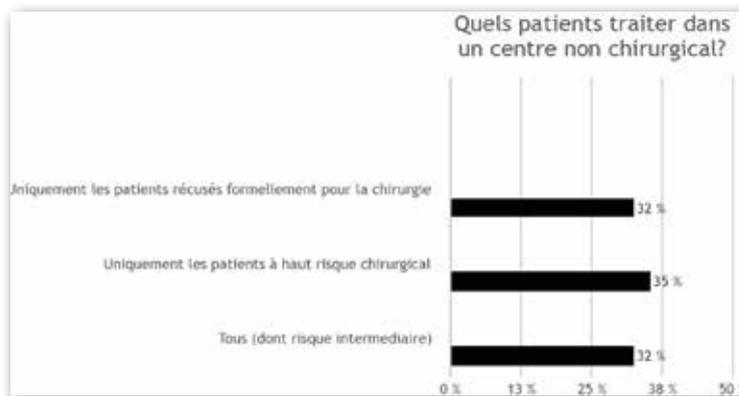


Figure 3 : Quels patients traiter dans un centre non chirurgical du CNCH ?

gauche. Les procédures réalisées dans les centres sans chirurgie cardiaque étaient plus longues et ont nécessité une quantité plus importante de produit de contraste.

Le taux de succès est comparable dans les deux groupes (98% pour les centres sans chirurgie et 95% pour les centres avec chirurgie).

Il n'y avait pas de différence en termes de complications post-procédurales (événements cérébro-vasculaires, complications liées à la voie d'abord et infarctus du myocarde).

La mortalité à 30 jours (6,2% sans chirurgie et 8,3% avec chirurgie) et à 1 an (17,4% sans chirurgie et 20,4% avec chirurgie) est similaire dans les deux groupes.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison du faible nombre de patients dans le groupe traité dans un centre sans chirurgie.

Néanmoins, cette étude a au moins le mérite d'ouvrir le débat.

Plusieurs points plaident en faveur de l'ouverture de la technique aux centres non chirurgicaux :

- Il s'agit le plus souvent de patients âgés et fragiles pour qui il serait plus confortable de réaliser la procédure dans un centre proche de leur domicile avec une équipe cardiologique qu'ils connaissent généralement bien.

- La concentration de tous les TAVI dans quelques centres chirurgicaux pose le problème des délais d'attente pour les patients sachant que la sténose aortique est une maladie grave avec un pronostic sévère. En 2017, au CH de Chartres, la mortalité des patients en attente de TAVI (une fois que l'indication a été retenue par le staff multidisciplinaire) est de 11%, ce qui est loin d'être négligeable.

- Plus de deux tiers des centres du CNCH disposent d'un service de chirurgie vasculaire qui est une condition sine qua non à la réalisation des procédures TAVI en toute sécurité.

En effet, les complications vasculaires sont parmi les plus fréquentes (pouvant représenter jusqu'à 20% selon les séries) [4,5,6,7] et il est donc important de pouvoir être en mesure de les prendre en charge, y compris chirurgicalement si besoin.

- Les équipes médicales sont, comme le montre cette enquête, bien préparées à l'arrivée éventuelle du TAVI dans les centres non chirurgicaux du CNCH. Néanmoins l'enquête montre qu'en moyenne 31 patients sont adressés par les centres du CNCH chaque année pour un TAVI. Ceci sousentend que ces centres prendraient en charge moins de 50 patients par an si la procédure était réalisée au sein de leur établissement. Besthorn et al [8] ont montré sur près de 10.000 TAVI réalisés par voie fémorale que plus le volume de patients traité est important, plus la mortalité est basse. Il n'y avait par contre pas de différences en termes de complications majeures.

La mortalité est même diminuée de moitié dans les centres réalisant plus de 200 TAVI/an par rapport à ceux réalisant moins de 100 TAVI/an. Cette relation inverse entre mortalité et volume de TAVI paraît continue sans cut-off individualisable pour définir un nombre minimal de TAVI par an et par centre.

Il existe très certainement une courbe d'apprentissage et ces centres à bas volume sont au début de cette courbe.

Leurs résultats vont donc s'améliorer avec l'expérience.

La Société Allemande de Cardiologie recommande, de façon arbitraire, un nombre minimal de 50 procédures par an et par centre pour garantir la qualité des soins [8].

L'enquête montre que le point faible est le manque de formation des équipes paramédicales qui constituent un maillon important de la procédure TAVI notamment pour la préparation des prothèses.

Il est donc indispensable d'envisager rapidement leur formation au même titre que celle des opérateurs qui est déjà bien avancée. Le principal argument des défenseurs du TAVI uniquement dans les centres chirurgicaux est l'éventuelle nécessité de conversion en chirurgie.

Le taux de conversion chirurgicale est faible et varie entre 1,1 à 1,2% selon les registres et méta-analyses [9,10,11,12]. Le registre allemand SOURCE [9] suggère que, comme pour les angioplasties coronaires, le taux de conversion chirurgicale baisse avec l'expérience. Le taux de CEC était moins important dans la cohorte de 2009 (0,9%) que celui de la cohorte de 2007-2009 (1,4%).

Dans le registre France 2 [13], le taux de CEC est encore plus bas, de l'ordre de 0,4% pour les procédures réalisées entre janvier 2010 et octobre 2011. Quant à l'étude européenne ADVANCE [14] utilisant la CoreValve Medtronic chez plus de 1000 patients, 1 seul patient (0,1%) a nécessité une conversion chirurgicale.

Le taux de conversion chirurgicale a donc tendance à baisser avec le temps grâce à l'amélioration et la standardisation de la technique.

L'amélioration des prothèses, la réduction de la taille des introducteurs et l'expérience grandissante des opérateurs concourent à limiter les freins et ainsi à envisager plus facilement l'autorisation

éventuelle des centres non chirurgicaux à pouvoir réaliser les procédures TAVI de leurs patients. Par ailleurs, la mortalité en cas de conversion chirurgicale est très importante, de l'ordre de 50% [9].

Si nous admettons alors qu'il paraît possible sur le plan technique et surtout sécuritaire de réaliser les procédures TAVI au niveau d'un centre non chirurgical, quels patients pourraient être éligibles ?

Aucun facteur prédictif de conversion chirurgicale n'a pu être mis en évidence [9,15].

Par ailleurs, la mortalité en cas de conversion chirurgicale est très importante, de l'ordre de 45 à 50%.

En cas de rupture d'anneau, le décès est (quasi) systématique même en cas de conversion chirurgicale immédiate [12,15]. L'apparition d'une insuffisance aortique sévère est souvent mieux tolérée, ce qui permet de transférer le patient vers le centre chirurgical de référence [12,16,17]. Les embolisations et migrations de prothèses devraient être moins fréquentes avec les nouvelles valves recapturables.

Conclusion

L'histoire de l'angioplastie coronaire est transposable au TAVI.

L'amélioration de la technique, du matériel, des prothèses et l'expérience des opérateurs permettront de réduire encore les complications.

Les centres du CNCH sont décidés à prendre le train en marche et cette enquête démontre leur intérêt et leur préparation pour être prêt le jour J à réaliser les procédures TAVI et rendre service à leurs patients en toute sécurité.

Références

- 1- The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
- 2- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(5): 722– 727.
- 3- Eggerbrecht H, Mehta RH, Haude M et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) by centres with and without an on-site cardiac surgery programme : preliminary experience from German TAVI registry. *Eurointervention* 2014 ;10 :602-608.
- 4- Genereux P, Head S.J., Van Mieghem N.M. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2317–2326.
- 5- Hayashida K., Lefevre T., Chevalier B. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:851– 858.
- 6- Van Mieghem N.M., Tchetché D., Chieffo A. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012;110:1361–1367.
- 7- Gurvitch R., Toggweiler S., Willson A.B. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention*. 2011;7:41–48.
- 8- Bestehorn K, Eggebrecht H, Fleck E et al. Volume-outcome relationship with transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the compulsory German Quality Assurance Registry on Aortic Valve Replacement (AQUA). *Eurointervention* 2017;13 :914-920.
- 9- Eggerbrecht H, Mehta RH, Kahlert P et al. Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI) : insights from the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry. *Eurointervention* 2014 ; 10 :975-981.
- 10- Khatri PJ, Webb JG, Rodes-Cabau J et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med*. 2013;158:35-46.
- 11- Eggebrecht H, Schmermund A, Kahlert P et al. Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a weighted meta-analysis of 9,251 patients from 46 studies. *EuroIntervention*. 2013;8:1072-1080.
- 12- Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H et al. Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention*. 2013;9:446-451.
- 13- Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B et al. FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705-1715.
- 14- Linke A, Gerckens U, Wenaweser P, et al. Treatment of High Risk Aortic Stenosis Patients with Transcatheter Medtronic CoreValve Implantation: Results from the International Multi-Center ADVANCE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:E8-E8.
- 15- Seiffert M, Conradi L, Baldus S et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:478-84.
- 16- Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1134-41.
- 17- Patsalis PC, Konorza TF, Al-Rashid F et al. Incidence, outcome and correlates of residual paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation and importance of haemodynamic assessment. *EuroIntervention*. 2013;8:1398-406.

Fabuleuses erreurs De Darwin à Einstein

Mario Livio, CNRS EDITIONS Paris 2017

www.cnrseditions.fr



J.-J. DUJARDIN

Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Mario Livio, astrophysicien de renommée internationale, a travaillé durant 24 ans auprès du télescope spatial Hubble et dirigé durant de nombreuses années le centre du Space telescope Science Institute à l'université Johns Hopkins de Baltimore. Parmi plusieurs ouvrages de vulgarisation, il a écrit ce livre traduit et préfacé par Jean Audouze : *Fabuleuses Erreurs : de Darwin à Einstein*.

L'idée que les erreurs font partie de la recherche mais peuvent servir à d'autres découvertes fondamentales est ici démontrée brillamment à propos de 5 grands hommes scientifiques ayant laissé d'immenses avancées dans leurs domaines respectifs : Charles Darwin, Lord Kelvin, Linus Pauling, Fred Hoyle et Albert Einstein.

Charles Darwin (1809-1882) est bien sûr connu comme le révélateur de la théorie de l'évolution qui a bouleversé la connaissance de son époque jusqu'à nos jours. Selon celle-ci chaque individu est considéré comme le mélange des facteurs (on dirait maintenant gènes) de ses 2 parents.

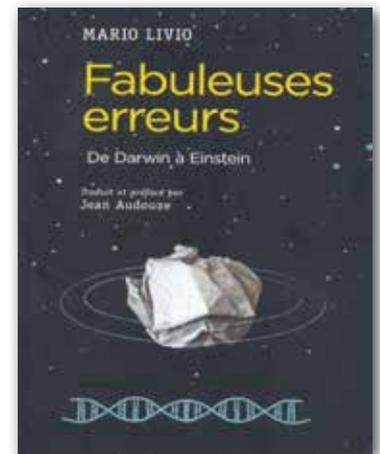
Ainsi, au bout de 12 générations chaque individu garde 1/2048 caractère de la première génération, réalisant le principe de la dilution. Pour mettre en phase la réalité et sa théorie, Darwin expliqua que la sélection naturelle corrigeait cette dilution au fil du temps.

Là était son erreur ! Cette hypothèse était alors mise en évidence et corrigée par un ingénieur Ecossois, Fleming Jenkin, dans une critique publiée en juin 1867 dans la North British Review : « *En supposant un mélange de caractères transmis, même dans des conditions favorables, un chat noir survenant 1 fois (mutation), ne peut transformer en noir toute une population de chats blancs, quel que soit l'avantage apporté par la couleur noire* ».

Pour comprendre l'erreur de Darwin, il faut se reporter aux origines de la génétique : Gregor Mendel, prêtre de Moravie du XIX^{ème} siècle observant le croisement de petits pois rugueux et lisses mettant en évidence l'hérédité Mendélienne, alors que l'agriculture existait depuis 10.000 ans ! En l'opposant à la théorie du mélange, il s'avérait que la théorie de l'évolution expliquée par la sélection naturelle n'avait pas de raison d'être à partir du moment où l'hérédité était régie par les lois de Mendel.

De cette « erreur » naîtra une correspondance entre Darwin, Mendel et Jenkin faite d'échanges de points de vue qui enrichiront la connaissance finalisée lorsqu'apparaîtra plus tard la génétique moderne telle que nous la connaissons.

L'une des questions fondamentales que se pose l'homme depuis toujours est : quel est l'âge de la terre ?



Les philosophes Hindous de l'antiquité, Platon, Aristote, Théophile, le VI^{ème} Archevêque d'Antioche, John Lightfoot, Newton, Buffon et bien d'autres s'y sont essayés. La vérité se partageait entre philosophes, géologues, naturalistes et physiciens qui seront ceux qui auront finalement le dernier mot.

Parmi ces physiciens, William Thomson (1827-1907), né à Belfast, étudiant à l'université de Glasgow et à Cambridge, inventeur de génie anobli et depuis plus connu sous le nom de Lord Kelvin, connu pour ses travaux sur l'échelle des températures absolues qui porte son nom. Il s'essaya à déterminer l'âge de la terre à partir de ses connaissances sur la thermodynamique et en particulier sur le « *refroidissement séculaire de la terre* » ainsi que sur une publication sur « l'âge de la chaleur du soleil ».

Il opposait ainsi sa méthode thermodynamique à la méthode géologique de datation terrestre.

Lu pour vous

Partant du constat que la terre était chaude en son centre et se refroidissait progressivement vers sa surface (vérité acquise par la mesure des températures des mines et des puits), ses calculs l'amenaient à penser que la température s'élevait de 1 degré tous les 30 mètres de profondeur.

Kelvin calcula à l'aide des différents modèles de refroidissement et de la conductivité thermique de la croûte terrestre et il aboutit à une température du centre de la terre comprise entre 3500°C et 5000°C.

Il en déduit un âge pour la croûte terrestre de 98 millions d'années et pour la terre elle-même de 200 à 400 millions d'années, soit une erreur correspondant à une sous estimation de 10 fois la valeur actuellement admise de 4,5 milliards d'années.

Mais Kelvin trouva un opposant en la personne d'Huxley, adepte et défenseur de Darwin et de la méthode des géologues pour la datation terrestre.

Thomas Huxley, un biologiste, mit en évidence l'erreur de Kelvin, trop sûr de son savoir mathématique et insuffisamment critique de ses hypothèses de base.

Puis c'est un ancien étudiant de thèse et assistant de Kelvin, l'ingénieur John Perry qui, mo-

destement et respectueusement envers son maître, critiqua, réanalysa et fit la synthèse des « vérités » physiques, géologiques et paléontologiques pour finalement estimer un âge de la terre beaucoup plus grand pouvant atteindre 4 milliards d'années.

Il fallut attendre 1896 et la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel pour, grâce à William E Wilson, George Howard Darwin (cinquième enfant de Charles) et John Joly, déterminer l'âge de la terre tel que nous le connaissons. Kelvin n'admit pas son erreur. Mais en 2007, 3 géologues, Philip England, Peter Molnar et Frank Richter reprenant les calculs de Kelvin et y intégrant la radioactivité dont il ignorait l'existence, vérifièrent que cette notion n'aurait pas affecté les calculs de Kelvin ! Finalement son erreur n'était pas tant son calcul que sa confiance en son propre cerveau « *qui avait ses limites comme tout cerveau même appartenant à un génie* ».

Méfions nous surtout de nous-mêmes ! Kelvin aura quand même démontré tout l'intérêt de la thermodynamique dans la recherche.

Dans cet excellent ouvrage, les mêmes analyses aussi complètes que pour Darwin et Kelvin que j'ai détaillées, sont développées avec une rigueur et une qualité scientifique exceptionnelles pour Linus Pauling

(1901-1994), découvreur de la structure hélicoïdale des protéines mais coiffé au poteau pour la découverte de l'ADN par Jim Watson et Francis Crick, il a cependant introduit la chimie dans la biologie. Fred Hoyle (1905-2001), connu pour la découverte de la nucléosynthèse des éléments chimiques des étoiles, s'est fourvoyé dans la théorie qu'il croyait stationnaire de l'univers contre celle du Big Bang.

Enfin Albert Einstein (1879-1955), génie de la relativité fait l'erreur de déterminer une constante cosmologique (par ailleurs utile en cosmologie moderne) mais qu'il utilise mal dans son hypothèse et qui correspondait à un univers statique et non expansionniste.

Ce livre passionnant, s'il nous éloigne de la médecine (ce qui peut être un bien), nous apprend que tout scientifique doit se méfier de lui-même et qu'aucune théorie ne peut prétendre à être vraie dans l'absolu et pour toujours. Très complet, cet ouvrage nous fait aborder des aspects variés de notre civilisation : historiques, scientifiques, philosophiques et théologiques.

Enrichi d'une bibliographie impressionnante et claire, il vous passionnera.

