



**Les logiques de la création du CNCH**

**Parce que chacun détient sa part de solution**

**Le Ballon Actif en première intention :  
une approche confortée par la littérature**

**Soirée D.I.S.C.O. Vendéenne**

**Mobilisons-nous tous contre un Serial Killer**

**Takotsubo : une entité rare ?**

**ESC 2019 Paris**

**n°49**

Novembre 2019



© Westend61 HHC-008

# 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 RÉHOSPITALISATION<sup>1</sup>.

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

## UN SERVICE PLEINEMENT COMPATIBLE AVEC L'ARTICLE 36 DE LA LFSS<sup>2</sup>.

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



Basé sur l'expérience CORDIVA  
[www.chroniccareconnect.com](http://www.chroniccareconnect.com)  
Numéro vert : 09 70 25 44 44

 **Air Liquide**  
HEALTH CARE

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 oeuvre 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-9B2883A817528CF.pdila09v\\_3?cid=Texte=JORFTEXT000033607216&-date-Texte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000033606882](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=60505FC03CF2D379A-9B2883A817528CF.pdila09v_3?cid=Texte=JORFTEXT000033607216&-date-Texte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000033606882)).

## ÉDITORIAL

- 5 ● L. BELLE (Annecy)

## LES LOGIQUES DE LA CRÉATION DU CNCH

- 8 ● Les logiques de la création du CNCH. P. MULLON, J-L MEDVEDOWSKY, G. HANANIA

## BRÈVES DE COMPTOIR

- 10 ● Parce que chacun détient sa part de solution. M. HANSSSEN (Haguenau)

## LE BALLON ACTIF EN PREMIÈRE INTENTION

- 11 ● Le Ballon Actif en première intention : une approche confortée par la littérature. N. DELARCHE, R. LASSERRE, P. POUSTIS, CH François Mitterrand (Pau)

## SOIRÉE D.I.S.C.O. VENDÉENNE

- 15 ● Soirée D.I.S.C.O. Vendéenne. E. BOIFFARD, H. POULIQUEN, CHD Vendée (La Roche-sur-Yon)

## MOBILISONS-NOUS TOUS CONTRE UN SERIAL KILLER

- 18 ● Mobilisons-nous tous contre un Serial Killer. Y. GOTTWALLES, CH Colmar (Colmar)

## TAKOTSUBO : UNE ENTITÉ RARE ?

- 23 ● Takotsubo : une entité rare ? S. UHRY, C. DAGRENAT, CH Haguenau (Haguenau)

## ESC 2019

- 29 ● ESC 2019. A. MARQUAND (Fréjus)

## Bureau du CNCH

### Président

Dr Loïc BELLE (Annecy)

*loic.belle@wanadoo.fr*

### Président élu

Dr Franck ALBERT (Chartres)

*falbert@ch-chartres.fr*

### Présidents Honoraires

Dr Jean-Louis MEDWEDOWSKY (Aix-en-Provence)

Dr Guy HANANIA (Nogent sur Marne)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Dr Michel HANSSSEN (Haguenau)

Dr Simon CATTAN (Le Raincy-Montfermeil)

Dr Patrick JOURDAIN (Paris)

### Chargés des relations ESPIC et Hôpitaux militaires

Dr Alain DIBIE (IMM, Paris)

*Représentant ESPIC*

Dr Lionel BONNEVIE (HIA Percy)

*Représentant Hôpitaux militaires*

### Responsable du Congrès du CNCH

Dr Jean Lou HIRSCH (Avignon)

### Trésorier

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

### Responsables DPC

Dr Michel HANSSSEN (Haguenau)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

### Responsable du site internet

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

### Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

### Responsable communication

Dr Raphaël LASSERRE

### Conseiller permanent

Dr Francis FELLINGER (Haguenau)

### Représentant les CH de proximité

Dr Hubert MANN (Voiron)

### Chargé des relations avec les Délégués Régionaux

Dr Michel HANSSSEN (Haguenau)

### Responsables des groupes de réflexion

*Cardiologie interventionnelle*

Dr Franck ALBERT (Chartres)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Dr Gregoire RANGE (Le Coudray)

*Rythmologie*

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

*Réadaptation*

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Bruno PAVY (Machecoul)

Dr Michel ROSS (Abreschviller)

*Insuffisance cardiaque et télé-médecine*

Dr Mathieu CHACORNAC (Annecy)

Dr Saïda CHEGGOUR (Avignon)

Dr Alain DIBIE (Paris)

Dr Nataliya HRYNCHYSHYN (Pontoise)

*USIC*

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

*Imagerie non invasive*

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Bruno GALLET (Argenteuil)

Dr Philippe GARCON (St Joseph, Paris)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

### Assistante de direction

Emilie GAY (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*

# LA GAMME ARCTIC FRONT™ DES INNOVATIONS QUI ONT DÉJÀ AMÉLIORÉ LA VIE DE PLUS DE 500 000 PERSONNES DANS LE MONDE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Données internes issues des ventes Arctic Front™ globales



## Nombre de Consoles dans le monde



<sup>\*</sup> Données internes issues des mises à disposition de consoles CryoConsole™ au niveau global

## + 800 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES AVEC LA FAMILLE ARCTIC FRONT™ INCLUANT + 17 500 PATIENTS<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Arctic Front™ & Arctic Front Advance™ Cryoballoon Bibliography; Medtronic file.

Le ballon cryogénique Arctic Front Advance™ est un dispositif médical de classe III, fabriqué par Medtronic Inc. - CE n°0123.

Il est destiné au traitement des patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA).

La CryoConsole est un dispositif médical de classe IIb, fabriqué par Medtronic CryoCath LP. CE n°0123.

La CryoConsole, avec ses accessoires, permet d'effectuer des procédures d'ablation cardiaque.

Lire attentivement les notices des dispositifs avant toute utilisation.

Medtronic France S.A.S.

27 Quai Alphonse Le Gallo - CS30001

92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : 01 55 38 17 00

Fax : 01 55 38 18 00

RCS Nanterre 722 008 232

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

UC202006265FF © Medtronic France 2019.

Tous droits réservés. Crédit photo : Medtronic.

Réservé aux professionnels de santé.

Création Octobre 2019.

\*\*Avancer, Ensemble

**Medtronic**  
Further. Together.\*\*



**Collège National  
des Cardiologues  
des Hôpitaux**

Directeur de la publication  
**Loïc BELLE**

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

Rédacteur adjoint  
**Pierre LEDDET**

Congrès Internationaux  
**André MARQUAND**

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

Comité scientifique  
**Falah ABOUKHOUDIR**  
**Benjamin ALOS**  
**Walid AMARA**  
**Stéphane ANDRIEU**  
**Jean François AUPETIT**  
**Claude BARNAY**  
**Régis DELAUNAY**  
**Alain DIBIE**  
**Jean-Jacques DUJARDIN**  
**Francis FELLINGER**  
**Jean-Louis GEORGES**  
**Guy HANANIA**  
**Natalyia HRYNCHYSHYN**  
**Patrick JOURDAIN**  
**Bernard JOUVE**  
**Raphaël LASSERRE**  
**Benoit LATTUCA**  
**Christophe LAURE**  
**Michel PANSIERI**  
**Grégoire RANGE**  
**Jérôme TAÏEB**  
**Stéphanie TURPEAU**

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

Régie publicitaire :  
**RÉGIMEDIA S.A.**



**REGIMEDIA**

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

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

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



L. BELLE

C'est ému que je vous propose mon dernier édito pour cardio H.

Quelle meilleure occasion que ce numéro du congrès national du CNCH pour faire un rapide bilan de ces 3 années passées à la responsabilité que vous m'avez confié.

Le principal objectif du bureau était de valoriser cette pratique unique de la cardiologie à l'hôpital. Faire envie aux plus jeunes de rejoindre nos équipes. La voie la plus efficace était de participer aux projets de décrets du gouvernement (USIC, rythmologie et cardiologie interventionnelle). Il faut remercier les collègues qui n'ont pas ménagé leur temps et leurs efforts pour nous représenter avec beaucoup d'efficacité. Notre entrée au Collège National Professionnel de Cardiologie était un point fort de ces dernières années.

A la suite du livre blanc, nous avons communiqué par différents moyens : Annales de cardiologie et angiologie, Cardio H, le congrès, les vidéos...  
Merci à tous ceux qui ont œuvré.

Les échanges avec la SFC, le CNCF et le CCF ont été fructueux.

Notre collège est une aventure humaine et je tiens à remercier les collègues qui se sont investis dans le bureau et les responsabilités. Le CNCH est ouvert. Nous vous attendons avec beaucoup de plaisir, si vous souhaitez apporter votre pierre à l'édifice.

Une pensée à nos prédécesseurs. Fondateurs et consolidateurs de notre collège. Je n'ai pas d'inquiétude sur son avenir.

A très bientôt.

**L. BELLE**



## Choisir une autre voie

Adempas<sup>®</sup> est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable, une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.<sup>1</sup> Dans l'HTP-TEC, la thromboendartériectomie (TEA) constitue le seul traitement potentiellement curatif et doit rester le traitement envisagé en première intention. Avant d'initier un traitement par riociguat, l'opérabilité des patients présentant une HTP-TEC doit être évaluée dans un centre expert compétent dans ce domaine.<sup>1</sup> Agréé Coll. Inscrit sur la liste de rétrocession.<sup>1</sup>

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

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

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

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

### • Dans l'HTAP, concernant le relais entre les inhibiteurs de la PDE-5 et Adempas<sup>®</sup>. Il convient d'arrêter :

- Adempas<sup>®</sup> au moins **24h** avant d'administrer un inhibiteur de la PDE-5
  - Sildénafil au moins **24h** et Tadalafil au moins **48h** avant d'administrer Adempas<sup>®</sup>.
- Et de surveiller les signes/symptômes d'hypotension à chaque changement de traitements

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

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

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

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



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

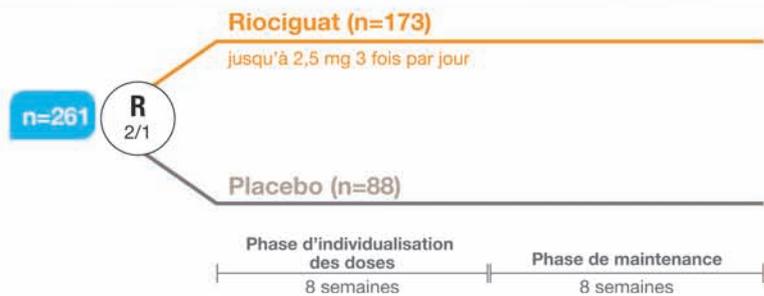
1. RCP ADEMPAS<sup>®</sup>

2. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New Engl J Med* 2013;369(4):330-40.

# L'efficacité d'Adempas® par les preuves dans l'HTP-TEC : l'étude CHEST-1<sup>2</sup>

## Méthodologie de l'étude CHEST-1<sup>2</sup>

- Etude de **PHASE III**
- 261 patients**
- HTP-TEC **INOPÉRABLE** ou **PERSISTANTE/RÉCURRENTE** après une thromboendartériectomie



## Efficacité clinique démontrée sur la capacité à l'effort<sup>2</sup>

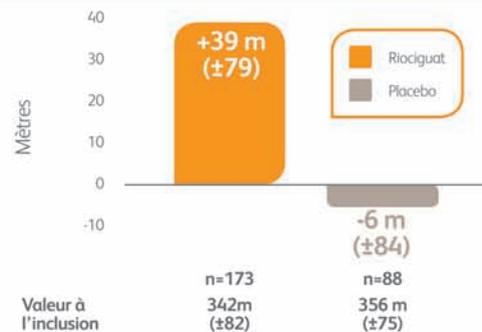
### Critère principal

Amélioration significative du **TM6**

**+46 m**

À 16 semaines vs placebo (IC à 95 % : 25-67 ; p < 0,001)

Variation de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (TM6) à la semaine 16 par rapport à l'inclusion.



## Amélioration de plusieurs paramètres hémodynamiques et biologiques<sup>2</sup>

Diminution significative du **NT-proBNP**

**-19 % à 16 semaines**

(- 291 ± 1 717 ng/l ; Valeur à l'inclusion : 1 508 ± 2 338 ng/l) vs + 4% (+ 76 ± 1 447 ng/l ; Valeur à l'inclusion : 1 706 ± 2 567 ng/l) (Différence : - 444 ng/l ; IC à 95 % : -843;-45 ; p < 0,001)

Diminution significative des **résistances vasculaires pulmonaires**

**-29 % à 16 semaines**

(- 226 ± 248 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> ; Valeur à l'inclusion : 791 ± 432 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>) vs + 3 % (+ 23 ± 274 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> ; Valeur à l'inclusion : 779 ± 401 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>) (Différence : - 246 dyn•sec•cm<sup>-5</sup> ; IC à 95 % : -303;-190 ; p < 0,001)

## Tolérance de l'étude<sup>2</sup>

- Taux d'arrêt de traitement en raison d'EI imputables au traitement** similaires dans les 2 bras de traitement : 2,9 % (n = 5) dans le bras Adempas® vs 2,3 % (n = 2) pour le bras placebo
- Décès** : 2,1 % (n = 2) dans le bras Adempas® vs 3,4 % (n = 3) dans le bras placebo

### Tolérance générale<sup>1</sup>

**Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été** : sensation vertigineuse, céphalée, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements, oedèmes périphériques

**Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100, < 1/10) ont été** : gastro-entérite, anémie, palpitations, hypotension, hémoptysie, épistaxis, congestion nasale, gastrite, reflux gastro-oesophagien, dysphagie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, constipation, distension abdominale

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

Événements indésirables rapportés	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
TOUT ÉVÉNEMENT	92% (n=159)	86% (n=76)
Céphalées	25% (n=43)	14% (n=12)
Etourdissements	23% (n=39)	12% (n=11)
Dyspepsie	18% (n=31)	8% (n=7)
Cedème périphérique	16% (n=27)	20% (n=18)
Rhinopharyngite	15% (n=26)	9% (n=8)
Nausées	11% (n=19)	8% (n=7)
Vomissement	10% (n=17)	3% (n=3)
Diarrhée	10% (n=17)	5% (n=4)
Hypotension	9% (n=16)*	3% (n=3)
Infection du tractus respiratoire haut	6% (n=10)	5% (n=4)
Augmentation de l'INR (international normalized ratio)	6% (n=10)	5% (n=4)
Constipation	6% (n=10)	1% (n=1)
Temps de céphaline activée prolongée	5% (n=8)	2% (n=2)
Toux	5% (n=9)	18% (n=16)
Douleur de poitrine	4% (n=7)	5% (n=4)
Dyspnée	5% (n=8)	14% (n=12)
Douleur dorsale	4% (n=7)	6% (n=5)
Augmentation du taux de créatinine sérique	2% (n=3)	6% (n=5)
Douleurs aux extrémités	2% (n=3)	6% (n=5)
Insomnie	2% (n=4)	7% (n=6)
Syncope	2% (n=4)	3% (n=3)

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le RCP. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

\* sur les 16 cas d'hypotension rapportés dans le groupe Adempas®, 8 ont été jugés d'intensité légère et 8 d'intensité modérée

# Les logiques de la création du CNCH

P. MULLON, J-L MEDVEDOWSKY, G. HANANIA

La création de la cardiologie dans les hôpitaux généraux n'a pas toujours été un long fleuve tranquille.

Elle remonte aux années 60-70 car dans l'immédiat après guerre ce ne fut qu'au niveau des universités appelés CHU en 1958 que se créèrent les spécialités médicales.

En 1973, Yves Bouvrain et Marc Waynberger font l'inventaire des U.S.I.C. en France et ne peuvent que constater :

- une pénurie de lits, 144 lits en région parisienne pour une population de 9.700.000 habitants et des régions sans rien comme la Franche Comté pour plus d'un million d'habitants.
- une pénurie de matériel, et surtout,
- une pénurie de cardiologues. Faute de moyens, la cardiologie est surtout non hospitalière et le cardiologue se déplace sur place, le soir, pour voir avec le médecin traitant les malades à domicile même les infarctus qu'on n'hospitalise pas.

Alors le développement de la cardiologie dans les hôpitaux généraux fut la conséquence de plusieurs logiques.

## Une logique ministérielle

En 1972, à l'instigation du Docteur Charbonneau Directeur Général de la santé furent nommés à la commission des maladies cardiovasculaires :

- André Auperin de Nevers
- Jean-Louis Medvedowski d'Aix en Provence
- Pierre Mullon de Périgueux
- Marcel Touche de Charleville

A cette commission, présidée par Roger Froment de Lyon, siègent entre autres Henri Bricaud de Bordeaux, Gabriel Faivre de Nancy, Yves Bouvrain, Jean Di Mateo et François Cormier de Paris, Jean-Paul Cachera de Créteil, en tout une majorité d'universitaires.

Elle avait pour but d'organiser la cardiologie dans les hôpitaux français. Les quatre non universitaires, que l'on appelait : « La bande des quatre » faisaient valoir l'intérêt du développement de la cardiologie dans les hôpitaux que l'on appelait de deuxième catégorie. L'action certainement la plus efficace de cette commission fut la circulaire du 16 mai 1975 au Journal Officiel qui définissait la carte sanitaire de la cardiologie et de la chirurgie cardiaque, rattachant impérativement les unités de soins intensifs aux services de cardiologie. Sinon ils auraient été orientés vers les services d'urgence alors en création. La définition des U.S.I.C., de 4 Lits minimum, leur personnel spécialisé, médecins, surveillantes, infirmières y étaient précisés Il était fait l'inventaire des structures existantes et défini les normes de fonctionnement.

Ce fut un point de départ très utile pour le développement de la cardiologie au niveau des hôpitaux.

## Une logique Ile de France

L'île de France s'était très bien organisée au cours des années 70 avec le développement de structures cardiologiques mais

aussi et déjà avec l'harmonisation des services à l'initiative de Guy Hanania d'Aulnay sous bois, de Robert Haïat de Saint Germain en Laye et de René Lainée de Gonesse.

Ainsi fut créé le Collège Régional Ile de France des Hôpitaux Généraux en 1979.

Il avait un double but :

- recenser les moyens cardiologiques des hôpitaux généraux de la région
- coordonner les actions auprès des instances responsables de manière à faire bénéficier les futurs cardiologues des structures non universitaires qui devenaient attractives et formatrices.

## Des logiques parallèles

Ce fut un long processus :

- En 1973, le laboratoire Pfizer emmène 130 médecins d'hôpitaux généraux pour un colloque à Beyrouth.
- Ce fut le point de départ de la création du Groupement d'Études et de Recherches des Hôpitaux non Universitaires (G.E.R.H.N.U.) qui fit alors deux colloques par ans, l'un à Paris, l'autre en province.
- L'un des débats les plus passionnés et passionnants étant de savoir s'il fallait dans les hôpitaux généraux s'en tenir à la médecine interne ou développer les spécialités...
- Les joutes étant d'autant plus animées qu'une partie des acteurs étaient souvent des internistes qui avaient dérivé vers la spécialité.
- Une autre action du G.E.R.H.N.U. fut de solliciter auprès d'un représentant du

## Les logiques de la création du CNCH

ministre à Seillac en Touraine, en 1977, la création d'une conférence des présidents de commissions consultatives. Parallèlement, une action menée par la directrice de l'hôpital d'Argenteuil (Madame Michèle Romain) sollicitée par l'un des nôtres (Michel Hiltgen) militait dans le même sens. La première séance de cette conférence eut lieu au ministère en 1979. En faisaient partie Jean-Louis Medvedowsky et Pierre Mullon.

En 1983, Yves Rouleau (chirurgien à La Roche sur Yon), nouveau Président demande à chaque spécialiste de la Conférence de créer un collège dans sa spécialité.

Pierre Mullon, alors seul cardiologue de la Conférence se rapproche de Jean-Louis Medvedowsky et de Robert Haiat, et la décision de faire naître le collège fut prise à trois dans un café de l'avenue Duquesne au sortir d'une réunion au ministère.

Il fallait alors matérialiser la réalisation du Collège National. Les réunions se passaient à quelques uns dans un amphithéâtre de la Salpêtrière le jour des séances de la Société Française de Cardiologie. Dès 1983 une grande enquête nationale du même type que celle effectuée quelques années auparavant en Ile de France, obtenait les réponses favorables de 151 services de cardiologie au sein de nos hôpitaux, à travers tout le pays.

En Mai 1985, la décision de créer le Collège National était prise lors d'une Assemblée constituante réunissant 21 d'entre nous, représentant 16 des 22 régions métropolitaines de l'époque. Sous la Présidence de Jean-Louis Medvedowsky le premier bureau réunissait Pierre Mullon, René Lainée, Guy Hanania, André Grand, Jean-Pierre Monassier et Pierre Billes.

Pour améliorer la visibilité de notre Collège, il fut décidé en

1989 d'organiser des Assises Nationales.

Les premières d'entre elles eurent lieu le 14 décembre 1990 au Centre Français du Commerce Extérieur avenue d'Iéna à Paris. Dès cette époque, le Collège affirmait ses préoccupations et ses thèmes de prédilection qui touchaient à l'organisation et à la promotion de nos services de cardiologie en hôpital général. Elle se termina par une soirée historique sous la pyramide du Louvre non encore inaugurée.

Ce n'était que le début d'une longue séquence témoignant de l'utilité de la création de ce Collège, témoin de la vitalité et de l'évolution de la cardiologie au niveau de l'hôpital général. Mais cela est surtout dû à la manière dont les successeurs ont su faire fructifier et dynamiser le Collège. Les initiateurs sont pour leur part très fiers des actions de ces derniers au fil des années.

