



**L'année du rat de métal
(présage de créativité et d'ingéniosité)**

**Où en est-on en 2020 sur utilisation des anticoagulants
et anti-plaquettaires en association chez nos patients
en fibrillation auriculaire (FA) avec stent récent ?**

Comment anti coaguler nos patients âgés ?

Anticoagulants oraux directs et insuffisance rénale

Comment monter sa « Blood Pressure Clinic » ?

**Risque cardiovasculaire et exposition cumulée
au LDL cholestérol**

Cardiopathie amyloïde en IRM : les éléments discriminants

Scientific Sessions de AHA 2019

Homo deus « une brève histoire du futur »

**Docteur junior : pas encore en action mais déjà
les arrêtés pour la phase 3 de consolidation**

L'expérimentation du forfait est lancée

n° 50

Mars 2020

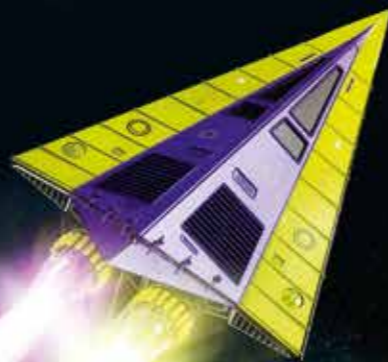
Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe.^{1,2}

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



Liptruzet®

(ézétimibe / atorvastatine)



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

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

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

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

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

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



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

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



Directeur de la publication
Franck ALBERT

Directeur de la rédaction
Jean-Lou HIRSCH

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

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

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



Édité par :
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



REGIMEDIA

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

WWW.CNCH.FR

Soyez innovant !!

Chers collègues,

C'est avec beaucoup d'émotion et d'honneur que j'écris mon premier éditorial dans notre revue Cardio H depuis que vous m'avez élu à la tête de notre prestigieux collège, le Collège National des cardiologues hospitaliers (CNCH).



F. ALBERT

Ma première pensée revient bien sûr à tous nos précédents présidents amis et notamment Loïc Belle, qui ont fait, on ne cessera de le répéter, un immense travail : Merci Loïc pour ton investissement et je me rends déjà compte que les tâches sont immenses. Notre collège qui regroupe environ 2 300 cardiologues vient de fêter ses 40 ans d'existence. Il est né en 1979 grâce à trois mousquetaires dont un ancien président de la SFC Robert Haiat à qui je rends hommage tant par son investissement que ses écrits que nous connaissons tous.

Permettez-moi en ce début d'année de vous souhaiter à tous encore tous mes vœux pour 2020, de santé et de bonheur tant professionnel que privé. L'hôpital public connaît actuellement un profond malaise et j'espère avec tout mon optimisme que les freins budgétaires et économiques vont se desserrer, ayant atteint je pense la limite de la tarification à activité.

Chacun devra faire preuve d'innovation, de créativité et d'intelligence pour transformer nos hôpitaux à l'ère du digital, du développement d'ambulatoire et de l'intelligence artificielle et optimiser ainsi la prise en charge de nos patients dans un monde économique compliqué.

Les enjeux du CNCH pour 2020 sont multiples :

> Renforcer nos liens avec toute la communauté cardiologique : à l'ère de la démographie inquiétante de notre spécialité nous avons besoin de tous et nous devons tisser des relations étroites avec nos universitaires enseignants de la SFC, et notamment son 49^{ème} président le Professeur Ariel Cohen, et avec l'ensemble de la cardiologie libérale, le CNCF notamment son président Serge Cohen, le Syndicat de la Cardiologie Libérale avec son nouveau président élu Marc Villaceque.

Nous sommes maintenant quatre acteurs à parité égale au sein du nouveau Conseil National Professionnel Cardiovasculaire pour être l'interlocuteur privilégié de la Direction Générale de l'offre de Soins.

> Participer de manière active au sein des groupes de la SFC en payant nos cotisations pour voter et être élu. L'objectif est d'avoir au moins un membre du CNCH au sein de chaque groupe en renforçant les huit groupes du CNCH avec des cardiologues motivés et dynamiques. Nous avons besoin de tous si nous voulons réussir !!

> S'appuyer et renforcer le travail de tous les groupes du CNCH et de ses référents et notamment nos deux derniers groupes nés en 2019, le Groupe Para-médical avec à sa tête Stéphanie Turpeau, également nouvellement élue à la tête du même groupe au sein de la Société Française de Cardiologie et d'autre part le Groupe Hypertension artérielle avec Romain Boulestreau, élu aussi à la filiale d'Hypertension de la SFC.

ÉDITORIAL



**POUR DE NOMBREUSES PERSONNES,
UNE VIE PLEINEMENT ACTIVE
S'ARRÊTE BIEN TROP TÔT** | **NOS
SCIENTIFIQUES
NE L'ACCEPTENT
PAS**



D'ici à 2050, la population mondiale des plus de 60 ans aura doublé et atteindra près de deux milliards, ce qui fera des maladies liées à l'âge un défi encore plus important pour la société.

C'est pourquoi nous cherchons à aider les personnes à rester en bonne santé et actives le plus longtemps possible, que ce soit par des traitements plus ciblés contre le cancer et les maladies cardiovasculaires, des solutions contre les maladies de l'œil ou en

permettant aux personnes atteintes d'arthrite de conserver leur mobilité. Parce qu'une vie pleinement active ne doit pas s'arrêter à 60 ans.

Pour savoir en quoi nos innovations contribuent à une vie meilleure, visitez notre site : www.bayer.fr

 **Science for a better life**

Éditorial

> Renforcer les liens avec les jeunes cardiologues en formation, en leur permettant de participer à nos sessions du Congrès, les aider à faire des publications et des travaux de recherche. Nous ferons dans ce cadre des parcours Jeunes à notre Congrès grâce notre directeur de congrès Jean Lou Hirsch que je remercie pour son investissement et Walid Amara.

> Renforcer les liens avec les autres Sociétés francophones de la Cardiologie, notamment le Maghreb, le Sénégal, le Canada et la Belgique. Nous avons tous, faute de DES français (réduit actuellement à 170 par an) des Faisant- Fonction d'Interne ou des Stagiaires associés pour nous aider à fonctionner au quotidien en les formant en échange à des techniques dites d'expertise dans la nouvelle maquette de l'internat et on doit travailler en bonne intelligence avec les présidents de ces sociétés savantes francophones afin de tisser des liens forts dans un pari gagnant-gagnant pour chacun.

> Poursuivre le travail accompli de la recherche et de l'innovation et se faire connaître sur les réseaux sociaux, nouveau mode de formation des jeunes avec la création d'un compte twitter CNCH, page Facebook, ... grâce à notre équipe Social Média.

> Mettre à jour notre Livre Blanc qui date déjà de 2011, avec l'aide de nos deux pilotes Simon Cattan et Bernard Livarek qui ont accepté cette tâche difficile.

> Enfin soutenir et augmenter l'attractivité de notre Congrès annuel à Paris, point fort chaque année du CNCH avec un beau succès en 2019 et une participation en forte croissance et toutes les thématiques : Vie des services et retour d'expériences positives de fonctionnement, sessions didactiques scientifiques des groupes, parcours jeunes en partenariat avec le club des jeunes cardiologues et nos sessions Speed Data et Quizz, sessions de cas cliniques, la battle des jeunes talents de la cardiologie suivie d'une conférence exceptionnelle. A ce titre, nous allons solliciter un certain nombre d'entre vous pour être les ambassadeurs de notre Congrès, les spécialistes de twitter pourront ainsi faire les résumés de nos points forts des sessions. Le congrès sera toujours innovant avec ses trois Magazines télévisés sur l'actualité cardiologique, avec un plateau télévisé attractif sur des sujets de sociétés, best off, innovations de start-up ou outils connectés dans notre spécialité grâce à l'équipe de Raphael Lasserre et d'Alessandru Mischie.

> Merci à tous ne pouvant citer toutes les chevilles ouvrières de notre collège ! Venez nombreux à notre 26ème Congrès les 25 - 26 et 27 Novembre 2020 Au Novotel Paris Centre Tour Eiffel.

F. ALBERT



26^{ème}
CONGRÈS DU
CNCH
COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

Judi 26 et vendredi 27
novembre 2020
Novotel Paris Centre Tour Eiffel



Twitter CNCH



Twitter President CNCH



Facebook



LinkedIn Page



LinkedIn Groupe



YouTube



Instagram

ASSOCIÉS POUR GAGNER

Liporosa 1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg
1^{re} association fixe Rosuvastatine - Ezétimibe

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

Pour une information complète sur Liporosa[®], consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Sommaire

Mars 2020

n°50

3

ÉDITORIAL

- Soyez innovant !! F. ALBERT

10

BRÈVES DE COMPTOIR

- L'année du rat de métal (présage de créativité et d'ingéniosité). M. HANSEN (Haguenau)

11

FOCUS

- Où en est-on en 2020 sur utilisation des anticoagulants et anti-plaquettaires en association chez nos patients en fibrillation auriculaire (FA) avec stent récent ? F. ALBERT

13

- Comment anti coaguler nos patients âgés ? P. SOCIÉ (Chartres)

14

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ET INSUFFISANCE RÉNALE

- Anticoagulants oraux directs et insuffisance rénale. J-L. GEORGES (Versailles)

17

COMMENT MONTER SA « BLOOD PRESSURE CLINIC » ?