Lisez-le et vos erreurs vous paraîtront plus douces, voire utiles !

Praticien hospitalier, Association, Service Public Exclusif



J.-M. CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

Un praticien hospitalier qui travaille sur les RTT en qualité de salarié d'une association gérant des structures médico-sociales doit-il conserver sa prime de service public exclusif (non) ?

Aux termes de l'article D. 6152-23-1 du Code de la santé publique, les praticiens hospitaliers à temps plein perçoivent :

6° Une indemnité d'engagement de service public exclusif versée aux praticiens qui s'engagent, pour une période de trois ans renouvelable, à ne pas exercer une activité libérale telle que prévue à l'article L. 6154-1.

Le versement de cette indemnité est maintenu durant les congés et jours de récupération mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 5° de l'article R. 6152-35. Pour les praticiens placés en congé de maladie au titre des articles R. 6152-37 à R. 6152-39, le versement de cette indemnité est maintenu pendant une période qui ne peut excéder trois mois par contrat d'engagement de service public exclusif.

La durée de cette période est portée à six mois en cas de congé de maladie accordé au titre de l'article R. 6152-41.

Conformément aux dispositions susvisées, l'indemnité d'engagement de service public exclusif est versée aux praticiens hospitaliers à temps plein qui s'engagent à ne pas exercer d'activité libérale.

Dès lors, seule l'activité libérale étant visée, il faut en déduire que l'exercice d'une activité salariée n'est pas exclusif de l'indemnité d'engagement de service public exclusif.

Cependant, il convient de relever que l'exercice d'une activité salariée par un praticien hospitalier à temps plein n'est autorisé que dans certaines conditions.

Aux termes de l'article L. 6152-4 du Code de la santé publique :

I.- Sont applicables aux personnels mentionnés aux 1° à 4° de l'article L. 6152-1 :

1° Les articles 11,25 septies et 25 octies de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires ; Or, aux termes de l'article 25 septies de la loi du 13 juillet 1983 :

II.- Il est dérogé à l'interdiction d'exercer à titre professionnel une activité privée lucrative :

1° Lorsque le dirigeant d'une société ou d'une association à but

lucratif, lauréat d'un concours ou recruté en qualité d'agent contractuel de droit public, continue à exercer son activité privée pendant une durée d'un an, renouvelable une fois, à compter de son recrutement ; 2° Lorsque le fonctionnaire, ou l'agent dont le contrat est soumis au Code du travail en application des articles 34 et 35 de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations, occupe un emploi permanent à temps non complet ou incomplet pour lequel la durée du travail est inférieure ou égale à 70 % de la durée légale ou réglementaire du travail.

La dérogation fait l'objet d'une déclaration à l'autorité hiérarchique dont l'intéressé relève pour l'exercice de ses fonctions.

Ainsi, l'exercice d'une activité salariée n'est autorisé que pour les praticiens hospitaliers dont la durée de travail est inférieure à 70 % de la durée légale de travail.

Il en résulte que le praticien hospitalier exerçant à temps plein ne peut pas exercer une activité salariée sur ses RTT, car il exerce officiellement toujours à temps plein.

Source : www.hopitalex.com, LEH 2017

Démissionnaire, non concurrence



J.-M. CLÉMENT

Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux)

Un praticien hospitalier démissionnaire peut-il s'installer en libéral à huit kilomètres de son ancien établissement ?

Concernant la démission du PH et l'installation du praticien à proximité de son ancien établissement d'affectation, l'article L. 6152-5-1 du Code de la santé publique dispose expressément :

Dans un délai de deux ans suivant leur démission, il peut être interdit aux praticiens hospitaliers ayant exercé plus de cinq ans à titre permanent dans le même établissement d'ouvrir un cabinet privé ou d'exercer une activité rémunérée dans un établissement de santé privé à but lucratif, un laboratoire privé d'examens de biologie médicale ou une officine de pharmacie où ils puissent rentrer en concurrence directe avec l'établissement public dont ils sont démissionnaires. Les modalités d'application du présent article sont fixées par voie réglementaire.

Toutefois, dans un avis du 17 novembre 2010, la commission de déontologie a précisé qu'en l'absence de décret d'application, les dispositions de cet article relatif à la « clause de nonconcurrence » applicable aux praticiens hospitaliers exerçant depuis plus de cinq ans à l'hôpital étaient inopérantes. Autrement dit, il faut se reporter à l'article R. 6152-97 du Code de la santé publique qui dispose en matière de démission :

Les praticiens hospitaliers peuvent présenter leur démission au directeur général du Centre national de gestion, en respectant un délai de préavis de trois mois. Dans un délai de trente jours à compter de la réception de la demande du praticien, le directeur général du Centre national de gestion notifie sa décision au praticien. Il peut demander au praticien démissionnaire d'assurer ses fonctions pendant la durée nécessaire à son remplacement sans que cette durée puisse excéder six mois à compter de la date de réception par le Centre national de gestion de la demande du praticien. Si le directeur général du Centre national de gestion ne s'est pas prononcé dans le délai de trente jours à compter de la réception de la lettre de démission, la démission est réputée acceptée. Lorsque le praticien démissionnaire prévoit d'exercer une activité salariée ou à titre libéral, lui sont applicables les dispositions de l'article 87 de la loi n° 93-122 du 29 janvier 1993 relative à la prévention de la corruption et à la transparence de la vie économique et des procédures publiques et la réglementation prise pour son application [abrogé par l'art. 10 de la loi n° 2016-483 du 20 avril 2016 et remplacé par l'art. 25 octies de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires].

Lorsque le praticien démissionnaire prévoit d'exercer une activité salariée ou à titre libéral, la commission de déontologie est ainsi compétente pour se prononcer sur la situation de ce praticien

hospitalier et examiner si la nouvelle activité privée considérée n'est pas incompatible avec ses précédentes fonctions hospitalières. Elle détermine notamment si cette activité peut constituer une prise illégale d'intérêt ou est de nature à porter atteinte à la dignité de ses fonctions précédemment exercées, à compromettre ou mettre en cause le fonctionnement normal du service, à compromettre ou mettre en cause l'indépendance ou la neutralité du service. À titre d'exemple, à l'égard d'un praticien qui avait été précédemment affecté dans un centre hospitalier et qui souhaitait exercer dans un établissement privé situé dans le même territoire de santé et appartenant au même GCS, la commission a considéré que dès lors que l'activité envisagée n'était pas de nature à porter atteinte au bon fonctionnement du service public, il y avait compatibilité sans réserve entre cette activité et ses précédentes fonctions (cf. avis n° 11.A0957 du 12 juillet 2011 ; rapport de la commission de déontologie pour l'année 2011). Par conséquent, en cas de démission, si l'activité concernée ne porte pas atteinte au bon fonctionnement du service public, un PH démissionnaire peut travailler dans un cabinet privé, dans la même ville, à huit kilomètres de son ancien établissement d'affectation. Extrait de la rubrique « Organisation médicale », in BJPH n° 196.

ACC 2018 : en quelques mots...



A. MARQUAND (Fréjus)

A. MARQUAND



Outre l'accent toujours mis sur les pathologies cardiovasculaires féminines, qui rattrapent progressivement leur retard, les essais cliniques n'ont pas déçu, même s'il s'agit parfois de réanalyses.

L'essai **ODISSEY OUTCOMES**, présenté par Philippe Gabriel Steg (Paris), concernant les bénéfices cliniques essentiels de l'anti-PCSK9 Alirocumab (Sanofi-Regeneron), a été incontestablement l'un des très grandes vedettes de l'ACC 2018. Mené « on top » d'un traitement très correct par statines, donc très proche de la « vraie vie » du prescripteur et du patient, le bénéfice est ample. Avec près de 20000 inclusions (coronariens avérés ayant eu un SCA jusqu'à 12 mois avant et un LDL sous statine > 0.7 g/l), un suivi médian de près de 3 ans, on observe une réduction de 55% du LDL à 4 ans, de 15% du critère principal clinique combiné, et même de 15% de la mortalité globale ! Tous les critères sont réduits. C'est une très bonne nouvelle pour cette classe thérapeutique et pour les patients... dès que le remboursement sera obtenu !

L'essai **VEST** montre que la veste portée contenant un défibrillateur externe est efficace en post-IDM dès lors qu'on sélectionne les patients à risque : moins de 35% de FEVG, 3 premiers mois. Après il faudra évaluer l'indication d'un DAI.

L'essai **ADAPT**, où l'on a génotypé la sensibilité au clopidogrel,

ne nous a pas convaincus pour son utilisation en phase aiguë, car l'on dispose d'antiplaquetaires peu sensibles au génotype. Par contre, sur le moyen et long terme avec des DAPT normaux, voire prolongés, l'association clopidogrel – aspirine étant moins chère, la sensibilité favorable au clopidogrel permettrait un passage précoce à cette association et des économies substantielles sans inconvénient clinique.

DEFINE FLAIR nous apprend que la méthode IFR est plus rapide et bien moins coûteuse que la FFR pour évaluer la réserve coronaire. Les américains, qui facturent la salle d'angiographie à la minute seront très intéressés !

L'essai **COMBO** est une vraie révolution, à terme : ici, on a testé un stent métallique doté d'un polymère biodégradable au sirolimus, et en plus traité avec une couche d'anticorps anti-CD34 visant à la capture des cellules endothéliales progénitrices (EPC). Ces EPC se déposent à la surface du stent et se différencient rapidement en endothélium normal. Ce double traitement donne de bons résultats à 12 mois et ouvre l'ère des stents doublement actifs, la prouesse technologique permettant à terme d'espérer « embarquer » à bord du stent plusieurs produits actifs sur les complications potentielles. Lesquels, peut-on penser seraient ainsi plus près de leur site utile que par voie générale. Attendez-vous à en entendre parler.

L'essai **NOTION** effectué au Danemark et en Suède, montre qu'à

5 ans, le TAVI est équivalent au RVA. L'augmentation progressive de l'expérience sur de longues périodes, l'évolution des matériels, finiront par avoir raison du RVA chirurgical, du moins si l'on pense aux bioprothèses.

L'étude **GEISINGER** montre qu'il est plus physiologique de stimuler le faisceau de His que la pointe du VD. La procédure pour implanter la sonde est plus longue (+15 mn), la quantité de radiations supérieure (pour le moment : + 3mn), mais l'efficacité clinique est incontestable pour les patients stimulés plus de 20% du temps. Et c'est compréhensible : QRS plus fin (128 ms contre 166), systoles plus efficaces... Et le critère d'efficacité est franchement amélioré (mêmes patients) : -35% et il existe un signal sur la mortalité (-27%, p = 0.006). Là encore, un progrès substantiel et on devrait en reparler, même si cela ne concerne pas tous les patients.

mSToPS : Toujours l'innovation technologique au service de la santé : ici, un patch cutané permet de transmettre des ECG par les moyens actuels : télétransmission à un centre expert, filtrage par des algorithmes... Challenge considérable, les patients sollicités ayant peu répondu et parmi ceux ayant accepté, beaucoup n'ont pas porté le patch (gratuit !). Spécificité US ? Si les patients potentiels sont bien sélectionnés, le rendement peut s'améliorer, tout comme l'acceptabilité de la méthode. A rapprocher des patches pour la glycémie !

PHARMCLO a été un essai montrant les progrès du testing génétique, la fameuse et épatante « precision medicine » : ici, on a testé la sensibilité au clopidogrel et obtenu dans de nombreux cas une conversion thérapeutique vers ce traitement, avec un bénéfice pour les patients. Sans compter le bénéfice économique. Essai très opportun alors qu'on pense que bien des patients tireraient bénéfice du DAPT au long cours !

ARTEMIS est une étude typiquement américaine où l'on a évalué le bénéfice clinique d'une aide financière au traitement anti-plaquettaire post-SCA. Elle montre surtout qu'avec ou sans aide (co-payement), les patients sont peu enclins à prendre leur traitement sur la durée préconisée. L'aide a induit chez les prescripteurs une préférence pour le Ticagrelor au détriment du clopidogrel, ce qui s'est traduit, chez les patients dont la compliance a été prouvée, par une réduction de 35% des MACE à 1 an !

TREAT est une étude un peu "vintage" : on y compare le Ticagrelor au Clopidogrel en post-thrombolyse pour SCA ST+. Dans ces conditions, le Ticagrelor fait plutôt moins saigner mais n'améliore pas les MACE à 30 jours.

MANAGE : avec la notion de MINS (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery), on observe dans cette intéressante étude un bénéfice à placer les victimes de MINS sous Dabigatran 110 mg X 2/j au décours de l'incident, mais aussi que la recherche systématique de MINS est fréquemment positive, qu'ils sont presque toujours asymptomatiques, et que l'ajout de Dabigatran réduit les incidents CV significativement de 28% sans excès hémorragique.

SECURE PCI montre de manière élégante qu'en présence d'un SCA, l'ajout d'une charge de 80 mg d'atorvastatine pré-angioplastie et post-angioplastie réduit le risque d'incidents (RR 0.72 pour le critère combiné) et de récidive d'IDM (RR 0.68). Ce considérable bénéfice survient sans aucun risque et pour un prix dérisoire. Cette attitude thérapeutique devrait être intégrée dans les recommandations de pris en charge des SCA.

MOMENTUM 3 : si le coeur artificiel implantable à la française prend un peu de retard, l'assistance circulatoire progresse et cette étude montre le bénéfice du HeartMate 3, basé sur une pompe magnétique. Les résultats à 2 ans sont très rassurants, avec la quasi-disparition des thromboses, la réduction de plus de moitié des AVC et une franche amélioration de la survie.

CVD-REAL 2 et CANVAS montrent un risque très réduit de survenue d'insuffisance cardiaque chez les DT2 sous iSGLT2. Sujet dont on n'a pas fini de parler...

CANTOS-CKD a recherché l'impact du Canakinumab, anti-inflammatoire ciblant l'IL-1b, sur la fonction rénale d'insuffisants rénaux modérés à sévères. Mais cet effet ne s'est pas manifesté. Peut-être, pensent les auteurs, des insuffisants rénaux plus sévères auraient-ils pu en bénéficier, mais les DFGe < 30 ml/mn n'ont pas été inclus dans l'essai. D'autre part, les insuffisants rénaux de CANTOS ont bénéficié comme les autres de l'effet cardiovasculaire du Canakinumab.

CARES a comparé les effets cardiovasculaires de deux traitements très répandus de l'hyperuricémie, le Febuxostat et l'allopurinol, mais sans groupe placebo. Il apparaît que le Febuxostat augmente le risque de décès de 34% (en ITT) à 49% (en per-treatment), mais les deux produits sont équivalents quant au critère combiné principal de l'essai.

CANTOS : on reparle de l'analyse de ce grand essai sur le Canakinumab, anti-inflammatoire pur. Cette analyse montre l'absence d'effet préventif sur l'émergence de cas de DT2.

BARBERSHOP : des chercheurs américains ont tenté de traiter l'HTA des Afro-Américains en s'installant chez leur barbier ! Ce groupe de patients à la prévalence très élevée de l'HTA et de ses complications, est connu pour négliger toute forme de prise en charge. En mettant le barbier dans le coup, avec l'aide de paramédicaux formés, on arrive à multiplier par près de 6 le taux de normalisés !

TRIUMPH montre l'intérêt d'une triple association antihyperten-

sive, basée sur un thiazidique, un anticalcique et un sartan, à relativement faible dose. C'est facile à prendre, peu coûteux et efficace. Une voie à suivre, pourtant retoquée jusqu'à présent par les régulateurs français, on se demande bien pourquoi. Cela pourrait changer.

POISE à 1 an : la présentation des résultats à un an n'a pas atténué les déceptions de 30 jours ! Le métoprolol en périopératoire de chirurgie non-cardiaque reste, malgré une réduction des IDM, pourvoyeur d'un excès de décès, en particulier non cardiovasculaires, et d'AVC. On peut donc penser qu'en l'absence d'une indication indiscutable, un BB périopératoire n'est pas justifié.

STOP-PAD est un échec de plus dans l'abord générique ou autre « high-tech » de l'AOMI. Les fondamentaux restent valables, donc : ne plus fumer et marcher ! Ce que bien des patients, en particulier aux USA, ne veulent pas !

DEFENSE-PFO montre que la fermeture percutanée du foramen ovale perméable permet de réduire quasiment à néant les complications inhérentes à cette pathologie (AVC...) mais aussi celles liées au traitement AVK souvent indispensable.

SMART-DATE, étude menée en Corée du Sud, montre une fois de plus un certain intérêt au DAPT post-SCA traité par DES, avec une réduction des IDM en échange d'un discret excès de saignements.

ANNEXA-4 : cette étude montre l'efficacité de l'Andexanet alpha, facteur Xa humain modifié qui n'a plus de site catalytique donc ne peut générer de thrombine, et plus de site GLA pour éviter un effet anticoagulant. Il sert de leurre inactif pour piéger l'anti-Xa à inhiber, libérant ainsi le facteur X et donc inactiver l'effet anticoagulant, en particulier des AOD agissant sur le Xa et les HBPM aussi. Une considérable sécurité supplémentaire dans l'emploi de ces produits.