# Parce que chacun détient sa part de solution



M. HANSSSEN (Haguenau) *Michel HANSSSEN*

PARCE QUE CHACUN DÉTIENT SA PART DE SOLUTION

Brèves de comptoir

Ce titre figure sur la page de garde du dossier de presse remis à l'occasion de la présentation de notre Ministre à propos du « Pacte de refondation des Urgences » (encore le poids du mot !). La grande annonce de ce pacte était l'attribution d'une enveloppe dédiée de 750 millions d'euros. Pendant plusieurs jours, les éditorialistes « s'en donnaient à cœur joie » sur la France qui continue à creuser son déficit de façon irresponsable. Mais rapidement, il fallait acter que ce généreux montant serait prélevé sur l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) sur une enveloppe fermée. Il y aura donc des « coups de rabots supplémentaires » sur d'autres postes et on habillera Paul pour déshabiller Jacques alors que ce dernier est déjà en souffrance. Le mot de supercherie semble pouvoir être retenu !

Et, quelques semaines plus tard, le gouvernement annonçait son Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2020 qui, contrairement aux assurances émises auprès de toutes nos instances représentatives, comporte un nouveau plan d'économie entraînant en réaction une unanimité sur une accélération de la destruction de l'hôpital public. Les allégations répétées, qualifiées parfois de déclinistes, vers une privatisation larvée de notre système de santé n'en sont malheureusement que confortées.

Et non seulement on utilise une supercherie éhontée mais en sus on stigmatise : les problèmes rencontrés dans nos

hôpitaux, et particulièrement dans nos urgences, sont liés essentiellement à un défaut d'organisation et non pas à un « assèchement » budgétaire depuis de nombreuses années associés à des fermetures de lits tous azimuts.

Dans le catalogue des douze mesures de ce fameux pacte, on peut prendre l'un ou l'autre exemple :

- « *Fixer un objectif zéro passage par les urgences pour les personnes âgées* » : force est de reconnaître que les suppressions de lits ont accru le blocage de l'aval et que la démographie des géiatres n'est pas en meilleure situation que pour les autres spécialités.

- « *Lutter plus efficacement contre les dérives de l'intérim médical* » : les hôpitaux qui respectent le droit sans céder aux mercenaires médicaux n'ont d'autres choix que de fermer des lits et que nul part, il n'y a de médecins en trop, pouvant dépanner ailleurs dans le respect des règles de cumul. (1)

Et, à aucun moment, l'attractivité médicale hospitalière n'est abordée. Le profond désenchantement de nos urgences n'est que l'arbre qui cache la forêt de la paupérisation progressive de nos hôpitaux et la légitime colère risque de se diffuser rapidement « vers les étages ».

À propos de solutions, Madame la Ministre qu'elle est réellement la vôtre ?

Et, dans le même temps, où en est-on de la réforme « Ma santé 2022 » ?

Nous avons évoqué dans le dernier numéro de Cardio H une revue des futures

mesures devant contribuer à l'élaboration des ordonnances de la réforme. Mais, coup de théâtre, les trois groupes de travail (Gouvernance, Statut et Management) ont été unilatéralement arrêtés en juin alors même que l'on commençait à « rentrer dans le dur » et que des réunions étaient programmées jusqu'à fin juillet.

Cet état de fait a profondément indigné les Conférences et les Syndicats. Un communiqué, inhabituel, de la Conférence Nationale des Présidents de CME de CH souligne « que l'impossibilité d'aborder des négociations alimentent le sentiment d'incompréhension, voir de mépris que ressentent tous les praticiens exerçant dans les Centres Hospitaliers ».

Et pendant ce temps-là, fleurissent dans les agences de presse médicales tous les deux jours, de nouvelles fermetures de services et qui, de loin, ne se cantonnent pas aux services d'urgences. À titre d'exemple, on peut citer le Centre Hospitalier de Tourcoing (2) qui suspend les accouchements faute de gynécologues... alors même que ce centre réalise plus de 1700 naissances par an. Si j'étais Ministre de la Santé, j'aurais tendance à penser que « l'heure est grave » !

Et, dans le même temps, je n'évoquerai pas en regard de ce qui vient d'être dit, les mesures concernant nos collègues libéraux qui, sont à l'opposé de nos multiples chagrins.

(1) Communiqué SYNCASS - CFTD du 17 septembre 2019

(2) Hospimédia du 25 septembre 2019 : « Le CH de Tourcoing suspend les accouchements faute de gynécologues »

# Le Ballon Actif en première intention : une approche confortée par la littérature

N. DELARCHE, R. LASSERRE, P. POUSTIS,  
CH François Mitterrand (Pau)

Sans aucun doute, nous assistons à un regain d'intérêt pour le ballon actif (DCB) !

Pour les plus anciens d'entre nous, cardiologues interventionnels de la première heure, il faut avant tout faire abstraction de nos expériences premières de l'angioplastie au ballon seul, dans un environnement pharmacologique non optimal, sans anti-agrégant plaquettaire, guettant la thrombose post procédure immédiate et déboutés par un taux de resténose voisinant les 50% à 6 mois. Il peut donc paraître illusoire de convaincre cette vieille garde d'utiliser un DCB, tout autant que nos plus jeunes collègues angioplasticiens, habitués à des procédures rapides et sécurisées depuis l'avènement des stents actifs (DES) de dernière génération, sous double anti-agrégation plaquettaire (DAPT).

Toutefois, nous avons senti le vent tourner quand les stents biorésorbables sont apparus sur les étagères de nos cath-labs : quand bien même il a fallu faire marche arrière, l'idée de ne laisser aucun matériel dans une artère a continué de faire son chemin.

Il était alors logique de se tourner vers le DCB, ballon que nous avons pu découvrir puis utiliser en toute sécurité dans les resténoses intrastent. Ne laisser aucun implant tout

DCB type	Excipient / coating technique
Sequent Please B. Braun	Iopromide matrix coating
Pantera Lux BIOTRONIK	BTHC matrix coating
IN.PACT Falcon Medtronic	FreePac matrix coating
Dior second generation Eurocor	Shellac matrix coating
Elutax SV Aachen Resonance	No excipient
Lutonix Bard	Polysorbate
Danubio APR Medtech	BHTC excipient

Tableau 1

en délivrant une drogue anti-proliférative, tel est le challenge : récupération d'une vasomotricité originelle, retour à un remodelage positif, tout en évitant les complications induites par les stents : sous expansion, malapposition, néo-athérome, fractures de stents, réaction polymère-metal et thromboses tardives voire très tardives ! Et bien sûr, une réduction de la durée de la DAPT à un mois élargissant ainsi le champ des indications potentielles.

Quelques mots sur les DCB : il s'agit de ballons semi-compliants, dont le coating est un agent cytotoxique, en règle général du Paclitaxel (3 ug/mm<sup>2</sup>) assurant une délivrance homogène pendant l'inflation, à demi vie de deux mois. L'excipient retient la drogue sur le ballon et pendant l'inflation, autorise une délivrabilité rapide dans la paroi du vaisseau par sa forte lipophilie.

Il en découle que tous les types de DCB ne sont pas équivalents, fonction de la drogue et de son excipient ; en France, les 2 plus employés sont le « Sequent Please » (BBraun) et le « Pantera Lux » (Biotronik). (Tableau 1) (1)

L'utilisation du DCB seul dans le traitement des lésions coronaires « de novo » reste confidentielle : elle est limitée à de petites études pilotes, et ne concerne majoritairement que des petits vaisseaux, de diamètre inférieur à 2.75 mm. (2 - 21) La plus grosse série porte sur 731 lésions, et une seule compare gros et petits vaisseaux, (22, 23). (Tableau 2)

Seules deux de ces études sont randomisées : Piccoletto (24) a utilisé le ballon « Dior », sans matrice, comparé au DES Taxus de première génération, (TLR 32% vs 10%) sur 60 patients seulement.

L'étude Bello (25-27) a comparé le ballon « IN-Pact » au même DES Taxus, étude de non infériorité en terme de « late loss », sur 180 patients avec des résultats décevants sur des effectifs extrêmement réduits. En résumé, des études pilotes et seulement deux études randomisées avec de faibles effectifs, dont le comparateur est un DES de première génération, et dont « l'endpoint » principal est angiographique.

L'étude BASKET-SMALL 2 (28) a relancé le débat. Son rationnel repose sur une efficacité limitée des DES de dernière génération à traiter les lésions de vaisseaux de petits diamètres en raison d'un taux de resté-nose élevé.

L'utilisation des DCB est désormais bien établie comme traitement de référence des resténoses intrastent, mais leur efficacité et sécurité dans les lésions de petit diamètre reste incertaines. BASKET-SMALL2 est une étude multicentrique (14 centres répartis en Allemagne, Suisse et Autriche), randomisée, de non infériorité comparant DCB Sequent Please (BBraun) et DES Taxus Element (Boston) puis Xience (Abbott) chez des patients ayant des lésions de novo de vaisseaux de moins de 3 mm de diamètre.

Le critère primaire est un critère composite de non infériorité en terme d'évènements cardiaques majeurs à 12 mois (décès cardiovasculaire, infarctus non léthal et revascularisation de la lésion cible). 883 patients éligibles ont bénéficié d'une pré-dilatation et 125 d'entre eux retirés au sein d'un registre en raison d'une dissection menaçante ou d'une sténose résiduelle supérieure à 30%. Les 758 patients restant ont été randomisés, 382 DCB et 376 DES.

études	N pts	décès	MI	TLR-TVR >=6 m
Zeymer	479			3,6%
SeQuent Please registry	390			1%-1%
Elutax small registry	251	0%	0,7%	2%
Ho et al	320	0,8%	0%	4%
Valentines-II Trial	103			2,9%-4%
Leipzig Prospective Reg	76	0%	1%	0%
PICCOLETO study Dior	60	8%	3,9%	32% vs 10%DES
BELLO study IN.Pact	180			Late loss++
PEPCAD-BIF (vs poba)	64			6% vs 26%
Wohrle 2012	572/2095			1%
Rosenberg 2018	1025		5,6%	2,3%
Nishiyama 2016 (IVUS)	30			0%
Kleber 2014	58			
Rosenberg 2019	234			3,8%-1% >3mm

Tableau 2

BASKET-SMALL 2 Clinical Baseline Characteristics			
	DCB (n=382)	DES (n=376)	
Age (mean, SD)	67.2 (10.3)	68.4 (10.3)	
Sex Male (%)	295 (77.2)	262 (69.7)	p=0.0232
Current/former smoker (%)	226 (60.4)	195 (53.1)	
Hypercholesterolemia (%)	262 (68.8)	259 (70.0)	
Arterial hypertension (%)	324 (84.8)	332 (88.8)	
Family history of CAD (%)	150 (42.6)	128 (38.0)	
Diabetes mellitus (%)	122 (32.0)	130 (34.9)	
Previous MI (%)	160 (41.9)	133 (35.4)	
Cerebrovascular insult (%)	29 (7.6)	37 (9.8)	
PAOD (%)	27 (7.1)	26 (6.9)	
COPD (%)	28 (7.3)	36 (9.6)	
Renal failure (%)	54 (14.1)	59 (15.7)	

BASKET-SMALL 2 Angiographic Baseline Characteristics			
	DCB (n=382)	DES (n=376)	
Target vessel			
Left anterior descending artery (%)	128 (33.5)	116 (30.9)	
Left circumflex artery (%)	179 (46.9)	183 (48.7)	
Right coronary artery (%)	75 (19.6)	77 (20.5)	
Bifurcation lesion (%)	22 (5.8)	29 (8.0)	
Procedural success (%; mean, SD)	96 (19)	98 (13)	
Number of DCB or DES (mean, SD)	1.68 (0.82)	1.26 (0.55)	
Length of DCB or DES (mm; mean, SD)	23.93 (11.74)	23.18 (12.85)	
Effective size of DCB or DES (mm; mean, SD)	2.75 (2.14)	2.57 (0.25)	
Inflation pressure (atm; mean, SD)	11.06 (3.54)	13.58 (3.90)	
Duration of inflation (sec; mean, SD)	48.45 (28.24)	23.36 (18.92)	

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques BASKETT-SMALL2

Au final, le groupe DCB ne comportait que 370 patients suivis à 1 an (9 perdus de vue, 1 violation de protocole et 2 complications) et le groupe DES 359 patients (13 perdus de vue, 1 violation de protocole, 1 stent nu et 2 traitements modifiés pour complication). Les caractéristiques cliniques des patients sont similaires, hormis davantage d'hommes dans le groupe DCB (p<0.0232) (Tableau 3) et 3/4 des patients étaient cliniquement stables. Le taux de succès procédural était élevé (96 vs 98%) et on remarque un diamètre légèrement supérieur des DCB (2.75 mm) par rapport aux DES (2.57 mm).

19 patients ont bénéficié d'un DCB et d'un stent (5.1%), tandis que dans le groupe DES, 94 ont reçu un DES Taxus (28%). L'étude est positive, le critère de non infériorité atteint que l'on soit en intention de traiter ou per protocole (Tableau 4). Dans le détail, quoique sous le seuil de significativité, nous relevons un peu plus de décès dans le groupe Ballon actif, mais moins de revascularisations, d'infarctus ou de saignements. Les tendances sont également plus favorables aux DCB seuls plutôt que DCB et stents (p 0.23), de même pour les patients traités par DES Xience versus DES Taxus, (p 0.09).

Aucun sous-groupe ne se distingue.

Cette étude présente toutefois un certain nombre de limites : changement de DES en cours d'étude, distribution inégale de sexes entre les 2 groupes. De plus, une extrapolation des résultats à d'autres DEB n'est pas possible et l'absence de suivi angiographique peut conduire à une sous-estimation des événements : une analyse de sous-groupes angiographiques, critiquable sur le plan méthodologique, (18% de patients du groupe DES proviennent du registre) retrouve 8/64 thromboses dans le groupe DES versus 0/47 dans le groupe DCB. Quoiqu'il en soit, les résultats de BASKET-SMALL2 relancent l'intérêt du DCB pour traiter les lésions de petits vaisseaux, procédure sécurisée et aussi efficace qu'avec un DES.

Il pourrait être maintenant intéressant de comparer DCB et DES à mailles extra ou ultrafines dans cette même indication, et d'étendre les indications aux vaisseaux de diamètres supérieurs.

## Références

- 1) Hasan Mohiaddin, Tamar D.F.K. Wong, Anne Burke-Gaffney, Richard G. Boyle. Drug-coated balloon only percutaneous coronary intervention for the treatment of de novo coronary artery disease: a systematic review. *Cardiol Ther* 2018; 7(2): 127-149
- 2) Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, Zeymer U, Wöhrle J, Jeger R, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(11):785-797
- 3) Unverdorben M, Kleber F, Heuer H, Figulla H, Vallbracht C, Leschke M, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon

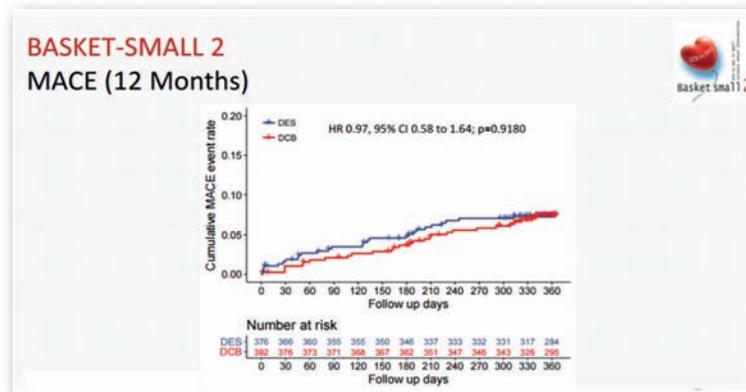


Tableau 4

catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention*. 2013;9(5):620-628

- 4) Vos NS, van der Schaaf RJ, Amoroso G, Herrman J-PR, Patterson MS, Slagboom T, et al. REvascularization with paclitaxEL-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction—A randomized controlled trial: Rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(7):1213-1221.
- 5) Rissanen T, Uskela S, Siljander A, Kärkkäinen J, Mäntylä P, Mustonen J, et al. Percutaneous coronary intervention of complex calcified lesions with drug-coated balloon after rotational atherectomy. *J Interv Cardiol*. 2017;30(2):139-146
- 6) Ito R, Ueno K, Yoshida T, Takahashi H, Tatsumi T, Hashimoto Y, et al. Outcomes after drug-coated balloon treatment for patients with calcified coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2017;31(4):436-441
- 7) Bruch L, Zadura M, Waliszewski M, Platonic Z, Eränen J, Scheller B, et al. Results from the international drug-coated balloon registry for the treatment of bifurcations. Can a bifurcation be treated without stents? *J Interv Cardiol*. 2016;29(4):348-356.
- 8) Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Car-*

- diol. 2014;103:451-456
- 9) Vos NS, Dirksen MT, Vink MA, et al. Safety and feasibility of a paclitaxel-eluting balloon angioplasty in primary percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study. *EuroIntervention*. 2014;10:584-590
- 10) Toelg R, Merkely B, Erglis A, et al. Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention*. 2014;10:591-599
- 11) Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, Fernández E, et al. Treatment of small vessel disease with the paclitaxel drug-eluting balloon: 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes of the Spanish multicenter registry. *J Interv Cardiol*. 2015;28:430-438.
- 12) Waksman R, Serra A, Loh JP, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013;9:613-619.
- 13) Zivelonghi C, Ghione M, Benfari G, Cuman M, Fede A, Lunardi M, et al. Drug-coated balloon: long-term outcome from a real world three-center experience. *J Interv Cardiol*. 2017;30(4):318-324
- 14) Hee L, Terluk A, Thomas L, Hopkins A, Juergens CP, Lo S, French JK, Mussap CJ. Late clinical outcomes for SeQuent

- please paclitaxel-coated balloons in PCI of in-stent restenosis and de novo lesions: a single-center, real-world registry. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2017;89:375–382
- 15) Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Adam J, et al. The Leipzig prospective drug-eluting balloon-registry—outcome of 484 consecutive patients treated for coronary in-stent restenosis and de novo lesions using paclitaxel-coated balloons. *Circ J.* 2016;80:379–386
- 16) Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, Gastmann O, Faure B, Ferrari M, et al. Prospective ‘real world’ registry for the use of the ‘PCB only’ strategy in small vessel de novo lesions. *Heart.* 2013;100(4):311–316.
- 17) Funatsu A, Nakamura S, Inoue N, Nanto S, Nakamura M, Iwabuchi M, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon with plain balloon angioplasty in patients with small vessel disease. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:824–832
- 18) Sinaga DA, Ho HH, Watson TJ, Sim A, Nyein TT, Jafary FH, et al. Drug-coated balloons: a safe and effective alternative to drug-eluting stents in small vessel coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2016;29(5):454–460.
- 19) Nishiyama N, Komatsu T, Kuroyanagi T, Fujikake A, Komatsu S, Nakamura H, et al. Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2016;222:113–118.
- 20) Giannini F, Latib A, Ancona MB, Costopoulos C, Ruparelia N, Menozzi A, et al. A propensity score matched comparative study between paclitaxel-coated balloon and everolimus-eluting stents for the treatment of small coronary vessels. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(3):380–386.
- 21) Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2473–2480.
- 22) Rosenberg M, Waliszewski M, Chin K, Ahmad WAW, Caramanno G, Milazzo D, Nuruddin A, Liew HB, Maskon O, Aubry P, Poyet R, Frey N. Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(2): 181-188
- 23) Rosenberg M, Waliszewski M, Chin K, Ahmad WAW, Caramanno G, Milazzo D, Nuruddin A, Liew HB, Maskon O, Aubry P, Poyet R, Frey N. Prospective, large-scale multicenter trial for the use of drug-coated balloons in coronary lesions: The DCB-only All-Comers Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(2): 181-188
- 24) Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Heart.* 2010;96(16):1291–1296
- 25) Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol.* 2015;184:17–21
- 26) Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Costopoulos C, Chieffo A, Carlino M, et al. Comparison of paclitaxel drug-eluting balloon and paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels in diabetic and nondiabetic patients—results from the BELLO (balloon elution and late loss optimization) trial. *Cardiovasc Revascul Med.* 2017;18(1):4–9.
- 27) Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, et al. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol.* 2015;184:17–21
- 28) Jeger RV, Farah A, Ohlow M-A, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;392(10150):849–856.

# Soirée D.I.S.C.O. Vendéenne

E. BOIFFARD, H. POULIQUEN, CHD Vendée (La Roche-sur-Yon)

Madame D., 51 ans, tabagique, sans autre antécédent, est admise aux soins intensifs de cardiologie du CHD Vendée le 26 décembre pour douleur thoracique. Devant des modifications dynamiques du segment ST dans le territoire inférieur, elle est transférée en salle de coronarographie dans l'heure suivante après doses de charge de ticagrelor PO (180 mg), d'aspirine par voie IV (125mg) et lovenox pour voie IV (50mg/kg).



Figures 1, 2 et 3



Figures 4, 5 et 6

La coronarographie est réalisée par voie radiale droite, désilet 6F, sonde diagnostique JL4 Cordis pour le réseau gauche puis cathéter guide AR2 Launcher. Il est mis en évidence une lésion de type A athéromateuse, flux TIMI3, sur un réseau droit dominant et athéromateux. Un guide d'angioplastie est mis en place (BMW Abbott) pour une angioplastie ad hoc. Il est réalisé une angioplastie par direct stenting avec un stent Optimax (Hexacath) de 4X16 mm impacté à 12 atmosphères pendant 20 secondes. Une rapide injection semble montrer un bon résultat.