- Comment monter sa « Blood Pressure Clinic » ? R. BOULESTREAU, G. LAMIRAULT, T. DENOLLE (Pau)

21

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Risque cardiovasculaire et exposition cumulée au LDL cholestérol. G. LEMESLE et G. SCHURTZ (Lille)

24

CARDIOPATHIE AMYLOÏDE EN IRM

- Cardiopathie amyloïde en IRM : les éléments discriminants. F. GOIORANI (Haguenau)

29

SCIENTIFIC SESSIONS DE AHA 2019

- Scientific Sessions de AHA 2019 Philadelphie (Pennsylvanie). Du 16 au 18 Novembre 2019. A. MARQUAND (Fréjus)

47

LU POUR VOUS

- Homo deus « une brève histoire du futur ». J-J. DUJARDIN (Douai)

49

QUESTIONS JURIDIQUES

- Docteur junior : pas encore en action mais déjà les arrêtés pour la phase 3 de consolidation. J-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

49

- L'expérimentation du forfait est lancée. J-M. CLÉMENT (LEH Bordeaux)

Bureau du CNCH

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

Président sortant
Dr Loïc BELLE (Annecy)

Représentant ESPIC
Dr Alain DIBIE (IMM, Paris)

Représentant Hôpitaux militaires
Dr Henri BROUSTET (HIA Percy)

Chargé des relations - Délégués Régionaux
Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Présidents Honoraires
Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Simon CATTAN (Le Raincy-Montfermeil)

Dr Guy HANANIA (Nogent sur Marne)

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Patrick JOURDAIN (Paris)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

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

Trésorier
Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Trésorier Adjoint
Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Organisation du Congrès du CNCH
Dr Jean Lou HIRSCH (Avignon)

Conseillers en communication
Dr Raphaël LASSERRE (Pau)

Dr Alexandru MISCHIE (Montluçon)

Responsables DPC
Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

Cardiologie connectée et Télémedecine
Dr Saïda CHEGGOUR (Avignon)

Dr Alain DIBIE (IMM, Paris)

Site internet
Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Recherche clinique
Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Dr Grégoire RANGÉ (Chartres)

Conseiller permanent
Dr Francis FELLINGER (Paris)

Représentant les CH de proximité
Dr Hubert MANN (Voinon)

CNCH-Paramédical (CNCH-P)
Dr Christophe LAURE (Chartres)

Dr Hend MADIOT (Annecy)

Dr Stéphanie TURPEAU (Avignon)

Responsables des groupes de réflexion
*Cardiologie interventionnelle

Dr Julien ADJEDJ (St Laurent du Var)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Dr Jacques MONSEGU (Grenoble)

*Rythmologie

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

Dr Pierre SOCIE (Chartres)

*Réadaptation

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Bruno PAVY (Machecoul)

*Insuffisance cardiaque et télémedecine

Dr Saïda CHEGGOUR (Avignon)

Dr Romain BOULESTREAU (Pau)

Dr Jean-Michel TARTIERE (Toulon)

*USJC

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Alexandru MISCHIE (Montluçon)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Philippe GARCON (St Joseph, Paris)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

*HTA

Dr Romain BOULESTREAU (Pau)

Dr Thierry DENOLLE (Dinard)

Assistante de direction
Emilie GAY (Paris)



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



3.4.5 Juin 2020

Ensemble,
Imaginons la
Cardiologie de
Demain

#22 édition PALAIS DES CONGRES DE
BIARRITZ



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe COMMEAU

p.commeau@wanadoo.fr

Bernard KARSENTY

karsenty.bernard@gmail.com

Michel HANSSEN

michel.hanssen@ch-haguenu.fr

Pascal MOTREFF

pmotreff@chu-clermontferrand.fr

ORGANISATION LOGISTIQUE

Sylvie CONVERT

contact@appac.fr - 06 20 02 50 51


INFORMATIONS GÉNÉRALES

Mercredi 03 Juin
8h00 - 19h00

Jeudi 04 Juin
8h00 - 19h00

Vendredi 05 Juin
8h30 - 14h30

Palais des Congrès
1 Avenue Edouard VII
64200 BIARRITZ

 Langue Officielle

INSCRIPTIONS

Conformément au code éthique MedTech Europe, un agrément CSV est en cours pour cette 22^e édition.

Depuis le 1^{er} janvier 2018 les professionnels de santé ne peuvent plus être pris en charge directement par les sociétés de matériel médical membres de MedTech Europe.

Afin de bénéficier d'une prise en charge financée par nos partenaires, un formulaire en ligne est à votre disposition sur www.appac.fr.

Les candidatures retenues seront gérées par la société organisatrice. Elles concernent exclusivement les professionnels de santé exerçant en France.

L'année du rat de métal (présage de créativité et d'ingéniosité)



Michel HANSEN

Michel HANSEN (Haguenau)

Cher(e)s collègues, Je souhaite, en ce début d'année, vous présenter au nom du Collège National de Cardiologie des Hôpitaux, nos meilleurs vœux, tout d'abord de santé ainsi qu'un épanouissement privé et professionnel.

Le Congrès de notre collège en novembre 2019, qui a connu un beau succès, a vu le passage de témoin entre notre past Président L. BELLE et F. ALBERT. Je tiens, à cette occasion, à saluer le mandat de notre ami Loïc et j'ai toute confiance dans le dynamisme de notre ami Franck pour ces trois ans à venir.

Je me permets aussi de souligner les actions menées par le Bureau du Collège que ce soit dans les groupes de travail de la Direction Générale de l'Offre de Soins concernant les autorisations d'activités, dans le cadre du Conseil National Professionnel Cardiovasculaire et dans les instances de la Société Française de Cardiologie. L'exposé des spécificités de nos hôpitaux a été mené avec pugnacité même si parfois nous sommes écoutés... mais pas entendus.

Malheureusement, force est de constater que 2019 aura encore fait l'objet d'un hôpital public « bashing » venant de quelques horizons récurrents. Les partis pris sectaires et la désinformation sont une fois de plus à l'honneur.

Dans le même temps (mot très en vogue) était publié le dernier panorama de la santé de

l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE)(1) : celui-ci démontre sur vingt indicateurs robustes, que la France reste dans le groupe de tête des systèmes de santé à une 9ème place honorable ; bien devant des pays comme l'Autriche, l'Allemagne, sans parler des États-Unis.

Et toujours dans le même temps, après un stop brutal à la mi-2019, la « concertation » sur la réforme 2022 vient de reprendre une « marche forcée » portant sur le statut, la gouvernance, l'attractivité, etc.

Tout ceci devant conduire de manière légale, à des ordonnances publiées au plus tard à la fin juillet.

Force est de constater que les échanges connexes entre les différentes obédiences représentant les hôpitaux publics et les organismes tutélaires n'engendrent pas un grand enthousiasme.

La Conférences des Présidents des Commissions Médicales des Centres Hospitaliers a exprimé(2) sa grande déception à la suite des annonces du plan « Investir pour l'hôpital » soulignant une enveloppe ciblée sur l'investissement très modeste, le refus d'évoquer le sujet des rémunérations qui est d'autant plus problématique qu'il a été nettement aggravé par l'importante perte de pouvoir d'achat lié au gel du point d'indice de la fonction publique, et souligne la menace qui continue à planer sur la pérennité de notre système de santé.

Par ailleurs, fait qui n'est pas si commun, tous les syndicats de praticiens hospitaliers parlent d'une même voix(3) réclamant l'ouverture de négociation pour un « plan de sauvetage de l'hôpital public » et demandant des « mesures immédiates » ; après une grève qui a connu un succès inhabituel dans « notre monde » le 14 novembre dernier il est déposé un nouvel avis pour février 2020...

Il en est de même de la Déléguée Générale de la Fédération Hospitalière de France (FHF)(4) qui évoque : « L'hôpital et les équipes qui y travaillent ont atteint les limites des plans d'économie successifs et des non décisions ». Même les Maires demandent « un plan structurel plus vaste »(5). On est bien obligé, en regard, d'acter un malaise profond et relativement unanime. Il va effectivement falloir, dans l'année du rat, faire preuve de créativité...

Le saviez-vous(6) : Le salaire d'un conducteur à l'Assemblée Nationale dépasse celui des Députés (5 623 € d'indemnité de base) et à Bercy, les salaires oscillent entre 3 000 et 4 000 €.

- (1) Dossier du Point, n°2465, 21.11.2019
- (2) Communiqué de presse, 21.11.2019
- (3) APM 24.01.2020
- (4) Bulletin de l'Ordre National des Médecins, n°64, Décembre 2019
- (5) APM, 27.01.2020
- (6) Challenges, n°634, p.75, 12.12.2019

Où en est-on en 2020 sur utilisation des anticoagulants et anti-plaquettaires en association chez nos patients en fibrillation auriculaire (FA) avec stent récent ?



ALBERT

ALBERT

« La complexité laisse vite place à l'erreur, et dans l'erreur, nous sommes toujours victimes de préjugés ». Genesis Bernard Beckett

Introduction

Les anticoagulants constituent le traitement fondamental de la prise en charge des patients présentant une fibrillation atriale (FA). Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont clairement démontré leur supériorité par rapport aux anti-vitamines K (AVK) dans cette indication [1-4].

La pierre angulaire du traitement du patient ayant bénéficié d'une angioplastie est une bithérapie antiplaquettaire reposant sur l'aspirine à faible dose et un inhibiteur du P2Y12 [5-7].

La triple thérapie (TT) antithrombotique (anticoagulant + bithérapie anti-plaquettaire) est indiquée en cas d'association de FA et d'angioplastie coronaire ou de syndrome coronarien aigu (SCA).

Cette situation clinique est rencontrée dans 5 à 8% des angioplasties [8]. La TT augmentant le risque hémorragique, des stratégies de bithérapie associant un anticoagulant oral et un anti-plaquettaire ont été développées.