IEC et/ou bêta-bloquants pour éviter la cardiotoxicité des anthracyclines : l'association carvedilol – lisinopril semble efficace sur cette cardiotoxicité, mais ce résultat incident devra être confirmé dans un essai plus ciblé.

ACC 2018

Orlando, Floride, USA

Du 10 au 12 mars 2018



A. MARQUAND

André MARQUAND (FESC, FACC, MSc)
et Marie-Dominique LÉCOLIER (PharmD, MSc)

Le congrès annuel (ou « Scientific Sessions ») de l'ACC s'est réuni à Orlando, Floride, du 10 au 12 Mars 2018.

C'est une destination qu'on aime critiquer, car tout ce qui entoure le gigantesque Convention Center est orienté tourisme (et pas forcément haut de gamme, il en faut pour tout le monde...), aucun attrait géographique, ni culturel, ni historique à proximité immédiate ; les puristes autoproclamés faisaient autrefois mine de s'en offusquer, mais ces Tartuffes ont déserté les voyages ayant comme prétextes les congrès US, les Labos n'y invitant plus. Cela étant, comme toute affirmation péremptoire est suspecte, il faut rappeler l'existence du fabuleux Dali Museum à St Petersburg (www.TheDali.org), sur la cote Ouest de la Floride, le musée Thomas Edison à Ft Myers (pas loin du précédent) (www.edisonfordwin-terestates.org)...

Comme Anaheim (Californie) autrefois, a profité de la proximité de Disneyland, Orlando s'est constitué un incroyable Convention Center, florissant au contact des très nombreux parcs d'attractions et de la foule d'hôtels souvent très abordables les entourant. Encore aujourd'hui, on perçoit bien l'aspiration de ces établissements au tourisme familial.

Mais grâce à cela, il est assez facile de se loger sans se ruiner et manger (tous les styles sont largement représentés) à des prix abordables, d'autant que de nombreux hôtels proposent des suites permettant de caser toute la famille (voire des collè-

gues, voire... qui vous voudrez, chacun son « trip »), avec cuisine, etc..., et les Outlet Centers, ces fameux et immenses centres de magasins d'usine, permettent des achats de qualité à des prix étonnants dans une ambiance bon enfant.

Profiter de tout cela nécessite en général un véhicule.

Une fois l'indispensable voiture louée, on pourra en profiter pour des extensions péri-congrès, évidemment au volant, car les distances sont, comme toujours aux USA, assez importantes et les transports en commun rares (mais pas inexistant) ; quant à se déplacer à pied, il ne faut pas y penser, en dehors du footing (très) matinal...

L'essentiel de la Floride est à un jour ou deux de voiture, et l'essence à moins de 55 centimes le litre permet de beaucoup rouler sans arrière-pensée même en gros SUV à moteur V8, luxe indispensable (et mal vu) en Europe.

Pour ne pas se tromper : le prix de l'essence est libellé en US\$/gallon US, soit 3.78 litres ! Entre 2.39 et 2.58 \$ au moment du congrès.

On pourra, ainsi équipé, déjeuner les pieds dans le sable à Cocoa Beach (en évitant le week-end car les américains apprécient aussi) avec vue sur Cap Canaveral (le fameux Kennedy Space Center), voire descendre au sud, visiter les Everglades, et même pousser jusqu'à Key West au charme décalé mais très prenant. De plus, la route des Keys est un morceau d'anthologie que les cinéastes ont souvent intégré dans les films.

Ce genre d'escapade nécessite une petite semaine voire plus

mais on ne le regrettera pas. Sans compter les parcs d'attractions : Disneyworld, Epcot Center, Sea World, etc... C'est très cher, surtout si on se laisse aller à acheter les ruineuses babioles judicieusement disposées à la hauteur des petits enfants ! Mais ça occupe la famille pendant que papa ou maman assiste au congrès ! Les attractions y sont incluses mais les temps d'attente en période de pointe peuvent dépasser deux heures pour chacune ! Et attention aux « roller-coasters » (montagnes russes), fort violents, mais c'est la mode des sensations fortes !

Evidemment, en Mars, période du Spring Break, vacances inter-semestrielles des « collegues » et universités US, des jeunes en grand nombre à la recherche du soleil après un long et rigoureux hiver occupent toute la Floride du Sud. Un régal pour les yeux, mais une saturation garantie pour les hôtels.

Et pas mal d'animation assez tard dans la nuit... Par contre, les matinées sont calmes : il faut bien cuver et/ou prolonger les nuits torrides !

Le nouveau formatage de l'ACC depuis quelques années, sur 3 jours est plus concentré mais le gain de temps de travail est notable : on arrive le vendredi soir et on repart le lundi soir.

Certes les sessions sont plus concentrées, mais qui s'en plaindrait ?

Bonne nouvelle, les exposants sont de retour : labos, matériel et surtout centres hospitaliers (on se rappellera qu'aux USA, ils sont tous à but franchement lucratif et que la pub fait partie intégrante du business : les nom-

breux congressistes d'extrême-et du moyen-orient peuvent y trouver des centres de qualité pour y envoyer leurs patients les plus solvables !

Bien entendu, aucun centre français ni même européen n'est représenté... pour l'instant ? Les vedettes du Congrès ont été les Late Breaking Clinical Trials, mais les séances de posters ont attiré une assistance considérable et n'ont pas déçu.

La « lecture » inaugurale a été le fait de Nanette Wenger (Emory Heart and Vascular Center, Atlanta, Georgie), sous la forme de la « Simon Dack Lecture », et son titre a été « *comprendre le voyage, le passé, le présent et l'avenir des maladies CV chez la femme* »

Mme Wenger a débuté par une citation de Victor Hugo : « *Il n'y a rien d'aussi puissant qu'une idée dont le temps est venu* » (Histoire d'un crime, 1877).

Et un cartoon (ci-dessus), exprimant le manque de femmes dans les essais et autres études sur les pathologies CV, suivi d'une constatation alarmante : alors que la mortalité CV a baissé d'environ un tiers chez les hommes aux USA depuis la fin des années 1970, celle des femmes a plutôt augmenté jusqu'en 2000 pour diminuer ensuite, mais moins vite que pour les hommes ; les courbes se sont superposées à partir de 2011 et ont connu une réascension à partir de 2013 (Circulation 2018 ; 137) !

Les questions ont émergé à partir d'un rapport de 2001, qui a proposé de se poser la question du sexe dans la survenue de certaines pathologies et d'intégrer ce paramètre dans les études sur la santé humaine et les recherches médicales, enfin de traduire les résultats en pratique clinique.

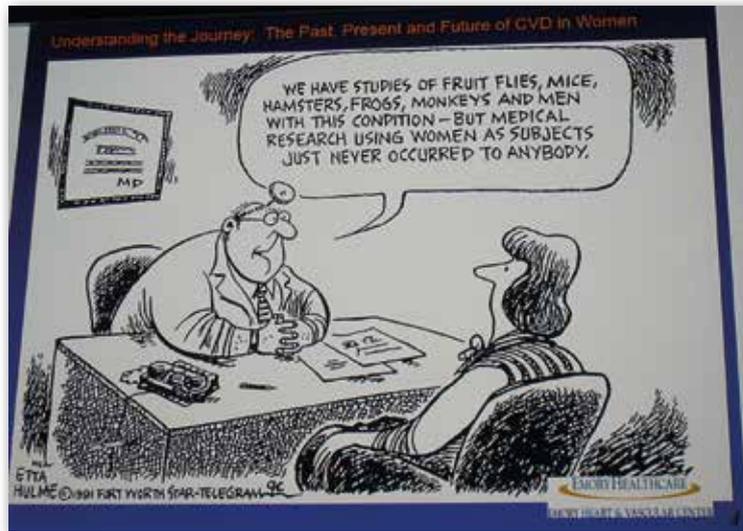
Et des essais ont suivi :

*HERS, sur le THS

*la Women's Health Initiative

*il est apparu que le THS ne prévient pas les pathologies CV

*ce qui a permis de modifier l'approche préventive CV chez les femmes



*rapport AHRQ (2003) : il est apparu que l'essentiel des recommandations sur les coronaropathies chez la femme découle d'essais chez des hommes d'âge moyen. En fait aucune recherche n'avait intégré les sujets féminins en tant que tels.

En 2004, le NHLBI (National Heart, Blood and Lungs Institute) a lancé une campagne sur « la vérité sur le coeur », en mettant en avant que la maladie cardiaque est le premier facteur de décès chez la femme.

L'AHA lui a emboîté le pas avec l'initiative « Go Red for Women », symbolisée par le port d'une robe rouge.

Puis diverses études ont fait avancer les connaissances :

*la Women's Health Study a montré :

- Que l'aspirine a un effet préventif sur les AVC mais pas sur l'IDM chez la femme avant 65 ans (Ridker P. et coll. NEJM 2005 ; 352 : 1293)

- le contraire de l'homme, où la Physicians' Health Study a montré un effet sur l'IDM mais pas sur l'AVC (Steering Committee PHS. NEJM 1989 ; 321 : 129)

*Le Registre d'Amélioration de la Qualité CRUSADE chez les femmes avec SCA non-ST+ (Blomkalns et coll. JACC 2005 ; 45 : 832) :

- le pronostic du SCA est moins bon chez la femme : plus de décès hospitaliers, d'IDM, d'insuffisance cardiaque, d'AVC, de transfusions - les femmes sont moins fréquemment bénéficiaires d'interven-

tions coronaires, de traitements conformes aux recommandations malgré leur profil à risque élevé

- quid de la raison de ce pronostic aggravé ? Risque d'emblée plus élevé ? Prise en charge et traitements de sortie moins bons ?

- existe-t-il des particularités biologiques, des biais de traitement, les deux ?

L'étude du NHLBI WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) (Bailey-Merz. JACC 2006 ; 47 : 521 et Pepine CJ. JACC 2015 ; 66 : 1918) :

*il existe de l'ischémie myocardique associée à des événements cliniques défavorables en l'absence de coronaropathie obstructive [au sens angiographique]

*d'où l'émergence de la notion de coronaropathie microvasculaire chez la femme. Et de l'importance de la coronaropathie « non-obstructive » chez la femme.

Les études WACS (Women's Antioxidant Cardiovascular Study) et WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) (Cook et al. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 1610, et Albert. JAMA 2008 ; 299 : 2027) :

*les vitamines E, C et le bêta-carotène ne réduisent pas les complications CV chez les femmes
*de même l'acide folique et les autres vitamines B
*ces traitements ont été retirés des recommandations.

La base de données « Get With The Guidelines » (ou GWTG) (Jneid. *Circulation* 2008 ; 118 : 2003) :

*les femmes souffrent d'une mortalité double lors des STEMI : 10.2% vs. 5.5%

*cette mortalité prédomine au cours des 24 premières heures :

- moins de prescriptions précoces d'aspirine et de BB
- moins de reperfusions
- moins de reperfusions en temps voulu

*il existe donc des opportunités de réduire les disparités liées au sexe au cours des soins pour améliorer le pronostic.

Rapport 2010 de l'Institute of Medicine (IOM) sur la recherche en santé féminine :

*historiquement, la recherche médicale a négligé les besoins de santé de la femme (« bikini medicine »)

*la santé féminine doit tenir compte de différences :

- différences liées au sexe, facteurs biologiques...
- rôle de facteurs plus larges : sociaux, environnementaux, communautaires...

- les nécessaires progrès pour réduire la mortalité CV des femmes nécessitent de prendre en compte divers facteurs négligés : qualité de vie, fonctionnalité, mobilité, bien-être.

Plus intéressant : les recommandations de l'AHA pour la prévention, révision de 2011 (Mosca et coll. *Circulation* 2011 ; 123 : 1243) :

*concernant les complications liées à la grossesse : pré-éclampsie, diabète gestationnel, HTA gravidique : ce sont des indicateurs précoces d'élévation du risque CV

*la recherche de telles complications gravidiques devra faire partie de l'évaluation du risque CV des femmes

*le risque CV augmente aussi lors des collagénoses auto-immunes, qui devront être recherchées.

Les défis à prendre en compte pour que les essais cliniques ne négligent pas les femmes sont grands :

*les femmes ont été fortement sous-représentées dans les essais cliniques entre 1997 et 2006 (27%) et désavantagées par l'absence d'analyse en fonction du sexe

*leur taux a changé au fil du temps, par exemple, entre 1966 et 1990, elles ne représentaient que 20% de la population des essais sur les SCA

*dans la Cochrane Review, sur 256 essais CV, un tiers seulement ont analysé en fonction du sexe, et parmi ceux-ci, 20% ont observé des différences entre les hommes et les femmes

*l'exclusion des patients âgés désavantage doublement les femmes : elles représentent une partie notable de la tranche des plus âgés, avec une prédominance des pathologies coronaires.

La Chambre des Représentants (House of Representatives) des USA a publié le « Research for All Act 2015 », dans lequel elle prescrit aux NIH et à la FDA de mettre à jour les rapports sur les femmes et les minorités dans la recherche médicale :

*pour les National Institutes of Health (NIH), de s'assurer qu'à tous les stades de la recherche, les représentants mâles comme femelles soient intégrés : cellules, tissus, animaux, et que les différences en fonction du sexe soient examinées

*que la Food and Drug Administration (FDA) s'assure que la sécurité des médicaments autorisés soit documentée chez les femmes comme chez les hommes, et que cela soit tiré d'essais où l'analyse par sexe ait été assurée.

Ainsi, Nanette Wenger recommande l'expansion du paysage de la recherche CV chez les femmes.

Notre avis : cette « lecture » n'est pas, loin s'en faut, inutile. Mais il faut remonter aux origines et on sait que dans les années 1950 - 1960, l'essentiel de la pathologie coronarienne était le fait des hommes, parfois très jeunes, surtout aux USA (cf. les autopsies de jeunes appelés américains de la Guerre de Corée), les femmes étant plutôt les victimes des valvulopathies post-streptococciques, que l'obésité et le diabète étaient bien moins présents, et que la longévité très supérieure des femmes semblait une excuse idéale pour ne pas les trouver prioritaires.

Les temps changent : la longévité se transforme en exposition prolongée aux facteurs de risque, obésité, HTA et diabète explosent, surtout dans les minorités noires et hispaniques, mais aussi chez les enfants et les adolescents...

Le tabagisme n'est plus l'apanage des hommes... Quant à la cocaïne, grosse pourvoyeuse de SCA, elle les répartit équitablement !

Bref, le paysage CV se prête bien plus qu'autrefois à la recherche dans de nouveaux groupes de risque et on ne doit pas faire l'économie d'une recherche appropriée ciblant les spécificités de la femme, dont beaucoup restent à découvrir.

D'autre part la fameuse « precision medicine », faisant appel aux spécificités génétiques, ne tardera pas à isoler des groupes à risque génétique, où les femmes auront leur part.

D'autre part la fameuse « precision medicine », faisant appel aux spécificités génétiques, ne tardera pas à isoler des groupes à risque génétique, où les femmes auront leur part.

Late-Breaking Clinical Trials (LBCT) 1ère séance, le samedi 10 Mars à 9 h

ODYSSEY OUTCOMES

P. Gabriel Steg (Paris) a présenté les résultats de l'essai ODYSSEY OUTCOMES, une étude très attendue



puisqu'elle est la deuxième évaluant l'impact des anticorps anti-PCSK9 sur les événements cliniques.

Le risque résiduel après un SCA reste élevé, malgré les traitements recommandés (sans

même rappeler que les doses recommandées sont insuffisamment prescrites/prises).

Ce risque est en grande partie lié au niveau de LDL-C et diminue lorsque :

*l'on donne une statine, comparativement au placebo

*l'on donne une statine puissante à haute doses comparativement à des doses moindres et une statine moins forte

*l'on donne ézétimibe en plus de la statine.

La PCSK9 est une cible validée par plusieurs essais dans la maladie athéroscléreuse.

L'Alirocumab est un anticorps totalement humanisé dirigé contre la PCSK9, permettant une réduction ample et prolongée du LDL-C et d'autres lipoprotéines athérogènes ; les études menées jusqu'à présent ont montré sa sécurité d'emploi.

Le produit testé est ici l'Alirocumab, un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre PCSK9 (SANOFI-REGENRON). Les patients sont tous sous dose optimale ou maximale tolérée de statine puissante, avant d'être randomisés sous Alirocumab ou placebo.

L'hypothèse de l'essai ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz GG et al. Am Heart J 2014 ; 168 : 682-9) a été que l'Alirocumab, comparativement au placebo, réduit la morbidité et la mortalité CV après un SCA chez des patients gardant un niveau élevé de lipoprotéines athérogènes malgré les doses maximales possibles de statines puissantes.