Le guide est enlevé et le contrôle est fait laissant apparaître deux images sténosantes en aval mais surtout en amont du stent. Il est alors injecté 1 mg intracoronaire d'isosorbide dans l'hypothèse d'une réaction spastique puis un nouveau contrôle est fait mettant en évidence une image en papillote autour du stent puis une occlusion de la coronaire en aval, s'accompagnant d'un sus-décalage du segment ST

en inférieur puis d'une douleur chez notre patiente (Figures 1, 2 et 3). Dans l'urgence, le guide BMW est redescendu dans la coronaire droite, au fond de l'IVP pour nous permettre de réaliser une thromboaspiration, dans l'hypothèse d'une thrombose extensive. La thromboaspiration est un échec et il est rapidement décidé d'implanter deux nouveaux stents : Optimax 3,5X28 en aval puis Optimax 3,5X16 en amont. Le contrôle angiographique apporte alors le diagnostic de cette complication.

Il s'agit d'un hématome disséquant extensif de la paroi de la coronaire droite, fermé en amont mais s'étendant dorénavant en aval jusqu'à la crux, poussé par le stent (Figures 4, 5 et 6). Il n'est pas possible de savoir si la lésion initiale est un hématome de la femme jeune, ou si l'hématome est la conséquence de la première dilatation avec un stent probablement un peu surdimensionné.

La différence entre la dissection coronaire et l'hématome de paroi est l'absence de porte d'entrée / sortie. L'hématome ne pouvant se purger, prisonnier entre l'intima/media et l'adventice, il obstrue la lumière de l'artère. Riche de l'expérience Clermontoise (Pr Pascal Motreff) nous décidons de purger l'hématome en créant une dissection à l'aide d'un Flextome (Boston) 2,75X10 appliqué à 12 atmosphères pendant 30 secondes sur le troisième segment, en amont de la crux (Figures 7 et 8).

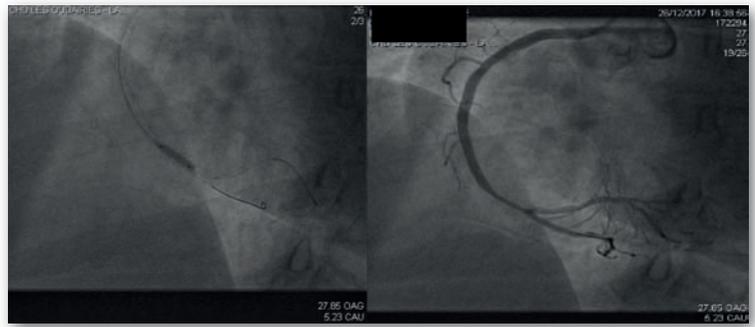
Ce geste permet la récupération d'un flux TIMI3, la disparition des anomalies électriques et de la douleur. Nous arrêtons l'énoxaparine et remplaçons le ticagrelor par du clopidogrel pour améliorer la balance risque de thrombose de stent / extension de l'hématome sur IVP et RVP. Un contrôle coronarographique est programmé à 1 mois, la patiente rentre à domicile au cinquième jour.

La patiente revient fin janvier pour le contrôle. Elle décrit dans l'intervalle de nombreuses douleurs thoraciques d'allure angineuses mais spontanément résolutive en quelques minutes et indépendantes de l'effort. L'angiographie met en évidence une évolution anévrysmale suite à la dissection, au niveau du troisième segment, mais également autour des stents du deuxième segment, avec des stents « flottant » dans le vrai chenal, confirmé par OCT (Figures 9, 10 et 11). Il est également mis en évidence du thrombus dans les stents non appliqués, expliquant probablement les douleurs sur microembols.

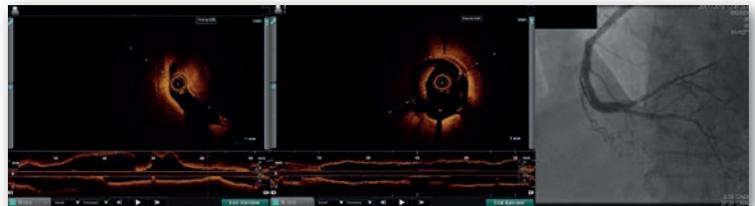
La procédure est stoppée. La patiente est remise sous ticagrelor et enoxaparine le temps de la réflexion.

Soixante-douze heures plus tard, la patiente est reprise pour création d'une « neo-cru » puis fermeture de l'anévrysme par stents couverts. Deux guides BMW sont mis en place, l'un dans l'IVP, l'autre dans la RVP. Un stent Xience 3X28 mm est impacté de CD3 vers la RVP puis la maille est ouverte vers l'IVP, permettant de recréer une carène et servir d'appui. Un diamètre de 3 mm est choisi car la RVP et l'IVP ne sont pas disséquées et mesurent environ 3 mm de diamètre.

Nous avons ensuite impacté un stent couvert Papyrus 4X28 (Biotronik) dans le Xience, à ras de la bifurcation afin de ne pas occlure les 2 branches filles. Enfin, nous avons mis un second stent Papyrus, identique (4X28) en amont et jointif du précédent, à remonter jusqu'au deuxième segment de la droite hors zone anévrysmale (Figures 12, 13, 14 et 15). L'étanchéité du montage est tout d'abord affirmée par angiographie puis par OCT.



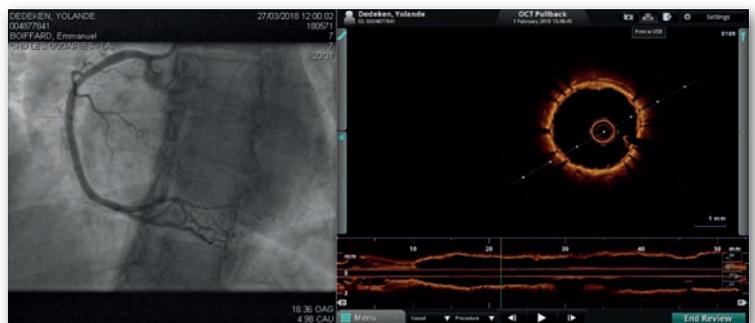
Figures 7 et 8



Figures 9, 10 et 11



Figures 12, 13, 14 et 15



Figures 16 et 17

Fin mars, un contrôle systématique par angiographie et OCT a été réalisé permettant d'affirmer l'étanchéité du montage et l'endothélialisation des stents couverts (Figures 16 et 17).

Ce cas nous montre que l'hématome de paroi ou la dissection coronaire de la femme jeune ne sont pas toujours spontanés mais peuvent être iatrogènes. La conduite à tenir est cependant identique. Il faut éviter au maximum la mise en place d'un stent au risque de pousser l'hématome en amont ou en aval. Quand l'hématome est occlusif, il

faut le purger en disséquant l'artère, en coupant l'intima/media avec un ballon de scoring, ballon indispensable en salle de coronarographie.

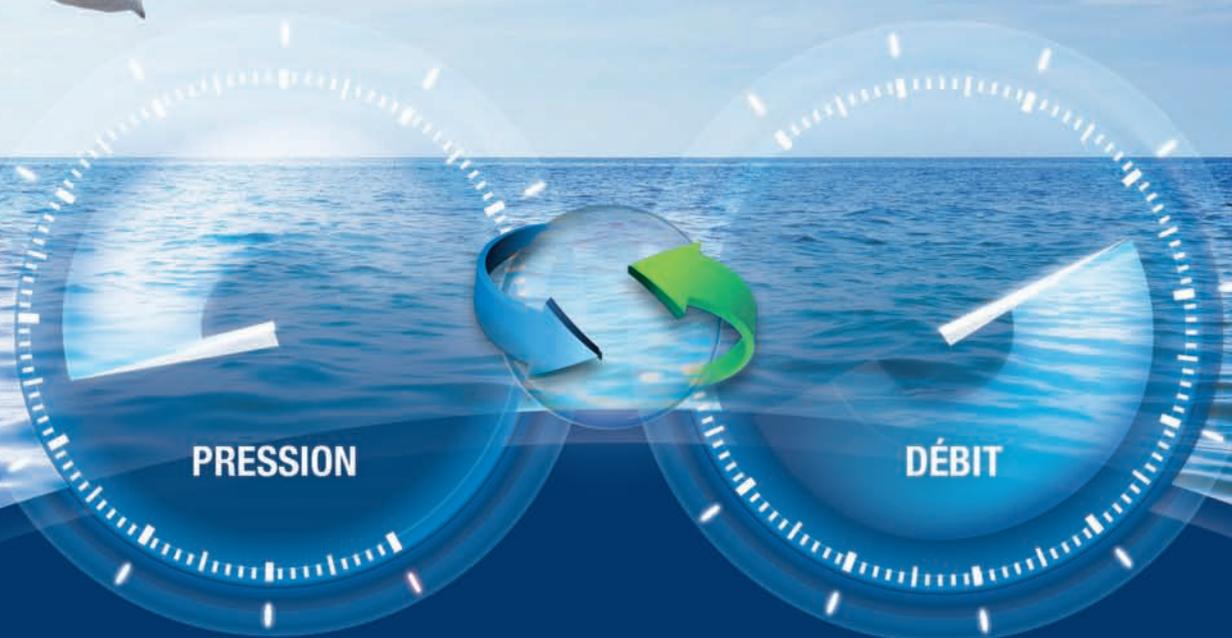
Quand le flux est TIMI3 sur une dissection spontanée ou iatrogène après scoring, il faut contrôler à distance la coronarographie, l'évolution anévrysmale étant possible comme dans ce cas. Enfin, les stents couverts de dernière génération ont transformé les indications et le service rendu grâce à un profil grandement amélioré, de nombreuses tailles disponibles et une certaine compliance.

# COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure  
d'efficacité



COVERAM est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le Périndopril et l'Amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Avant de débiter le traitement antihypertenseur,  
la mise en place de mesures hygiéno-diététiques est recommandée.



Pour une information complète sur Coveram<sup>®</sup>,  
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



# Mobilisons-nous tous contre un Serial Killer

Y. GOTTWALLES, CH Colmar (Colmar)

La mort subite cardiaque (MSC) reste d'un pronostic sombre malgré tous les progrès réalisés ces dernières années en médecine, et encore plus dans la prise en charge des cardiopathies ischémiques, des cardiomyopathies ou dans la prévention de ces dernières. Autre constat, la France reste malheureusement en bien mauvaise position en ce qui concerne le taux de survie après MSC, bien loin des pays scandinaves notamment.

De quoi parle-t-on ? C'est 50 à 60 000 décès par an en France, c'est 1 décès toutes les 10 minutes, c'est plus de 1 000 décès au cours d'activité physiques, c'est 2 fois plus de décès que les accidents domestiques, c'est 10 fois plus que les décès lors des accidents de la route.

Les registres actuels (1, 2) permettent de faire le portrait robot de ce Serial Killer des temps modernes et indiquent la survenue d'une MSC dans globalement  $\frac{3}{4}$  des cas au domicile du patient, pour  $\frac{2}{3}$  d'entre eux survenant devant témoins ou des proches, mais seuls moins d'un cas sur 2 bénéficiera d'un début de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) avec initiation d'un massage cardiaque externe (MCE) immédiat. Autre pont essentiel : au-delà de 10 mn en l'absence de MCE, les chances de survie deviennent quasiment nulles (Figure 1).

La chaîne de survie est connue de tous les acteurs des secours, avec 4 maillons essentiels :

- l'alerte après diagnostic précoce,



Figure 1 : Portrait robot

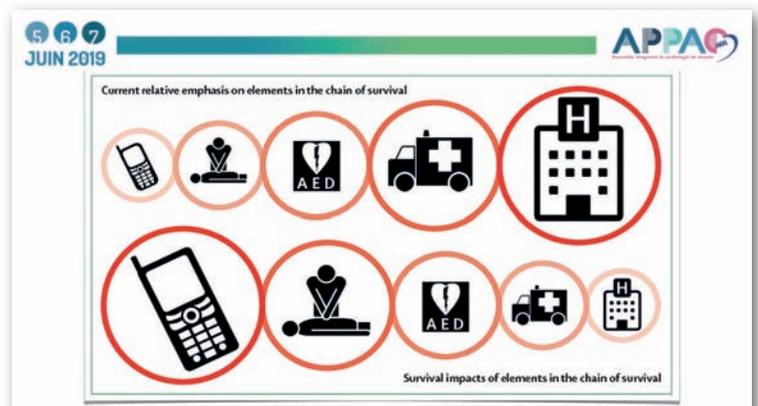


Figure 2 : Chaîne

- le MCE immédiat,
- la défibrillation précoce,
- et les soins spécialisés.

Force est de constater, comme à son habitude, qu'une chaîne n'est solide que par son maillon le plus faible et ce maillon faible se situe dans notre cas sur le premier maillon à savoir l'alerte.

En effet, si on analyse les poids relatifs des mailles de cette chaîne sur le plan logistique, le poids augmente au fur et à mesure de l'avancée dans celle-ci, mais si on analyse l'impact sur le taux de survie, les rapports de force s'inversent totalement et l'impact le plus

fort est celui du maillon de l'alerte et du diagnostic précoce (3) (Figure 2).

La définition d'un diagnostic d'arrêt cardiaque pour les secouristes a été simplifiée, restant : toute personne inconsciente ne respirant pas est en arrêt cardiaque jusqu'à preuve du contraire.

La recherche de pouls n'est plus nécessaire depuis quelques années pour entamer un MCE, et malgré cela, l'alerte et le début précoce de la RCP restent notre maillon faible.

## Mobilisons-nous tous contre un Serial Killer

Raisons pour lesquelles l'Académie Nationale de Médecine a édité un rapport intitulé « Arrêt Cardiaque subit : pour une meilleure éducation du public » le 2 octobre 2018 (4), avec élaboration de 4 recommandations prioritaires :

- former toute la population aux gestes qui sauvent ;
- mettre en place un guichet unique : multiples opérateurs, tutelles administratives nombreuses et diverses, empilement de textes, ... vont à l'encontre de la diffusion Grand Public des gestes qui sauvent ;
- lever les freins à la pratique du massage cardiaque externe et à l'emploi du défibrillateur automatisé externe par le grand public ;
- accélérer l'installation, la localisation et le contrôle des défibrillateurs automatisés externes.

Ces recommandations sont également reprises au niveau international par la Global Resuscitation Alliance (GRA), avec ajout d'un maillon supplémentaire impliquant que le receveur de l'appel d'alerte puisse enclencher les secours, mais également puisse guider les premiers gestes de secours et la qualité de la réanimation. La GRA a établi 10 programmes d'action qui reprennent :

- la tenue de registres ;
- le début de la RCP dès l'appel avec RCP guidée ;
- une RCP de qualité ;
- l'envoi rapide de moyens ;
- l'évaluation de la RCP ;
- la mise en œuvre des programmes de formation des premiers intervenants à la défibrillation ;
- l'utilisation des nouvelles technologies ;
- l'instauration des formations à la RCP et à la défibrillation dans les écoles et pour le grand public ;
- l'édition des rapports annuels de ces actions ;



Figure 3 : SAUV Life

- la mise en place d'une culture de l'excellence.

Le premier programme a son équivalent déjà bien installé en France, avec le registre RéAC ou le registre SDEC (registre parisien du Sudden Death Expertise Center) (1, 2).

Le second est en cours d'inscription avec l'étude CONTAC ou CONseil Téléphonique en cas d'Arrêt Cardiaque, étude multicentrique menée par le CHRU de Besançon dans le cadre d'un PHRC, qui se propose d'étudier les résultats après guidage par le permanent recevant l'appel d'une RCP comportant un MCE (explications données sur la bonne position des mains, la fréquence de massage, l'intensité de celui-ci, ...) et la nécessité de défibrillation si défibrillateur disponible, dans l'attente des secours.

Pour mémoire, le délai moyen d'intervention d'un SMUR est au delà de 10 minutes en milieu urbain en France.

La mise en place de programmes de formation, l'utilisation de nouvelles technologies et leur évaluation doivent maintenant être poursuivies afin de compléter ces éléments.

Les Smartphones disposent de nombreux applicatifs dans le domaine des secours, mais

quelques uns se hissent en pôle position de leur intérêt en cas de MSC.

Le premier est Staying Alive, application gratuite, proposant une cartographie des DAE et permettant la gestion de bons samaritains.

Une fois l'application téléchargée et l'inscription faite, à l'ouverture de Staying Alive, vous obtiendrez par géolocalisation la carte avec les divers défibrillateurs situés à proximité.

La seconde application, plus récente, s'appelle SAUV Life et fait suite à la publication le 19 février dernier d'une proposition de loi visant à créer le statut de Citoyen Sauveteur, lutter contre l'arrêt cardiaque et sensibiliser aux gestes qui sauvent, adoptée en première lecture.

Cette loi se décompose en 5 points particuliers : elle crée le statut de citoyen sauveteur et notamment sa protection en cas de mise en place des gestes de premiers secours, elle vise à mieux sensibiliser l'ensemble de la population aux gestes qui sauvent, à clarifier l'organisation des sensibilisations et des formations aux gestes de premiers secours, elle renforce les peines en cas de vol ou de dégradation d'un défibrillateur, elle donne les indicateurs d'évaluation de la mise en œuvre de ce texte. SAUV Life

est progressivement déployé sur le territoire français, et permet de gérer la Communauté des citoyens sauveteurs.

Une fois téléchargés et l'inscription faite, le SAMU pourra déclencher par message d'alerte la Communauté des citoyens sauveteurs, un ou plusieurs citoyens pourront accepter d'aider, et l'application indiquera le lieu, le chemin le plus court pour s'y rendre, et la distance et le délai jusqu'au lieu de l'incident (Figure 3).

Reste le versant de formations aux gestes qui sauvent. Elles doivent être simples, de durée brève, ludique, faisant participer directement les personnes présentes, répétitives et accessibles à tous.

Plusieurs axes sont possibles, concernant tous les âges ! Dans la suite du registre RéAC, ses auteurs ont instauré des Journées d'Education et de Prévention de l'Arrêt Cardiaque ou JéPAC, destinées aux plus jeunes : « Sauve ton nounours » pour les 7 à 9 ans, « Sauve une vie, deviens un héros » pour les 10 à 11 ans, ou aux étudiants « Forme-toi, agis, sauve une vie ». Il est à souligner la facilité de réalisation de ces formations et l'extrême réceptivité des plus jeunes aux gestes qui sauvent.

Le SDIS du Haut-Rhin a créé il y a quelques années, sous l'impulsion du Médecin Colonel Guy Fuchs, une cellule Mini-Anne®, cellule opérationnelle destinée à planifier, organiser et réaliser des formations Grand Public, en se basant sur un format édité par la Société Leardal® : chaque participant dispose d'un kit comportant un mannequin simplifié, un portable factice, un défibrillateur factice et un DVD de formation. Pour des formations plus poussées, possibilité également de s'entraîner à la ventilation artificielle.



Figure 4 : Formation masse



Figure 5 : Drones

Cette cellule organise de longue date des formations permettant à chaque inscrit de jouer à plusieurs reprises des séquences d'alerte, de MCE, de défibrillation, sur une durée de l'ordre de 40 minutes.

Plus important encore, avec un fort partenariat d'anciennement EDF, tous les élèves des collèges en classe de 6e ont bénéficié et bénéficient d'une formation de ce type en cours d'année, avec ensuite un rappel effectué en classe de 4e-3e.

Enfin, à la demande, cette cellule répond à des sollicitations d'entreprises, d'associations ou d'écoles pour former les personnes concernées.

Le premier coup d'éclat s'est déroulé fin 2011 où sur une journée, plus de 1100 personnes étaient formées aux gestes qui sauvent (Figure 4).

D'autres expériences visent à déployer plus facilement les défibrillateurs.

A l'instar du Haut-Rhin qui cherche à recenser de façon exhaustive les défibrillateurs dans son département (DAE 68), la Finlande expérimente l'envoi de drones équipés de défibrillateurs sur les lieux de l'intervention, l'ensemble étant géolocalisé, avec des rayons d'action de 5 km (5). La Suède fait de même, ainsi que les Pays-Bas (Figure 5).

L'intérêt semble majeur dans les zones difficiles d'approche, où la voie aérienne est plus rapide. Les pays scandinaves possèdent une culture des gestes qui sauvent fortement imprimée, avec des formations systématiques en milieu scolaire, des rappels tout au long du cursus, et des expérimentations avec drones et accès facilités à la défibrillation : les taux

## Mobilisons-nous tous contre un Serial Killer

de survie sans séquelles dans ces pays dépassent les 30%, bien loin des 7 à 8% français (6).

Une fois les secours dits spécialisés sur place, il est important de définir une RCP de Haute Qualité, comportant un démarrage des compressions dans les 10 secondes suivant l'identification du problème, une compressions d'une profondeur et d'une fréquence appropriées, une ré expansion complète du thorax, une ventilation d'un volume et d'une fréquence corrects et une minimisation des temps sans compression. Si la première condition peut être commune à tous, les autres éléments bénéficient de techniques de mesure avec des électrodes de défibrillation qui permettent de mesurer les fréquence et amplitude des compressions.

Dernier point important, dans la gestion de la prise en charge d'une MSC, la publication de l'étude Paramedic2 - A randomized trial of Epinephrine in Out-Hospital Cardiac Arrest (7) - dans le New England Journal, a confirmé l'importance du traitement non médicamenteux dans le pronostic de la MSC. Plus de 8000 patients pris en charge pour arrêt cardiaque extra-hospitalier, 65% d'homme, âge moyen de 69 ans, survenue pour 75% à domicile, pour 20% dans des lieux publics, dont 60% bénéficie d'un MCE, étude en double aveugle adrénaline versus placebo, survie à 30 jours en faveur du groupe adrénaline (3,2% vs 2,4%), mais survie en l'absence de troubles neurologiques majeurs de 2,2% versus 1,9% à la sortie de l'hôpital (NS). Concernant l'efficacité, la reconnaissance de l'arrêt cardiaque et l'appel des secours sont 10 fois plus efficaces que l'adrénaline, le MCE est 8 fois plus efficace que l'adré-



Figure 6

naline, et la défibrillation 20 fois plus. Ce qui se traduit par 1 sujet sauvé pour 115 traités par l'adrénaline avec un effet modeste, 1 sujet sauvé pour 15 patients avec RCP débutée par les témoins, et 1 patient sauvé pour 5 patients bénéficiant d'une défibrillation précoce.