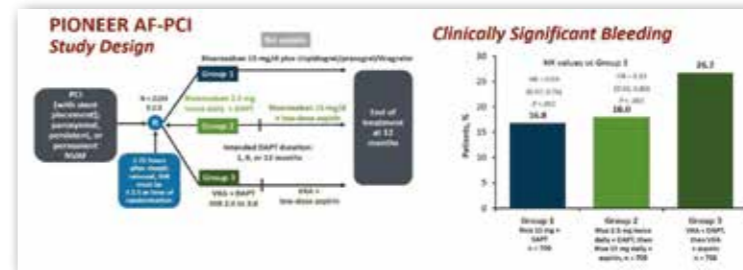


Figure 1 : Étude PIONEER-AF PCI

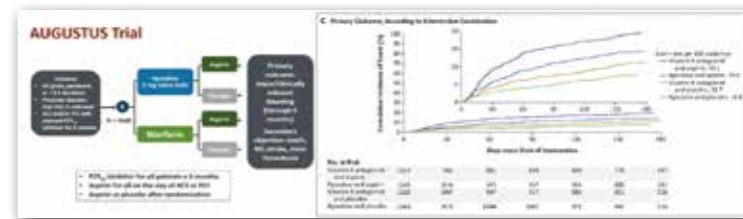


Figure 2 : Étude AUGUSTUS

Triple ou bithérapie anti-thrombotique à l'ère des AOD ?

L'étude PIONEER-AF PCI [8] (Figure 1) (2124 patients) a démontré la supériorité à 12 mois d'une bithérapie Rivaroxaban + Clopidogrel par rapport à la TT chez ces patients en FA ayant bénéficié d'une angioplastie, en termes de réduction des événements hémorragiques sans différence sur les événements ischémiques. Dans cette étude, l'aspirine est poursuivie pendant 72 heures après l'angioplastie et la dose de Rivaroxaban est de 15 mg si la clairance de la créatinine est > 50 ml/min et de 10 mg si elle est < à 50 ml/min. L'étude RE-DUAL PCI [9] (2725 patients) a comparé une bithérapie Dabigatran + clopidogrel (ou Ticagrelor dans 12%

des cas) versus une TT avec la Warfarine. À 14 mois, le critère primaire (saignements majeurs ou mineurs mais cliniquement significatifs) est non inférieur (et même supérieur avec la dose de 110 mg de dabigatran) en faveur de la bithérapie. De même, la bithérapie était non inférieure à la TT en termes d'événements thromboemboliques. À noter que l'aspirine était arrêtée 1 mois après l'angioplastie en cas de stent nu (17%) et 3 mois en cas de stent actif (83%). Plus récemment, l'étude AUGUSTUS [10] (Figure 2) a randomisé 4614 patients pour recevoir en plus de l'inhibiteur du P2Y12 : soit l'Apixaban soit la warfarine, plus soit l'aspirine soit un placebo. Le Clopidogrel était l'inhibiteur de P2Y12 de choix (93% des cas).

La dose d'Apixaban utilisée était de 5 mg (2,5 mg si 2 des 3 critères suivants étaient présents : ≥ 80 ans, < 60 kgs, créatinine $> 133\mu\text{mol/l}$). Il faut noter que l'aspirine était maintenue pendant 7 jours dans le bras placebo. La stratégie Apixaban + clopidogrel entraînait moins de saignements et moins d'hospitalisations sans différence sur les événements ischémiques.

L'étude ENTRUST-AF PCI [11] (1506 patients) retrouve les mêmes résultats avec l'Edoxaban. En 2019, une méta-analyse [12] a évalué les résultats des études WOEST (2013), ISAR-TRIIPLE (2015), PIONNER-AF PCI (2016), RE-DUAL PCI (2017) et AUGUSTUS (2019). Comparés à l'association AVK et bithérapie anti-plaquettaire, les odds ratios pour les saignements majeurs étaient de :

- 0,58 (95% IC 0,31-1,08) pour AVK+ clopidogrel,
- 0,49 (95% IC 0,30-0,82) pour AOD + clopidogrel
- 0,70 pour AOD plus bithérapie anti-plaquettaire.

Quelles sont les recommandations en pratique ? [13] (Figure 3)

Quelques principes sont à retenir :

- Tout d'abord il convient d'évaluer les risques ischémique et hémorragique du patient.
- Ensuite, il faut préférer un AOD par rapport à l'AVK à chaque fois que possible.
- Enfin, la TT, lorsqu'elle est adoptée, doit être la plus courte possible.

Lorsque le risque thrombotique prévaut, il convient de choisir une TT (AOD + aspirine + clopidogrel) d'1 mois voire jusqu'à 6 mois en cas de très haut risque ischémique dû à un SCA ou à des caractéristiques anatomiques et/ou procédurales. À la fin de la période de TT, on poursuit une bithérapie AOD + clopidogrel jusqu'au 12ème mois. Après 12 mois, l'AOD est poursuivi seul.

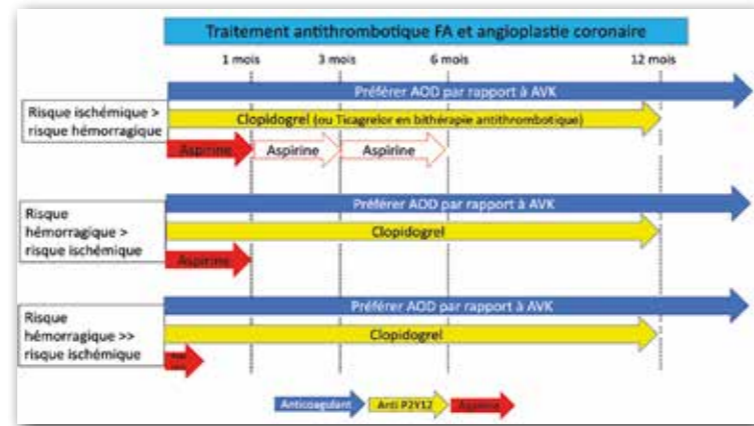


Figure 3 : Stratégie thérapeutique des patients en fibrillation atriale bénéficiant d'une angioplastie coronaire

Lorsque le risque hémorragique est au premier plan, la TT ne doit pas dépasser 1 mois et le choix peut se porter plutôt sur une bithérapie AOD + Clopidogrel (en encadrant la procédure par de l'aspirine pendant 48H pour le Rivaroxaban ou 7 jours pour Apixaban).

Conclusion

L'association d'un anticoagulant et d'anti-agrégant(s) plaquettaire(s) augmente le risque hémorragique mais est nécessaire en cas de FA et d'angioplastie coronaire. La prescription doit être adaptée au cas par cas et doit être régulièrement réévaluée.

Références

- 1-R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- 2- C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, R.D. Lopes, E.M. Hylek, M. Hanna, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92
- 3- M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- 4- S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139- 51.
- 5- S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, G. Tognoni, K.K. Fox. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
- 6- L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, C.P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, et al.

- 7- S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
- 8- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375:2423- 34.
- 9- Cannon PC, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GHY, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
- 10- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380:1509-24.
- 11- Vranckx P, Valgimigli M, Eckart L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomized, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394:1335-43.
- 12- Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019.
- 13- Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions : a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace* 2019; 21:192-3.

Focus

Focus

Comment anti coaguler nos patients âgés ?

Pierre SOCIÉ,
Rythmologue Interventionnel (Ch Chartres)



P. SOCIÉ

Pourquoi étudier la population des personnes âgées ?

L'anticoagulation de la personne âgée est un défi quotidien dans notre pratique clinique. La Haute Autorité de Santé estime que près de 70 % des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans. Dans la population des plus de 80 ans, La prévalence est supérieure à 1.

Cependant la moitié des patients de plus de 80 ans ayant une indication d'anticoagulation ne sont pas anti coagulés. Le principal frein est avant tout un sur risque hémorragique dans cette population (1) et ce malgré un risque thrombotique accru. Les personnes âgées sont à haut risque thrombotique et haut risque hémorragique. (2)

Que savons-nous des AVK chez la personne âgée ?

L'anticoagulant historique, les anti-vitamines K (AVK), présente de nombreux désavantages dans cette population.

A titre d'exemple, en 2011, la société française de gériatrie a mené un registre d'évaluation des anticoagulants en institution pour personnes âgées (maison de retraite, EPAHD, service de gériatrie).

Dans ce registre, malgré un INR en moyenne toutes les 2 semaines, seul un tiers des patients avait un INR dans la fourchette thérapeutique. Un quart présentait au moins un surdosage en AVK (INR > 4.5) lors du suivi (3).

Quel est l'apport de l'étude SAPHIR ?

L'étude **SAPHIR** a été mise en place pour évaluer le risque hémorragique chez les patients français très âgés (≥ 80 ans). Cette étude a suivi pendant 1 an, 995 patients sous rivaroxaban, répartis dans 33 centres de gériatrie. Un suivi par téléphone était effectué tous les 3 mois. Les résultats obtenus par cette cohorte ont été comparés à ceux obtenus par les 924 patients d'une cohorte similaire, traités eux par AVK. Il s'agit donc d'une cohorte de « vrai vie ». L'âge moyen des patients était de 86 ans, et 23 % d'entre eux avaient plus de 90 ans. Nous retrouvons les principales comorbidités de la personne âgée : la malnutrition (49 %), l'anémie (43 %), la démence (39 %), l'insuffisance rénale (48 % avec un DFG $< 50\text{ml/min}$) et les chutes (27 %).