Les inclusions ont concerné des patients de 40 ans et plus, ayant présenté 1 à 12 mois auparavant un SCA (IDM ou angor instable), sous dose élevée de statine puissante (atorvastatine 40 à 80 mg/j ou rosuvastatine 20 à 40 mg/j ou la dose maximale tolérée de l'une des deux depuis au moins 2 semaines), et gardant un LDL \geq 0.70 g/l ou un cholestérol non HDL \geq 1 g/l ou un Apo B \geq 0.80 g/l. Ont été exclus surtout les patients ayant une pathologie pouvant interférer avec le traitement et/ou le pronostic.

Alirocumab	placebo	Alirocumab	RR	RRA	p
Nb patients	9462	9462			
LDL à 48 mois ITT	1.031	0.664			
LDL à 48 mois sous trait.	1.014	0.533			
CEP %	9.5	11.1	0.85	1.6%	0.0003
Décès coronariens %	2.2	2.3	0.92		0.38
IDM non mortels %	6.6	7.6	0.86		0.006
AVC ischémiques %	1.2	1.6	0.73		0.01
Angor instable %	0.4	0.6	0.61		0.02
Mortalité globale %	3.5	4.1	0.85	0.6%	0.026
Evénement coronarien %	12.7	14.3	0.88		0.001
Evén coronarien maj %	8.4	9.5	0.88		0.006
Evén CV	13.7	15.6	0.87		0.0003
DC IDM AVC isch %	10.3	11.9	0.86		0.0003
Ischémie nécess revasc %	7.7	8.8	0.88		0.009
Sous-groupe avec LDL-C d'inclusion \geq 1.00 g/l					
	Alirocumab	Placebo	RR	RRA	
MACE %	11.5	14.9	0.76	3.4	
Décès coronariens %	2.5	3.4	0.72	1.0	
Décès CV	2.9	4.2	0.69	1.3	
Décès toutes causes %	4.1	5.7	0.71	1.7	

Tableau 1

Le critère principal d'évaluation (CEP) a été la somme des décès coronariens, les infarctus non mortels, les AVC ischémiques et hospitalisations pour angor instable. Divers critères secondaires pertinents ont été prévus. Les patients ont été randomisés pour avoir de l'Alirocumab 75 mg sous cutané tous les 15 jours, puis 150 mg s'ils ne sont pas à l'objectif de LDL ou bien du placebo.

Le but a été d'obtenir un LDL-C entre 0.25 et 0.50 g/l. Un LDL jusqu'à 0.15 g/l est cependant toléré. En dessous de 0.15 g/l la dose d'Alirocumab est réduite voire stoppée jusqu'à remontée au-delà de ce seuil. L'analyse a été en intention de traiter (ITT). L'étude a inclus 18924 patients avec une médiane de suivi de 2.8 ans mais a été stoppée après avoir enregistré 1955 événements-patients (> aux 1613 prévus, et un suivi > 2 ans). La population incluse a un âge moyen de 58 ans, avec 25% de femmes, un LDL-C initial à 0.87 g/l et 89% sont sous statine dose maximale.

Il y a eu 15% d'arrêt de traitement (14.2% sous Alirocumab et 15.8% sous placebo). Le reste du traitement médical est réellement optimal. La baisse du LDL sous Alirocumab est de 62% à 4 mois, et de 55% à 4 ans (diffé-

rence à 48 mois = 0.481 g/l, soit -54.7% sous traitement effectif). (Tableau 1)

On observe également une réduction des revascularisations pour ischémie, mais aucun impact sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

L'analyse des sous-groupes montre des résultats globalement identiques.

Pour le LDL cholestérol initial toutefois le bénéfice est plus grand pour les patients avec un LDL > 1.00 g/l à l'entrée avec un p d'interaction à 0.09. En analyse post-hoc dans ce sous-groupe, le RR pour le critère d'évaluation principal est à 0.76, et celui pour la mortalité globale est à 0.71. La sécurité d'emploi est excellente sans aucun signal de risque, à l'exception des réactions cutanées au point d'injection plus fréquentes sous Alirocumab.

Conclusions de la présentation :

*par comparaison avec le placebo, chez des personnes ayant eu récemment un SCA, l'Alirocumab, 75 ou 150 mg en SC toutes les deux semaines, en visant un LDL-C entre 0.25 et 0.50 g/l, en autorisant des niveaux aussi bas que 0.15 g/l :

*a réduit les MACE, les IDM et les AVC ischémiques

*a été associé à une réduction des décès de toutes causes

*a été dépourvu d'incidents et bien toléré sur la durée de l'essai.

Perspectives cliniques

*dans cette étude contrôlée contre placebo ayant inclus près de 19000 patients, dont beaucoup traités au moins 3 ans, il n'a émergé aucun signal de sécurité concernant l'alirocumab en dehors de réactions au site d'injection

*parmi des patients ayant eu un SCA et un LDL de base d'au moins 1 g/l, l'alirocumab a réduit les MACE de 24% (RRA 3.4%) et les décès de toutes causes de 29% (RRA 1.7%), comparativement au placebo.

Notre opinion : ODYSSEY OUTCOMES est la deuxième étude qui valide la réduction du risque cardiovasculaire sous anti-PCSK9, et dans une population différente de l'essai FOURIER. Elle valide à nouveau la relation entre réduction du LDL et réduction du risque, même en descendant à des valeurs très basses de LDL.

Toutefois vu la réduction de risque absolu de 1.6%, il faut traiter environ 30 patients pendant 4 ans pour gagner un événement, et ce au prix élevé de ce traitement. Une analyse économique est donc clairement souhaitable, et il est probable que si nous disposons un jour de ces traitements, les prescriptions seront très encadrées. Même aux USA des études ont montré qu'une minorité des patients redevables de ces traitements les reçoivent effectivement, essentiellement pour des considérations de prise en charge par les systèmes de soins. Avancée majeure dans la prise en charge du post-SCA, ODYSSEY OUTCOMES fait émerger des résultats particulièrement intéressants, et parfois inattendus... Vu le prix de ces produits sur le système de santé, on peut penser qu'ils seront réservés aux pathologies précoces/récurrentes et aux patients intolérants/résistants

	VEST	contrôle	p
Nb patients	1524	778	
CEP %	1.6	2.4	0.18
Mort non subite %	1.4	2.2	0.15
Décès AVC %	0.0	0.5	0.01
mortalité globale %	3.1	4.9	0.04
Chocs appropriés cas	20	1	0.002
Chocs inappropriés cas	10	0	0.05
Chocs avortés cas	70	0	< 0.001

Tableau 2

aux statines à doses élevées. Et aux patients fortunés préférant poursuivre leurs fantaisies diététiques sans trop de risques, mais à leurs frais ! En attendant la thérapie génique. Voire même avant cela avec l'Inclisiran, un siRNA qui bloque l'expression de PCSK9 en injections semestrielles s'il confirme les espoirs placés en lui !

VEST (Vest Prevention of Early Sudden Death Trial)

Jeffrey Olgin (UCSF, USA) a présenté les résultats de VEST, une étude portant sur l'utilité d'une veste-défibrillateur externe (modèle fabriqué par ZOLL) dans les suites précoces d'infarctus avec altération de la fonction VG.

En effet les morts subites surviennent souvent précocement chez ces patients, surtout les 3 premiers mois (étude VALIANT. Solomon et coll. NEJM 2005, étude Olmsted County. Adabag et coll. JAMA 2008), mais les études d'implantation précoce de DAI n'ont pas réussi à démontrer de bénéfice global (DINAMIT. Hohnloser S. et coll. NEJM 2004 et IRIS. Steinbeck et al. NEJM 2009) malgré une certaine efficacité sur la mort subite, et il est donc recommandé d'attendre 3 mois avant de réévaluer ce type de patients pour une implantation éventuelle de DAI (recommandations ACC/AHA/HRS. JACC 2017).

Le but de l'étude VEST a été de savoir si le port de cette veste peut réduire les morts subites dans les 3 mois avant la réévaluation pour un DAI. L'étude est

multicentrique, randomisée en ouvert et porte sur des patients inclus dans les 7 jours suivant leur infarctus avec une FEVG \leq 35%, randomisés en 2/1 sous veste ou rien, tous recevant par ailleurs un traitement médicamenteux optimal. Les crossovers et les implantations précoces de DAI sont fortement découragés. La veste comprend des électrodes de surveillance de l'ECG, deux patches de défibrillation dans le dos, connectés à un boîtier rechargeable qui déclenche le choc si besoin, qui transmet les données à un centre de suivi. Le patient peut annuler le choc en appuyant sur un bouton, dans l'hypothèse d'un avertissement de déclenchement inapproprié. Le critère d'évaluation principal est le taux de morts subites et de décès dus à des arythmies ventriculaires. Le critère était initialement la mortalité globale, mais a été modifié sur avis du DSMB en raison d'inclusions lentes. L'analyse est en intention de traiter. L'étude a porté sur 2302 patients avec un suivi moyen de 84 jours. Les patients ont un âge moyen de 61 ans, avec 73% d'hommes, une FEVG initiale à 28%.

Le traitement médicamenteux est effectivement optimal dans les deux bras. La veste est portée en moyenne 14 heures par jour. Un petit nombre de patients, environ 5%, reçoivent un DAI précoce.

Avec le temps on observe une diminution du nombre de patients portant la veste, et une diminution de la durée de port journalière. (Tableau 2)

La sécurité d'emploi est bonne, en dehors des problèmes d'irritation cutanée locale. On observe un nombre de crossovers avec 20 patients du groupe contrôle qui portent la veste, et 19% du groupe étudié qui ne porte pas sa veste. L'étude est donc globalement négative, même si affaiblie par ces entorses à la randomisation. Il est donc difficile de recommander cette approche pour l'instant, et c'est finalement plus le choix du patient qui peut emporter la décision, surtout que l'appareil est commercialement accessible pour les plus fortunés.

Conclusion de la présentation :

*l'essai VEST est la 1^{ère} étude randomisée contrôlée avec un défibrillateur externe portable sur soi sous la forme d'un vêtement (WCD, pour Wearable Cardioverter Defibrillator)

*le WCD n'a pas réduit de manière statistiquement significative la mort subite, le critère primaire de VEST

*le WCD a été corrélé avec une mortalité totale réduite au cours des 90 premiers jours du post-IDM chez les patients avec une FEVG < 35%

*la prescription du WCD semble raisonnable pour la protection des patients à risque élevé : FEVG basse en post-IDM, jusqu'à l'évaluation en vue d'un DAI, entre le 40 et le 90^e jour.

Notre avis : VEST montre élégamment qu'on peut, en sélectionnant bien les patients, réduire encore la mortalité post-IDM. Certes, dans les groupes à risque élevé, où le combat n'est jamais fini. Certaines données sont cependant à prendre en considération, certaines de par leur absence : pas de corrélation à la kaliémie, et si plus de 90% des patients sont sous bêta-bloquant, il n'est pas précisé si c'était la dose idéale ; enfin, la moitié étaient sous diurétique(s) et 7% sous amiodarone. Il existait donc une proportion de patients où le traitement a pu augmenter le risque arythmique, mais pro-

bablement de manière équilibrée entre les deux groupes. Les méthodes instrumentales sont utiles mais ne dispensent pas de la vigilance clinique. Avec VEST, on dispose enfin d'un « pont » entre l'IDM et le DAI qu'il faudra apprendre à utiliser au mieux.

Séance de Recherche Clinique 1 (Samedi 10 Mars à 12h15)

ADAPT (A pragmatic randomized trial of CYP2C19 genotyping implementation following PCI)

Sony Tuteja (*Perelman School of Medicine, Philadelphie, USA*)

a présenté l'étude ADAPT sur l'impact de l'analyse systématique des variants de CYP2C19 de faible activité sur le choix des anti-aggrégants par les praticiens.

Les patients sont randomisés dans un groupe génotypé ou un groupe contrôle, et le critère principal d'évaluation est le pourcentage de patients recevant finalement du Prasugrel ou du Ticagrelor. Dans le groupe génotypé, un prélèvement buccal est effectué, l'analyse est effectuée avec un appareil disponible en salle de cathétérisme et capable de rendre le résultat en 1 heure. Dans le bras contrôle, un prélèvement de salive est stocké pour analyse ultérieure. Les inclusions ont concerné des patients de 18 à 80 ans recevant un stent coronaire : 504 patients, dont 50% en situation de SCA. L'analyse génétique isole 28% de patients étant des faibles métaboliseurs pour le Clopidogrel. On observe après cela 30% de patients sous Prasugrel ou Ticagrelor dans le bras génotypé, contre 21% dans le bras contrôle (p à 0.03). Le recours au Prasugrel ou au Ticagrelor est de 22% dans le bras génotypé sans perte de fonction du CYP2C19, contre 53% chez ceux avec perte de fonction. L'étude analyse ensuite la concordance entre le traitement reçu et celui qui devrait être administré en fonction des résultats du génotype.

Le taux d'agrément est de 71%, et donc 29% des patients reçoivent l'inverse de ce qu'il serait logique de leur prescrire. Le traitement antiagrégant déjà reçu avant l'étude conditionne fortement le choix du traitement maintenu par les prescripteurs.

On n'observe pas de différence en termes de MACE ou de saignements mais l'étude est clairement trop petite pour prétendre à une puissance statistique correcte sur ces critères.

Conclusion de la présentation :

*la prescription d'anti-plaquettaire n'a pas été universellement en accord avec les recommandations issues du génotypage

*les médecins prennent en compte aussi les facteurs cliniques en post-PCI

*en analyse post hoc, les patients avec perte de fonction du CYP2C19 restant sous Clopidogrel ont un risque de MACE accru : RR à 1.84 (p = 0.03).

Notre avis : disposer d'un génotypage rapide est un grand avantage dans le choix d'un antiagrégant, mais l'existence de médicaments peu sensibles au génotype (ticagrelor, prasugrel) n'incite pas les prescripteurs à suivre cette voie, du moins dans l'immédiat post-stent ; il en va différemment lorsqu'on s'éloigne de la procédure : la certitude d'être efficace avec une association clopidogrel – aspirine peut modifier le moment du relais et permettre des économies substantielles.

D'autant que la tendance est au DAPT au long cours, en particulier chez les patients évolutifs.

DEFINE FLAIR

Manesh R. Patel (*Duke Heart Institute, Durham, Caroline du Nord*)

a présenté les résultats d'une étude économique de DEFINE FLAIR. Cette étude a comparé l'IFR et la FFR et avait été rapportée lors de l'ACC 2017.

La mesure de l'IFR est une approche de physiologie coronaire comme la FFR mais ne nécessite pas d'injection d'Adénosine et est donc plus confortable pour le patient. Les seuils retenus pour différer l'angioplastie étaient une FFR > 0.8 et un IFR > 0.89. Le critère d'évaluation principal était la somme des décès, infarctus et revascularisations non planifiées. L'étude avait validé la non-infériorité de l'IFR.

Le recours à l'IFR permet de raccourcir la procédure de 4.5 minutes par rapport à la FFR. L'étude montre, après ajustement, que l'IFR permet d'économiser 896 US\$ par patient, pour un résultat identique en termes d'évènements cliniques mais également de qualité de vie par QALYs.

Antonio Colombo (Milan, Italie) a présenté l'essai COMBO, sur un nouveau type de stent coronaire

Les chercheurs sont évidemment partis des stents actifs (DES, pour Drug Eluting Stents), qui ont largement amélioré le pronostic des stents nus (BMS, pour Bare Metal Stents).

Ces DES n'ont pas écarté le risque de resténose tardive et de thrombose très tardive. Pour cela, il a été proposé de prolonger le DAPT au-delà de 6 voire 12 mois, et quelques études ont montré l'efficacité de cette approche.

Pour COMBO, qui veut dire combinaison, mais c'est aussi le nom du nouveau stent, nous avons un stent en acier avec un polymère biodégradable au sirolimus, et en plus une couche d'anticorps anti-CD34 visant à la capture des cellules endothéliales progénitrices (EPC). Ces EPC se déposent à la surface du stent et se différencient rapidement en endothélium normal. Des études pré-cliniques ont montré une endothélialisation rapide du stent COMBO à 28

	TAVI	RVA	p
Nb patients	145	135	
CEP %	39.2	35.8	0.78
Décès %	27.7	27.7	0.90
AVC%	10.5	8.2	0.67
Infarctus %	8.6	8.7	0.87

Tableau 3

jours (96.6% contre 78.5% pour un DES standard. De même des études en OCT (Optical Coherence Tomography) ont montré un recouvrement normal à un an, comparativement aux DES.

Ici, deux registres (MASCOT et REMEDEE) ont été fusionnés (pour former la COMBO Collaboration), représentant 3614 patients et le critère a été le TLF (Target Lesion Failure, c'est-à-dire l'échec sur la lésion ciblée initialement) à un an, intégrant aussi les décès cardiaques, les IDM dus à la TL et les reprises de cette lésion en raison de signes cliniques.