En conclusion, ce Serial killer reste une plaie de notre médecine moderne. Les registres nous permettent de mieux identifier l'épidémiologie de cette pathologie, et tout concourt vers le rôle majeur et crucial du premier intervenant qui a la charge du diagnostic précoce - pas de conscience, pas de respiration -, de l'alerte précoce, d'initiation immédiate du MCE, et d'une défibrillation précoce. Toute perte de connaissance brutale sans respiration, devient irréversible en l'absence de réanimation.

ien que la cause soit cardiaque dans plus de 98% des cas, ce n'est pas le SAMU, le SMUR ou les cardiologues qui vont sauver ces patients, mais c'est la proximité immédiate d'un quidam qui alertera, initiera le MCE et défibrillera précocement. ALERTER, MASSER, DÉFIBRILLER restent à la portée de tous, il faut s'en donner les moyens pour sauver des vies, en appliquant des formations simples, ludiques, de courte durée et à très grande échelle (Figure 6).

### Références

1. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest : a French national incidence and mid-term survival rate study.- G. Luc, V. Baert, J. Escutnaire, M. Genin, C. Vilhelm, C. Di Pompéo, C. El Khoury, N. Segal, E. Wiel, F. Adnet, P.Y. Gueugniaud, H. Hubert, GR-RéAC (Registre électronique des Arrêts Cardiaques). Anaesthesia Critical care, 2018
2. Epidémiologie de la mort subite : données du registre francilien du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) - Jouven X, Bougouin W, Karam N, Marjion E. Rev Prat. 2015;65(7):916-8.
3. Out-of-hospital cardiac arrest : pre-hospital management - Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Lancet. 2018; 391: 980-988
4. Arrêt cardiaque subit : pour une meilleure éducation du public - Aliot Etienne, Ammirati Christine, Carli Pierre, Cassan Pascal, Desnos Michel, Julien Henri, Komajda Michel, Loisan Daniel, Marjion Eloi, Plouin Pierre-François, Au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission IV (Maladies cardiaques et maladies vasculaires). Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie dans sa séance du mardi 2 octobre 2018, a adopté le texte de ce rapport par 87 voix pour, 0 voix contre et 3 abstentions.
5. Unmanned aerial vehicles (drones) in out-of-hospital-cardiac-arrest - Claesson A., Fredman D., Svensson L., Ringh M., Hollenberg J., Nordberg P., Rosenqvist M., Djarv T., Österberg S., Lennartsson J. and Ban Y. Scand J of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2016 ; 24 :124
6. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts - Myat A, KJ Song, Rea T - The Lancet 2018; 391: 970-9
7. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest - Gavin D. Perkins, Chen Ji, Charles D. Deakin, Tom Quinn, M.Phil., Jerry P. Nolan, Charlotte Scomparin, Scott Regan, John Long, Anne Slowther, Helen Pocock, John J.M. Black, Fiona Moore, et al. for the PARAMEDIC2 Collaborators\* N Engl J Med 2018; 379:711-721

NOUVELLE INDICATION

# Il a survécu à un SCA\*, aidez-le maintenant à réduire son risque cardiovasculaire avec PRALUENT®



\* SCA= Syndrome Coronarien Aigu

\*\* LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholestérol (cholestérol à lipoprotéines de faible densité)

## HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PRIMAIRE ET DYSLIPIDÉMIE MIXTE

Praluent® est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

### Place dans la stratégie thérapeutique :

**PRALUENT®**, en association à un traitement hypolipémiant optimisé, peut être proposé aux patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (Avis de la CT du 22 mars 2017). Remboursement accordé uniquement pour cette population. Concernant les autres indications de Praluent®, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie (Avis de la CT du 20 avril 2016).

## MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE ÉTABLIE

Praluent® est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique propriétés pharmacodynamiques des mentions légales.

### Place dans la stratégie thérapeutique :

**Praluent®** doit être utilisé en 3<sup>e</sup> intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) **uniquement** chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent et non contrôlés (LDL-c  $\geq$  0.7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée. La place de Praluent® ne peut pas être établie chez les patients de plus de 75 ans. Dans les autres situations, Praluent® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Avis de la CT du 17 juillet 2019). Indication non remboursée à date.

Médicament d'exception. Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

Pour plus d'informations sur PRALUENT® :

Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

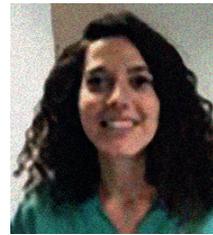
- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**SANOFI** 

SANOFI ET REGENERON COLLABORENT  
DANS LE PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT  
ET LA COMMERCIALISATION DE PRALUENT®

**Praluent®**  
alirocumab 

# Takotsubo : une entité rare ?



S. UHRY

S. UHRY, C. DAGRENAT, CH Haguenau (Haguenau)



Retrouvez l'intégralité des boucles vidéo sur l'article en ligne, en flashant le code.

## A. Introduction

La dénomination du syndrome de Takotsubo (STT) a été introduite par l'équipe du Dr Sato en 1990 en référence à la ressemblance entre le ventricule gauche en systole et les pièges à poulpe des pêcheurs japonais (Figure 1).

Le STT se caractérise par une dysfonction réversible du ventricule gauche. Il associe fréquemment une douleur thoracique, des troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme, une élévation des biomarqueurs cardiaques et des troubles de la cinétique pariétale.

C'est un des principaux diagnostics différentiels du syndrome coronarien aigu (SCA).

La prévalence du STT, certainement sous-estimée, est d'un patient pour 36000 adultes, soit environ 2% des patients admis avec un tableau de SCA, et jusqu'à 8 à 10% des femmes hospitalisées pour une suspicion de SCA !

Nous ne développerons pas dans cet article la physiopathologie du STT, complexe, et partiellement élucidée à l'heure actuelle. L'hypothèse du rôle d'une décharge catécholaminergique, fréquemment secondaire à un stress émotionnel ou physique, semble prépondérante. Par ailleurs, il ne s'agit pas d'une revue exhaustive sur le sujet.

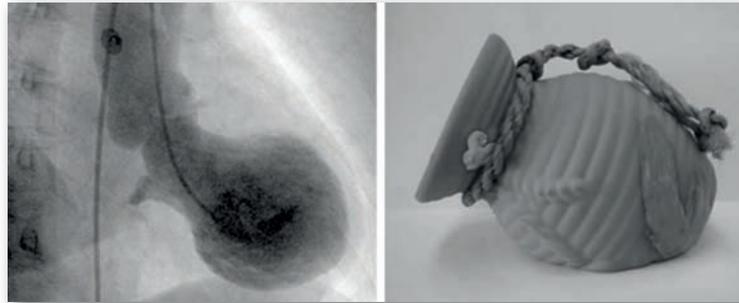


Figure 1 : Illustration de la ressemblance entre le ventricule gauche en systole en ventriculographie et les pièges à poulpes des pêcheurs japonais ("Takotsubo").

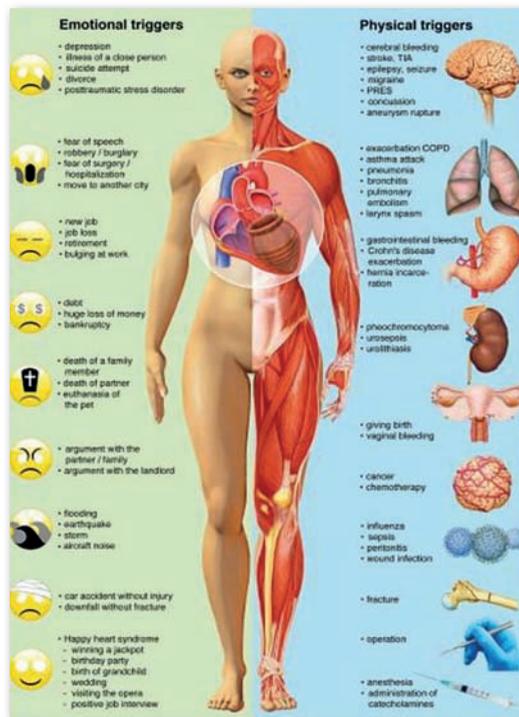


Figure 2 : Facteurs déclenchants de STT, figure issue du consensus d'experts international de 2018 (3)

## B. Épidémiologie

Le registre Intertak nous apporte des informations précieuses sur l'épidémiologie du STT (2). Parmi 1750 patients présentant un STT et hospitalisés dans 26 centres européens et nord-américains, 90% étaient des femmes, âgées de 67 ans en moyenne. Le STT affectait les hommes dans seulement 10% des cas.

Un facteur déclenchant était retrouvé dans plus de deux tiers des cas.

Dans plus d'un tiers des cas, le facteur déclenchant était organique, plus souvent chez l'homme que chez la femme (55% vs 30%). Il s'agissait d'un facteur déclenchant émotionnel dans 28% des cas (Figure 2).

Takotsubo : une entité rare ?

Plus de la moitié des patients étaient atteints d'une pathologie neurologique ou psychiatrique.

### C. Cas cliniques

Un consensus d'experts international sur le STT a été publié en 2018 sous l'égide de la Société Européenne de Cardiologie (3). Nous nous appuyons sur les critères diagnostiques du STT mis en exergue dans ce consensus et évoquerons certaines nouveautés soulevées par ce document, au travers de quatre cas cliniques.

#### Cas clinique 1

Femme de 65 ans, prise en charge pour douleur thoracique après l'annonce de la tentative de suicide de son fils.

HTA, dyslipidémie, tabagisme actif 100 paquets-année.

Pression artérielle 130/80 mmHg.

Crépitants pulmonaires à mi-champs.

Voici son ECG (Figure 3) :

Biologie :

Troponine = 3 microg/l (N < 0,045) et NT-proBNP = 9566 ng/l

L'échographie cardiaque révèle un ventricule gauche avec une ballonnisation et une akinésie apicale étendue, une couronne basale hyperkinétique, une fraction d'éjection très altérée à 25%. Absence de gradient intra-ventriculaire. Absence de thrombus apical. Insuffisance mitrale modérée. Bon ventricule droit. Absence d'épanchement péri-cardique (Figure 4).

La coronarographie est réalisée en semi-urgence le jour de l'admission compte-tenu de la persistance des douleurs thoraciques. Elle objective un athérome coronaire non significatif. La ventriculographie met en évidence en télé-systole la pointe du ventricule gauche globuleuse et la base étroite, donnant l'aspect de ballonnisation apicale (Vidéo 1).

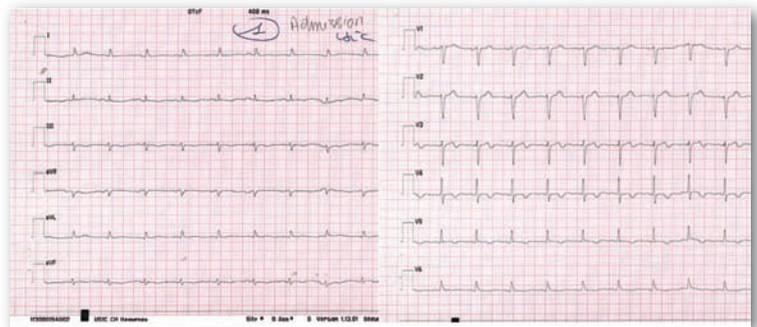


Figure 3

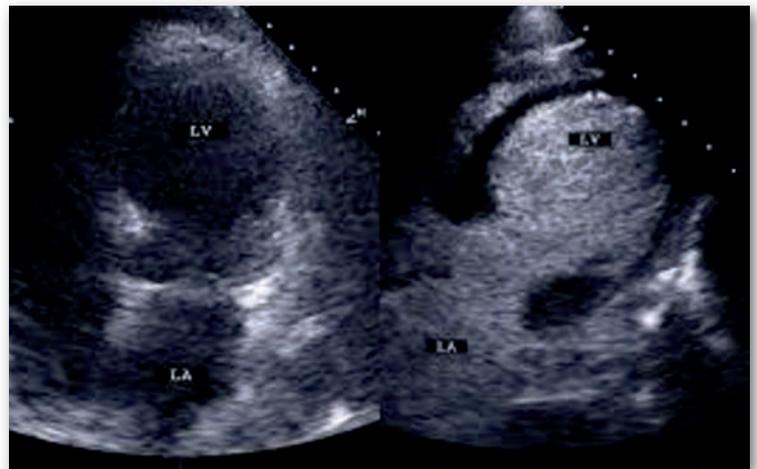


Figure 4 : Aspect de ballonnisation apicale en télé-systole en échocardiographie avec et sans agent de contraste. Figure issue de l'article de Citro et al. J Am Soc Echocardiogr (4)

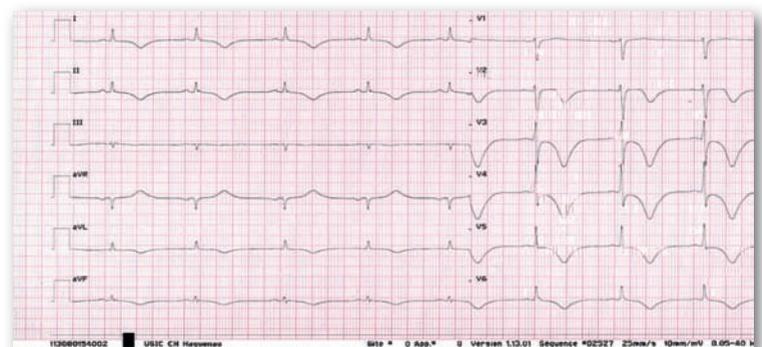


Figure 5

Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion est introduit avec une déplétion hydro-sodée par diurétiques de l'anse.

Une prise en charge psychologique est acceptée par la patiente. Une surveillance télémétrique est mise en place pendant 48h.

L'évolution est rapidement favorable. La FEVG est réévaluée à 50% à J2 avec des pressions de remplissage gauche normales. Il persiste une hypokinésie apicale.

Voici son ECG (Figure 5) : L'IRM à J14 montre une récupération complète de la fonction contractile du ventricule

## Takotsubo : une entité rare ?

gauche, sans visualisation de plage d'œdème ni de rehaussement tardif, confirmant l'absence d'évènement ischémique coronarien ou de myocardite (Vidéos 2 et 3 et Figure 6).

On conclut à un syndrome de Takotsubo apical, compliqué d'insuffisance cardiaque gauche modérée.

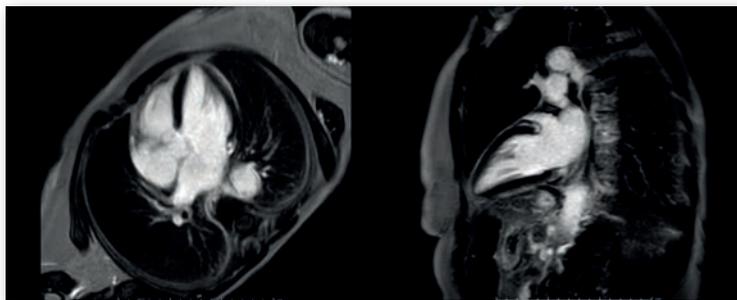


Figure 6

### Les points importants à retenir de cette observation sont :

#### 1- La clinique :

La douleur thoracique est le symptôme inaugural le plus fréquent. Suivent la dyspnée puis la syncope. Rarement, le patient est asymptomatique.

Les signes physiques sont également aspécifiques et déterminés par la présence de complications, en particulier l'insuffisance cardiaque gauche.

**2- L'ECG** retrouve des anomalies de la repolarisation dans plus de 95% des cas, aspécifiques, évolutives et réversibles dans le temps.

Le plus souvent, il s'agit d'un sus-décalage du segment ST (44% des cas dans le registre Intertak), et le STT constitue ainsi l'un des principaux diagnostics différentiels des SCA ST+.

Suivent les ondes T négatives (41% des cas), comme dans notre cas clinique.

Le sous-décalage du segment ST ne concerne que 8% des patients dans le registre Intertak, alors qu'il est fréquent dans les SCA.

Le bloc de branche gauche s'observe dans 5% des cas.

Un point important est l'allongement progressif de l'intervalle QT corrigé, jusqu'à un pic dépassant fréquemment 500 ms.

#### 3- La biologie :

Le BNP et le NT-proBNP sont quasiment systématiquement élevés de façon importante. L'élévation est plus importante que dans les infarctus du myocarde (IDM).

La troponine est presque toujours augmentée, mais au contraire du BNP, le pic est faible et discordant par rapport à l'étendue des troubles de la cinétique pariétale.

#### 4- Le traitement :

Il est symptomatique à la phase aigue (insuffisance cardiaque). Le traitement par IEC ou ARAll est associé à une amélioration du pronostic à 1 an et une diminution du risque de récurrence.

En revanche, il n'y a pour l'instant pas de donnée démontrant un bénéfice du traitement bêtabloquant.

Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude prospective n'a étudié les stratégies thérapeutiques du STT. La prise en charge du STT préconisée par les consensus d'experts reste empirique et similaire à la prise en charge d'une insuffisance cardiaque chronique jusqu'à normalisation de la FEVG.

**5-** Habituellement, les troubles de la cinétique régressent en 2 à 4 semaines (jusqu'à 8 semaines).

#### 6- IRM cardiaque :

Le consensus d'experts international de 2018 préconise la réalisation d'une IRM cardiaque pour le diagnostic diffé-

rentiel de myocardite et d'IDM de type 1, qui sont caractérisés par la présence d'un rehaussement tardif de topographie caractéristique après injection de gadolinium. Son indication est limitée aux cas suspects de myocardite ou en l'absence de régression des troubles de la cinétique au suivi à 6 mois.

#### Cas clinique 2

Femme de 45 ans prise en charge en urgence pour douleur thoracique, blockpnée et palpitations, après une dispute conjugale, dans un contexte de stress professionnel.

Dispositif intra-utérin hormonal.

L'ECG est normal.

Le NT-proBNP est à 1912 ng/l et la troponine à 3 microg/l.

La coronarographie réalisée en semi-urgence ne retrouve pas de lésion coronarienne.

Voici sa ventriculographie (cf vidéo 4).

Le diagnostic de Takotsubo médiocentrique est posé.

#### Points importants :

**1- Les femmes ménopausées sont le plus souvent touchées, mais une femme sur 5 qui présente un Takotsubo a moins de 50 ans.**

**2- Pour un facteur déclenchant émotionnel, les signes fonctionnels sont souvent exacerbés.**

**3- L'absence de trouble de la repolarisation sur l'ECG n'exclut pas le diagnostic de STT (moins de 5% des cas).**

**4- La troponine est modérément élevée, discordante avec l'étendue des troubles de la cinétique alors que le NT-proBNP est significativement augmenté.**

**5- Il s'agit ici d'une forme atypique de STT (Figure 7).**

La forme apicale, dite typique est la plus fréquente (81% des cas).

Les formes atypiques comprennent :

- la forme médio-ventriculaire (14,6%)
- la forme basale ou "Takotsubo inversé" (2,2%)
- la forme focale (1,5%).

Un tiers des STT sont « biventriculaires », lorsqu'une atteinte associée de ventricule droit est objectivée. Cette dysfonction ventriculaire droite constituerait un facteur prédictif péjoratif.

Les formes atypiques affectent des patients de phénotypes différents, plus jeunes. Le taux de complications et la mortalité sont en revanche similaires.

**Cas clinique 3**

Femme de 74 ans, hospitalisée pour dyspnée crescendo depuis 5 jours et douleur thoracique.

Tabagisme actif 30 PA.  
Emphysème.

Voici son ECG (Figure 8).

La troponine est à 1,32 microg/l et le NT-proBNP à 5835 ng/l.

L'échographie cardiaque montre une large akinésie apicale avec des segments basaux hyperkinétiques. FEVG conservée. Elévation des PRVG.

Bon ventricule droit.

La coronarographie objective une sténose significative du 1er genu de la coronaire droite à 60% (vidéos 5, 6, 7 et 8).

Le diagnostic de Takotsubo apical est posé.

Voici l'ECG à J1 (Figure 9).

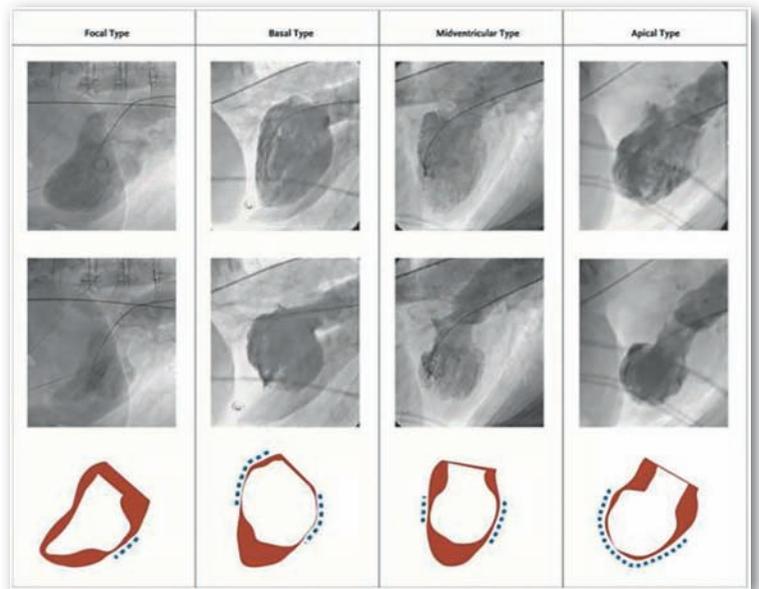


Figure 7 : Les 4 différentes formes de STT visualisées en diastole et en systole, et les schémas correspondant, figure issue de l'article de Ghadri et al, JAMA Cardiology (5).