Après un an de suivi, le taux d'événements hémorragiques majeurs était de 6,4 % dont 0,8 % d'hémorragies fatales et 1,1 % d'hémorragies intracrâniennes. Le taux d'accidents ischémiques était de 1,4 %. La comparaison de la cohorte traitée par rivaroxaban avec les résultats de celle des patients traités par AVK mets notamment en évidence une incidence moins importante des événements hémorragiques majeurs ($- 46$ % ; [HR 0,54 ; IC 95 % (0,38-0,78)]) ce qui n'était pas le cas de l'étude ROCKET AF qui montrait un nombre similaire d'événement. Le bénéfice est marqué plus particulièrement sur les saignements intra crâniens ($- 64$ % ; (HR 0,36 ;

IC 95 % (0,36-0,76)). On observe également une tendance à la diminution des AVC ischémiques.

La place des antis coagulant directs oraux (AOD) est donc à définir : mieux ou moins bien ce cas précis ?

Dans les 3 études princeps, (Rely pour le dabigatran (4), Aristotole pour l'apixaban (5) ou Rokit AF pour le rivaroxaban (6)), 30 à 40 % de la population avait un âge > 75 ans soit plus de 4200 patients pour chacune. Quelle que soit l'étude, le groupe AOD avait significativement moins d'événements thrombotiques et/ou hémorragiques dans les populations de plus de 75 ans. L'étude SAPHIR apporte un complément de « vrai vie » à ces résultats.

Donc l'utilisation du Rivaroxaban dans cette population fragile est Sûre. Nous espérons que d'autres études viendront confirmer ces résultats.

Références

1. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation, E.Hylek and al. *Circulation* 2007
2. HAS – Guide du parcours de soins « Fibrillation atriale » - Février 2014, p. 11
3. Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: A French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG) M.Plichart and al.
4. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, S. Connolly and al. *NEJM*
5. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, C. Granger and al. *NEJM*
6. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, M. Patel and al. *NEJM*

Anticoagulants oraux directs et insuffisance rénale



Jean-Louis GEORGES,
Service de cardiologie, CH de Versailles

J.-L. GEORGES

Selon son degré de sévérité, l'insuffisance rénale est une limitation, voire une contre-indication à l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD).

Cela peut paraître paradoxal, car de façon générale, il a été démontré qu'il y avait moins de saignements avec les AOD qu'avec les anti-vitamines K (AVK) chez les patients anticoagulés pour une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire. Mais l'insuffisance rénale est en soi un facteur de risque de saignement et elle peut provoquer un surdosage des AOD. L'évaluation de la fonction rénale avec calcul de la clairance de la créatinine (CICr) est un préalable à toute prescription d'AOD.

L'insuffisance rénale et fibrillation auriculaire : une association fréquente et à haut risque

La FA dite « non valvulaire », c'est-à-dire hors rétrécissement mitral ou de valve mécanique, est le motif de prescription le plus fréquent des AOD en cardiologie. Dans l'ensemble des 4 essais randomisés « pivots » comparant les AOD aux AVK dans la FA, les études RE-LY (dabigatran) [1], ROCKET (rivaroxaban) [2], ARISTOTLE (apixaban) [3] et ENGAGE (edoxaban non disponible en France) [4], environ 20 % des patients avaient une insuffisance rénale modérée (CICr < 50 ml/min). Une fréquence très supérieure a été trouvée dans le registre prospectif de la société euro-

péenne (EORP-AF) portant sur 2400 patients en FA non valvulaire : 65% des patients avaient une altération de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire < 80 ml/mn (par la formule CKD-EPI), et tous les stades d'altération de la fonction rénale, même le plus léger, étaient associés à un sur-risque d'AVC à 1 an [5]. De plus, 40% des patients en FA sont diabétiques [1-4]. Dans la FA, il existe une relation entre la fonction rénale, la présence d'un diabète et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) qui est accru en cas de diabète associé à l'insuffisance rénale. Bien que la fonction rénale ne soit pas incluse dans les scores de risque d'AVC CHADS2 et CHA2DS2-Vasc, un lien a été démontré entre le score CHA2DS2-Vasc et la dégradation de la fonction rénale avec le temps. Il y a donc une nécessité de mieux protéger les patients en FA qui ont une fonction rénale altérée.

Adaptation des doses d'AOD et insuffisance rénale : pas de standardisation

Les trois AOD disponibles en France ne sont pas équivalents vis-à-vis de la fonction rénale. Le dabigatran est éliminé à 80% par le rein, tandis que l'apixaban et le rivaroxaban ne le sont qu'à 27% et 33% respectivement. Les adaptations des doses ne seront pas les mêmes selon les indications et les produits. Comme les schémas de prescription sont directement issus des différentes études réalisées pour chacun des 3 produits disponibles en

France et pour chacune des indications (FA non valvulaire, maladie thromboembolique veineuse, prévention), il n'y a aucune standardisation des adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale. Cette absence de standardisation s'observe à plusieurs niveaux :
- Les définitions des stades d'insuffisance rénale des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP, véritable « loi » de bonne utilisation des médicaments), issues des études internationales, ne correspondent pas à celles de la HAS (Figure 1), sauf pour les stades les plus sévères 4 et 5 (CICr < 30 ml/min).

- L'adaptation de l'apixaban se basera à la fois sur la CICr mais également sur un chiffre absolu de créatinine (et sur l'âge et le poids) en cas d'insuffisance rénale modérée, tandis que l'adaptation du dabigatran et du rivaroxaban se fera sur la seule CICr estimée par la formule de Cockcroft-Gault.

- Enfin, aucune des stratégies d'adaptation n'est basée sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule du MDRD, pourtant la plus employée en pratique.

Schémas d'adaptation des doses d'AOD en cas d'insuffisance rénale

Ils sont résumés, pour chaque indication et pour chaque produit selon leurs RCP, dans les Figures 2 à 4.

En cas d'insuffisance rénale très sévère (CICr < 15 ml/min) ou chez les patients hémodialysés, tous les d'AOD

sont contre indiqués.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine entre 15 et 29 ml/min),

- Le dabigatran est contre-indiqué.

- L'utilisation du rivaroxaban n'est pas strictement interdite, mais assortie de conseils de prudence, compte tenu d'une élévation des taux plasmatique (x 1,6) et en l'absence de données spécifiques.

- L'apixaban peut être prescrit à la dose réduite de 2,5 mg deux fois par jour en prévention des accidents emboliques de la FA non valvulaire. Son utilisation est soumise à précaution ou déconseillée dans les autres indications.

En cas d'insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 50 ml/min),

- pour le dabigatran : il est conseillé de réduire les doses.

- Le rivaroxaban doit être réduit à 15 mg une fois par jour.

- Pour l'apixaban : dans la FA, il doit être réduit à 2,5 mg deux fois par jour seulement si deux des trois conditions suivantes sont réunies (âge > 80 ans, poids < 60 ans, créatininémie plasmatique > 133 mm/l). Dans les autres indications, il n'est pas prévu d'adaptation des doses d'apixaban.

En cas d'insuffisance rénale légère (CICr entre 51 et 80 ml/min)

- Il n'y a pas d'adaptation des doses à envisager, sauf pour l'apixaban dans la fibrillation auriculaire, pour lequel les recommandations sont communes pour les insuffisances rénales légères et modérées : diminution à 2,5 mg deux fois par jour si 2 critères présents sur les 3 déjà énoncés (âge > 80, poids < 60, créatininémie > 133).

AOD préventifs

De façon générale, les petites doses d'AOD utilisées en prévention sont inchangées en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, que la préven-

tion soit veineuse dans le cas de prothèses de genou ou de hanche (Figure 4), ou artérielle en association aux antiplaquetaires après syndrome coronaire aigu ou maladie athérotrombotique artérielle (indication du rivaroxaban à 2,5 mg/j issue de l'étude COM-PASS, autorisée mais non remboursée en France). Les AOD préventifs doivent être évités en cas d'insuffisance rénale sévère.

AOD versus AVK : le paradoxe de l'insuffisance rénale sévère

A l'exception de l'apixaban, autorisé en France à dose réduite de 2,5 mg deux fois par jour uniquement dans la FA (Figure 2), les AOD sont plutôt déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère, et leur prescription est soumise à des règles de grande prudence. Le clinicien doit donc souvent se « rabattre » sur les AVK. Ceci est paradoxal car d'une part l'insuffisance rénale favorise les hémorragies ; d'autre part les AVK font globalement plus saigner que les AOD, même en cas d'insuffisance rénale modérée : par exemple dans l'étude ROCKET, la fréquence des saignements était réduite avec le rivaroxaban vs AVK chez les patients avec insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 49 ml/min), la réduction étant homogène à celle observée chez les patients avec CICr > 50 ml/min. 5 Mais la situation évolue et nous disposons de nouvelles données sur les insuffisants rénaux sévères en FA traités par AOD. Les résultats de l'étude observationnelle rétrospective allemande RELOAD ont montré une réduction des AVC ischémiques et hémorragiques sous rivaroxaban versus coumadine [6]. Une étude plus récente du même groupe, étendue à plusieurs AOD (étude RELOADED) a été présentée oralement [7].