Le critère composite ainsi défini est survenu dans 3.6% des cas à 1 an. Les décès cardiaques : 1.6%, les IDM liés à la lésion dans 1.2% et les reprises : 2.2%. La thrombose certaine de stent n'a été que de 0.5%.

Les prédictors du TLF ont été le diabète, l'insuffisance rénale et les lésions complexes (B2/C), le RR ne dépassant pas 2 pour chacun de ces critères en multivarié. Cette nouvelle approche, qu'on pourrait qualifier de stent doublement actif (sirolimus + anticorps anti-CD34) semble donc intéressante et devrait se développer si cette étude initiale est confirmée par de plus grosses études et si le prix n'est pas excessif.

Manifestement, certains ont compris qu'il n'est pas indispensable de s'en tenir à une seule « drogue » pour en imprégner le stent ! Reste l'obstacle technique, qui semble avoir été résolu. On peut donc s'attendre à des développements.

NOTION

Gustav Horsted Thyregod (Copenhague, DK) a présenté NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention) résultats à 5 ans d'une comparaison entre TAVI et RVA classique en cas de RAO sévère. Essai randomisé prospectif avec des inclusions entre 2009 et 2013 dans 3 gros centres : 2 danois (Copenhague et Odense) et un suédois (Göteborg).

Il fallait que les patients aient plus de 70 ans, une espérance de vie naturelle > 1 an et soient compatibles avec les deux techniques, sans coronaropathie ou autre valvulopathie sévère et primo-opérés. Ainsi, le TAVI a eu 139 patients et le RVA 135. Il s'agissait de patients assez sévères (près de la moitié en classe NYHA III ou IV, 20% de diabétiques, 12% de BPCO). Les résultats à 5 ans (131 patients) sont très intéressants : le critère composite principal (décès, AVC, IDM) est de 39.2% avec le TAVI et 35.8% avec le RVA (p = 0.78). Le TAVI semble avantagé jusqu'à 2 ans, ensuite les courbes se superposent. La mortalité est identique : 27.7% à 5 ans, les AVC : 10.5% contre 8.2% (TAVI - RVA) et les IDM identiques à 8.6%. (Tableau 3)

Certains critères secondaires méritent d'être mentionnés : FA : désavantage au RVA : 62.2% contre 25.2% (p<0.001), et nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque : 41.8% après TAVI contre 8.4% (p<0.001). Les réinterventions sont 2.5% après TAVI contre 0.0% (p = 0.09).

Les performances de la valve ont été analysées : elles sont à l'avantage du TAVI : surface fonctionnelle supérieure (1.66 contre

1.23 cm²) et gradient moyen (8.22 vs. 13.71 mmHg) ($p < 0.001$). Les fuites sont plus nombreuses après TAVI et plus significatives ($p < 0.001$) mais les classes NYHA totalement superposables.

Toutefois, l'impact de l'implantation d'un stimulateur cardiaque existe : dans ce cas, la mortalité atteint 38.2% (vs. 21.7%, $p = 0.07$). En cas de score STS $> 4\%$, le RVA est avantaagé ($p = 0.05$), ainsi qu'en l'absence d'HTA ($p = 0.04$) !

Conclusion des auteurs :

*NOTION est la première étude comparant TAVI et RVA à 5 ans chez des patients à risque relativement bas (82% avec score STS $< 4\%$)

*à 5 ans, il n'y a pas eu de différence significative pour les décès toute cause, les AVC, l'IDM et la combinaison de ces 3 critères
*il n'y a pas eu de différence significative pour les réinterventions

*le TAVI a permis une meilleure hémodynamique valvulaire qui s'est maintenue au long du suivi
*mais le TAVI s'accompagne aussi de plus de régurgitations et plus importantes

*la nécessité d'implanter un stimulateur a été corrélée après TAVI à une mortalité accrue

*pour préciser exactement la longévité des prothèses du TAVI, un suivi plus long est nécessaire.

Notre avis : cette étude visionnaire pour l'époque où elle a été lancée montre la progression inexorable des indications de TAVR vers des groupes de plus en plus bas risque.

Reste la grande question de la durabilité de ces valves dont le recul n'a pas atteint celui des bioprothèses. Mais ces valves, vu l'enjeu (en particulier commercial) ne cessent d'être améliorées.

Reste le problème des anomalies de conduction ! Par contre dans ce travail les fuites aortiques incidentes n'ont pas d'impact prédictif sur la mortalité.

Geisinger His Bundle Branch Registry

Une équipe du Geisinger Heart Institute (Pennsylvanie et Indiana) montre que de stimuler le faisceau de His au lieu de la pointe du VD réduit la morbi-mortalité des patients stimulés.

En effet, la stimulation VD engendre un asynchronisme des différents segments du VG, et des décompensations cardiaques peuvent survenir dès que le taux de stimulation dépasse 20%. A l'opposé, la stimulation du faisceau de His permet un QRS fin et une activation des ventricules sans asynchronisme. Pour cela, les auteurs ont utilisé une sonde vissante 4 French Medtronic sans lumière, devant donc être mise en place avec une gaine (sheath) à angulation fixe (fixed curve). Ainsi, ils ont comparé 433 patients dans le groupe VD avec 332 patients dans le groupe His, dont 92% ont pu être bien placés et 8% ont été placés dans le SIV. Le suivi a été en moyenne de 725 jours.

La procédure a été plus longue pour le His (70 vs. 55 mn, $p < 0.01$), il y a eu plus de scopie (10.27 vs. 7.4 mn, $p < 0.01$), le seuil de capture est plus élevé au His : 1.30 à 0.79 ms vs 0.59 à 0.5 ms ($p < 0.01$), ce qui est pérenne, le QRS stimulé est plus fin (128 ms vs. 166, $p < 0.01$). Le critère primaire composite (décès, admission pour IC, passage à la CRT) est réduit de 29% (25% vs. 31.6%, $p = 0.02$), mais cette différence n'est significative que pour les patients dont la stimulation VD dépasse 20% : RR 0.65, ($p = 0.02$).

La différence se manifeste immédiatement et a tendance à s'amplifier. Elle est significative indépendamment pour les décompensations d'IC ($p = 0.01$), la mortalité (RR 0.73, $p = 0.06$)

Ainsi, cette technique de stimulation du His, comparative-ment à la stimulation classique

du VD, est consommatrice de temps et de rayons mais est efficace sur les critères importants choisis par les investigateurs. Elle doit être réservée aux patients prévus pour avoir un taux de stimulation VD $> 20\%$.

Car même dans des mains expérimentées, la durée d'implantation avec stimulation du His est plus longue de 15 minutes en moyenne.

mSToPS (mHealth Screening To Prevent Strokes)

Steven Steinhubl (Scripps Translational Science Institute) a présenté un essai de détection de la FA non connue, au niveau national. Cette quête n'est pas sans intérêt : les adultes de plus de 55 ans ont un risque de 37% de développer une FA sur le reste de leur vie, et la FA comporte un risque multiplié par 5 d'AVC. Une fois sous anticoagulant, le risque d'AVC est réduit de plus de 65% et la mortalité de 30%.

Toutefois, la méthode optimale de détection et son éventuelle portée clinique sont inconnues.

On sait que seulement 1.7% des patients éligibles sont inclus dans les essais cliniques et que moins d'un tiers des RCT arrivent à leurs objectifs d'inclusion. D'autre part, 88% des adultes US utilisent internet et 77% possèdent un smartphone. Les auteurs ont utilisé la base des patients Aetna® pour en sélectionner un échantillon.

Ces personnes ont reçu un patch à coller sur le thorax lequel est capable de communiquer avec le Centre Scripps. L'essai cherche à déterminer la validité de cette approche pour détecter les FA. Ont été sollicitées des personnes de plus de 75 ans ou bien des hommes de plus de 55 ans et des femmes de plus de 65 ans ayant un ou plusieurs facteurs de risque de FA.

Ont été exclus les patients avec antécédent de FA, anticoagulés ou porteurs de stimulateur ou de DAI.

Ainsi, sur les plus de 102000 personnes sollicitées, 2655 ont été incluses et randomisées entre monitoring immédiat ou retardé, puis suivies 4 mois. Parmi elles, environ 450 dans chaque groupe n'ont pas porté le patch ! Ainsi, dans le groupe « immédiat », 908 ont été effectivement surveillées.

Le critère pour affirmer le diagnostic de FA a été défini comme une période de plus de 30 secondes confirmée comme FA ou bien un diagnostic médical. Dans le groupe à monitoring immédiat, le taux de diagnostic sur 120 jours a été 5.1%, contre 0.6% pour les personnes sans interprétation immédiate de leur transmission (RR 8.8, $p < 0.0001$). A un an, le taux des patients effectivement monitorés sur cette période monte à 6.3% contre 2.3% pour la cohorte contrôle (suivi classique) : RR ajusté 3.0 ($p < 0.0001$).

Techniquement, le patch a été porté en moyenne 11.7 jours et le délai moyen au diagnostic a été de 2 jours. La charge totale médiane en FA a été de 0.9%. Ainsi, 92.8% des FA ont duré plus de 5 mn et 37.7% plus de 6 heures. Les auteurs reconnaissent qu'ils sont en train de défricher ! Les épisodes très courts de FA n'ont pas une influence connue sur le risque d'AVC. Le taux de réponses à l'invitation au monitoring n'a été que de 5.4%. De plus, 38% des inclus n'ont jamais porté leur patch ! Mais on peut conclure que cette méthode peu invasive a permis de multiplier par 9 (à court terme) ou par 3 à long terme le rendement du diagnostic de FA, que cela a permis un taux plus élevé de traitements appropriés, avec un coût plus élevé, mais ne prenant pas en compte les AVC évités ! Un suivi à 3 ans est prévu.

Notre avis : voilà une méthode nouvelle de diagnostiquer les FA avant qu'elles se compliquent d'AVC. Les fruits de ce travail sont pourtant mitigés : une forte proportion des épisodes est

	Test génétique	Classique	RR	p
Nb patients	448	440		
Clopidogrel %	43.3	50.7		0.02
Prasugrel %	7.6	8.4		
Ticagrelor %	42.6	32.7		
Aucun %	6.5	8.2		
CEP cas	71	114	0.58	< 0.001
Décès CV cas	28	34	0.80	
Infarctus cas	21	47	0.42	
AVC cas	5	7	0.70	
Saignements cas	17	26	0.64	

Tableau 4

de courte durée, et leur risque d'AVC est sans doute très faible. Il est douteux qu'on aurait placés ces patients sous anticoagulant. C'est différent pour le gros tiers des épisodes de plus de 6 heures (bien qu'un patient puisse avoir les deux types d'épisodes).

La méthode a de l'avenir, en sélectionnant bien les patients, et en les persuadant de garder correctement leur patch. La consommation de ressources médicales est pourtant à déterminer. Il faut une lecture automatique avec un bon algorithme pour sélectionner les segments à valider par le praticien.

Notons qu'un élément simple de prédiction, la taille de l'OG, n'a pas été pris en compte, mais aurait permis de restreindre les inclusions, probablement...

LBCT 2, le Dimanche 11 Mars à 8 h

PHARMCLO

Diego Ardissino a présenté les résultats de PHARMCLO, une étude prospective randomisée multicentrique utilisant la pharmacogénomique pour guider le choix du traitement antiagrégant après un SCA. Les inclusions ont concerné des patients non sélectionnés ayant présenté un STEMI ou un NSTEMI.

Ainsi, 3612 patients sont prévus. Dans le bras génétique, une recherche génétique est faite pour ABCB1, 2C19*2, 2C19*17, soit trois mutations qui modifient l'activation du Clopidogrel.

Dans le bras contrôle cette recherche n'est pas faite. Le suivi est de 1 an, le critère principal d'évaluation est la somme des décès cardiovasculaires, des AVC et infarctus, et des saignements importants BARC 3 à 5.

Le test génétique est fait avec le dispositif ST Q3, qui rend le résultat en 70 minutes. Un algorithme est mis au point pour guider le choix d'anti P2Y12, basé sur plusieurs critères cliniques, plus les mutations des 3 gènes évalués. La décision finale revient dans tous les cas au cardiologue s'occupant du patient. L'étude a été stoppée prématurément par le comité d'éthique car l'appareil utilisé pour les tests génétiques n'était pas certifié. Seuls 888 patients ont finalement été inclus. Il s'agit d'une population à haut risque, avec un âge moyen de 71 ans, 28% de plus de 80 ans. Les résultats sont à 12 mois. (Tableau 4)

Pour les patients sous Clopidogrel, le bras génétique fait mieux que le bras contrôle avec un RR à 0.68 et un $p = 0.03$. L'étude est donc très significative, et ce alors même qu'elle n'a recruté que le quart des patients prévus !

Ce n'est pas la première fois que l'on observe cela, petites études grands effets, comme le montrent souvent les études pilotes où l'on observe un net bénéfice du traitement testé qui disparaît ensuite totalement dans la grande étude randomisée de phase 3 qui suit. Un résultat donc certes intéressant, mais à prendre avec prudence, et à confirmer impérativement avant toute utilisation au quotidien.

Notre avis : moyennant un testing génétique pas trop cher et assez rapide, on peut revenir au clopidogrel, comparativement aux anti-plaquettaires plus récents et coûteux, comportant aussi plus de risques hémorragiques. Mais il faut impérativement confirmer sur des effectifs plus importants.

ARTEMIS (Affordability and Real-world Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study)

Tracy Y. Wang a rapporté les résultats de l'essai ARTEMIS, qui a cherché à évaluer l'impact d'une aide financière au traitement sur la compliance à celui-ci et l'impact clinique potentiel. Aux USA 65% des patients coronariens reçoivent du Clopidogrel et malgré les génériques plus abordables, 30 à 60% des patients abandonnent leur traitement avant 1 an.

Des raisons financières peuvent en partie expliquer ce comportement. L'idée de l'étude est donc de compenser pour le patient le surcoût des différents anti-agrégants et d'évaluer l'influence sur la compliance et les événements cliniques.

L'étude a concerné des patients ayant eu un SCA (STEMI ou NSTEMI) et sous anti P2Y12, ayant une assurance santé, et de les randomiser pour une aide financière à l'achat du traitement ou prise en charge classique. Le choix de l'antiagrégant est laissé à l'initiative du médecin. Le critère d'évaluation principal est double, avec d'une part la compliance au traitement, et d'autre part le taux de MACE à 1 an.

La compliance est également mesurée à partir des délivrances en pharmacie et des dosages sanguins au hasard.

Du fait d'une inclusion plus rapide dans le bras intervention, la randomisation 1/1 a été modifiée en 1/2 en cours d'étude. L'étude a finalement inclus 11001 patients.

Dans le groupe intervention les patients reçoivent à la sortie du Clopidogrel (36%), du Ticagrelor (59.6%) ou du Prasugrel (4.4 %). Dans le groupe contrôle les chiffres sont 54.7%, 32.4% et 12.9%.

On observe que l'aide financière permet un recours beaucoup plus fréquent au Ticagrelor, au détriment du Clopidogrel. La non adhérence au traitement, rapportée par le patient lui-même, est retrouvée dans 12.96% du groupe aidé et 16.21% du bras contrôle soit un RR ajusté à 0.84 avec un $p < 0.0001$.

La non-adhérence d'après les délivrances en pharmacie est de 44.80 % contre 53.71% avec un RR ajusté à 0.68 et un $p < 0.0001$.

La non-adhérence d'après les dosages sanguins est de 8.23% contre 12.35% avec un RR à 0.64 et un $p < 0.04$. Les taux de MACE sont comparables avec 10.17% dans le bras intervention contre 10.63% dans le bras contrôle avec un $p < 0.65$.

Mais 28% des patients du groupe intervention n'ont jamais utilisés les tickets d'aide financière fournis !

Si on analyse les seuls patients compliants, les taux de MACE sont alors de 9.95% dans le bras intervention et 16.21 % dans le bras contrôle avec un RR ajusté à 0.65 et un $p < 0.0001$. Cette étude a donc des résultats limités, elle est globalement négative, l'inertie des patients n'est manifestement pas uniquement lié à l'argument financier.

Toutefois il existe certainement une partie de patients réellement motivés à se soigner mais réellement précaires sur le plan financier expliquant le bénéfice observé dans la dernière sous-analyse présentée sur les seuls compliants. Surtout, chez les patients compliants, l'aide financière a fait préférer le Ticagrelor au détriment du clopidogrel et engendré une réduction de 35% des MACE !

Notre avis : la faible compliance des patients US envers des traitements pourtant fondamentaux à leur survie est de nouveau montrée. Qu'on leur propose ou pas une aide financière (co-payment), leur motivation semble faible. La méthodologie de dosage sanguin est intéressante et pourrait donner lieu à d'autres essais sur les bénéfices de la compliance. Indirectement, l'essai ARTEMIS a montré qu'en plaçant une proportion plus importante de patients sous Ticagrelor en post-SCA, on obtient une réduction de 35% des MACE à 1 an !