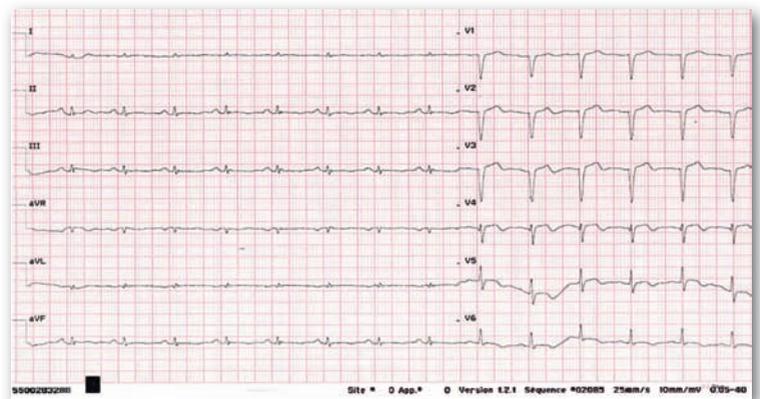


Figure 8

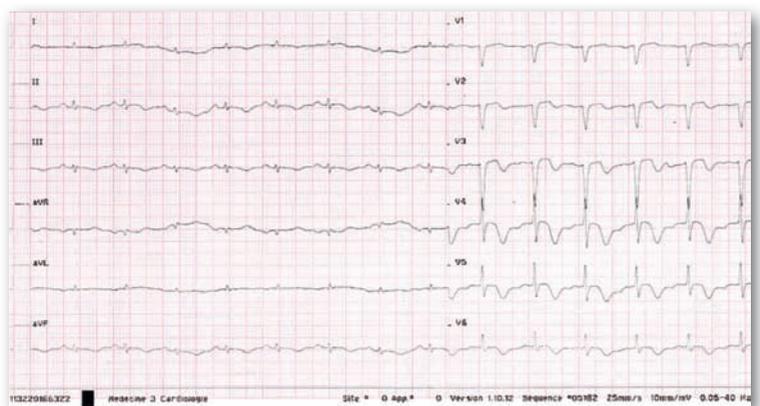


Figure 9

Les suites sont simples.

Un traitement par aspirine et statine est prescrit compte-tenu de la mise en évidence d'une maladie coronarienne, en plus de l'IEC.

**Points importants :**

**1- L'absence de facteur déclenchant physique, émotionnel ou combiné n'exclut pas le diagnostic de STT.**

## Takotsubo : une entité rare ?

**2- On observe des ondes Q chez 15% des patients, le plus souvent localisées dans les dérivations antérieures.**

Par ordre chronologique, le STT est généralement caractérisé par un sus-décalage du segment ST, puis une régression de celui-ci, puis une inversion des ondes T, associés à un allongement progressif de l'intervalle QT corrigé.

**3- Une maladie coronarienne significative n'exclut pas un STT.**

La coronarographie ne retrouve habituellement pas de lésion coronarienne aiguë ou hémodynamiquement significative.

Cependant, compte-tenu de l'âge souvent avancé des patients, 15% des patients atteints de STT ont des lésions significatives.

La discordance entre le territoire coronarien touché et les troubles de la cinétique en ventriculographie permet de poser le diagnostic de STT.

### Cas clinique 4

Femme de 61 ans, présentant une douleur thoracique depuis 10 jours et une dyspnée d'effort, après avoir dansé un tango lors du mariage de son fils. Anxiété généralisée, thyroïdite, hystérectomie.

Stilnox et Lexomil.

L'ECG montre des ondes T négatives dans les dérivations inférieures et de V4 à V6.

NT-proBNP = 1060 ng/l et troponine = 0,095 microg/l.

Ballonisation apicale du ventricule gauche à l'échographie cardiaque.

Il est intéressant de calculer le score InterTAK chez cette patiente.

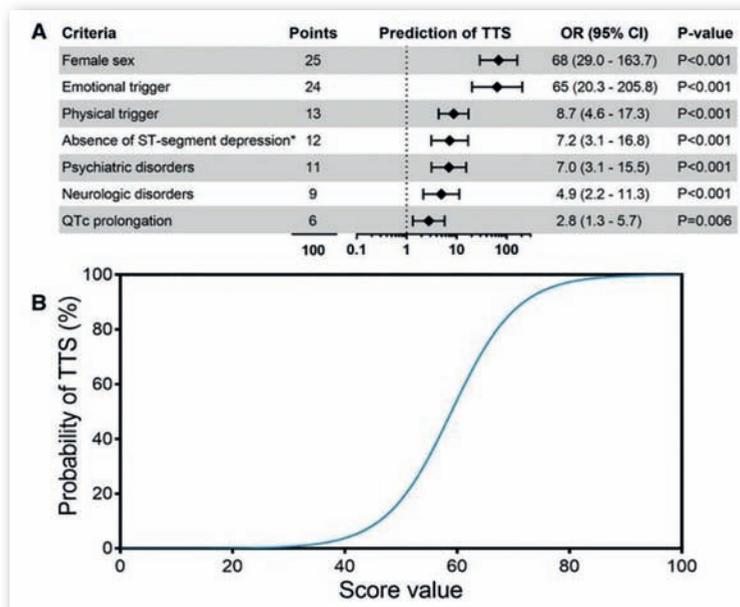


Figure 10 : Score interTAK et probabilité de STT. Figure issue du consensus d'experts international de 2018 (3)

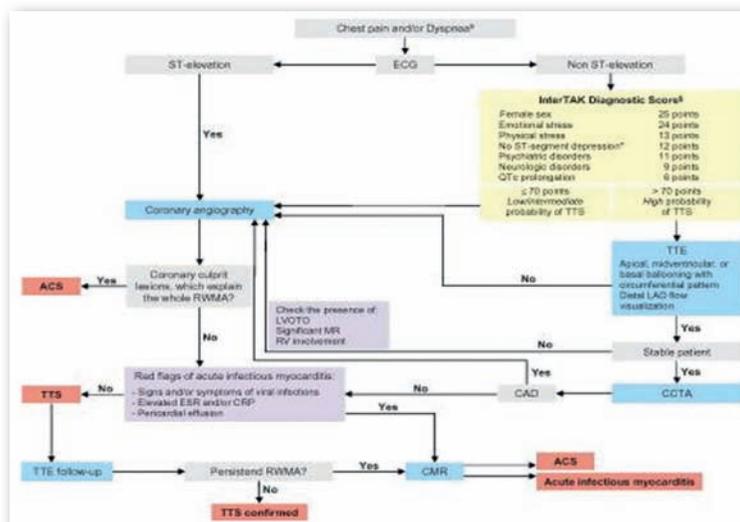


Figure 11 : Algorithme de prise en charge du STT. Figure issue du consensus d'experts international de 2018 (3)

Il s'agit d'un score élaboré à partir de la population incluse dans le registre international Intertak pour aider à distinguer SCA et STT à la phase aiguë à l'aide de critères non invasifs et facilement accessibles (Figure 10).

Il comprend 7 items, pour lesquels on attribue un nombre de points qui une fois additionnés permettent d'estimer une probabilité de STT.

En cas de score InterTAK supérieur à 70 points, la probabilité de STT est supérieure à 85%.

Chez cette patiente, le score est calculé à 78 points, correspondant à une probabilité de STT de 96,3%.

Le consensus d'experts international de 2018 a défini un algorithme de prise en charge de patients suspects de présenter un STT (Figure 11).

Cet algorithme met en exergue la nécessité de réaliser une coronarographie en urgence chez un patient présentant un sus-décalage du segment ST, afin de ne pas méconnaître ni retarder le traitement d'une occlusion coronaire aiguë.

Dans le cadre d'une présentation sans sus-décalage du segment ST, le consensus propose une prise en charge selon le score interTAK. Si le score est supérieur à 70 points et les troubles de la cinétique segmentaire en ETT évocateurs de STT, on suggère la possibilité d'une exploration coronarienne non invasive par coroscanner.

Ceci est particulièrement intéressant chez des patients fragiles avec un risque hémorragique élevé, chez qui le rapport bénéfique/risque d'une coronarographie semble défavorable. Nous avons réalisé une coronarographie chez cette patiente, avec mise en évidence de coronaires lisses.

Voici la ventriculographie (vidéo 9).

On peut observer sur cet examen le signe du "apical nipple", qui correspond à la présence d'une petite zone de contractilité préservée dans la portion distale de la zone de ballonisation apicale. Ce signe pourrait permettre de distinguer l'infarctus du myocarde ST+ antérieur du STT (6).

On retient le diagnostic de STT apical, secondaire à un événement heureux (mariage de

son fils), ou "happy heart syndrome", chez une femme avec des troubles anxieux.

La prévalence des comorbidités psychiatriques chez les patients présentant des STT (42,3% dans le registre interTAK) est nettement supérieure à celle rapportée chez les patients hospitalisés pour un SCA ou dans la population générale. L'antécédent psychiatrique constitue d'ailleurs un des items du score InterTAK.

### D- Pronostic du STT

Du fait de sa réversibilité, le STT a longtemps été considéré comme une pathologie bénigne.

Mais à sa phase aiguë, environ la moitié des patients présentent des complications : insuffisance cardiaque aiguë, obstruction intra-ventriculaire gauche, insuffisance mitrale, choc cardiogénique, fibrillation atriale, thrombus intra-ventriculaire gauche, arrêt cardiaque, BAV, torsades de pointe, TV/FV...

La mortalité intra-hospitalière est au moins équivalente à celle des IDM, soit 4 à 5% des cas.

Les hommes ont un pronostic plus sombre, avec un taux de mortalité intra-hospitalière, d'évènements cardiaques et

cérébraux-vasculaires majeurs près de deux fois plus élevé que les femmes.

Le taux d'évènements majeurs cardiologiques et neuro-vasculaires est de 9,9% par patient par année.

En conclusion, le STT est une pathologie complexe et constitue un des principaux diagnostics différentiels des IDM : jusqu'à 10% des femmes admises pour un SCA.

### Références

- 1- Dote K, Sato H, Tateishi H et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms : a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991 ; 21 : 203-14.
- 2- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 2015; 373 : 929-38.
- 3- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part 1) : Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* 2018; 39 : 2032-46.
- 4- Citro R, Lyon AR, Meimoun P et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy : clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 ; 28 : 57-74.
- 5- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome : Data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiology* 2016; 1 : 335.
- 6- Desmet W, Bennett J, Ferdinande B et al. The apical nipple sign : a useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014; 3 : 264-7.

# ESC 2019 Paris

## du 31 août au 4 septembre 2019



A. MARQUAND

A. MARQUAND, MD, MSc, FESC, FACC\* (Fréjus)

L'ESC 2019 a été une première, car le prestigieux congrès européen annuel a été hébergé par le Parc des Expositions de la Porte de Versailles. Cet immense ensemble, adresse habituelle du Salon de l'Auto, de la Foire de Paris, etc... a été refait de fond en comble et il faut reconnaître qu'il s'est révéélé parfaitement adapté à ce gigantesque événement qu'est l'ESC.

Et aisément accessible en Métro, en Tram et en bus, moins en taxi. La disposition des lieux, verticale, a permis une circulation facile entre les différents centres d'intérêt : salles, posters, exposition des labos et des matériels. Seule la grande salle, nommée judicieusement « Paris », a été un peu décalée mais très bien agencée, elle n'a jamais débordé et tous ont pu profiter des séances plénières. De plus toutes les salles étaient dotées d'écrans extérieurs d'où l'on pouvait aisément suivre les présentations, à condition de rester debout... ou assis par terre !

La participation a été considérable et les congressistes n'ont pas connu de déception : climat parfait pour la totalité des 4 jours et demi, séances adaptées aux différents sujets d'actualité, très conviviales, et grands essais souvent épantants. Avec en prime une vue superbe sur Paris sur fond de ciel bleu depuis les paliers du Centre des Expositions !

Au point de se dire, sans aucun chauvinisme mal placé, qu'il sera difficile de faire mieux ! Amsterdam, l'année prochaine,

et Londres en 2021, n'ont qu'à bien se tenir. Pour après, on ne sait pas, mais on parie sur Berlin ou Vienne !

**Late Breaking Science in Acute Coronary Syndromes 1 (Samedi 31 août, 8 h 30)**

**Konstantinos Koskinas (CHU de Berne, Suisse) a présenté : Evolocumab pour la réduction précoce du LDL-cholestérol lors d'un SCA (EVO-PACS).**

**La réduction du LDL-C avec des statines puissantes à doses élevées (high-intensity statin treatment) améliore le pronostic de manière rapide, perceptible à 30 jours (-28%,  $p < 0.05$  ; Ray KK et coll. JACC 2005 ; 46 : 1405-10 et Schwartz GG et coll. JAMA 2001 ; 285 : 1711-8), d'où les recommandations de classe IA (Catapano A et coll. EHJ 2016 ; 37 : 2999-3058).**

Les anti-PCSK9 réduisent le LDL-C rapidement, quel que soit le cas de figure, mais n'ont pas encore été testés en post-SCA immédiat. En effet, dans ODISSEY OUTCOMES, l'initiation du traitement s'est faite en moyenne 2.6 mois post-SCA et 3.4 ans post-IDM dans FOURRIER.

Les auteurs ont fait l'hypothèse que l'administration précoce d'anti-PCSK9 post SCA améliore le pronostic à 8 semaines, « on top » d'un traitement par statine conforme aux recommandations. Les inclusions se sont faites < 24 h post STEMI et < 72 h post NSTEMI. Le traitement a consisté en placebo

ou Evolocumab 420 mg SC + Atorvastatine 40 mg ou statine seule, les critères étant mesurés à 8 semaines. Ainsi, 308 patients ont été randomisés et 293 ont pu avoir la visite finale. Les résultats montrent une répartition 1/3 – 2/3 entre STEMI et NSTEMI-ACS, 84% de PCI et 7% de pontages sur l'événement d'inclusion. Près de 80% des patients n'étaient pas sous statine à l'arrivée, avec un LDL à 3.7 mmol en moyenne, 11.4% étaient traités « modérément ou peu » avec un LDL à 2.9 et 10.4% étaient sous fortes doses de statines (LDL 2.3).

Sous placebo + statine, le LDL à 8 semaines est descendu à 2.06 mmol/l soit 0.8 g/l, soit -35.4%. Sous statine + Evolocumab, il est descendu à 0.79 mmol, soit 0.31 g/l, soit -77.1%. La différence est donc de 1.43 mmol, soit 0.49 g/l, 40.7%. Les patients à l'objectif (< 0.70 g/l) : 95.7% vs. 37.6% sous statine seule. Si l'on prend comme objectif < 1.4 mmol (<0.55 g/l), c'est respectivement 90.1% et 10.7%. Les effets indésirables ont été identiques. Les critères CV n'ont pas été impactés à 8 semaines, et les auteurs concluent ainsi :

\*les patients à très haut risque attesté par la survenue d'un SCA ont bénéficié d'une réduction importante de leur LDL sous statine + Evolocumab, à 8 semaines, sans problèmes de sécurité

\*l'impact clinique devra être précisé par un essai ad hoc, ciblant les effets cliniques.

Publication dans le JACC 31/08/2019

**Notre avis :** l'effet bénéfique rapide des statines est reconnu et multifactoriel, leur intervention sur le LDL-C permettant de réduire le risque de rupture de plaques (la plaque se vide de son contenu sous tension), mais leur effet anti-inflammatoire ajoute la réduction de la fragilité de la chape fibreuse. Aller au-delà de ce bénéfice est nécessaire car même de fortes doses de statines puissantes ne ramènent pas le risque à zéro. C'est là qu'interviennent l'ézétimibe (un peu, au mieux) et surtout les anti-PCSK9, lesquels réduisent le LDL-C de 50 à 60%, très rapidement.

Montrer un bénéfice clinique en post-SCA reste un challenge et il faudra une grosse étude. Car il est difficile de faire perceptiblement mieux qu'une grosse dose de statine.

**Marieke Elisabeth Gimbel (Nieuwegein - Utrecht, Hollande) a présenté :** **Comparaison randomisée entre le Clopidogrel et le Ticagrelor ou le Prasugrel chez les 70 ans et plus avec un SCA non-ST+ : essai POPular AGE.**

**Actuellement, les recommandations dans le SCA sont de préférer le Ticagrelor ou le Prasugrel et de ne garder le clopidogrel (dose de charge de 300 – 600 mg puis 75 mg/j) qu'en cas d'impossibilité à donner les deux autres anti-P2Y12, ou en cas de nécessité d'anticoaguler. Mais les deux nouveaux produits engendrent un discret excès hémorragique en contrepartie de leur meilleure efficacité sur les MACE. Et ces hémorragies augmentent de 5 fois le risque de décès si elles sont majeures et, mineures, amènent fréquemment à un arrêt du traitement, comportant des risques à son tour.**

D'autre part, les patients gériatriques sont notoirement sous-représentés dans les essais cliniques cruciaux : Dans TRI-

TON-TIMI 38 : 13% de 75 ans et plus, et dans PLATO, 15% alors qu'ils sont 35% dans les registres.

D'où l'hypothèse des auteurs que le clopidogrel pourrait être supérieur sur l'incidence hémorragique et non-inférieur pour l'efficacité sur les MACE, chez les 70 ans et plus admis pour SCA ST-. La randomisation s'est faite dans les 72 heures entre clopidogrel 75 mg/j et Prasugrel (5 ou 10 mg) ou Ticagrelor 90 mg X 2/j. Le suivi a été de 12 mois et plus de 1000 patients ont été inclus. L'adhérence a été différente, avec 76% sous clopidogrel contre 51%.

Les patients ont moins saigné sous clopidogrel : 17.6% contre 23.1% à 12 mois, RR 0.74, p = 0.03. Pour les saignements majeurs (critères PLATO) : 4.4 contre 8.0%, p = 0.02. Pour les hémorragies fatales : 0% contre 1.0% (p = 0.03). Pour le bénéfice clinique (décès, IDM, AVC saignements majeurs et mineurs), 30.7% d'événements à 12 mois sous Ticagrelor ou Prasugrel contre 27.3% sous clopidogrel (p = 0.06 pour la non infériorité). Pour le critère décès – IDM – AVC, tableau identique. L'analyse des sous-groupes montre un net avantage sous clopidogrel en cas d'insuffisance rénale.

Les auteurs concluent que le clopidogrel est préférable en cas de SCA ST- chez les 70 ans et plus.

**Notre avis :** cet essai est salubre, car tous les praticiens avaient adopté l'attitude Prasugrel (puis Ticagrelor) à la suite des essais et aussi des recommandations, sans se poser trop de questions. Grâce à cette étude, il apparaît que cette hâte n'était pas justifiée et que le clopidogrel garde des indications, en particulier chez le coronarien gériatrique. Avec des économies prévisibles pour les systèmes de santé.

**Late Breaking Science in Cardiovascular Pharmacology**

**Massimo Imazio (Turin, Italie) a présenté :** « **Registre international de l'Anakinra dans la péricardite (IRAP) »**

**La récurrence de péricardite survient dans 30% des cas après le 1er épisode, voire 50% en l'absence de traitement approprié (colchicine). Certains patients récidivent à l'arrêt des AINS, de la colchicine, ou des corticoïdes. L'Anakinra est un anti-interleukine (IL) 1 et au cours de l'essai AIRTRIP s'est montré efficace dans ce phénomène de péricardite récidivante (JAMA 2016 ; 316 : 1906-12).**

Dès lors a été lancé le registre IRAP sur 14 centres dans 6 pays. Des patients ont été inclus entre 2014 et 2018, éligibles au traitement (péricardite cortico-dépendante et résistant à la colchicine, au moins 2 récurrences sous traitement approprié). Le traitement a été l'Anakinra, 100 mg/j en SC, l'investigateur étant libre d'associer ou de stopper les autres traitements. Ainsi, 224 patients ont été inclus (âge moyen 46 ans, 63% de femmes, durée moyenne de la pathologie 17 mois, 4 récurrences, étiologie principale : idiopathique à 75%, et 88% d'épanchements documentés). Ainsi, 76% étaient sous AINS, 88% sous colchicine, 80% sous corticoïdes, 63% sous les trois.

Sur une durée moyenne de traitement de 6 mois, les auteurs sont arrivés à un suivi de 3889 patient-mois. Le nombre de récurrences est passé de 522 à 87 (p<0.001), d'admissions aux Urgences de 242 à 21 (p<0.001), d'hospitalisations de 221 à 32 (p<0.001) ; le nombre de patients sous corticoïdes est passé de 80% à 27% (p<0.0001). Le bénéfice s'est manifesté avant le 3e mois et s'est maintenu (p=0.002).

L'inconvénient le plus fréquent (38%) a été la réaction au site d'injection, avec 3 arrêts de traitement.