A nouveau, cette étude a observé moins de saignements majeurs avec l'apixaban et le rivaroxaban chez les patients insuffisants rénaux chroniques en FA, pour une efficacité similaire sur la prévention des AVC...mais dans ces 2 études rétrospectives, l'insuffisance rénale était définie par un codage de pathologie rénale, et non par un chiffre de CICr ou de créatininémie. Nous disposons également de deux larges études américaines rétrospectives concernant des patients en insuffisance rénale sévère ou terminale et traités par AOD pour FA. La première a inclus 25 500 patients en FA hémodialysés pour insuffisance rénale terminale, dont 2300 sous apixaban [8], la seconde plus de 6000 patients en FA avec insuffisance rénale sévère ou terminale (stade 4 ou 5), dont près de 2000 sous rivaroxaban [9]. Ces deux études ont montré qu'il y avait moins de saignements majeurs sous apixaban ou rivaroxaban que sous coumadine, pour une efficacité similaire sur les accidents emboliques ; l'étude RENAL-AF était la première étude randomisée comparant l'apixaban et la coumadine chez l'insuffisant rénal dialysé en FA. Ses résultats ont présentés au congrès de l'AHA en novembre 2019. Aucune différence significative n'a été observée entre traitements pour les saignements majeurs ou cliniquement significatifs (31,5% sous apixaban vs 25,5% sous AVK), ni pour le critère secondaire de mortalité ou AVC. Mais cette étude est peu conclusive par manque de puissance, dans la mesure où elle a dû être interrompue après 2 ans pour un taux trop faible d'inclusions (154 patients inclus sur 42 sites aux USA...). Il est donc possible qu'à l'avenir, à partir de données pour l'instant observationnelles, les restrictions d'utilisation des AOD s'assou-

Anticoagulants oraux directs et insuffisance rénale

plissent en cas d'insuffisance rénale, même sévère. 6 Des propositions récentes formulées aux USA vont dans ce sens [10]. La plus grande prudence et une information soignée du patient restent toutefois de mise dans ces situations, compte tenu du risque hémorragique élevé.

AOD et progression de l'insuffisance rénale

Dans les 3 grandes études pivot RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE, on a noté pour l'ensemble des patients une dégradation modérée de la fonction rénale avec le temps. Comparativement aux AVK, la dégradation était légèrement plus importante avec l'apixaban et moins marquée avec le rivaroxaban et le dabigatran [11], et ceci a été retrouvé dans une large étude observationnelle prospective aux USA [12]. Avec le rivaroxaban, deux études observationnelles présentées au congrès 2019 de l'European Stroke Organisation Conference (RIVAL et RELOADED), ont confirmé que la fonction rénale reste relativement préservée, en particulier chez les patients diabétiques, et se dégrade significativement moins sous rivaroxaban que sous AVK, sans excès de saignements. Le mécanisme invoqué pour la différence AOD vs AVK sur la dégradation de la fonction rénale pourrait faire intervenir le taux de calcification artérielle, très élevé dans les maladies rénales chroniques et qui semble favorisé par les AVK. : cela fait intervenir le MGP, principal inhibiteur des calcifications artérielles, qui nécessite une carboxylation Vitamine-K dépendante pour être actif. Cette carboxylation est donc inhibée par les AVK et ne l'est pas par les AOD. Un autre mécanisme peut intervenir, celui des surdosages en AVK, car il a

été montré que les pics d'INR supérieurs à 3 étaient associés à des poussées d'insuffisance rénale aiguë dont la répétition dégrade la fonction rénale globale [13]. Dans l'étude RELOADED, le rivaroxaban semblait le seul AOD associé à une réduction des épisodes d'insuffisance rénale aiguë. 7

En conclusion, les AOD doivent être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance rénale, en calculant systématiquement la clairance de la créatinine et en suivant scrupuleusement les schémas d'adaptation des doses qui sont spécifiques à chaque molécule et chaque indication. Les premières données observationnelles dans l'insuffisance rénale sévère suggèrent toutefois que le profil bénéfice-risque des AOD pourrait être meilleur que celui des AVK, sans que cela soit encore confirmé par des essais randomisés. Liens d'intérêt : le Dr Georges a reçu des honoraires pour présentations ou conseils des laboratoires Toshiba France, Astra Zeneca, Amgen, Merck-Sharpe-Dohme.

Références

1. Boriani G et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep*. 2016;6:30271 ; doi: 10.1038/srep30271
2. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51 ; doi: 10.1056/NEJMoa0905561
3. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891 ; doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
4. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992 ; doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
5. Giugliano RP et al. Edoxa-

ban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104 ; doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

6. Bonnemeier H et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100367 ; doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100367 8

7. Bonnemeier H et al. Communication à l'ESOC 2019, Milan, Italie. *Eur Stroke J* 2019;AS25-066

8. Siontis KC et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529 ; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.

9. Coleman CI et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019; 132:1078-1083 doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013

10. Pazmiño PA. Renal risk stratification tool to guide NOAC dosing in patients with renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70, 21:2732-2733 ; doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1093.

11. Böhm M et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481-93 ; doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577.

12. Yao X et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2621-2632 ; doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087

13. Brodsky S et al. Anticoagulant-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2787-2793. doi: 10.1681/ASN.2018070741.

Comment monter sa « Blood Pressure Clinic » ?

Comment monter sa « Blood Pressure Clinic » ?



R. BOULESTREAU

Romain BOULESTREAU, Guillaume LAMIRAULT, Thierry DENOLLE, CH de Pau

L'idée de créer un centre de compétence en Hypertension artérielle vous plait, mais vous ne savez pas comment vous y prendre ? Est-ce que cela vaut vraiment le coup ? Vous avez peur d'être isolé, de manquer d'un compagnonnage ? Nous avons synthétisé pour vous les étapes clés de la création d'une filière spécialisée en Hypertension artérielle (HTA), en répondant à ces questions. Alors ... lancez vous ! Et n'hésitez pas à nous contacter si vous le souhaitez !

1. Une Blood Pressure Clinic dans mon centre, pour quoi faire ?

Le développement d'une filière de compétence en HTA permet de développer et d'améliorer nettement la prise en charge de l'HTA dans votre bassin de population en :

- o Formant vos correspondants à la prise en charge optimale de l'HTA essentielle non résistante qui représente 85 à 90% des patients. Ils apprendront également à repérer et vous adresser les patients qui nécessitent une prise en charge spécialisée.
- o Prenant en charge sur votre centre ces patients spécifiques : les HTA secondaires, malignes et résistantes, les HTA chez la femme enceinte en coordination avec les centres d'excellence.

Cette filière permet également de valoriser l'activité de votre centre par :

- o L'obtention d'une compétence rarement disponible dans les

établissements de santé français malgré une formation peu chronophage.

- o La possibilité d'obtenir la labellisation française et européenne « Blood Pressure Clinic », certifiant et valorisant la compétence de votre centre. L'accès aux traitements en cours d'évaluation : (techniques non médicamenteuses en particulier) et autres protocoles de recherche clinique

Très concrètement, la création du centre d'hypertension artérielle permet d'augmenter le recrutement de patients, les patients hypertendus pouvant avoir d'autres pathologies. A terme, l'activité ambulatoire générée pourra devenir suffisante pour être une source de revenus permettant de discuter avec votre direction: A Pau, une hospitalisation de jour HTA « rapporte » environ 400 euros à l'hôpital. (et 1500 euros pour bilans sur 2 nuits en GHM de niveau 1)

Il faut d'abord identifier les médecins intéressés autour de vous. L'avantage de la discipline est sa transversalité. Un seul cardiologue suffit si l'on peut motiver un endocrinologue, un néphrologue, un interniste, un médecin vasculaire ou encore un médecin généraliste à participer à la filière. Pour bien fonctionner, 2 médecins motivés, idéalement 3 médecins ou 2 médecins et une IDE spécialisée sont nécessaires.

2. Une Blood Pressure Clinic dans mon centre, comment je fais ?

Attention, au moins l'un d'entre eux devra être titulaire du DU ou du DIU d'Hypertension artérielle (voir http://www.sfhta.eu/?page_id=109). Il ne faut pas négliger le rôle des infirmières avec délégation de tâches qui peuvent rendre des services importants, notamment si la démographie médicale est limitée (pour revoir le patient à 1 mois notamment). Une fois les praticiens partenaires de la filière rassemblés, vous pourrez contacter le responsable du centre d'excellence local. Vous pourrez visiter ses locaux, vous mettre d'accord sur le type de patient à lui référer et les modes de fonctionnement. Il pourra vous aider dans la mise en place de la filière, les discussions avec l'administration, la mise en place des chemins cliniques des patients par exemple. La SFHTA soutiendra ces rapprochements, vous trouverez la liste des centres d'excellence ici : http://www.sfhta.eu/?page_id=888

Il faut identifier les praticiens « relais » qui, même s'ils ne participent pas directement à la filière, vont exercer des activités nécessaires à l'activité de votre centre :

- des correspondants en obésité, nutrition et endocrinologie, néphrologie, médecine vasculaire ou radiologie pour le doppler, une diététicienne, une équipe d'éducation thérapeutique le cas échéant
- un radiologue partenaire (particulièrement compétent sur les analyse des surrénales, des artères rénales en TDM et doppler).

- Le laboratoire pour se mettre d'accord sur les techniques de dosage hormonal dans le centre, d'acheminement des tubes, d'interprétation
- éventuellement les urgences, avec qui une filière de soin peut être mise en place.

Il est important d'impliquer tôt le cadre infirmier et/ou l'infirmière coordinatrice, ou son équivalent dans votre centre. Il faudra mettre par écrit les protocoles de prise en charge du patient en hospitalisation de jour ou semaine avant de démarrer, pour impliquer fortement l'équipe paramédicale. Nous pourrions bien sûr vous donner nos protocoles pour exemple.

Une réunion avec les paramédicaux concernés qui auront lu les protocoles permettra de les former, de répondre à leurs questions avant de démarrer.

Il ne reste plus qu'à informer votre direction et vos correspondants ! Ces étapes peuvent paraître rebutantes, mais ne sont nécessaires qu'une fois et sont finalement rapidement réglées.

Nous pouvons vous transmettre tous les documents écrits que nous avons créés dans nos centres, ce qui devrait nettement faciliter cette mise en place.

3. L'activité de « Blood pressure clinic » au quotidien

a. La consultation

La première activité principale est une activité de consultation.

La prise en charge de l'hypertension artérielle est maintenant bien protocolisée, pragmatique et efficace.