TREAT

Ottavio Berwanger a présenté les résultats de TREAT, une étude comparant le Ticagrelor au Clopidogrel chez des patients avec infarctus ST+ initialement pris en charge par thrombolyse. L'étude est multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert et porte sur 3799 patients.

Les inclusions ont concerné des patients de 18 à 75 ans, admis pour infarctus ST+ de moins de 24 heures thrombolysés, avec persistance d'un sus-décalage de ST ou un BBG nouveau. Les patients ont été randomisés pour recevoir aussi vite que possible, et en tout cas avant 24 heures, du Ticagrelor ou du Clopidogrel selon les doses de charge et d'entretien classiques. L'analyse est en intention de traiter (ITT).

Le critère principal d'évaluation est le taux de saignements majeurs sur un suivi de 30 jours.

On note un âge moyen de 59 ans, 77% d'hommes, la thrombolyse est débutée 2.6 heures en moyenne après début des symptômes, et les patients sont randomisés après 11.4 heures du début des symptômes. Ainsi, 87% des patients ont déjà reçu une dose de charge de Clopidogrel en début de prise en charge, 56% seront finalement dilatés durant leur suivi initial, dont 42% dans les premières 24 heures.

Les autres traitements médicamenteux sont optimaux. La compliance au traitement est bonne dans les deux groupes, avec un peu plus de dyspnées sous Ticagrelor comme on pouvait s'y attendre. (Tableau 5)

Les saignements sont d'autant plus fréquents que le traitement est débuté à proximité de la thrombolyse, et ce de manière comparable pour les deux produits. Les saignements mineurs sont significativement plus fréquents sous Ticagrelor.

Cette étude montre donc que la mise sous Ticagrelor plutôt que Clopidogrel après thrombolyse est non inférieure en termes de saignements majeurs à J 30. On observe toutefois plus de saignements mineurs sous Ticagrelor, et le taux de MACE n'est pas réduit sous Ticagrelor.

Notre avis : TREAT objective, après thrombolyse, que les saignements majeurs ne sont pas augmentés par le choix du Ticagrelor à 30 jours, mais que le pronostic de survenue de MACE n'est pas non plus amélioré par ce choix ! Cela étant, la thrombolyse n'est plus le traitement prioritaire non plus et cette étude a une pertinence limitée comparativement aux approches actuelles dans nos contrées.

Parution dans le JAMA Cardiology (on line le 11 Mars 2018)

MANAGE (Management of Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery)

Philip J. Devereaux (Hamilton, Ontario, Canada) a présenté les résultats de MANAGE, une étude évaluant l'intérêt du Dabigatran pour la prise en charge de la souffrance myocardique après chirurgie non cardiaque.

Les « MINS » (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery) sont définis comme une souffrance myocardique avec infarctus ou élévation de la Troponine dans les 30 jours après chirurgie non cardiaque.

	Ticagrelor	Clopidogrel	p
Nb patients	1913	1886	
Saign TIMI maj %	0.73	0.69	< 0.001 non inf
Saign PLATO maj %	1.20	1.38	0.001
BARC 3-5	1.20	1.38	0.001
AVC hémorragique %	0.42	0.37	
Saignement fatal %	0.16	0.11	
Décès, IDM, AVC %	4.0	4.3	0.57

Tableau 5

	Dabigatran	placebo	RR	p
Nb patients	877	877		
CEP %	11	15	0.72	0.012
Mortalité vasculaire %	6	7	0.80	NS
Mortalité globale %	11	13	0.90	NS
Infarctus %	4	5	0.80	NS
AVC ischémiques N	2	10	0.20	< 0.05
Thrombose artère cas	0	4		
Amputation %	2	3	0.70	NS
TVP symptomatique %	1	2	0.47	NS
Saignements majeurs %	3	4	0.92	0.79

Tableau 6

Ils sont fréquents et comportent un risque net de complications cardiovasculaires.

Dans MANAGE, les patients ont été randomisés pour recevoir du Dabigatran 110 mg x 2/j ou du placebo (4 à 24 mois), et aussi pour recevoir un IPP ou un placebo. Les inclusions ont concerné des patients de 45 ans et plus soumis à une chirurgie non cardiaque et présentant un MINS dans les 35 jours.

Le recrutement étant plus lent que prévu, le nombre de patients à inclure a été revu à la baisse et les amputations et phlébites proximales ont été ajoutées au CEP. Le CEP porte donc sur les complications vasculaires majeures associant la mortalité vasculaire, les infarctus non mortels, les AVC non hémorragiques, les thromboses artérielles périphériques, les amputations et les phlébites symptomatiques.

L'étude a randomisé 1754 patients avec un suivi moyen de 16 mois. Les patients ont un âge moyen de 70 ans, avec 52% d'hommes, le diagnostic de MINS est basé sur un infarctus dans 20% des cas et une élévation de la Troponine dans 80% des cas (91% des patients avec MINS n'ont ressenti aucun symptôme !), 75% des patients sont aussi sous antiagrégant

plaquettaire (et 7% sous DAPT !). Le délai moyen entre le diagnostic de MINS et la randomisation est de 5 jours. Les autres traitements sont comparables, et l'adhérence au traitement symétrique (quand même plus de 55%, le plus souvent à la demande du patient !). (Tableau 6) On constate une augmentation de saignements mineurs, de saignements digestifs sous Dabigatran. Il n'est pas observé d'interactions avec l'IPP.

Le bénéfice est surtout porté par les événements artériels. L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes. Le Dabigatran démontre donc sa capacité à réduire le risque de complications vasculaires majeures chez ce type de patients avec un NNT à 24.

On notera particulièrement la différence de taux d'infarctus qui vient lever une des critiques souvent avancées contre cet AOD. Le problème de cette étude est que si l'on veut l'appliquer, il faudrait doser systématiquement la Troponine en postopératoire chez tous les patients, et ensuite traiter par Dabigatran pendant 1 an tous les MINS.

Il sera donc important de voir, selon les profils de patients, les types de chirurgies, dans quels sous-groupes cette approche est la plus rentable.

Notre avis : MANAGE apporte des éléments importants : le Dabigatran améliore le pronostic des MINS (acronyme sans doute à passer en usage courant), sans impacter les complications hémorragiques, malgré la présence d'aspirine. Les MINS ne sont pas bénins et méritent une détection systématique, alors qu'ils sont presque toujours asymptomatiques, et une prise en charge.

Un nouveau champ d'application des AOD, le Dabigatran en premier !

Une AMM est très concevable, reste à déterminer l'aspect médico-économique et déterminer si certains sous-groupes sont à même d'en bénéficier davantage.

SECURE PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization)

Ottavio Berwanger (Sao Paulo, Brésil) a présenté les résultats de SECURE PCI, une étude financée par le Ministère de la Santé du Brésil, cherchant à évaluer l'intérêt d'une forte charge de statine avant procédure coronaire pour en réduire les complications.

Les inclusions ont concerné tous les patients présentant un SCA et prévus pour être dilatés.

Les patients ont été randomisés pour avoir, avant la procédure, une dose de charge de 80 mg d'Atorvastatine ou du placebo, suivie de la même dose de charge 24 heures après. Tous ont ensuite été sous 40 mg par jour d'Atorvastatine jusqu'à J30. Les résultats rapportés à l'ACC 2018 sont ceux de J30.

Le critère d'évaluation principal est la somme des MACE à J30 incluant la mortalité globale, les infarctus, AVC, et récurrences ischémiques.

Ainsi, 4191 patients ont été randomisés, âge moyen 62 ans, 75% d'hommes, 61% de NSTEMI, 65% de patients finalement dilatés.

Groupe angioplastie	Atorvastatine	placebo	RR	p
Nb patients	1351	1359		
CEP %	6.0	8.2	0.72	0.02
Décès %	2.3	3.2	0.72	0.17
Infarctus %	3.6	5.2	0.68	0.04
AVC %	0.3	0.6	0.50	0.26
Revascularisations %	0.6	0.9	0.67	0.38
Thrombose stent %	0.5	1.1	0.47	0.10

Tableau 7

	HM3	HM2	RR	p
Nb patients	190	176		
CEP %	77.9	56.4	0.46	< 0.001
Survie %	82.8	76.2	0.71	0.16
Sans AVC sévère %	92.8	92.5	1.25	0.60
Sans pb pompe %	97.2	75.5	0.10	< 0.0001
Thrombose pompe %	1.1	15.7	0.06	< 0.001
AVC %	10.1	19.2	0.47	0.02

Tableau 8

La dose de charge a été administrée 7 à 9 heures avant la procédure. L'étude est négative sur la population globale avec un RR à 0.88 et un p à 0.27. Toutefois l'analyse par sous-groupes montre une interaction forte pour le critère angioplastie.

En analysant spécifiquement ce sous-groupe des patients effectivement dilatés, et cette analyse étant pré-spécifiée (donc ses résultats statistiquement valides), on note : (Tableau 7)

Si le résultat est négatif sur l'étude globale, le gain net observé dans le groupe des patients réellement dilatés apparaît intéressant, et pourrait justifier de recourir à cette approche d'autant que le risque du traitement est minime en comparaison. Et le coût insignifiant !

Notre avis : considérant l'absence totale d'effet délétère et le bénéfice bien réel et ample dans le groupe très substantiel des patients devant bénéficier d'une angioplastie, la dose de charge d'atorvastatine 80 mg dès la prise en charge d'un SCA émerge comme une attitude à intégrer dans les procédures standard et pour un prix dérisoire.

Le mécanisme de l'effet bénéfique est plus difficile à expliquer mais doit faire appel à l'effet antiinflammatoire local de la statine, au niveau de la plaque, et peut-être à l'effet sur d'autres plaques du voisinage. Les statines, dirait-on, n'ont pas fini de nous étonner.

On-line sur le site du JAMA le 11/03/2018.

LBCT 3, le Dimanche 11 Mars à 10h45

MOMENTUM 3 (Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy with HeartMate 3)

L'étude MOMENTUM 3 présentée par Joseph C. Cleveland est un travail intéressant comparant le HeartMate 2® et le HeartMate 3®. Le HeartMate 2 est un système d'assistance circulatoire avec une pompe rotative, exposé donc à des complications de thrombose et d'hémolyse qui posent problème.

Le HeartMate 3 (HM3) est un nouveau dispositif avec une pompe magnétique qui minimise la destruction des globules rouges et le risque de thrombose.

Les inclusions portent sur des patients en classe NYHA 3b et 4, réfractaires au traitement médicamenteux optimal, et devant être implantés soit en attente de greffe soit de manière permanente. Les résultats à 6 mois ont déjà été rapportés et étaient en faveur du HM3.

Les résultats rapportés ici sont ceux à long terme, sur 366 patients avec un suivi de 2 ans. Le critère principal d'évaluation est la survie à 2 ans, sans AVC sévère ou dysfonction du dispositif. Les patients inclus sont vraiment sévères, 88% sont sous inotropes, dans 60% l'assistance est définitive sans greffe envisagée. (Tableau 8)

Pour ce qui est des AVC, les AVC mortels ou avec séquelles lourdes sont comparables avec les deux dispositifs, mais il y a beaucoup plus d'AVC moins sévères avec le HM2. L'analyse en sous-groupes montre des résultats consistants. La classe NYHA et la qualité de vie sont améliorées de manière similaire par les deux dispositifs. Le HM3 est donc clairement supérieur, avec moins de thromboses, moins de réopérations sur le dispositif, et moins d'AVC.

Parution dans le NEJM dès la fin de la présentation.

CECCY (Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Results of the Prospective RCT CECCY Trial)

Monica Samuel Avila a présenté les résultats de CECCY, une étude évaluant le Carvédilol pour prévenir la cardiotoxicité sous chimiothérapie.

L'étude est conduite en double aveugle, randomisée, contre placebo. Les inclusions portent sur des patientes avec cancer du sein, une FE normale, et traitées par Doxorubicine.

Les patientes sont évaluées en base, puis randomisées sous Carvédilol ou placebo durant 20 semaines, pendant lesquelles

elles reçoivent 4 cycles de Doxorubicine pour une dose cumulée de 240 mg/m², et 8 cycles de Paclitaxel. Elles sont suivies par échocardiographies répétées et par dosage de biomarqueurs. Elles sont stratifiées à l'inclusion selon leur statut ménopausique. Le critère principal d'évaluation est une réduction de 10% ou plus de la FE. L'étude porte sur 200 patientes. La dose de bêta-bloquant moyenne, qui est la plus forte tolérée est de 18.5 mg/j.

Les résultats montrent une baisse de FE dans 14% sous placebo et 15% sous Carvédilol donc aucun impact protecteur.

On observe une élévation plus marquée de la Troponine I sous placebo, en particulier à 12 semaines soit à la fin des cycles d'Anthracycline, qui est significative. La dysfonction diastolique apparaît graduellement durant l'essai, mais de façon moindre sous bêta-bloquant avec un p à 0.039. On observe également une petite augmentation du DTDVG, un peu plus marquée sous placebo avec un p à 0.057. Il n'y a aucune différence sur les événements cliniques observés, mais l'étude est trop petite pour espérer montrer quelque chose.

L'étude CECCY est donc négative, mais les signaux observés au niveau de la Troponine, de la fonction diastolique et du remodelage VG amènent à penser qu'une plus grosse étude avec un suivi plus long serait probablement intéressante à réaliser.

Lisinopril ou Carvédilol en prévention de la cardiotoxicité sous Trastuzumab

Maya Guglin (Univ of Kentucky) a présenté une étude évaluant le Lisinopril ou le Carvédilol pour prévenir la cardiotoxicité chez les patientes sous Trastuzumab. Ce produit très efficace dans le traitement des néoplasies mammaires HER2-positives est en effet associé à une cardiotoxicité avec baisse de la fraction d'éjection.

L'étude compare donc 3 bras randomisés : un sous Lisinopril, un sous Carvédilol et un bras placebo.

Les patientes sont par ailleurs stratifiées selon qu'elles reçoivent aussi des Anthracyclines. La cardio-toxicité est définie comme une baisse de FEVG de 10 points ou plus, ou comme une baisse de 5 points ou plus avec une FEVG résiduelle < 50%, avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque. Les patientes reçoivent du Trastuzumab pendant 1 an, puis sont suivies un an encore, donc un suivi total de 2 ans.

Les inclusions portent sur des patientes de 18 ans et plus, avec un cancer du sein HER2+, devant recevoir du Trastuzumab, avec une FEVG initiale de 50% ou plus, une PAS > 90 mmHg et une fréquence cardiaque > 60/mn. L'étude a inclus 468 patientes, avec une FE de 63%. 189 ont également reçu des Anthracyclines. Le taux de cardio-toxicité observé est de 30% dans la population globale, 38% si Anthracyclines associées, 25% si non. Dans le bras avec Anthracyclines, les taux de cardio-toxicité sont de 47% sous placebo, 31% sous IEC et 37% sous bêta-bloquant.

Dans le bras sans Anthracyclines, les taux sont de 25% sous placebo, 28% sous IEC, et 22% sous bêta-bloquant.

Avec Anthracyclines, la baisse moyenne de FEVG est de 4.5 points sous Carvédilol, 4.0 sous Lisinopril et 7.7 sous placebo. Pour le groupe avec Anthracycline, le RR de cardio-toxicité est à 0.49 avec un p à 0.009 sous Carvédilol, et un RR à 0.53 avec un p à 0.015 sous Lisinopril. Cette étude montre donc que si sous Trastuzumab seul, les deux produits testés n'apportent pas de protection significative, ils sont par contre efficaces chez les femmes recevant également des Anthracyclines en cours de traitement.

Notre opinion : cette étude, quoique négative pour le carvedilol, ouvre une piste intéressante pour la prévention de la toxicité cardiaque liée aux Anthracyclines, qui serait l'association BB – IEC. Voire, qui sait, avec aussi un anti-minéralo-corticoïde. Reste que l'effet tensionnel de ces traitements n'est pas toujours compatible avec ces patientes souvent hypotendues. Dans les autres cas, on serait tenté d'essayer. Les sociétés savantes devraient y réfléchir pour leurs recommandations.

Séance de Recherche Clinique 2 (Cardiologie Interventionnelle) (Dimanche 11 Mars, 16 h 45) CVD-REAL 2

Mikhail Kosiborod a présenté les résultats de CVD-REAL 2, une étude évaluant les bénéfices cardiovasculaires des inhibiteurs de la SGLT2 (iSGLT2) par rapport aux autres anti-diabétiques dans une vaste population de diabétiques de type 2 en Amérique mais aussi en Asie et au Moyen-Orient, qui n'avaient pas été inclus dans les études de phase 3.