**L'Anakinra est donc efficace dans la péricardite récidivante, avec peu d'inconvénients. Un traitement à dose complète d'au moins 3 mois, puis réduction progressive, est l'approche proposée.**

**David Fitchett (Toronto, Ontario, Canada) a présenté : « Relations entre les hypoglycémies, le pronostic, et le traitement par Empagliflozine dans l'essai EMPA-REG OUTCOME »**

David Fitchett a rappelé que dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine, chez les DT2 avec pathologie CV, comparativement au placebo, en plus d'une approche classique, a réduit (Zinman B. et coll. NEJM 2015 ; 373 : 2117-28) :

- \*les décès CV de 38%
- \*les décès de toutes causes confondues de 32%
- \*les admissions pour insuffisance cardiaque de 35%
- \*l'HbA1c sans signal de risque hypoglycémique

EMPA-REG OUTCOME a exploré a posteriori les relations entre la survenue d'hypoglycémies et les épisodes d'insuffisance cardiaque, et l'éventuel effet différentiel de l'empagliflozine. Pour situer le problème, les auteurs ont relevé la méta-analyse des essais disponibles, prospectifs (ADVANCE et VADT) et rétrospectifs (Goto A. et coll. BMJ 2013 ; 347 : f4533 et Rosenstock J. et coll. ADA 2019) : les hypoglycémies sévères s'accompagnent d'une incidence des événements CV multipliée par 2.05 ( $p = 0.002$ ), mais atteint 3.45 dans ADVANCE. Dans l'essai CARMELINA (Rosenstock J. et coll. JAMA 2019 ; 321 : 69), avec la linagliptine, la survenue d'hypoglycémies non sévères a été corrélée à un RR de décès de 1.30.

L'hypoglycémie est clairement l'ennemi du système CV : inflammation (CRP, VEGF, IL-6), perturbation de la fonction endothéliale, adrénaline, avec effets rythmiques, de consommation d'oxygène myocardique (contractilité), pression artérielle, stress oxydatif... (Desouza CV et coll. Diabetes Care 2010 ; 33 : 1389-94).

Ici, les DT2 ont été randomisés à empagliflozine 10 ou 25 mg/j, ou placebo en plus des traitements standard. Ce sont plus de 7000 patients qui ont été inclus et suivi en moyenne 3.1 ans. L'HbA1c a été réduite sous empagliflozine de 0.30 point à 4 ans (aux deux doses), sans différence de survenue des hypoglycémies comparativement au placebo.

L'empagliflozine a réduit les MACE (-14%,  $p = 0.04$ ), les décès de 32% ( $p < 0.0001$ ), les décès CV de 38% ( $p < 0.0001$ ), les admissions ou insuffisance cardiaque de 35% ( $p = 0.002$ ), sans impact décelable de la survenue d'hypoglycémies.

**Les auteurs en tirent les conclusions suivantes :**

\*dans cette analyse post hoc, les hypoglycémies ont été corrélées à un risque plus élevé d'admission pour IC et IDM dans le groupe placebo

\*l'empagliflozine n'a pas accru le risque hypoglycémique malgré son efficacité sur l'HbA1c

\*la survenue d'hypoglycémies n'a pas amoindri les effets cardio-protecteurs de l'empagliflozine (moins de décès CV et d'admissions pour IC) chez le DT2.

Parution dans l'European Heart Journal.

**Obésité, HTA et activité physique déterminent le phénotype vasculaire chez les jeunes enfants : étude EXAMIN YOUTH. Hypertension 2019 ; 73 : 153-61.**

**Ce travail a été présenté par Henner Hanssen (Bâle, Suisse).**

**On sait que la prévalence de l'excès pondéral chez l'enfant a augmenté d'au moins 40% entre 1980 et 2013 (Ng et coll. Lancet 2014 ; 384 : 766-81), avec une élévation parallèle de la PA (Flynn et coll. Pediatr Nephrol 2013 ; 28 : 1059-66), avec des conséquences redoutables sur les maladies CV. L'idée a été de s'adresser aux marqueurs infracliniques de risque CV chez l'enfant pour espérer réduire les pathologies CV de l'âge adulte. L'un des dénominateurs communs est la sédentarité, qui engendre l'obésité, la rigidité artérielle et l'HTA, ces facteurs interagissant. La recherche a concerné des enfants entre 6 et 8 ans, examinés en 2016 et 2017 à Bâle (Suisse) avec des données complètes pour 833 sur les 3068 invités à participer.**

Ils ont eu un examen rétinien pour déterminer les diamètres microvasculaires, une évaluation de la rigidité artérielle (VOP...). Ainsi, 88% avaient un poids normal, 9% un surpoids et 3% une obésité. Pour la PA, 78% étaient normotendus, 9% avec une PA normale-haute et 13% hypertendus.

La **forme physique optimale** a été corrélée à un phénotype micro- et macrovasculaire favorable, mais dépendant de l'IMC et de la PA. **La sédentarité a été corrélée à des altérations micro- et macrovasculaires indépendantes de l'IMC et de la PA.**

En conclusion, cette étude est remarquable par ses implications. L'obésité et l'hypertension infantiles sont associées à des altérations micro- et macrovasculaires détectables par des examens relativement simples et non invasifs, ce qui permettrait d'identifier les enfants à risque CV ultérieur. Les auteurs pensent que des programmes d'activité physique

pourraient améliorer le risque CV chez les enfants ainsi identifiés.

**Notre avis :** cet original travail nous montre que les facteurs de risque présents chez l'enfant s'accompagnent de perturbations vasculaires (micro- et macrovasculaires) détectables et prédictives d'un risque CV ultérieur, probablement accessibles à des programmes de prise en charge (diététique, activité physique).

**Late Breaking Trials (« HOT LINE ») 1 (Dimanche 1er Septembre 14 h 30)**

### THEMIS

**Deepak L. Bhatt et Philippe-Gabriel Steg ont présenté les résultats de THEMIS, essai destiné à évaluer l'intérêt d'une association Ticagrelor - Aspirine (donc d'une double anti-agrégation, ou DAPT) chez les patients diabétiques et coronariens stables. THEMIS a été randomisée en double aveugle, les patients recevant 75 à 150 mg/j d'Aspirine (acide acétylsalicylique, ASA) et le Ticagrelor ou le placebo. Les inclusions ont concerné des patients de 50 ans et plus avec un diabète de type 2 (DT2) sous traitement depuis au moins 6 mois, et avec une coronaropathie stable validée.**

La dose de Ticagrelor était initialement de 90 mg x 2/j ramenée à 60 mg x 2/j suite aux résultats de PEGASUS-TIMI-54. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus et AVC. L'étude a porté sur 19271 patients avec un âge moyen de 66 ans, 31% de femmes, 92% d'HTA, 87% de dyslipidémies, 58% de patients déjà dilatés, une durée moyenne de diabète de 10 ans. (Tableau 1) Les résultats sont homogènes

	Placebo	Ticagrelor	RR	p
Nb patients	9601	9619		
<b>CEP %</b>	<b>7.6</b>	<b>6.9</b>	<b>0.90</b>	<b>0.038</b>
Décès CV %	3.0	3.3	1.02	0.79
<b>IDM %</b>	<b>3.4</b>	<b>2.8</b>	<b>0.84</b>	<b>0.029</b>
<b>AVC %</b>	<b>1.8</b>	<b>1.5</b>	<b>0.80</b>	<b>0.038</b>
<b>Ischémie aiguë/ampout MI %</b>	<b>0.3</b>	<b>0.1</b>	<b>0.45</b>	<b>0.017</b>
<b>CEP étendu aux MI %</b>	<b>9.4</b>	<b>8.5</b>	<b>0.89</b>	<b>0.011</b>
Décès %	4.9	5.1	0.98	0.68
Saignements majeurs %	1	2.2	2.32	< 0.001
Saignem intra crâniens %	0.5	0.7	1.71	0.005
SAE* %	33.7	31.9	1.08	0.003
Eff Indésir Hém + stop Tx	1.3	4.9	4.04	<0.001
Effet indésirable pertinent%	13.7	26.8	2.30	<0.001
Dyspnée + arrêt Tx %	0.8	6.9	9.27	<0.001
Arrêts Tx @ 36 mois	24.1	33.9	1.50	<0.0001
SAE : effets indésirables majeurs (serious adverse events)				

Tableau 1

	Placebo	Ticagrelor	RR	p	p interaction
Nb patients	5484	5436			
<b>CEP ATCD de PCI %</b>	<b>8.6</b>	<b>7.3</b>	<b>0.85</b>	<b>0.013</b>	
CEP pas d'ATCD PCI %	8.4	8.2	0.98	0.76	0.16
<b>Tous DC-IDM-AVC (atcd+) %</b>	<b>10.8</b>	<b>8.9</b>	<b>0.82</b>	<b>0.014</b>	
Tous DC-IDM-AVC (atcd-) %	10.5	10.4	1.02	0.80	0.021
DC-IDM-AVC-évén MI* (atcd+) %	11.0	9.0	0.82	0.0007	
DC-IDM-AVC-évén MI* (atcd-) %	10.6	10.5	1.00	0.97	0.023
Saignements majeurs TIMI %	1.1	2.0	2.03	< 0.0001	0.20
Hémorragie cérébrale (atcd+)	0.6	0.6			
Hémorragie cérébrale (atcd-)	0.4	0.9	2.74	0.00098	0.036
<b>Bénéfice net % (atcd+)</b>	<b>9.7</b>	<b>8.2</b>	<b>0.85</b>	<b>0.005</b>	
Bénéfice net % (atcd-)	9.1	9.9	1.06	0.39	0.012
*événement MI : ischémie aiguë, amputation majeure d'étiologie vasculaire					

Tableau 2

dans tous les sous-groupes prévus. On observe significativement plus d'arrêts de traitement sous Ticagrelor dus à des problèmes de saignements ou de dyspnée avec 33.8% d'arrêt du Ticagrelor contre 24.1% pour le placebo. L'analyse du CEP pour les patients sous traitement effectif montre un RR à 0.81 (p = 0.001) et le bénéfice est d'autant plus ample qu'on est près de l'accident initial et plus jeune. Une étude en demi-teinte donc puisque le bénéfice porte essentiellement sur la réduction des infarctus et AVC, sans gain réel sur la mortalité, et que celui-ci est obtenu au prix de saignements plus fréquents et également plus graves. Le traitement pourrait donc être intéressant chez des patients à risque ischémique élevé et à faible risque hémor-

ragique, mais certainement pas dans une population large de diabétiques.

Le Professeur Steg a ensuite présenté les résultats pour les patients avec antécédent d'angioplastie coronaire. Cette analyse était pré-spécifiée et a porté sur 58% des patients de THEMIS donc un sous-groupe important.

Résultats de THEMIS (sous-groupe avec antécédents de PCI, soit 58% de la cohorte, ou sans). (Tableau 2)

Le bénéfice clinique net (réduction d'événements ischémiques moins hémorragies) pour 3 ans de traitement double, ressort à 15 pour 1000 patients traités (p = 0.005). Le bénéfice de l'adjonction de Ticagrelor persiste jusqu'à 6 ans après l'angioplastie dans

le groupe des patients revascularisés. L'analyse en « on-treatment » montre même un RR à 0.73 (p = 0.038). Par opposition, sans antécédents, la balance est négative, avec 7.8 événements défavorables en plus. Cette analyse montre donc que le bénéfice clinique global est essentiellement présent chez les patients déjà dilatés, à haut risque ischémique et faible risque hémorragique, qui ont déjà toléré une double anti-agrégation plaquettaire pendant 1 an.

**Conclusions des auteurs :**

\*chez les coronariens stables et diabétiques, mais sans antécédent d'IDM ou d'AVC, en comparaison avec l'aspirine seule, l'association de ticagrelor et d'aspirine a réduit le critère primaire des décès CV, IDM et AVC  
 \*le bénéfice a été obtenu aux dépens d'une augmentation des saignements majeurs  
 \*la stratégie du DAPT peut être bénéfique chez des patients particuliers, à risque hémorragique faible et risque élevé d'événements ischémiques  
 Pour THEMIS – PCI :

\*chez des coronariens stables avec diabète et antécédent de PCI, l'adjonction de Ticagrelor à l'aspirine a réduit les décès CV, les IDM et les AVC comparativement à l'aspirine seule, avec en contrepartie, une augmentation de l'incidence des hémorragies majeures.

\*ces résultats montrent qu'un traitement au long cours par Ticagrelor + aspirine est une « nouvelle option » pour des patients sélectionnés, diabétiques et ayant un antécédent de PCI, tolérant les anti-plaquettaires, dotés d'un risque élevé de récurrence et d'un bas risque hémorragique.

**Notre opinion :** avec THEMIS, on se demande si l'on ne refait pas l'essai DAPT ! Le bénéfice à long terme d'un DAPT est relativement établi chez les

	Valsartan	Sac/Val	RR	p
Nb patients	2389	2407		
CEP %	14.6	12.8	0.87	0.059
Hospit I Card (n)	797	690	0.85	0.056
Décès CV %	8.9	8.5	0.95	0.62

Tableau 3

patients à risque élevé (comme l'a souligné avec une petite pointe d'ironie le « discussant », Colin Baigent, et ils en bénéficient probablement dans « la vraie vie ». Mais une association clopidogrel – aspirine aurait été utile à comparer, car le prix comme les risques auraient pu apporter un précieux élément de comparaison. La conclusion logique est qu'en l'absence d'antécédent d'intervention coronaire, le bénéfice du DAPT ticagrelor – aspirine est nettement négatif. Et chez le coronarien avéré, il faudrait envisager de se comparer au DAPT clopidogrel – aspirine. Parution dans le Lancet

**PARAGON-HF**

**Scott D. Solomon (Glasgow, Ecosse) a présenté les résultats de PARAGON, l'une des études très attendues de l'ESC 2019. L'étude PARADIGM-HF avait clairement validé l'intérêt de l'association Sacubitril/Valsartan (Sac/Val) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (HFrEF). PARAGON s'attaque au problème de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF), où jusqu'ici tous les traitements ont essuyé de cuisants échecs, le moins catastrophique ayant été TOPCAT, mais avec une méthodologie interdisant de fait un bénéfice tangible.**

PARAGON est une étude randomisée en double aveugle (RCT), le comparateur étant le Valsartan seul (ce qui est déjà une décision sans fondement,

aucune preuve d'efficacité n'existant pour le blocage du SRA). Les patients ont d'abord suivi une phase d'inclusion pour vérifier leur tolérance au Valsartan seul, puis à l'association Sac/Val.

Ils ont ensuite été randomisés sous Valsartan 160 mg x 2/j ou Sac/Val 97/103 x 2/j. Le suivi a été de 35 mois. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la somme des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès cardio-vasculaires.

Les inclusions ont concerné des patients de 50 ans et plus avec une FEVG ≥ 45%, en insuffisance cardiaque NYHA II à IV, sous diurétique, avec une oreillette gauche dilatée et/ou une HVG en ETT, et une élévation du BNP. L'étude a ainsi inclus 4796 patients, avec 82% recevant la dose prévue en fin d'étude.

On note un âge moyen de 73 ans, 52% de femmes, une FEVG moyenne à 57%, un NT-proBNP initial à 600 pg/ml (ce qui est peu), 78% de NYHA 2, 96% d'hypertendus, 32% en ACFA, 25% sous anti-minéralocorticoïde. (Tableau 3)

On observe une amélioration modeste de la classe NYHA et des tests de qualité de vie sous Sac/Val, moins de dégradations de la fonction rénale. La mortalité globale ne change pas. En termes de sécurité, on observe plus d'hypotensions sous Sac/Val et moins de détériorations de fonction rénale. On note également un petit excès d'angio-oedèmes. Les analyses par sous-groupes font apparaître un bénéfice plus marqué chez les femmes (RR 0.73, IC95% 0.59 – 0.90) et chez les patients

avec une FEVG inférieure à la médiane à l'inclusion (RR 0.78 (IC95% 0.64-0.95). En pratique donc l'étude est négative, malgré quelques améliorations sur la qualité de vie, la classe NYHA. Il faudra s'intéresser de manière ciblée aux sous-groupes paraissant bénéficier du traitement.

**Notre avis :** l'IC non systolique ou HFpEF des anglo-saxons, reste un mystère au plan thérapeutique (et même physiopathologique, mais c'est une autre histoire). Le Sac/Val est efficace en cas de FEVG détériorée, et cet essai semble le confirmer, puisque le sous-groupe à FEVG inférieure a été avantagé. On n'a jamais prouvé une quelconque efficacité des sartans, et TOPCAT a plutôt donné à penser à un effet bénéfique modeste des anti-minéralo-corticoïdes, mais les doses utilisées étaient faibles, car ajoutées à un sartan. Mais les anti-minéralo-corticoïdes ont peu de chances d'être testés, car génériques et il faudrait un essai institutionnel. Aucun labo ne s'y intéresse.

Pour l'instant, donc, on est dans les tentatives de prévention (traitement efficace de l'HTA) et le traitement symptomatique, qui repose sur les diurétiques.

Parution dans le NEJM

### **DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction)**

**John McMurray (Glasgow, Ecosse, UK) a présenté les résultats de DAPA-HF, une des études majeures de ces journées et qui va faire date. L'étude évalue l'impact de la Dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose SGLT2, qui a un effet de diurèse osmotique par élimination urinaire de glu-**

Résultats de DAPA-HF					
	Dapagliflozine	Placebo	RR	p	NNT
Nb patients	2373	2371			
NYHA III ou IV %	32	33		NS	
NT-proBNP base pg/ml	1428	1446		NS	
FEVG %	31	31			
<b>CEP %</b>			<b>0.74</b>	<b>0.00001</b>	<b>21</b>
<b>Aggravation I Card %</b>			<b>0.70</b>	<b>0.00003</b>	
<b>Décès cardio vasc %</b>			<b>0.82</b>	<b>0.029</b>	
<b>Décès CV ou admission IC</b>			<b>0.75</b>	<b>0.00002</b>	
<b>Adm IC et décès CV</b>			<b>0.75</b>	<b>0.0002</b>	
<b>Décès</b>			<b>0.83</b>	<b>0.022</b>	

Tableau 4

### **cose, dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (ou IC systolique, ou HFREF), que les patients soient ou non diabétiques.**

Cette classe thérapeutique, développée pour le traitement du diabète, a en effet démontré un impact important sur la survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque dans les études de développement chez le diabétique, justifiant l'étude actuelle. La Dapagliflozine est ici administrée à raison de 10 mg/j versus placebo. L'étude a porté sur 4744 patients randomisés sous Dapagliflozine ou placebo et suivis durant 18 mois.

Ont été éligibles les patients avec une FEVG < 40% et un NT-proBNP augmenté. Le critère d'évaluation principal a été la somme des décès cardio-vasculaires et aggravations de l'insuffisance cardiaque (nécessitant admission ou consultation). Les patients sont bien équilibrés par la randomisation avec un âge moyen de 66 ans, 76% d'hommes, une FEVG à 31%, 55% de formes ischémiques, 42% de diabétiques. Ils reçoivent par ailleurs un traitement médical optimal. (Tableau 4)

Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes prévus, et en particulier que les patients soient ou non diabétiques, et quel que soit le traitement reçu, ARNI ou pas.

On observe également une amélioration significative de la qualité de vie sous Dapagliflozine, moins de dégradations de la fonction rénale. De plus, fait essentiel, la mortalité globale est réduite avec un RR de décès à 0.83 (p=0.022). Aucun signal délétère n'est observé en termes de sécurité d'emploi, en particulier pas d'excès de fractures ni d'amputations.

**Notre avis :** l'étude DAPA-HF est extrêmement positive, la Dapagliflozine offre un bénéfice de l'ampleur de celui observé à l'époque de l'apparition des IEC, et ce chez des patients déjà sous thérapeutique optimale selon les critères actuels ; elle se compare aussi avec les autres nouveaux traitements arrivés successivement (ivabradine, éplérénone, Sac/Val, avec des améliorations du même ordre de grandeur).

Il s'agit donc d'une avancée majeure dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, que les patients soient ou non diabétiques, et on espère voir arriver sur le marché français ces produits dans un futur pas trop lointain, avec l'AMM appropriée. Ce que l'étude ne dit pas, c'est la gestion du traitement diurétique. En effet, la Dapagliflozine, comme tous les anti-SGLT2, se comporte comme un diurétique. Dès lors, une réduction voire un arrêt du traitement diurétique serait logique. Signalons que le bénéfice en qualité de vie est mesurable.

Enfin, le bénéfice se manifeste précocement, mais le mécanisme exact de son action reste à élucider car il est possible que l'effet diurétique n'explique pas tout. Mais les informations arriveront, car de nombreux essais sont en cours avec toutes les « gliflozines » existantes. Il est fondamental d'observer que la Dapagliflozine est un nouveau traitement de l'IC systolique dont le bénéfice s'ajoute aux traitements déjà existants. C'est évidemment une nouvelle « couche » thérapeutique pour le prescripteur, le patient et les systèmes de santé, mais elle permettra d'améliorer la qualité de vie, les coûts d'hospitalisation, de prolonger la vie et peut-être d'avoir moins recours aux techniques très coûteuses de l'assistance circulatoire et de la transplantation.

**HOT LINE 2 (Dimanche 1er Septembre) à 16 h 40**

**ISAR-REACT 5 (Ticagrelor vs. Prasugrel in Acute Coronary Syndromes)**

**L'étude munichoise ISAR-REACT 5, présentée par Stefanie Schuepke, a comparé le Ticagrelor et le Prasugrel dans le traitement des patients pris en charge pour un SCA. Le suivi a été d'un an, le critère principal d'évaluation étant la somme des décès, infarctus et AVC à 12 mois. Le critère de sécurité est le taux de saignements BARC 3-5. Les inclusions sont larges et portent sur tous les patients admis pour un SCA avec une stratégie invasive prévue. Pour les STEMI les patients reçoivent une dose de charge de Ticagrelor 180 mg ou de Prasugrel 60 mg puis une dose d'entretien classique.**

Pour les NSTEMI et angor instables, ils sont prétraités par Ticagrelor 180 mg, mais ne reçoivent les 60 mg de Prasugrel qu'une fois l'anatomie

	Ticagrelor	Prasugrel	RR	p
Nb patients	2012	2006		
<b>CEP %</b>	<b>9.3</b>	<b>6.9</b>	<b>1.36</b>	<b>0.006</b>
Saignements %	5.4	4.8	1.12	0.46
Décès %	4.5	3.7	1.23	NS
IDM %	4.8	3.0	1.63	NS
AVC %	1.1	1.0	1.17	NS
Thrombose stent %	1.3	1.0	1.30	NS

Tableau 5

coronaire connue avec ensuite la dose d'entretien classique. La double anti-agrégation plaquettaire est maintenue pour 12 mois, la dose d'Aspirine est de 75 à 150 mg/j. La dose de Prasugrel est réduite à 5 mg/j en cas d'âge ≥ 75 ans ou poids < 60 Kgs. L'étude porte sur 4018 patients, avec un âge moyen de 64 ans, 24% de femmes, 41% de STEMI, 46% de NSTEMI, une angioplastie dans 84% des cas, un accès radial pour 37%, 90 % de stents actifs. (Tableau 5)

Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes prévus. Le Prasugrel s'avère donc, contre toute attente, supérieur au Ticagrelor pour la gestion des SCA.