Nous vous conseillons de mettre en place une prise en charge standardisée, en vous servant d'outils existants qui vous permettront de ne rien oublier et de gagner du temps.

A titre d'exemple, sur le CH de Pau les patients réalisent :

- En ville :
 - o Le test de freination minute pour dépister l'hypercorticisme
 - o Un bilan urinaire des 24h avec natriurèse, kaliurèse, créatinurie, protéinurie, ECBU et Cortisol libre urinaire.
- En hôpital de jour :
 - o Le bilan aldostérone et rénine s'ils sont « démaquillés » (arrêt des traitements interférents avec les dosages 2 à 6 semaines avant, normokaliémie et régime normosodé)
 - o Les métanéphrines plasmatiques
 - o La biologie standard
 - o Le scanner des surrénales +/- angiocanner des artères rénales
 - o Le doppler des artères rénales
 - o Eventuellement un dépistage pharmacologique de l'inobservance
- Les résultats sont rendus à un mois au cours d'une ETT.

L'organisation de ce bilan peut varier selon les centres, l'idéal étant de s'accorder avec son centre d'excellence.

Pour le bilan diagnostique, il est possible d'utiliser par exemple un questionnaire spécifique de l'hypertendu, une prescription toute prête de MAPA ou d'Automesure tensionnelle avec fiches d'automesures claires, comportant les consignes de réalisation, une ordonnance de bilan de l'OMS, ...

Nous pouvons bien sûr vous transmettre les documents dont nous nous servons (le questionnaire : http://centre-hypertension.org/wp-content/uploads/2012/06/Questionnaire_HTA_V7.pdf).

> L'idée initiale est de s'affranchir des HTA blouse blanche, de traquer les HTA secondaires et de faire le point sur le risque cardiovasculaire du patient et l'atteinte des organes cibles.

Sur le plan thérapeutique, nous vous proposons de mettre en place également un protocole de titration des traitements relativement standardisé.

Il devra être dynamique, basé sur une réévaluation mensuelle de l'efficacité (automesures) et de la tolérance (clinique et biologique) du traitement mis en place.

L'idéal est d'utiliser 2 ou 3 molécules par classes que vous maîtrisez bien, et qui peuvent se combiner dans des associations fixes.

> Les recommandations de la SFHTA et de l'HAS sont concises, claires et pragmatiques sur le sujet (http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/06/SFHTA_HAS_Fiche-Memo-HTA_PRISE-EN-CHARGE-HTA-ESSENTIELLE.pdf et http://www.sfhta.eu/?page_id=3404).

b. L'Hôpital de Jour / semaine

La deuxième activité qui se mettra en place progressivement correspond aux bilans spécialisés en ambulatoire. Ce sera le cas pour explorer les HTA résistantes, les HTA suspectes d'être secondaires devant un indice sur le bilan initial, un patient jeune, une HTA d'emblée sévère ou avec des atteintes d'organes cibles sévères par exemple, une femme après une HTA pendant sa grossesse.

Idéalement, l'organisation de ce bilan et sa nature devront être adaptées à chaque centre et sont discutées avec le centre d'excellence.

Plus rarement vous pourrez être amenés à hospitaliser quelques jours des HTA malignes ou équivalents.

A discuter avec le médecin DIM car nous sommes repassés aux bilans sur 2 jours avec MAPA car bilan financier passe de 500 à 1500 (1700 euros si HTA endocrinienne) euros...

Enfin, des échanges avec le centre d'excellence sur les dossiers difficiles pourront avoir lieu.

Le centre d'excellence bordelais a mis en place des réunions trimestrielles en visioconférence, auxquels s'ajoutent les avis téléphoniques et mails si besoin.

c. Jusqu'où puis-je aller dans mon centre hospitalier général ? Il n'y a pas de limite officielle, le plateau technique nécessaire dans le cadre de l'activité d'HTA spécialisée est disponible dans les CHG.

Dans certaines CHG, les cathétérismes veineux surrenaliens et les dénervations rénales sont faites sur place. Les autres protocoles (fistules artérioveineuses, stimulation des récepteurs barocardiens) sont plus adaptés à l'organisation et l'activité des centres d'excellence.

Le mieux est de se mettre d'accord avec le centre d'excellence sur la répartition des rôles.

Au CHG de Dinard, le Dr DENOLLE a mis en place un centre d'excellence en coopération avec le CHU de Rennes à proximité qui n'en possédait pas.

Tout est donc possible, il suffit juste de se lancer ! Et nous serons là pour vous aider !



Partager l'espoir

Roche Diagnostics vous accompagne en cardiologie

En utilisant le NT-proBNP,
je peux donner des réponses
à mon patient.
Et de l'espoir à ses proches.



Risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire et exposition cumulée au LDL cholestérol



Gilles LEMESLE

Gilles LEMESLE et Guillaume SCHURTZ,
Centre Hémodynamique et Unité de Soins Intensifs de Cardiologie
Hôpital Cardiologique, Bd du Pr Jules Leclercq,
Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (Lille)

Introduction

+Que ce soit en prévention primaire ou secondaire, l'évaluation du risque cardiovasculaire des patients est un enjeu majeur afin de prédire leur pronostic et surtout d'adapter au mieux leur prise en charge. En France, les pathologies cardiovasculaires restent en effet à la deuxième place des causes de décès derrière les cancers.

Dans ce cadre, la place du LDL cholestérol est sans équivoque (1). En effet, les données reliant le taux de LDL cholestérol au risque cardiovasculaire des patients sont désormais extrêmement nombreuses. A titre d'exemple, le taux de LDLc a été associé à un sur-risque de décès cardiovasculaire en prévention primaire dans une cohorte américaine de 2024 patients (National Health and Nutrition Examination Survey III) (2). De manière intéressante, cette étude rapportait des résultats très superposables que le dosage ait été réalisé à jeun ou non suggérant donc qu'il n'est pas nécessaire de le réaliser systématiquement à jeun. Dans cette étude, un LDLc >1,3 g/L était associé à un risque de décès cardiovasculaire multiplié par 3 à 4 par rapport aux patients avec un LDLc <1 g/L.

En prévention secondaire, le registre français CORONOR, ayant inclus 4184 patients coronariens stables (à distance

d'au moins 12 mois de tout épisode coronaire aigu ou toute revascularisation coronaire), a pu montrer que le LDLc était une variable indépendamment associée au risque de récurrence d'infarctus du myocarde au cours du suivi à 5 ans (3). Le risque était ainsi augmenté de 6% pour chaque 0,1 g/L de LDLc supplémentaire. Ainsi, un patient avec un taux de LDLc à 1 g/L avait un risque augmenté de presque 20% par rapport à un patient bien contrôlé (seuil recommandé à 0,7 g/L à l'époque).

Par ailleurs, à côté de cette valeur brute de LDLc, recueillie à un moment donné pour un patient donné, il existe également aujourd'hui des arguments forts pour penser que l'exposition cumulée au LDLc (au cours de toute une vie) est également un élément indépendant pour prédire le risque des patients. Ainsi, à taux égal à un temps donné pour deux patients du même âge, la chronicité du mauvais contrôle (en amont de ce dosage) et la durée d'exposition comptent probablement autant que le chiffre lui-même. Si cela paraît plutôt logique sur le plan conceptuel, nous proposons de revenir, dans cet article, sur les principales données de la littérature qui permettent de vérifier cette hypothèse. Ces données sont en effet moins bien connues de la communauté des médecins.

Principales données de la littérature

Celles-ci proviennent d'études analysant l'impact de certains polymorphismes génétiques, ainsi que d'analyses de randomisation mendélienne (« pseudo randomisation » basée sur la présence ou non d'une mutation génétique à la naissance). Les équipes de Ference et al. ont notamment beaucoup travaillé sur ce sujet de l'exposition cumulée au LDL cholestérol (4-6).

En 2012, à partir d'une méta-analyse incluant 312321 patients en prévention primaire, cette équipe a pu montrer que 9 polymorphismes génétiques étaient associés à une réduction significative du taux de LDL cholestérol par rapport aux patients non porteurs de ces mutations (6). Dans ce travail, chaque mutation a pu être associée à une réduction bien connue et déterminée du LDLc. Ainsi, chaque polymorphisme différent entraînait une réduction différente (plus ou moins intense) du LDLc sur le long terme ; et chaque polymorphisme différent a également été associé à une diminution du risque de maladie coronaire différent au cours du suivi par rapport aux patients non porteurs. De plus, les auteurs ont pu montrer dans cette analyse qu'il existait une relation

Risque cardiovasculaire et exposition cumulée
au LDL cholestérol

linéaire entre la réduction du LDLc liée à la présence d'un polymorphisme donné et la réduction du risque cardiovasculaire de ces patients (Figure 1A). Encore plus original, les auteurs ont comparé dans cet article l'effet d'une même quantité de réduction de LDLc sur le risque cardiovasculaire des patients en fonction que cette réduction était liée à la présence d'un polymorphisme génétique (effet tout au long de la vie) ou au traitement par statines dans les essais randomisés d'intervention en prévention primaire (effet beaucoup moins prolongé dans le temps car la durée de traitement était relativement courte dans ces essais) (Figure 1B). Ainsi, pour une réduction de 0,39 g/L (1 mmol/L) de LDLc, la réduction du risque était de 25% environ dans les essais d'intervention avec les statines alors qu'elle était de 55% environ chez les patients porteurs d'un polymorphisme génétique entraînant une réduction de LDLc tout au long de la vie. Ces données suggèrent donc clairement la **place de l'exposition cumulée au LDLc**.