A partir d'une banque de presque 4 millions de sujets, ont été extraits 235064 patients sous iSGLT2 et 235064 patients, appariés par un score de propensité, et prenant un autre ADO. On retrouve sous iSGLT2, pour la mortalité globale un RR à 0.51, pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque un RR à 0.64, pour la somme des deux un RR à 0.60, pour les infarctus un RR à 0.81, et pour les AVC un RR à 0.68. Tous ces résultats sont hautement significatifs statistiquement vu le nombre de patients inclus, et on ne note pas d'hétérogénéité selon le type de populations concernées.

Cet important travail confirme le potentiel de cette nouvelle classe thérapeutique, les iSGLT2, dans la « vraie vie », et sur des populations jusque là non étudiées.

Notre avis : ce travail et le suivant précisent les bénéfices des iSGLT2. Parution dans le JACC 2018

Canagliflozine et prévention de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques de type 2 : résultats du programme d'études CANVAS

Cette présentation par Gemma Figtree a porté sur le bénéfice de cet inhibiteur de la SGLT2 sur la survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque.

En effet les iSGLT2 agissent en induisant l'élimination urinaire de glucose, donc une diurèse osmotique, en plus de leur effet antidiabétique. Parmi les plus de 10000 patients inclus, 14.4% étaient connus comme insuffisants cardiaques. Dans le groupe total, la Canagliflozine a réduit les MACE de 14% ($p = 0.02$), les admissions pour insuffisance cardiaque de 33%, la mortalité globale de 13% (NS), le critère rénal composite de 40%. Le critère IC mortelle ou nécessitant une admission a été réduit de 30% sous Canagliflozine (groupe entier), les décès par IC de 11% (NS).

L'analyse des sous-groupes montre un bénéfice plus ample avant 65 ans, pour les patients non-américains, et lorsque l'IMC dépasse 30 (vs. pas de bénéfice en dessous de 30, p d'interaction = 0.03), en cas d'HbA1c d'inclusion $\geq 8.0\%$ (p d'interaction 0.04) et en l'absence de metformine dans le traitement initial ($p = 0.03$). Pour les médicaments à visée CV : effet meilleur en cas de traitement BB ($p = 0.06$) et de diurétiques ($p = 0.03$) (ce qui isole des patients traités pour IC !) Les patients dépourvus d'IC au départ ne sont pas impactés par le traitement, mais ceux en IC connue bénéficient d'une réduction du critère lié à l'IC (décès par IC et hospitalisations pour IC) de 39% (p d'interaction = 0.021) et leur bénéfice s'accroît au fil du temps.

Ainsi, le traitement antidiabétique avec la Canagliflozine impacte favorablement les insuffisants cardiaques avec DT2, réduisant leur risque d'admission et de décès par IC.

Notre avis : L'émergence des inhibiteurs de la SGLT2, agissant sur la réabsorption du glucose au niveau néphronique, induisant donc une diurèse osmotique, améliore le pronostic des insuffisants cardiaques diabétiques sur le critère insuffisance cardiaque.

On observe un effet annulé par la présence de metformine, probablement lié au fait que les DT2 non traités par metformine le sont plus souvent par des sulfamides, lesquels impactent défavorablement l'insuffisance cardiaque (ou par insuline : idem) ; le prescripteur devra réduire les traitements diurétiques lors de l'initiation de ces iSGLT2, et sans doute d'autres traitements réduisant la PA.

Parution dans Circulation 2018.

Cardiovascular Efficacy of Canakinumab among Patients with Chronic Kidney Disease (CANTOSCKD)

Cette présentation d'une analyse de l'essai CANTOS par Paul Ridker (Boston, USA) s'est adressée à l'effet de l'anti-inflammatoire Canakinumab (inhibiteur de l'Interleukine-1 β) sur la fonction rénale, les patients inclus étant déjà porteurs d'une réduction de la filtration glomérulaire (DFGe 30 – 60 ml/mn/1.73 m²) et à risque athéroscléreux élevé.

Conclusions de cette analyse :

*le Canakinumab est efficace pour réduire les MACE dans cette population d'insuffisants rénaux modérés à sévères

*l'effet bénéfique n'a été observé que chez ceux des patients ayant l'effet anti-inflammatoire le plus ample, attesté par une CRP en dessous de 2 mg/l après

la 1ère dose du produit à l'essai : ces patients ont eu une réduction de 31% des MACE ($p = 0.004$), une réduction de 34% de la mortalité CV ($p = 0.02$) et une réduction de 24% de la mortalité totale ($p = 0.05$)

*le Canakinumab n'a eu ni bénéfice clinique ni effets délétères au plan rénal (mais les auteurs soulignent que les patients les plus intéressés par ces bénéfices, avec un DFGe entre 15 et 30, n'ont pas été inclus dans CANTOS

*l'inhibition de l'IL-1 β a eu un effet CV très bénéfique dans ce groupe de patients à insuffisance rénale modérée à sévère et il restera à étudier son effet dans des groupes de patients à insuffisance rénale plus sévère et/ou en dialyse, où la CRPhs et l'IL-1 β sont des facteurs prédictifs puissants alors que le LDL-C ne l'est pas ; chez ces patients, les statines ne se sont pas montrées efficaces. Un tel essai est scientifiquement opportun chez les récemment dialysés, groupe à risque CV très élevé, pour lequel nous disposons de peu de moyens (NDLR : les statines sont notoirement inefficaces chez eux, malgré leur effet discrètement anti-inflammatoire !).

Notre avis : le bénéfice du Canakinumab a été plus ample chez les patients porteurs d'insuffisance rénale sévère à modérée, en faisant un groupe cible idéal pour ce coûteux traitement.

Cependant, il n'a eu aucun effet sur l'évolution de la fonction rénale.

High Rate of Amputation and Death after Major Adverse Limb Events (MALE) in PAD : Results from COMPASS

Cette analyse de COMPASS a été présentée par Sonia Anand (PHRI, McMaster University, Ontario, Canada). Dans COMPASS, il a été inclus 6391 patients porteurs aussi d'AOMI.

L'analyse présentée a cherché dans cette cohorte les éléments prédictifs d'événements graves touchant les membres inférieurs, regroupés sous l'abréviation MALE, donc les prédictifs de MALE et les pronostic corrélé à la présence de MALE, enfin le bénéfice éventuel de l'association aspirine – rivaroxaban (dans COMPASS : 2.5 mg ou 5 mg deux fois par jour ; on se rappelle que c'est la plus faible dose qui a été trouvée plus efficace pour éviter les MACE chez des coronariens stables comparativement à l'aspirine seule).

Les patients avec MALE étaient porteurs de signes de gravité cardiovasculaire plus fréquemment et curieusement (biais de l'essai) ont été plus souvent randomisés à l'aspirine qu'à l'association AOD-aspirine (43.8 vs. 33%, $p = 0.01$). Ils ont eu une évolution plus grave, avec un RR d'hospitalisation de 7.21 ($p < 0.0001$), d'amputation (RR 197.5 !), de décès (RR 3.23, $p < 0.0001$), mais pas de MACE (RR 1.52, $p = 0.27$), d'interventions vasculaires : RR 0.76 ($p = 0.03$). L'association Rivaroxaban 2.5 mg X 2/j plus aspirine leur a été bénéfique : RR de MALE 0.57 ($p = 0.01$), d'amputation : RR 0.42 ($p = 0.01$), comme du critère vasculaire combiné : RR 0.76 ($p = 0.02$). Ce dernier critère ne se manifeste pas immédiatement mais les courbes ensuite divergent progressivement.

Conclusion : sans surprise, le MALE est associé à un mauvais pronostic, pire encore sous aspirine seule comparativement à l'association rivaroxaban – aspirine.

Notre avis : il est heureux que COMPASS se soit intéressé à un domaine peu exploré, celui de l'AOMI. C'est un facteur considérable d'invalidité, de souffrance et de coûts sociaux. Mais aussi de réticence de beaucoup de patients à se laisser prendre en charge par des mesures simples et efficaces (arrêt du tabac, marche...).

De toute évidence, une intervention basée sur un AOD à faible dose associé à l'aspirine, est plus efficace que l'aspirine seule.

Peut-être aurait-il fallu ajouter un groupe DAPT, d'autant que COMPASS s'adressait prioritairement aux coronariens.

LBCT 4 le Lundi 12 Mars à 8 h. CARES

William B. White (Framington, Connecticut, USA) a présenté les résultats de CARES, une étude comparant deux traitements de la goutte en termes de sécurité cardio-vasculaire.

En effet un nouveau traitement est disponible, le Febuxostat, un inhibiteur de la xanthine-oxydase non purique, mais un signal au niveau des événements cardio-vasculaires a été repéré durant le développement, et la FDA a donc exigé la présente étude pour statuer sur ce risque éventuel. L'étude compare donc le Febuxostat et l'Allopurinol. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC non mortels, et revascularisations urgentes pour angor instable. L'étude est randomisée en double aveugle, 3098 patients reçoivent de 40 à 80 mg/j dans le bras Febuxostat, 3092 patients reçoivent 200 à 600 mg/j d'Allopurinol dans l'autre bras. Le suivi est prévu jusqu'à 6 ans jusqu'à recueil du nombre suffisant de MACE.

Les inclusions ont concerné des patients de plus de 50 ans pour les hommes, 55 pour les femmes, avec une maladie goutteuse établie, une uricémie ≥ 70 mg/l ou ≥ 60 mg/l si des crises ou des tophi sont présents et des antécédents cardio-vasculaires documentés. L'étude a été menée en non-infériorité. Les patients inclus ont un âge moyen de 64 ans, avec 84% d'hommes, un BMI à 33.6, une uricémie à 87 mg/l et des antécédents cardio-vasculaires variés essentiellement coronariens.

Ils reçoivent un anti-agrégant plaquettaire dans 80% des cas. Le niveau d'acide urique atteint est meilleur sous Febuxostat, les taux de crises de goutte sont comparables. Le CEP montre des résultats identiques sous les deux produits, et les composants du CEP montrent (Tableau 9) Le Febuxostat n'est donc pas inférieur à l'Allopurinol sur le critère principal. Par contre la mortalité est plus élevée sous Febuxostat, notamment les morts subites. On note également quelques interactions dans l'analyse en sous-groupes. Ainsi les patients prenant un AINS, ceux ne prenant pas d'Aspirine, et ceux prenant de la Colchicine ont un risque de mortalité accru sous Febuxostat. Les analyses de l'étude ne sont pas totalement terminées, mais il faudra bien expliquer cette surmortalité inattendue. Ce produit, même à dose plus élevée, ne modifie pas le QT, ce qui n'explique donc pas les morts subites.

Notre opinion : il est désolant qu'une étude aussi importante ait souffert d'un gros biais méthodologique. Il porte sur l'absence de groupe placebo. En effet, sans aller jusque dans les explications mécanistiques, on peut s'interroger sur un possible effet bénéfique de l'allopurinol sur certains critères. En se privant de groupe témoin, on ne peut le savoir. Et on risque d'enterrer injustement un traitement hypouricémiant très efficace.

Publication dans le NEJM

CANTOS (Prevention and management of Diabetes with Canakinumab : a pre-specified endpoint from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes)

Brendan M. Everett a présenté une sous-étude pré-spécifiée de CANTOS sur l'impact du Canakinumab dans la prévention et la prise en charge du diabète.

En ITT	Febuxostat	Allopurinol	RR	CI
CEP %	10.8	10.4	1.03	
Décès CV, IDM, AVC %	9.6	8.8	1.09	0.92-1.28
Décès CV %	4.3	3.2	1.34	1.03-1.73 !!
Mort subite %	2.7	1.8		
En analyse sous traitement effectif (on-treatment) on observe :				
	Febuxostat	Allopurinol	RR	CI
CEP %	7.8	7.7	1.00	0.82-1.22
Décès CV %	2.0	1.3	1.49	1.01-2.22
Décès %	3.0	2.3	1.26	0.93-1.72

Tableau 9

Il y a en effet des arguments sur l'influence de l'inflammation chronique et de l'Interleukine 1 β sur la sensibilité à l'insuline et le développement du DT2.

Ici le pré-diabète est défini comme une HbA1c entre 5.7 et 6.5% ou une glycémie à jeun entre 1.00 et 1.25 g/l, un nouveau diabète comme une HbA1c \geq 6.5% à deux reprises ou une glycémie à jeun \geq 1.26 g/l à deux reprises.

Parmi les 10061 patients de CANTOS, il y a à l'inclusion 3 groupes avec 4057 diabétiques, 4960 pré-diabétiques et 1044 normo-glycémiques. Pour ce qui est tout d'abord des MACE et MACE+ enregistrés durant l'étude, il n'y a aucune hétérogénéité en fonction du statut glycémique, le même bénéfice est retrouvé dans les 3 groupes. Ensuite on observe une corrélation claire entre les taux de hsCRP et d'IL 6 plus élevés et l'apparition plus marquée de nouveaux diabètes. Le Canakinumab réduit ces taux de hsCRP et d'IL6 de façon dose-dépendante.

Chez les pré-diabétiques, le Canakinumab améliore les taux d'HbA1c durant l'étude, avec un petit épuisement toutefois au fil du temps. Chez les diabétiques et les normo-glycémiques, le Canakinumab n'a pas d'impact sensible sur les courbes d'HbA1c. Le Canakinumab n'a pas d'influence sensible sur l'émergence de nouveaux cas de diabètes durant l'étude, y compris chez ceux ayant un pré diabète à l'inclusion.

« Barbershop »

Ronald G. Victor a présenté une étude intéressante sur la prise en charge de l'HTA au salon de coiffure ! En effet les hommes noirs non hispaniques aux USA sont ceux ayant le taux de décès le plus élevé lié à l'hypertension, mais ils sont également les moins bien suivis sur le plan médical. L'idée a donc été de les « rattraper » au salon de coiffure et mettant le professionnel dans le coup !

Dans le groupe « intervention », le coiffeur incite le patient à un suivi sur place avec un pharmacien formé, et le patient à chaque passage a une mesure de PA, une réévaluation du traitement, un suivi biologique avec un analyseur automatique sur place. Dans le groupe contrôle, le coiffeur se borne à encourager le client à suivre les conseils de son généraliste et à avoir un style de vie sain. Le critère principal d'évaluation est la variation de PAS à 6 mois.

Dans le bras intervention, le but est une PA < 130/80 mmHg selon les recommandations américaines récentes, en employant de l'Amlodipine avec de l'Irbesartan, puis en ajoutant de l'Indapamide, et enfin si besoin de l'Eplerenone. Les inclusions portent sur des hommes noirs non hispaniques, de 35 à 79 ans, clients réguliers du salon, et avec une PAS \geq 140 mmHg à deux reprises. Les patients passent en moyenne au salon tous les 15 jours. Ils bénéficient de 5 prises de tension au salon en moyennant les 3 dernières.

L'étude a porté sur 319 clients de 52 salons de coiffure. (Tableau 10)

Le niveau de bénéfice est identique dans les différents salons de coiffure participant à l'étude. La différence de baisse de la PAD est de 14.9 mmHg au bénéfice du bras intervention. Ce bénéfice est obtenu en employant en moyenne 1.9 classes d'anti-hypertenseurs de plus. La sécurité de l'approche est bonne, avec seulement 3 cas d'insuffisance rénale réversible liée au diurétique.

Une approche donc très efficace, bien qu'un peu excentrique, ou pragmatique selon le point de vue.

Notre avis : une très belle preuve qu'avec un peu de créativité, on peut aider les patients les plus négligents ! Observons que ces hypertendus semblent se préoccuper davantage de leur état capillaire que de l'HTA qui va les rendre malades, handicapés, puis les emporter, mais après tout... Qui veut la fin, veut les moyens !

Parution dans le NEJM

TRIUMPH (TRiple pill vs. Usual care Management for Patients with mild-to-moderate Hypertension)

L'étude TRIUMPH présentée par Ruth Webster est une étude remarquable de recours d'emblée à une trithérapie à faible dose pour améliorer le contrôle tensionnel des hypertendus.

En effet avec les stratégies actuelles, et même avec « l'ancien » seuil de < 140/90 mmHg, le taux d'HTA contrôlées reste très faible. L'intérêt d'une telle approche est de potentialiser l'effet thérapeutique en limitant le risque d'effets indésirables, de favoriser la compliance du patient, et de contourner la fréquente inertie thérapeutique du médecin.