**Notre avis :** on pourrait argumenter que l'on compare plus deux stratégies de prescription que deux produits, toutefois même dans le sous-groupe des STEMI, qui reçoivent les deux produits testés au même moment, le Prasugrel fait mieux que le Ticagrelor. Voilà qui relance le match entre les deux produits et qui démontre encore que les impressions méritent toujours d'être validées par une étude randomisée bien conduite. Le Prasugrel n'a pas fait l'objet d'une promotion appuyée, après la pourtant intéressante étude TRITON – TIMI 38 et est un peu vite tombé dans l'oubli lors de l'émergence du Ticagrelor. Le labo responsable préparait à

l'époque un AOD qui n'a pas été porté, du moins en France, jusqu'à la commercialisation et il a jugé difficile, peut-on penser, de courir deux lièvres à la fois. A tort, de toute évidence. Le Prasugrel était et reste un très bon produit. Et l'AOD est oublié ! Et le labo s'est replié sur d'autres pays.

**HISTORIC (High Sensitivity cardiac Troponin at presentation to Rule out myocardial infarction: a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial)**

**Nicholas L. Mills (Edimbourg et Glasgow, Ecosse, UK) a présenté les résultats de HISTORIC, une étude évaluant l'apport d'un unique dosage de Troponine haute sensibilité (THS) à l'arrivée du patient pour un triage rapide et sûr des patients suspects de Syndrome Coronarien Aigu (SCA). Classiquement, l'infarctus est défini comme une valeur de Troponine supérieure au 99ème percentile. L'idée ici a été de définir une valeur inférieure permettant d'isoler les patients à faible risque pouvant bénéficier d'une sortie rapide du service d'urgence sans risque excessif. La valeur doit permettre d'avoir une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 99.5% et sans risque excessif de décès cardiaque ou infarctus à 30 jours.**

Les études préalables ont permis de retenir une valeur de Troponine-HS < 5 ng/ml pour ce tri. La stratégie High-STEACS propose donc en cas de valeur < 5 une sortie rapide chez des patients à faible risque, en cas de valeur > 99ème percentile une hospitalisation, et pour les valeurs intermédiaires de redoser à 3 heures puis une sortie rapide si < 3 ng/ml et admission si ≥ 3 ng/ml. L'étude HISTORIC a visé à évaluer cette stratégie dans la population écossaise, tous les patients étant inclus et leur devenir validé par l'étude des dossiers électroniques. L'étude porte sur 31492 patients suspects de SCA. Le critère principal d'évaluation a été la durée de séjour aux urgences, et le taux de décès cardiaques et infarctus à J 30. Il apparaît qu'ainsi, la durée de séjour en secteur d'urgence est réduite de 3.3 heures, avec une augmentation de 57% des sorties directes depuis le service d'urgence. Le taux de décès et infarctus à J 30 est de 0.4% avec la prise en charge classique et 0.3 % avec cet algorithme de tri (NS). À J 30, l'analyse statistique ne permet pas de valider la non infériorité, mais à 1 an celle-ci est validée. Pour les complications cliniques analysées séparément, aucune différence n'apparaît entre les deux modes de triage. En comparant la phase triage classique à celle où seul le nouvel algorithme est appliqué, on constate même une supériorité de la nouvelle approche. (Tableau 6)

Cette nouvelle approche de triage sur un seul dosage de THS s'avère donc sûre et efficace et pourrait permettre de désengorger un peu les services d'urgences.

**Notre avis :** La méthode a joué la sécurité en réduisant le niveau de 1ère THS considérée normale, pour échapper aux faux négatifs.

	Standard	Nouveau	RR	p
<b>Durée séjour heures 4.1</b>		<b>3.9</b>	<b>0.65</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>Décès IDM J 30 % 0.5</b>		<b>0.2</b>	<b>0.48</b>	<b>0.005</b>
<b>Décès IDM 1 an % 2.8</b>		<b>1.6</b>	<b>0.58</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

Tableau 6

Une application à large échelle permettrait de confirmer, bien que la présentation soit très rassurante.

Parution dans *Circulation* du 1er Septembre 2019 (Anda Buglaga et coll.)

**Late Breaking Science in Heart Failure 1 (le Lundi 2 Septembre, 8h30)**

**HOT LINE Session 3 (Lundi 2 Septembre, 11h00)**

**Effets combinés d'un LDL-C et d'une PAS moindres sur le risquer de maladie CV sur l'espace d'une vie.**

**Brian A. Ference (Centre for Naturally Randomized Trials, Cambridge, UK) a présenté une magnifique et très impressionnante étude sur l'impact prévisible d'une PAS et d'un LDL-cholestérol moindres sur le risque cardio-vasculaire à long terme, à partir d'une randomisation mendélienne, donc naturelle.**

Le critère principal d'évaluation a été la somme des infarctus non mortels, revascularisations coronaires et décès coronariens. L'étude a été réalisée à partir des 438952 patients inclus dans la banque de données UK Biobank. L'âge moyen est de 65 ans, avec 54% de femmes. Finalement, 24900 participants ont présenté un événement coronarien au cours du suivi. En analysant les variations génétiques, l'auteur a isolé une population à PAS basse contre une plus haute, et une population à LDL moindre contre LDL plus élevé. Les taux de LDL sont ainsi de 1,453 g/l contre 1,302 g/l.

Pour la PAS les valeurs respectives des deux groupes sont de 139.2 mmHg et 136.3 mmHg. Un taux de LDL-C moindre au long cours confère un risque cardio-vasculaire au long cours réduit de 54%, indépendant du niveau de PAS. Une PAS moindre confère un risque cardio-vasculaire au long cours à 0.55, indépendant du niveau de cholestérol. Les patients ayant à la fois une PAS et un LDL-C moindres ont un risque relatif cardio-vasculaire à 0.22 soit une réduction de 78% ! Tous les événements cardio-vasculaires sont réduits de manière comparable. Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes prévus sauf les fumeurs chez qui la protection génétique est moindre (RR 0.75 vs. 0.60 pour le CEP, et 0.21 vs. 0.42 par réduction concomitante du LDL-C de 1 mmol/l et de la PAS de 10 mmHg). La réduction du risque est linéaire suivant la PAS et le LDL-cholestérol. La protection est donc indépendante, additive, et « dose dépendante ».

Cela montre l'ampleur du bénéfice fourni par une baisse modeste des facteurs de risque mais soutenue de manière durable, et renforce les recommandations sur les modifications de l'hygiène de vie.

Réduction des événements CV grâce à la double réduction (PA et LDL). (Tableau 7)

Conclusion de la présentation \*une exposition à l'échelle d'une vie à un taux inférieur de LDL-C et une PAS moindre engendre un bénéfice indépendant, additif et « dose-dépendant » sur le risque de pathologie CV

\*toute combinaison d'un taux moindre de LDL-C et de PAS inférieure est corrélée à un effet dose-dépendant de réduction linéaire du risque de développer une pathologie CV, logarithmiquement proportionnelle aux différences portant sur les deux paramètres. Ainsi, la réduction du LDL-C d'une mmol/l (soit 0.3867 g/l) et d'une baisse de la PAS de 10 mmHg permet de réduire de 80% le risque de pathologie CV et de 68% à l'échelle d'une vie entière

\*l'ampleur des réductions pour des différences relativement faibles des paramètres étudiés donne à penser que l'amplitude de la différence est grandement influencée par la durée de l'exposition

**Implications cliniques, selon les auteurs**

\*ces résultats montrent que la plupart des événements CV sont évitables, pour l'essentiel en associant à la fois une réduction du LDL et de la PAS

\*le bénéfice s'amplifie sur la durée, et les actions sur le LDL et la PAS doivent donc être maintenus sur de longues périodes, ce qui est en accord avec les recommandations 2019 EAS/ESC sur les actions de prévention à l'échelle de toute une vie

\*les résultats de cette étude pourront servir à définir de nouveaux algorithmes pour évaluer le risque CV en se basant sur la durée d'exposition au LDL et à la PAS et informer la génération suivante d'actions de prévention à entreprendre de manière précoce

**Notre opinion :** cette étude, remarquable par son ampleur et sa portée, ne doit pas faire oublier des éléments basiques. La randomisation mendélienne sélectionne des phénotypes. Ainsi, les porteurs d'un niveau bas de LDL-C en ont profité dès avant leur naissance, et si l'on veut avoir une chance de

Réduction des événements CV grâce à la double réduction (PA et LDL)	
	RR et IC 95%
*CEP : événements coronaires majeurs	0.22 (0.25-0.29)
*MACE	0.27 (0.25-0.29)
*décès coronariens et IDM non mortels	0.26 (0.24-0.29)
*IDM non mortels	0.25 (0.23-0.28)
*revascularisation coronaire	0.14 (0.13-0.15)
*AVC ischémique	0.51 (0.42-0.61)
*décès coronaires	0.32 (0.25-0.40)

Tableau 7

reproduire ce bénéfice, il faudra bien dépister très tôt dans la vie les dyslipidémies, peut-être dès l'adolescence, et les traiter. Les porteurs d'une PAS basse, par exemple, en ont profité depuis bien avant qu'on ait décelé une HTA chez d'autres. Ce qui faisait dire au Professeur Girerd que les hypertendus devraient probablement être traités à des objectifs tensionnels inférieurs aux « normotendus » (notion fluctuante !) pour espérer avoir un « retour » à des niveaux de risque comparables. Ce que d'ailleurs a voulu confirmer l'essai SPRINT. Et ces résultats, quoique très discutés, ont abouti à des révisions des recommandations US sur les objectifs tensionnels. Cette étude va probablement contribuer à conforter les résultats de SPRINT mais aussi à modifier les recommandations pour le LDL des personnes « saines ». Ca remet largement en selle la polypill ! Si l'on met tout le monde à moins de 130 voire 120 mmHg de PAS et 1.30 g/l de LDL, les maladies CV, sans disparaître, surviendront bien plus tard. Sans même évoquer une réduction drastique des démences vasculaires.

**HOT LINE 4 (Lundi 2 septembre, 16h45)**

**BB meta HF (beta-blockers in high risk heart failure patients with reduced ejection fraction and moderately severe renal dysfunction)**

**Dipak Kotecha (Birmingham, UK) a présenté l'étude BB meta HF, une méta-analyse des grandes études de bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque présentées dans le passé, pour tenter de préciser la sécurité d'emploi des bêta-bloquants chez les patients avec fonction rénale altérée. En effet, la dysfonction rénale est fréquente en cas d'insuffisance cardiaque et impacte le pronostic, alors que les RCT typiquement excluent les insuffisants rénaux ! Ainsi, les données disponibles, basées sur des sous-groupes, sont insuffisantes.**

Cela peut être source de confusion pour les cliniciens, qui doivent choisir les traitements et les doses chez des types de patients peu documentés dans les essais.

Pour cette étude, les investigateurs ont extrait les données individuelles de 18637 patients en provenance de RCT effectués avec le bisoprolol, le bucindolol, le carvedilol, le métoprolol LP et le nébivolol. On y trouve 44% avec une clairance < 60 ml/mn, et 14% avec une clairance < 45 ml/mn ; certains ont été exclus de l'analyse pour manque de données essentielles et finalement, ce sont 17433 cas qui ont pu être exploités. Les patients ont un âge moyen de 65 ans avec 23% de femmes, une FEVG moyenne à 27%, emploi d'IEC dans 95% des cas.

On observe une augmentation de la mortalité lorsque la clairance est plus basse, avec une augmentation de 12% du risque de décès par décrétement de 10 ml/mn ( $p < 0.001$ ) avec une linéarité entre 20 et 80 ml/mn. Chez les patients avec une clairance moindre, on observe plus de décès par défaillance cardiaque et moins par morts subites, la proportion s'inversant pour les clairances supérieure/normales.

Les bêta-bloquants restent efficaces lorsque la clairance descend, jusqu'à 30 ml/mn chez les patients en rythme sinusal, les données étant trop limitées pour conclure sur des clairances inférieures à 30 ml/mn. On n'observe pas de dégradation de la fonction rénale liée à la mise en route des bêta-bloquants. La baisse de la clairance s'associe toutefois ici aussi à une augmentation de la mortalité. La présence d'une ACFA s'associe à un taux de mortalité plus élevé, mais sans interaction avec la prescription de bêta-bloquants. Le taux d'évènements indésirables est comparable sous bêta-bloquants à celui sous placebo, y compris pour des clairances basses. La dose de BB atteinte est souvent optimale, même en cas d'insuffisance rénale (mais ce n'est pas surprenant, puisqu'on parle d'essais sur les BB dans l'insuffisance cardiaque !). La mortalité augmente aussi avec l'anémie, mais c'est un paramètre probablement dépendant de la fonction rénale. Par contre, la protéinurie est un facteur de mauvais pronostic quelle que soit la fonction rénale et en particulier lorsque la clairance est normale, l'existence d'une protéinurie place la mortalité à égalité avec celle des fonctions rénales effondrées ! En rythme sinusal, les BB sont d'autant plus protecteurs que la fonction rénale est élevée et restent protecteurs jusqu'à 30 ml/mn,

mais pas en dessous. Ainsi, au-dessus de 30 ml/mn, le NNT est de 21.4.

En ACFA, les BB ne sont protecteurs qu'en dessous de 60 ml/mn !

**Conclusion des auteurs :** la dysfonction rénale est souvent considérée comme un écueil en pratique clinique pour l'initiation et la titration des traitements recommandés

\*il s'avère cependant que les BB sont efficaces pour réduire la mortalité dans l'ICS (HFrEF) en rythme sinusal jusqu'à des clairances de  $\geq 30$  ml/mn/1.73m<sup>2</sup>

\*malgré un niveau supérieur de comorbidités, le bénéfice absolu dans ce groupe est similaire aux patients à fonction rénale normale

\*les arrêts pour effets indésirables ont été identiques, et les BB ne paraissent pas aggraver la fonction rénale, même lorsqu'elle est déficiente à l'inclusion

\*\*Tous ces éléments donnent à penser que l'utilisation de BB dans la HFrEF ne doit pas être freinée par la dysfonction rénale existant à l'initiation du traitement

**Notre avis :** une fonction rénale dégradée n'est donc clairement pas un obstacle à l'emploi des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, avec une tolérance et une efficacité préservées, en particulier chez les patients en rythme sinusal. Ajoutons que ces patients ont, selon toute vraisemblance, échappé au traitement par la Digoxine, peut-être encore plus que dans les groupes à fonction rénale « normale », ce qui peut se révéler un facteur de bon pronostic !

**Résultats à deux ans de MITRA.FR**

**Jean-François Obadia (Hospices Civils de Lyon) a rapporté les résultats à deux ans de MITRA.FR (EuroIntervention**

**2015 ; 10 : 1354-60, NEJM 27/08/2018), une étude qui a fait couler beaucoup d'encre car rapportant des résultats très différents de ceux de COAPT publiés à la même époque (23/09/2018).**

Une des explications avancées était le suivi de durée différente dans les deux études. Le critère principal d'évaluation dans MITRA-FR était la somme des décès et premières hospitalisations non prévues pour insuffisance cardiaque. Les inclusions portaient sur des patients avec une insuffisance mitrale secondaire symptomatique malgré un traitement médicamenteux optimal, hospitalisé au moins une fois dans les 12 derniers mois pour insuffisance cardiaque, avec un ERO (Effective Regurgitant Orifice Area)  $> 20$  mm<sup>2</sup>, une FEVG entre 15 et 40%. Les patients étaient randomisés entre traitement médical optimal, et traitement médical optimal plus clips mitraux. L'étude a porté sur 304 patients avec un ERO de 31 mm<sup>2</sup>, une FEVG à 33%. Le traitement médicamenteux a été vraiment optimal.

La procédure s'est révélée sûre avec aucun décès, aucune conversion vers la chirurgie, 2 clips implantés dans 45% des cas.

A deux ans le CEP est identique dans les deux groupes, avec un RR à 1.01 non significatif. La classe NYHA est améliorée, mais de manière comparable dans les deux groupes. Les résultats ont été comparables dans tous les sous-groupes explorés, tout comme la mortalité. Toutefois, l'analyse du critère d'évaluation principal au-delà de 12 mois et jusqu'à 24 mois fait apparaître un bénéfice dans le groupe « clip » avec un RR à 0.47, significatif. De même on observe une réduction significative des hospitalisations cumulées pour insuffisance cardiaque.

L'explication de la différence entre MITRA FR et COAPT est probablement que MITRA FR a inclus des patients avec des VG plus détériorés et des IM moins sévères, donc moins accessibles à un bénéfice du clip, par rapport à COAPT.

### HOT LINE 5 (Mardi 3 Septembre à 11h)

#### Suivi à 5 ans de CLARIFY

**Emmanuel Sorbets (APHP, Paris, France) a présenté les résultats du suivi à 5 ans de CLARIFY, un registre portant sur les patients coronariens. L'étude a inclus et surveillé entre fin 2009 et 2016, 32703 patients de 45 pays différents (mais pas les USA), avec une médiane de suivi de 5 ans. Les inclusions ont concerné des patients avec infarctus ou revascularisation de plus de 3 mois, ou une ischémie myocardique symptomatique prouvée, ou une sténose coronarienne documentée de plus de 50%. Le but du registre est de décrire la démographie, les caractéristiques cliniques et le traitement des patients, et d'évaluer les déterminants des événements cliniques à venir.**

La population a un âge moyen d'inclusion de 64 ans, avec 77% d'hommes, 22% avec un angor, 15% avec une insuffisance cardiaque.

En termes de qualité de traitement, 64.8% ont une PA < 140/90 mmHg, 60.9% un LDL < 1.00 g/l, et 42.1% seulement sont aux deux objectifs. Si l'on applique les recommandations les plus strictes, 29% ont une PA < 130/80, 20.9% un LDL < 0.70 g/l et 7.4% seulement valident ces deux critères. Cela alors que 95% sont sous traitement antiplaquettaire (s), 83% sous statine, 75.3% sous BB, 76.3% sous inhibiteur du SRA. Le taux de décès cardio-vasculaires et infarctus non mortels

est de 1.7% par 100 patients-année (2% par MACE étendu, avec les AVC), avec 1.1% de décès cardio-vasculaires, 1.8% de mortalité globale par an, 0.6% d'infarctus et de 1.6% pour les PCI. Si l'on analyse selon le sexe, les taux de complications sont comparables, mais les femmes ont des taux de revascularisation moindres (p = 0.006 et même <0.001 pour les pontages), alors qu'elles sont plus souvent hypertendues, diabétiques, mais moins tabagiques, moins sous DAPT et sous statine (p<0.001 pour les 5). Le sexe ne prédit cependant pas la survenue des complications. Si la référence est l'Europe (occidentale et centrale), le taux d'événements est significativement plus élevés en Amérique Centrale et du Sud, suivies par le groupe Australie-Canada-Afrique du Sud et UK (les USA ne figurent pas dans ce registre).

Les prédicteurs de survenue de complications sont l'âge (+4% pat année), le tabac (+74%), l'antécédent de tabac (+29%), le diabète (+40%), les antécédents d'infarctus (+50%) ou d'AVC (+45%), l'ACFA/flutter (+61%) et surtout des antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (+113%) (p<0.001 pour tous).

La présence d'un angor n'est prédictrice (+30% d'effet prédicteur global, p<0.001) qu'en cas d'antécédent d'infarctus (interaction : p = 0.0016). Ce travail permet de mieux cerner la population actuelle des patients souffrant de syndromes coronariens chroniques, selon la nouvelle dénomination à employer.

Notre avis : le Registre CLARIFY illustre à quel point il est difficile de faire régresser l'inertie thérapeutique (patients souvent loin des objectifs), et aussi qu'on n'échappe pas aux comorbidités. Mais en tant que registre, il garde l'utilité d'une photo de groupe ! Celle, disons,

des marges d'amélioration dont nous disposons.

Parution : European Heart Journal du 3 Septembre 2019 online

#### Registre SWEDEHEART

**Erik Björklund a présenté des données sur la prévention secondaire chez les coronariens pontés à partir du registre SWEDEHEART. L'étude a porté sur les traitements administrés dans cette population de pontés, et leur impact sur la survenue de complications ultérieures. Grace au registre et au numéro de santé unique que reçoit chaque suédois à la naissance, l'étude a pu porter sur l'ensemble des patients pontés en Suède durant la durée du suivi.**

Le suivi débute 6 mois après l'intervention (ce qui permet d'éliminer les complications précoces attribuables à l'intervention). L'étude a inclus 30952 patients, opérés entre 2006 et 2015, et 28812 ont pu être intégrés à l'analyse de SWEDEHEART, avec une médiane de suivi de 4.9 ans (remarquons que 1.6%, soit 507, n'ont pas survécu à l'hospitalisation initiale et 1.00%, soit 299, n'ont pas survécu à 6 mois, 118 ont quitté le pays (0.0%) et la mortalité globale est de 13.1%). On a un âge moyen de 67 ans, 20% de femmes. La grande majorité reçoit initialement une statine, un bêta-bloquant, un inhibiteur du SRA et un antiagrégant plaquettaire. On assiste par la suite à une diminution progressive de l'adhérence à ces différents traitements, avec quelques différences de traitement en fonction du sexe, et une moindre utilisation chez les patients plus âgés (pourtant plus à risque). La prise de statines s'associe à un risque relatif de décès de 0.56 (p<0.001), les valeurs étant de 0.97 pour le bêta-bloquant (p =

NS), 0.78 pour les inhibiteurs du SRA ( $p < 0.001$ ) et 0.74 pour les antiagrégants plaquettaires ( $p < 0.001$ ).