Dans un travail plus récent, publié en 2017 dans l'European Heart Journal, la même équipe a rapporté des données complémentaires (5). Dans cette méta-analyse très extensive de la littérature incluant plus de 200 études prospectives et plus de 2 millions de patients, les auteurs ont notamment rapporté que le risque cardiovasculaire des patients était linéairement associé au taux de LDLc observé dans ces études. Les auteurs ont toutefois apporté des données intéressantes et originales en séparant les études de cette méta-analyse en 3 groupes : les études d'intervention sur les statines et l'ézétimibe (suivi médian de 5 ans), les registres prospectifs (suivi médian de 12 ans) et les données des analyses mendéliennes (suivi médian de 52 ans). Très clairement,

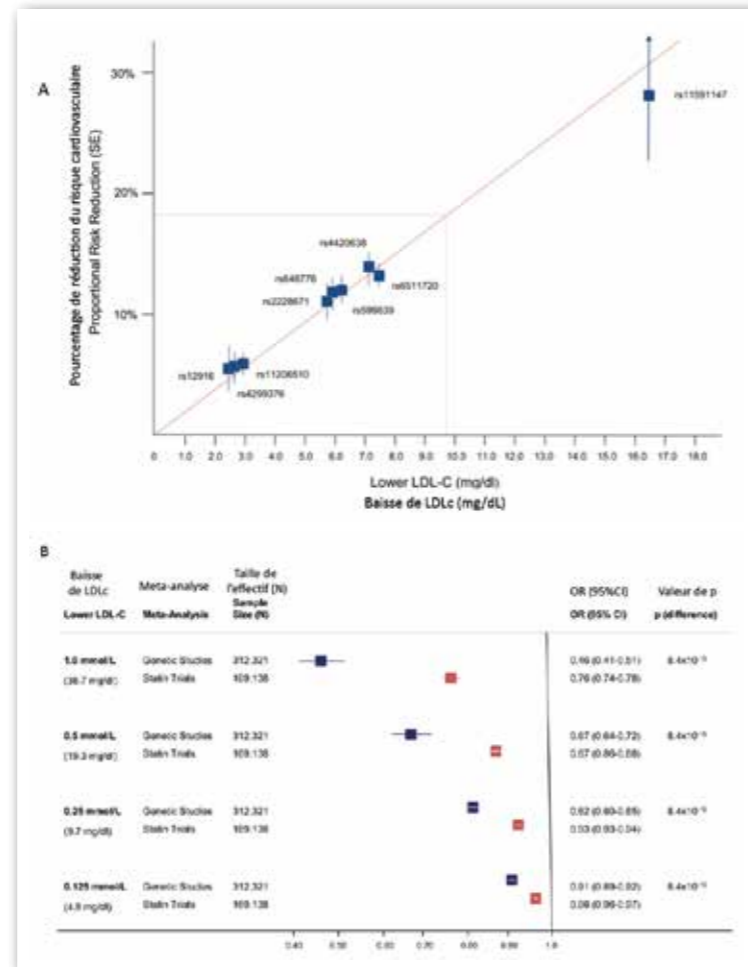


Figure 1 : Relation entre le LDLc et le risque cardiovasculaire. A- Relation linéaire entre la baisse de LDLc associée à un polymorphisme génétique et la baisse de risque cardiovasculaire. B- Effet différentiel d'une baisse identique de LDLc sur la baisse de risque cardiovasculaire en fonction que cette baisse soit liée à un polymorphisme génétique ou à un traitement par statines au cours des essais (effet moins prolongé dans le temps).

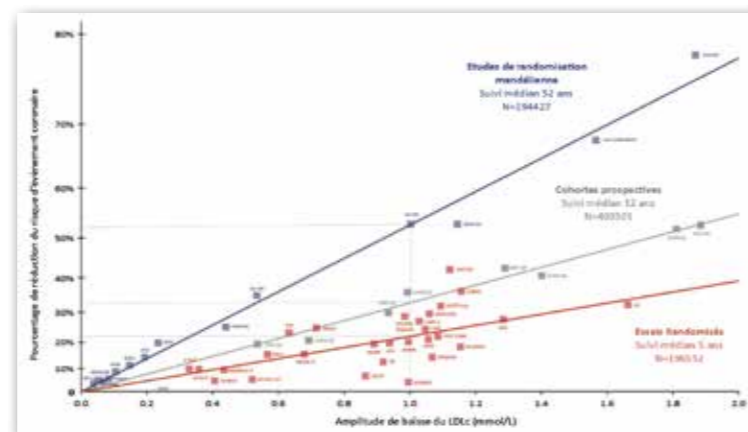


Figure 2 : Effet différentiel d'une baisse identique de LDLc sur la baisse de risque cardiovasculaire en fonction que cette baisse soit liée à un polymorphisme génétique (exposition de 52 ans en médiane), à un taux bas spontanément observé dans des registres prospectifs (exposition de 12 ans en médiane) ou à un traitement par statines ou ézétimibe (effet moins prolongé dans le temps, 5 ans en médiane).

la durée d'exposition à des taux de LDLc plus bas (ou inversement plus élevés) était donc très différente dans ces 3 types d'études. Le risque des patients restait linéairement associé au

taux de LDLc dans ces 3 types d'études mais la pente reliant la baisse du taux de LDLc observé et la réduction du risque était d'autant plus importante si l'exposition de cette baisse

Risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire

était plus prolongée. Ceci confirme donc l'hypothèse de l'impact majeur de l'exposition cumulée au LDLc (Figure 2). Ainsi, pour une réduction de LDLc de 0,39 g/L (1 mmol/L), la réduction de risque coronaire était de 52% dans les analyses mendéliennes, de 32% dans les registres prospectifs et de 22% dans les essais randomisés d'intervention sur les statines ou l'ézétimibe. Basée sur ces données, les dernières recommandations européennes sur la prise en charge lipidique (1) stipulent très clairement que le risque cardiovasculaire des patients est déterminé à la fois par l'amplitude d'augmentation du LDLc mais aussi par la durée totale d'exposition à ce même taux de LDLc.

Conclusion et applications cliniques

En conclusion, il existe aujourd'hui des arguments très forts en faveur d'une place importante de l'exposition cumulée au LDLc (au-delà même du chiffre brut détecté à un moment précis dans l'histoire d'un patient) dans l'évaluation du risque des patients (Figure 3). La prise en compte de cette notion semble être un élément majeur pour adapter la prise en charge des patients sur le long terme. Cette évaluation de l'exposition cumulée reste néanmoins très difficile en pratique clinique quotidienne (notamment en prévention primaire) puisque chaque praticien devrait avoir une vue de l'ensemble de l'exposition, suggérant donc la nécessité de faire des contrôles répétés du LDLc au cours de la vie et d'en avoir connaissance au moment de la prise en charge du patient. Pour une partie des patients, la recherche de polymorphismes génétiques, associés à des taux particulièrement bas ou à l'inverse particulièrement élevés de LDLc, pourrait être une

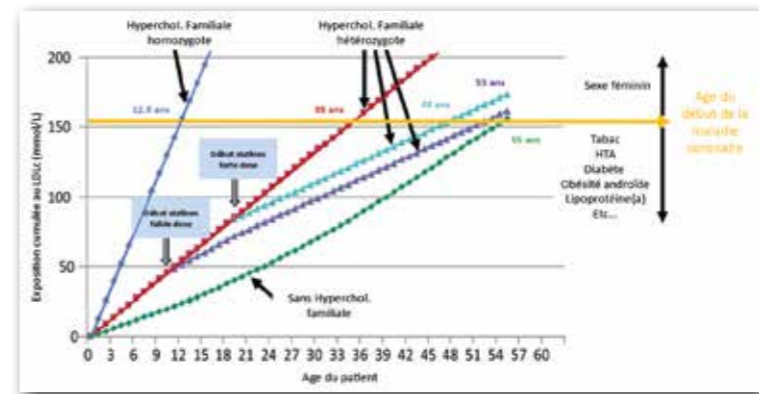


Figure 3 : Schématisation de l'effet sur le risque cardiovasculaire de l'exposition cumulée au LDLc et de la présence d'une mutation engendrant une hypercholestérolémie familiale.

solution séduisante. Toutefois, en plus du coût généré par ce type de pratique (encore du domaine de la recherche ou de situations particulières telle que la suspicion d'une hypercholestérolémie familiale), cette stratégie ne permettrait pas d'évaluer l'exposition liée au comportement alimentaire des patients, part clairement non négligeable du problème. La principale application clinique reste celle de la lutte contre l'inertie médicale et le retard de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et notamment du LDLc. Il en va de la responsabilité de chacun d'atteindre les objectifs recommandés de LDLc le plus tôt possible notamment en prévention secondaire (mais pas seulement). Par ailleurs, ces données montrent également l'importance de maintenir ce contrôle du LDLc le plus longtemps possible au cours du suivi de nos patients.

Références

1. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
2. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density

lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014;130(7):546-53.

3. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Lallemand R, Delomez M, Equine O, et al. Incident Myocardial Infarction and Very Late Stent Thrombosis in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2149-56.
4. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.

Cardiopathie amyloïde en IRM : les éléments discriminants



Franck GOIORANI (CH Haguenau) F. GOIORANI

Introduction

Les cardiomyopathies infiltratives correspondent à des dépôts de substances dans le tissu myocardique avec pour conséquence une anomalie structurelle et/ou une altération de la fonction cardiaque. On distingue deux types d'infiltration : les infiltrations extracellulaires représentées par les pathologies telles que les amyloses cardiaques ou la sarcoïdose cardiaque; les infiltrations intracellulaires représentées par la maladie de Fabry ou les surcharges en fer. Les cardiopathies infiltratives peuvent être héréditaires ou acquises (1, 2).