	Intervention	Contrôle	RR	p
Nb patients	132	171		
PAS base mmHg	152.8	154.6		
PAS 6 mois mmHg	125.8	145.4		
Delta PAS mmHg	- 27.0	- 9.3		
BP < 130/80 (%)	63.6	11.7	5.7	< 0.001

Tableau 10

	3-pill	classique	RR	p
Nb patients	349	351		
% PA contrôlé 6 mois	69.5	55.3	1.23	0.0007
% PA contrôlé 6 semaines	67.8	43.6	1.53	< 0.001
% PA contrôlé 12 semaines	72.6	47.4	1.51	< 0.001
Baisse PAS 6 mois mmHg	-29.1	-20.3		< 0.001
Baisse PAD 6 mois mmHg	-13.9	-9.3		< 0.001
Compliance %	95.0	94.6	1.00	0.82
Effets indésirables %	38.1	34.5		0.51

Tableau 11

Les inclusions de TRIUMPH ont concerné des patients de 18 ans ou plus, avec une HTA persistante > 140/90 ou > 130/80 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale, nécessitant l'initiation ou la majoration d'une monothérapie.

Le produit testé associe 20 mg de Telmisartan, 2.5 mg d'Amlodipine et 12.5 mg de Chlorthalidone, avec possibilité de doubler la prise après 6 semaines.

Les 700 patients ont été randomisés dans le bras « triple combiné » ou bien le bras prise en charge classique et suivis durant 6 mois.

Le critère principal d'évaluation est le taux de patients contrôlés à 6 mois (PA < 140/90 ou < 130/80 si diabète ou IRC).

Les patients ont en moyenne 56 ans, avec 59% de femmes, et leur PA initiale est à 154/90, 60% ne sont pas encore traités. (Tableau 11)

Le nombre de comprimés par patient est de 0.4 à l'inclusion dans les deux bras (ce qui revient à 40% en monothérapie et 60% non traités).

Il passe ensuite à 2.8 de manière stable dans le bras intervention, la valeur inférieure à 3 étant liée à quelques arrêts chez certains patients.

Dans le bras contrôle cette valeur en fin d'étude est encore de 1.4, indiquant que malgré une HTA non contrôlée les patients ne sont même pas encore tous en bithérapie.

L'analyse des sous-groupes montre dans tous les cas la supériorité de la stratégie 3 traitements combinés d'emblée.

Cette stratégie s'avère donc sûre et efficace, permettant un contrôle plus rapide et efficace de la PA.

Notre avis : une nouvelle incursion dans le domaine (ou presque) de la polypharmacie !

Cela étant, si 20 mg de telmisartan est une approche très minimaliste du traitement, l'amlodipine à 2.5 mg peut déjà avoir un effet prononcé et la chlorthalidone (disparue de France de très longue date, mais très en usage ailleurs) à 12.5 mg équivaut à 25 mg d'HCTZ, ce qui n'est en rien une petite dose (1 cp d'Esidrex®).

On peut dire que cette triple thérapie n'est à petite dose que pour les 2 premiers composants, ou mieux : c'est un traitement thiazidique pur et dur avec un petit enrobage tendance ! Lequel ne met pas du tout à l'abri de l'hypokaliémie classique des thiazidiques sur le long terme.

En doublant la dose, comme dans l'étude, on arrive à l'équivalent de 50 mg d'HCTZ, ce qui commence à faire beaucoup. Mais il fallait bien commencer. Et il faudra surtout suivre les patients plus que 6 mois. Pour augmenter le choix du prescripteur et la progressivité du traitement, nous aurions proposé moitié moins de thiazidique initialement et la possibilité de passer de 1 à 4 cp sur la durée de l'essai.

Soulignons l'utilisation de produits largement génériques, peu coûteux, vraisemblablement à la portée de toutes les couvertures santé.

POISE à 1 an (Perioperative beta-blockade in patients undergoing noncardiac surgery)

Philip J. Devereaux (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada) a présenté les résultats à 1 an de l'étude POISE. L'étude a étudié l'impact du Métoprolol sur le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires chez des patients ayant une chirurgie non-cardiaque.

Les résultats à 30 jours ont déjà été rapportés : réduction des infarctus (RR 0.73), mais une augmentation des AVC (RR 2.17) et de la mortalité (RR 1.33), ainsi que des décès par sepsis (X 2, p = 0.016).

L'étude a été menée en double aveugle, chez des patients de 45 ans ou plus devant avoir une chirurgie non-cardiaque et à risque de complications athéromateuses.

Les patients recevaient du Métoprolol 100 mg, 2 à 4 heures avant et 100 mg, 6 heures après la chirurgie, puis ensuite 200 mg/j pendant 30 jours, ou le placebo.

La dose pouvait être réduite de moitié en cas de bradycardie ou d'hypotension.

L'étude a concerné 8351 patients, d'âge moyen 69 ans, avec 63% d'hommes, une fréquence cardiaque à 78/mn et une PA

	Métoprolol	placebo	RR	p
Nb patients	4174	4177		
Décès N	410	356	1.16	0.036
Décès CV N	182	167	1.10	0.37
Décès non CV N	228	189	1.22	0.043
IDM N	208	260	0.78	0.008
Revasc coronaire N	21	45	0.47	0.004
AVC N	85	59	1.52	0.014
Arrêt cardiaque N	24	26	0.93	0.79
Embolie pulm N	15	11	1.36	0.43

Tableau 12

à 139/78 mmHg, avec antécédents cardio-vasculaires, dont 43% de coronariens.

La chirurgie est vasculaire pour 42%, intrapéritonéale pour 21%, orthopédique pour 21%, et autre pour 16%. Les résultats à 1 an sont (Tableau 12)

Le bêta-bloquant permet donc de réduire les infarctus et les revascularisations urgentes, mais au prix de plus de décès et d'AVC.

Les prédicteurs de la mortalité à 1 an sont les IDM (RR 3.07), les revascularisations coronaires (RR 0.31), les AVC (RR 5.94), l'arrêt cardiaque (RR 11.80), l'embolie pulmonaire (RR 11.60)

Conclusion des auteurs de POISE sur les résultats à 1 an :

*les effets observés à 30 jours ont persisté à 1 an post-chirurgie

*le métoprolol LP, sur un suivi à 1 an :

- a réduit le risque d'IDM et de revascularisation coronaire mais
- a augmenté le risque de décès et d'AVC.

Notre avis : Peter Sleight, le grand créateur des études ISIS, déjà il y a de nombreuses années, avait remarqué que l'essentiel des essais sur les BB datait de bien avant la prise en charge moderne des IDM. Et que les preuves manquaient cruellement de leur efficacité dans un contexte devenu bien différent du temps où on ne donnait que l'aspirine et l'héparine ! Et rien ne s'est passé, pourtant.

Les causes en sont multiples : la plupart des BB ne représentaient plus un enjeu économique digne d'intérêt pour les labos, leur innocuité semblait acquise, et chacun se satisfaisait de leur présence dans la panoplie thérapeutique.

Enfin, leur utilisation semblait logique ! On était très loin de l'EBM ! Ici, l'effet délétère sur la mortalité et les AVC est très précoce, dans les suites immédiates de l'intervention, et il faudrait en comprendre la cause ; mais il ne se dément pas à 1 an. On peut faire l'hypothèse de l'hypoperfusion per-chirurgicale de territoires menacés déjà en préopératoire.

LBCT5, le Lundi 12 Mars à 10h45

DEFENSE-PFO

Jae-Kwan Song (Séoul, Corée du Sud) a présenté l'étude DEFENSE-PFO, qui a porté sur la fermeture des Foramens Ovaux Perméables (FOP, ou PFO en anglais) pour prévenir les récurrences d'AVC. Ce projet tente notamment d'identifier les éléments prédictifs d'un PFO à haut risque à fermer. Le sujet reste controversé, mais le dispositif Amplatzer a été approuvé par la FDA en Octobre 2016 dans cette indication, relançant le sujet.

Il faut avant tout bien sélectionner les patients, et pour valider le critère d'AVC cryptogénétique, exclure méthodiquement toutes les autres causes.

Pour évaluer le risque d'un PFO, il faut mesurer son diamètre, la mobilité du septum inter-auriculaire (SIA) avec ou sans anévrysme du SIA associé (ASIA), et rechercher le passage lors de l'épreuve de contraste. Dans cette étude ont été recrutés des patients avec AVC cryptogénétique avec PFO à haut risque, randomisés sous Amplatzer ou traitement médical.

Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme des AVC, décès vasculaires et saignements graves à 2 ans de suivi. Comme critère de gravité du PFO en ETO, les auteurs retiennent un diamètre ≥ 2 mm, un ASIA ou un septum hypermobile au-delà de 10 mm mesuré en coupe TM.

L'étude a randomisé 60 patients dans chacun des deux groupes.

Les inclusions ont chuté après la publication en 2013 d'études négatives, pour reprendre après l'homologation de l'Amplatzer. Les patients inclus : âge moyen de 54 ans, 56% d'hommes, un diamètre du PFO de 3.2 mm, un ASIA dans 13%, un septum hypermobile pour 45% des cas. L'Amplatzer est utilisé avec un taux de succès de 100%.

Dans le groupe fermeture, une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) est maintenue pendant 6 mois, puis le traitement est adapté voire stoppé selon l'avis du neurologue.

Dans le bras conventionnel, les patients peuvent recevoir un ou deux antiagrégants ou un anti-coagulant au choix du médecin en charge. (Tableau 13)

On note 3 complications dans le bras fermeture, mais aucune complication mortelle.

On observe toutefois quelques crossover, et de plus l'étude a été stoppée prématurément affaiblissant encore la puissance statistique sur une étude déjà petite. DEFENSE-PFO est donc un travail intéressant, mais qui ne règle pas totalement le sujet.

	Fermeture	contrôle
Nb patients	60	60
A 12 mois		
Un AAP %	42.6	37.0
DAPT %	34.0	41.3
Warfarine %	6.4	21.7
Aucun traitement %	17.0	0.0
CEP %	0	10.0
AVC ischémiques %	0	8.3
Décès CV %	0	0
Saignement grave %	0	3.3
AVC hémorragique %	0	1.7
AIT %	0	1.7

Tableau 13

Retenons que la fermeture est génératrice de moins de complications, en particulier liées à l'AVK.

SMART DATE

Hyeon-Cheol Gwon (Samsung Medical Center, Séoul, Corée du Sud) a présenté les résultats de l'étude SMART DATE, qui compare le DAPT pendant 6 ou 12 mois après un SCA traité par stent actif (DES). L'étude est randomisée, en ouvert, et menée en non infériorité.

Les inclusions ont concerné des patients pris en charge pour un SCA, avec des lésions sur artères coronaires natives, et traités par DES. Le critère d'évaluation principal est le taux de MACCE à 18 mois associant la mortalité, les infarctus et les AVC.

L'étude a porté sur 2700 patients, recevant tous une dose de charge d'Aspirine et d'anti P2Y12.

Les patients peuvent recevoir comme stent un Xience Prime, un Resolute Integrity ou un Biomatrix Flex.

Ils sont stratifiés selon le site, le diabète, un STEMI, et le type d'anti P2Y12, puis randomisés dans un bras 6 mois de DAPT ou 12 mois au moins.

On constate malheureusement de nombreuses violations de la durée de DAPT par rapport au protocole dans le bras 6 mois.

Les patients ont un âge moyen de 62 ans, 75% d'hommes, environ 1/3 de STEMI, NSTEMI et angor instables.

A la sortie 80% des patients sont sous Clopidogrel comme anti P2Y12.

On note 44% de lésions multiples, 57% de lésions de l'IVA, 24% de présence de thrombus, une moyenne de 1,3 lésion traitée par patient.

La répartition entre les 3 types de stents est d'environ 1/3 chacun. La procédure est un succès dans 95.9% des cas.

La durée médiane de DAPT est de 184 jours dans le bras « 6 mois » et 531 jours dans le bras « ≥ 12 mois ». La compliance au protocole est de 73.7% dans le bras 6 mois et 95.7% dans le bras 12 mois.

Les résultats montrent (en ITT) (Tableau 14).

La non-infériorité est validée avec un $p = 0.027$. Au-delà de 6 mois on observe plus de MACCE dans le bras 6 mois avec un RR à 1.69 ($p = 0.07$).

Pour les infarctus au-delà de 6 mois le RR est à 5.06 avec un $p = 0.01$, en défaveur du groupe 6 mois. On notera qu'une partie des infarctus surviennent sur un autre vaisseau que celui initialement traité. L'analyse des sous-groupes montre des résultats homogènes. Cette étude valide donc la non-infériorité, mais vu les signaux délétères avec une augmentation des MACCE et des infarctus au-delà de 6 mois dans le bras traité 6 mois seulement, il vaut mieux en rester au schéma actuel, d'autant que la réduction des saignements, bénéfique espéré d'un traitement court, n'est pas significative.

Notre avis : l'essai a été mené sur des patients au phénotype différent de l'europpéen. Cela étant, un certain bénéfice existe au DAPT prolongé. Cela va dans le sens d'autres essais dans le même domaine.

Une question d'importance est la nature du DAPT : quel est le produit le plus approprié et à quelle dose ? D'autant que l'incursion des AOD dans ce domaine pourrait bouleverser la donne. Il est nécessaire maintenant de comparer le DAPT à l'association AOD – aspirine. En l'absence de cette comparaison, l'avenir des AOD dans le domaine coronarien ne semble pas du tout assuré, voire même éthique.

Parution dans le Lancet.

ANNEXA 4

Stuart J. Connolly (McMaster University, Canada) a présenté les résultats de ANNEXA 4, qui évalue l'Andexanet comme agent d'inactivation des anti Xa.

L'Andexanet alpha est un facteur Xa humain modifié qui n'a plus de site catalytique donc ne peut générer de thrombine, et plus de site GLA pour éviter un effet anticoagulant.

	6 mois	12 mois	RR	p
Nb patients	1357	1355		
MACCE %	4.7	4.2	1.13	0.51
Décès %	2.6	2.9	0.90	0.90
Infarctus %	1.8	0.8	2.41	0.02
IDM vaisseau %	1.1	0.5	2.01	0.13
IDM autre %	0.8	0.2	3.35	0.07
Thrombose stent %	1.1	0.7	1.50	0.32
Saignements %	2.7	3.9	0.69	0.09

Tableau 14

Il sert en fait de leurre inactif pour piéger l'anti-Xa à inhiber, libérant ainsi le facteur X. L'étude porte sur des patients avec un saignement actif grave, ayant reçu leur dernière dose d'anti-Xa dans les 18 heures. Ils reçoivent alors un bolus sur 15 minutes, suivi d'une perfusion de 2 heures. Ils sont ensuite suivis biologiquement pendant 12 heures et cliniquement jusque J30.

Le critère d'efficacité porte sur l'inactivation de l'activité anti-Xa, le critère clinique, sur l'efficacité hémostatique sur 12 heures. Pour l'Apixaban, le bolus est de 400 mg, la perfusion de 4 mg/mn sur 2 heures. Pour le Rivaroxaban, l'Edoxaban et l'Enoxaparine le bolus est de 800 mg et la perfusion de 8 mg/mn sur 2 heures. L'étude est toujours active et les résultats présentés ici sont donc intermédiaires.

Le saignement est intracrânien dans 61% des cas, gastro-intestinal dans 27% et autre pour 12%. Pour le Rivaroxaban l'activité anti Xa décroît de 88% dès la fin du bolus, se maintient jusqu'à la fin de la perfusion, puis remonte ensuite de moitié environ. Pour l'Apixaban l'activité anti Xa décroît de 91%, se maintient, et remonte ensuite des deux tiers.

Pour l'Enoxaparine l'activité décroît de 75%, se maintient, puis remonte ensuite de moitié.

Une bonne hémostase est obtenue dans 83% des cas.

Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes. En terme de sécurité, on observe 11% de complications thrombotiques dans ce groupe à haut risque, la majorité avant que le traitement anti-coagulant ait été réinstauré. La mortalité est de 12% à J30. Comparé aux autres agents de réversion (Idarucizumab, PPSB) l'efficacité hémostatique est satisfaisante et comparable. Nous aurons donc probablement bientôt un agent de réversion sur et efficace pour les anti Xa.

Notre avis : avec cette belle étude, le cas des AOD, mais aussi des HBPM avance, car leur inhibition devient facile et rapide, quoique coûteuse. Les (enfin nombreux) congressistes se sont séparés en se donnant rendez-vous au congrès européen, cette année à Munich, capitale de la Bavière, puis à l'AHA (Chicago, au bord du Lac Michigan) ; le prochain ACC (2019) sera à La Nouvelle Orléans, destination sympathique mais difficile à atteindre en l'absence totale de vols directs depuis l'Europe.

Et pour ceux appréciant de pouvoir s'organiser très à l'avance, l'ESC suivant se tiendra à Paris en 2019 (Porte de Versailles) et l'AHA à Philadelphie.

© André Marquand, Mars 2018



Entresto™

sacubitril/valsartan

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



Agit sur
le cœur
Agit sur
la vie

Entresto™ est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.⁽¹⁾

Entresto™ peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.⁽²⁾

Entresto™ est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date de janvier 2017 (demande d'admission à l'étude). Prise en charge selon les conditions définies de l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU de cohorte accordée du 21/04/2015 au 03/01/2016.

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Entresto™. 2. Avis de la commission de transparence Entresto™ 2016.