La protection offerte par ces traitements est dépendante du temps d'exposition ; ainsi, le risque est réduit de 10% par année d'exposition aux statines ( $p < 0.001$ ), de 2% pour les anti-SRA ( $p = 0.016$ ) et de 7% pour les anti-plaquettaires ( $p < 0.001$ ). L'analyse des sous-groupes montre que les statines sont protectrices dans tous les cas mais encore plus chez les non diabétiques ( $p$  d'interaction = 0.025), les non insuffisants cardiaques ( $p = 0.013$ ) et les non hypertendus ( $p = 0.069$ ). Les bêta-bloquants sont neutres chez tous. Les inhibiteurs du SRA semblent moins protecteurs chez les femmes ( $p = 0.003$ ) et les patients non hypertendus ( $p = 0.005$ ) mais plus en cas d'insuffisance rénale (RR 0.66 contre 0.82,  $p = 0.003$ ). Les anti-agrégants plaquettaires sont protecteurs d'avantage en l'absence de réduction de la FEVG ( $p = 0.012$ ), en l'absence de diabète et de FA.

Ce travail exhaustif (puisque les patients sont tous dans la base de données, il ne s'agit pas d'un échantillon) valide le bénéfice du traitement médicamenteux en prévention secondaire chez les patients revascularisés par pontages et encourage à les traiter de la manière la plus optimale possible. Cela étant, il fait aussi émerger/confirmer des notions importantes, comme l'absence de bénéfice des bêta-bloquants (qui peuvent être nécessaires en cas de FEVG  $< 35\%$ , cependant), l'impérieuse nécessité de poursuivre les statines, les inhibiteurs du SRAA, les anti-plaquettaires, de ne pas sous-traiter les patients âgés. Mais qu'en réalité, l'adhérence au traitement optimal (OMT/GDMT) est faible (et parfois dès la sortie, pour les inhibiteurs du SRAA) et s'étiologie au fil des

ans, même dans un système de santé hautement optimisé et gratuit.

### **Emploi du défibrillateur en prévention primaire et mortalité chez l'insuffisant cardiaque à partir du registre suédois SWEDE-HF**

**Benedikt Schrage (Stockholm, Suède) a présenté l'analyse de l'association entre l'emploi du défibrillateur implantable (DAI) en prévention primaire et la mortalité chez l'insuffisant cardiaque à partir du registre suédois SWEDE-HF. Les données sur le défibrillateur sont déjà assez anciennes, et on observe dans les études une diminution progressive de la mort subite ; le bénéfice est « tiré » par des études anciennes (MADIT I et II de 1996 et 2002, mais les deux essais suivants datent de 2004 et 2005 et le bénéfice du DAI n'y est pas évident).**

De plus, l'essai DANISH a montré un non-bénéfice du DAI en cas d'IC systolique non ischémique et chez les patients âgés de 59 ans et plus. Le but de l'étude est d'actualiser les données sur le sujet. Le système de santé suédois, totalement étatisé et exhaustif, permet aisément ces études.

L'analyse a porté sur des patients avec une FEVG  $< 40\%$  (dans le système SWEDE-HF, les quartiles 30 – 39% et  $< 30\%$ ), une insuffisance cardiaque évoluant depuis au moins 3 mois, en classe NYHA  $\geq$  II. Le critère d'évaluation principal est la mortalité globale à 1 et 5 ans.

L'étude a permis de détecter 16702 patients remplissant les critères, dont 10% seulement ont reçu un défibrillateur. Après application d'un score permettant de créer des paires bien appariées, 1305 patients dans chaque groupe ont été étudiés (avec ou sans DAI). Les patients

étaient âgés en moyenne de 73 ans, 28% de femmes, FEVG  $< 30\%$  chez 51%, NYHA III chez 48%. Les patients implantés ont été plus jeunes, plus souvent des hommes et plus souvent sous OMT.

Sous DAI, il apparaît un taux de mortalité globale moindre avec un RR à 0.73 à 1 an ( $p < 0.01$ ), une réduction du risque absolu de 4.2% et un RR à 5 ans à 0.88 ( $p = 0.04$ ) et RRA 2.1%. Pour la mortalité cardio-vasculaire, on observe à 1 an un RR à 0.71 ( $p < 0.01$ ), RRA 3.8% et à 5 ans un RR à 0.88 ( $p = 0.10$ ). Le test de cohérence en analysant les admissions non-CV a montré une identité parfaite. Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes prévus. Parution dans *Circulation*

**Notre avis :** cette analyse valide le DAI en prévention primaire chez ce type de patients et montre que leur emploi est très inférieur à ce qu'il devrait être, même dans un système de santé passant pour exemplaire. Toutefois, le faible pourcentage de patients implantés parmi les éligibles amène à penser que certains patients pouvant éventuellement modifier les résultats ont été écartés.

### **Séance Late Breaking Science in Heart Failure 2, le Mardi 3 Septembre à 14 h**

**Nicolas Danchin (Paris) a présenté : « Diabète et insuffisance cardiaque après IDM, les données du programme FAST-MI »**

**Le diabète est présent dans 20 à 40% des cohortes de patients avec un IDM, comportant un mauvais pronostic global, mais les connaissances sur son impact sur l'insuffisance cardiaque restent à préciser. D'autant que les traitements du diabète peuvent impacter le risque d'insuffisance cardiaque.**

A commencer par l'insuline et les sulfamides qui provoquent une rétention hydrosodée.

La présentation a concerné les 3 cohortes de FAST-MI (2005, 2010 et 2015).

L'étude de la classe Killip II et plus pendant le séjour a montré une augmentation (ajustée) de 64% ( $p < 0.001$ ) lorsque le diabète a été présent : 29% vs. 15.3%, le tertile le plus péjoratif ayant été le diabète insuliné (RR ajusté 2.11 ( $p < 0.001$ ) vs. 1.49 ( $p < 0.001$ ) pour le diabète non insuliné.

Les décès à 1 an sont passés de 3.7% à 8.8% (RR ajusté 1.60,  $p < 0.001$ ). Diabète non insuliné : RR ajusté 1.35 ( $p = 0.013$ ), diabète insuliné : RR ajusté 2.09 ( $p < 0.001$ )

Admissions pour insuffisance cardiaque : RR ajusté lié au diabète : 1.70 ( $p = 0.002$ ), l'impact étant réservé au diabète insuliné : RR ajusté 2.80 ( $p = 0.002$ ). Le risque global d'admission pour IC non létale dans les 12 mois post-IDM est donc ajusté à 2.02 ( $p = 0.014$ ). A signaler, les diabétiques avec FEVG préservée sont les plus à risque : RR 2.89 ( $p = 0.004$ ), suivis de DT2 non insulinés (RR ajusté 2.41,  $p = 0.050$ ) et des insulinés (RR 1.82 NS).

La survenue d'une insuffisance cardiaque augmente le risque de décès à 1 an à 40% vs. 17.4% sans diabète et 7% sans diabète ni IC, soit un RR ajusté de 2.94 ( $p < 0.001$ )

**Notre opinion :** cette analyse confirme le rôle délétère du diabète en cas d'IDM et met les cardiologues en 1ère ligne pour être très attentifs au coronarien diabétique et plus encore en cas d'insuffisance cardiaque.

**Gianluigi Savarese (Stockholm, Suède) a présenté :** « **Corrélation entre la prescription de bêta-bloquants (BB) et la morbi-mortalité chez les patients gériatriques avec HFrEF** »

**Les octogénaires constituent un sous-groupe important**

**dans l'insuffisance cardiaque quelle que soit la méthode d'évaluation, avec une prévalence de 60% chez les hommes de 90 ans et plus et 45% chez les femmes.**

Leur traitement est souvent insuffisant, alors que les praticiens se permettent des digitaliques dans un tiers de cas après 80 ans, malgré le risque bien connu. Et c'est une classe d'âge largement exclue des essais thérapeutiques, dont la moyenne d'âge se situe au mieux à 65 ans. Ainsi, peu d'essais se sont adressés aux octogénaires. FAST-TRACK a pourtant montré sous nébivolol une réduction de 14% ( $p = 0.039$ ) du critère décès – admissions CV à 30 mois, mais sans effet net sur les décès (RR 0.88,  $p = NS$ ).

Ici, les investigateurs ont exploité les diagnostics d'IC (FEVG  $< 40\%$ , durée de la maladie au moins 3 mois, prescription de BB renseignée) rentrés dans la base de données suédoise.

On a identifié 6562 patients dont 86% étaient sous BB, avec un suivi médian de 1.76 ans.

Les patients sous BB étaient plus jeunes, plus souvent suivis en secteur spécialisé, moins sévères et mieux traités.

Pour la comparaison, 1732 personnes de 80 ans et plus ont été sélectionnées.

La prescription de BB a été corrélée à une moindre mortalité (RR 0.76,  $p < 0.001$ ), une moindre survenue du CEP (décès de toute cause et admission pour IC) (RR 0.83,  $p < 0.001$ ). Pour les moins de 80 ans, RR respectifs de 0.66 et 0.77 ( $p < 0.001$ ). Conclusion de la recherche chez ces insuffisants cardiaques de 80 ans et plus

\*la prescription de BB a été inférieure comparativement aux patients plus jeunes

\*mais les BB permettent d'améliorer la survie, les admissions pour insuffisance cardiaque, sans effets indésirables patents, par exemple les admissions pour syncope

\*ces constatations vont dans le même sens que les recommandations qui sont de prescrire un traitement BB dans la HFrEF quel que soit l'âge.

**Notre opinion :** cette très intéressante étude a eu le mérite de préciser une notion importante et généralement méconnue voire peu/non documentée, le bénéfice du BB chez l'insuffisant cardiaque gériatrique. Pour des raisons techniques, probablement (ou pour laisser la place à d'autres présentations ?), elle ne précise pas si le bénéfice de l'utilisation des BB, en général pour ralentir une FA, ne s'est pas accompagné de l'effet positif d'une réduction des doses de digitaliques, potentiellement fortement délétères chez des patients âgés et à la fonction rénale fréquemment précaire et/ou déjà réduite.

Mais nous y voyons ce « biais » : les prescripteurs avisés qui ont suivi les recommandations et donc utilisé des BB étaient les mêmes qui ont réduit voire abandonné les digitaliques. A juste titre ! Cela a pu contribuer au bénéfice (survie, moins d'hospitalisations...)

**HOT LINE 6 (Mardi 3 Septembre à 16 h 40)**  
**POPular genetics**

**Daniel MF Claassens (Nieuwegein, NL) a présenté les résultats de POPular genetics, une étude sur l'optimisation de l'emploi du Clopidogrel en fonction des mutations présentes pour le CYP2C19 chez les patients. On sait que 30% des patients « caucasiens » ont une réponse anormale au Clopidogrel. Les inclusions ont concerné des patients de 21 ans et plus, présentant un STEMI de plus de 30 minutes et moins de 12 heures, traité par angioplastie primaire avec stent.**

Ils ont été randomisés entre approche « normale » (Ticagre-

lor ou du Prasugrel pendant 12 mois), et approche « génétique » et ils ont reçu alors du Clopidogrel en cas de bonne sensibilité, ou Ticagrelor ou Prasugrel en cas de résistance au clopidogrel. Le critère d'évaluation principal (CEP) est la somme des décès, infarctus, thrombose de stent, AVC et saignements majeurs à 12 mois. L'étude a été menée en non infériorité avec une marge de confiance à 2%. Les patients : 61% ont une bonne sensibilité et reçoivent du Clopidogrel. (Tableau 8)

Ce sont surtout les saignements mineurs qui sont réduits par cette approche. Cette approche génotypage – choix de l'antiplaquettaire est efficace, elle permet d'employer le Clopidogrel dans deux tiers des cas, chez les patients bons réponders, et offre une réduction des saignements sans excès d'évènements thrombotiques.

**Notre opinion :** l'approche décrite dans POPular genetics a du mérite, à condition que le test soit disponible rapidement. De plus, l'incidence financière pour le système de santé est significative. Le Clopidogrel semble avoir encore de grandes perspectives d'utilisation  
Parution dans le NEJM

**Long term outcome of the DAPA (Defibrillator After Primary Angioplasty) trial**  
**Danielle Marianne Haanschooten (NL) a présenté les résultats à long terme de DAPA, une étude sur l'implantation précoce d'un DAI après un infarctus traité par angioplastie primaire.**

L'étude a inclus des patients dilatés pour un STEMI et ayant une FEVG < 30% dans les 4 jours suivants, ou un flux TIMI < 3 après angioplastie, ou une FV ou une classe Killip ≥ 2. La randomisation intervient entre 30 et 60 jours après l'infarctus. La fraction d'éjection est réévaluée par échographie à 18 mois. Le

Groupe de traitement	Standard	Génotype	RR	p
Nb patients	1246	1242		
<b>CEP %</b>	<b>5.9</b>	<b>5.1</b>	<b>0.86</b>	<b>0.0002</b>
<b>Saignements %</b>	<b>12.5</b>	<b>9.8</b>	<b>0.78</b>	<b>0.04</b>
Thromboses stent %	3.3	2.7	0.83	NS
<b>Saignements mineurs %</b>	<b>10.5</b>	<b>7.6</b>	<b>0.72</b>	<b>&lt;0.05</b>
Saignements majeurs	2.3	2.3	0.97	NS

Tableau 8

	Contrôle	DAI	RR	p
Nb patients	133	129		
<b>CEP %</b>	<b>35.5</b>	<b>24.4</b>	<b>0.58</b>	<b>0.02</b>
<b>Décès cardiaques %</b>	<b>18.5</b>	<b>11.5</b>	<b>0.52</b>	<b>0.04</b>
Décès non cardiaques %	11.9	11.5	0.78	0.52

Tableau 9

critère principal d'évaluation a été la mortalité globale à 3 ans. L'étude prévoyait d'inclure 700 patients, mais a été stoppée prématurément par le comité de surveillance en raison d'un recrutement trop lent, après avoir inclus 266 patients soit 38% de l'effectif prévu.

Dans la population on note 76.3% de patients avec une FEVG < 30%, 30.1% avec un flux TIMI < 3. On observe dans 83% des cas un infarctus antérieur. L'implantation du DAI a lieu en moyenne 50 jours après l'infarctus. On note 19.3% de crossover du groupe contrôle vers le groupe défibrillateur, et 6.1% dans l'autre sens. (Tableau 9)

La fraction d'éjection à 18 mois est améliorée dans 46% des cas. Malgré cela le bénéfice du défibrillateur persiste avec un RR à 0.47 pour les patients ayant une FEVG > 30% à 18 mois.

**Notre avis :** ce travail est intéressant car il vient combler une zone sans données quant à l'intérêt du défibrillateur après infarctus. La réduction de mortalité est impressionnante et valide pleinement cette approche. D'autant plus que l'implantation relativement tardive a pu éliminer des décès rythmiques précoces qui auraient bénéficié d'un DAI.

Les congressistes, très nombreux à avoir grandement pro-

fité du congrès et du climat estival de Paris, se reverront en 2020 dans une autre ville hautement séduisante, Amsterdam  
Quelques abréviations fréquentes :

\*RCT : randomised controlled trial (essai contre placebo)

\*ASA : acide acétylsalicylique

\*OMT : optimal medical treatment

\*GDMT : guidelines determined medical therapy

\*PROBE : essai prospectif, randomisé, en ouvert (pas d'insu pour le traitement), blinded endpoints (l'investigateur et le patient ne connaissent pas les critères de jugement)

\*crossover : passage de patients dans l'autre groupe de comparaison d'un essai

\*IDM, SCA (= ACS); NSTEMI ; STEMI ; FEVG...

\*CABG : pontage coronarien (Coronary Artery Bypass Grafting), se prononce cabbage (= chou, mais aussi "pognon")

\*PCI : intervention coronaire percutanée

\*DES : drug eluting stent (stent actif)

\*HFpEF : Heart Failure with preserved Ejection Fraction (se prononce hefpef)

\*HFrEF : Heart Failure with reduced Ejection Fraction (se prononce hefref)

© André Marquand - Septembre 2019



[ JE LA PORTE PARCE QUE... ]

Je voudrais être avec elle  
encore 20 ans de plus

Vous la prescrivez afin de le protéger d'un arrêt  
cardiaque soudain. Il aura beaucoup d'autres  
raisons de la porter.

- 3 patients sur 4 prennent mieux soin d'eux-mêmes depuis que la LifeVest<sup>1</sup> leur a été prescrite<sup>1</sup>
- La LifeVest met vos patients en confiance pour faire de l'exercice ou de la réadaptation cardiaque<sup>1</sup>

**ZOLL** LifeVest®

[www.zoll.com](http://www.zoll.com)

© 2015 ZOLL Medical Corporation. ZOLL et LifeVest sont des marques déposées de ZOLL Medical Corporation aux États-Unis et / ou dans d'autres pays.

<sup>1</sup> Whiting J, Simon M. Health and Lifestyle Benefits Resulting from Wearable Cardioverter Defibrillator Use. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, Mars 2012: 1-2.

LifeVest® est un défibrillateur portable, dispositif médical de classe IIb, (CE0297), fabriqué par ZOLL Manufacturing Corp., indiqué pour le traitement des patients adultes à risque d'arrêt cardiaque soudain, et couvert par la sécurité sociale si prescrit par des centres autorisés dans les conditions et pour les indications médicales détaillées sous le code LPPR 1112161. Veuillez lire attentivement les indications, contre-indications, avertissements et instructions d'usage disponibles sur demande adressée à ZOLL (LifeVest.info-FR@zoll.com). 24 Août 2015.



PROGRAMME  
**CAP CŒUR**

**s'articule autour de 3 axes :**

---

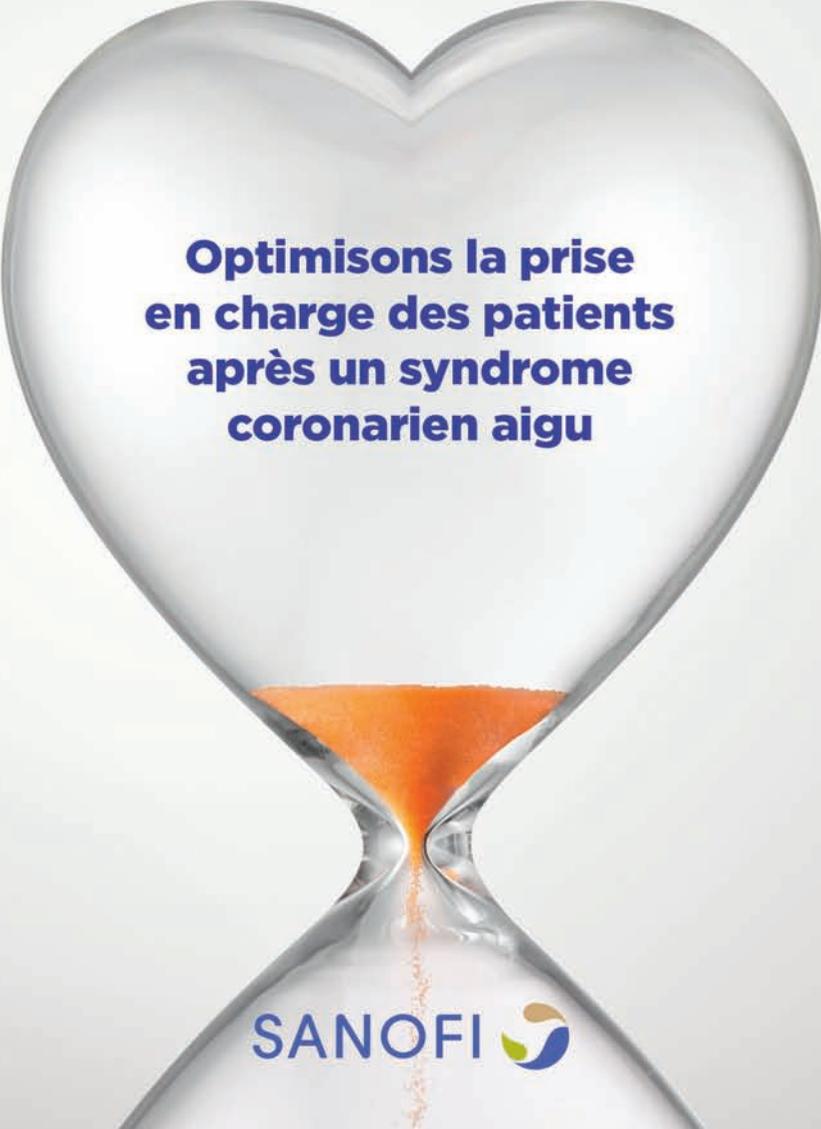
Faire entendre  
les besoins des  
patients et mieux  
les informer sur  
la pathologie  
et la prévention  
secondaire

---

Écouter les différents  
intervenants du  
parcours de soins  
et de la prise en  
charge lipidique pour  
contribuer à optimiser  
la coordination

---

Informer les  
professionnels  
de santé sur  
les nouveaux  
traitements et leur  
bonne utilisation



**Optimisons la prise  
en charge des patients  
après un syndrome  
coronarien aigu**

**SANOFI** 