L'I.R.M. cardiaque est un examen essentiel dans le diagnostic des cardiomyopathies infiltratives. Il permet, par ses séquences, d'apporter une analyse structurelle et dynamique de la fonction cardiaque ainsi qu'une caractérisation du tissu myocardique : oedème, infiltration graisseuse, fibrose. L'analyse tissulaire myocardique a été améliorée ces dernières années par le développement de nouvelles séquences dites de relaxométrie : T1 mapping, calcul du Volume Extra-cellulaire (ECV) (1).

Les amyloses cardiaques

Le diagnostic de l'amylose cardiaque est un challenge: c'est une association de signes cliniques, électriques et échographiques non spécifiques. La suspicion diagnostique réside dans un faisceau d'arguments; l'interprétation des signes peut être confondante avec d'autres

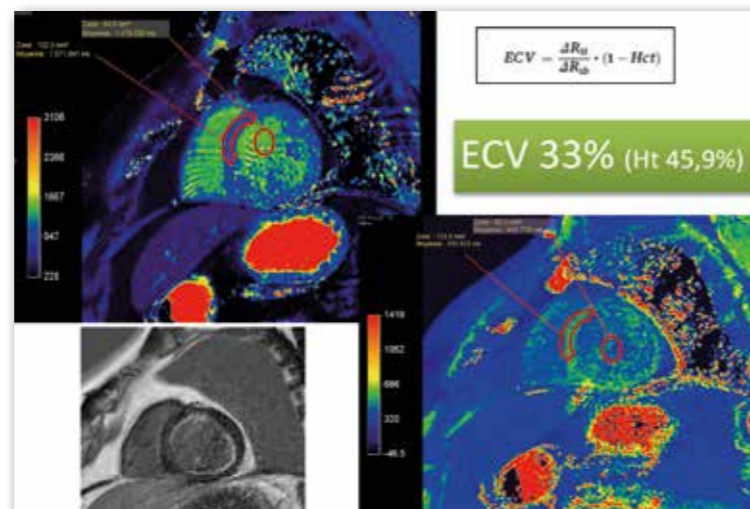


Illustration 1 : Calcul du T1 mapping natif et post gadolinium, calcul du volume extra cellulaire ECV. RPA en séquence de viabilité.

pathologies comme l'hypertension sévère, la cardiomyopathie diabétique, l'insuffisance rénale chronique. Néanmoins, l'évocation diagnostique d'une infiltration amyloïde est de plus en plus aisée pour les cliniciens devant l'augmentation de la communication scientifique à ce sujet et l'engouement après la dernière étude ATTR-ACT(3) montrant l'efficacité thérapeutique du tafamidis sur l'amylose cardiaque TTR.

L'IRM cardiaque permet à la fois une approche diagnostique fiable et apporte des éléments sur le plan pronostique.

Les séquences morphologiques / séquence "sang blanc" ou "séquence SSFP" (Steady-State Free Precession (Illustration))

Le phénotype des cardiopathies amyloïdes est principalement de type restrictif (2) : ventricule gauche non dilaté, hypertrophie ventriculaire, dilatation des oreillettes. On peut observer

en IRM un épaississement des valves atrioventriculaires et notamment mitrale, des épaississements nodulaires du septum inter-atrial et de faibles lames d'épanchement péricardique (4, 5).

L'hypertrophie ventriculaire permet de suspecter une cardiopathie infiltrative notamment de type amyloïde. Dans les registres, il est décrit classiquement une hypertrophie asymétrique associée à un septum inversé ou de type sigmoïde (6). A noter que l'hypertrophie ventriculaire est moins spectaculaire dans les amylose de type AL.

L'IRM permet d'avoir une mesure de cette masse cardiaque de façon précise en utilisant des coupes itératives sur lesquelles l'opérateur effectue un contourage de l'endocarde et de l'épicarde, donnant ainsi une surface par coupe. Le logiciel de post traitement effectuera la somme des surfaces qu'il multi-

pliera par la hauteur totale et la masse volumique ventriculaire (1.05 g/ml). (Figure 1) Les valeurs de masse myocardique sont indexées à la surface corporelle. L'hypertrophie ventriculaire doit être interprétée en fonction de l'âge et du sexe (Figure 2).

Le diagnostic d'amylose cardiaque sur le seul critère d'hypertrophie ventriculaire est difficile. Sur la figure N°3 figurent différentes coupes petit axe d'hypertrophie ventriculaire. (Figure 3)

Les séquences de viabilité

Les séquences importantes dans le diagnostic d'amylose cardiaque sont les séquences de rehaussement tardif. Celui-ci correspond à des lésions histologiques de fibrose, que l'on peut mettre en évidence au microscope.

La séquence préalable à la réalisation des viabilités permet la détermination du temps d'inversion (Ti) idéal afin de rendre le signal du myocarde sain nul et ainsi améliorer la distinction entre le tissu sain et le tissu fibrotique. Le Ti idéal pour le myocarde normal est d'environ 200 à 300 ms à 10 minutes de l'injection de gadolinium sur une IRM 1,5 Tesla. Ce Ti est déterminé par les séquences Ti scout ou Look Locker (7) (Figure 4).

Lorsque l'on fait ces séquences en l'absence d'amylose cardiaque, l'inversion du signal du sang précède l'inversion de celui du myocarde. En cas d'amylose, le myocarde est en hyposignal avant le sang ou en même temps; d'où une importante difficulté pour déterminer le Ti idéal. Celle-ci altère souvent la qualité de l'imagerie de ces séquences. Pour cette raison, il est préférable de rajouter au protocole des séquences PSIR permettant de s'affranchir de la détermination du Ti.

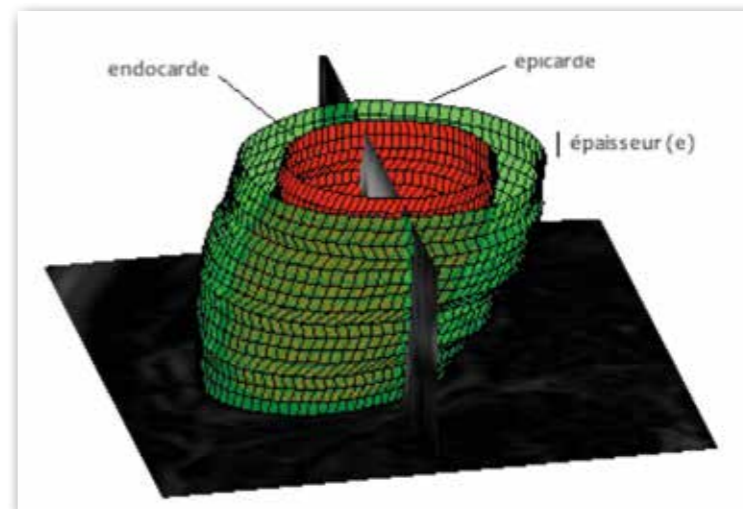


Figure 1 : Mode du calcul de la masse VG, contourage de l'endocarde et de l'épicarpe. illustration du logiciel segment®

LV Parameters Female				LV Parameters Male			
	20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)		20-29 (years)	30-39 (years)	40-49 (years)
EDV (ml)	139 (89, 179)	135 (94, 175)	130 (96, 173)	EDV (ml)	167 (126, 208)	163 (122, 204)	159 (117, 200)
ESV (ml)	48 (29, 66)	45 (27, 64)	43 (25, 62)	ESV (ml)	58 (35, 80)	56 (33, 76)	54 (31, 76)
SV (ml)	91 (63, 119)	89 (62, 117)	87 (59, 115)	SV (ml)	109 (82, 137)	107 (79, 135)	105 (77, 133)
EF (%)	66 (56, 75)	66 (57, 75)	67 (58, 76)	EF (%)	65 (57, 74)	66 (57, 75)	66 (58, 75)
Mass (g)	110 (74, 146)	106 (70, 142)	107 (71, 143)	Mass (g)	148 (108, 188)	147 (108, 188)	146 (108, 188)
indexed to BSA				indexed to BSA			
EDV/BSA (ml/m ²)	62 (65, 90)	79 (62, 96)	76 (59, 93)	EDV/BSA (ml/m ²)	86 (88, 101)	83 (86, 101)	81 (84, 98)
ESV/BSA (ml/m ²)	28 (19, 37)	27 (17, 36)	25 (16, 34)	ESV/BSA (ml/m ²)	30 (19, 41)	29 (18, 39)	27 (17, 38)
SV/BSA (ml/m ²)	54 (42, 66)	53 (40, 65)	53 (39, 63)	SV/BSA (ml/m ²)	56 (44, 68)	55 (43, 67)	54 (42, 66)
Mass/BSA (g/m ²)	62 (47, 77)	62 (47, 77)	63 (48, 78)	Mass/BSA (g/m ²)	76 (58, 91)	75 (58, 92)	75 (58, 91)
	50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)		50-59 (years)	60-69 (years)	70-79 (years)
EDV (ml)	139 (96, 186)	122 (82, 162)	118 (77, 158)	EDV (ml)	154 (113, 196)	150 (109, 191)	146 (105, 187)
ESV (ml)	41 (22, 59)	39 (20, 57)	36 (18, 55)	ESV (ml)	51 (29, 74)	49 (27, 70)	47 (25, 70)
SV (ml)	85 (57, 113)	83 (56, 111)	81 (54, 109)	SV (ml)	103 (75, 131)	100 (73, 129)	99 (71, 127)
EF (%)	60 (50, 77)	60 (50, 78)	60 (50, 78)	EF (%)	67 (58, 76)	67 (58, 76)	68 (59, 77)
Mass (g)	108 (72, 144)	109 (73, 145)	110 (74, 146)	Mass (g)	146 (107, 184)	145 (107, 183)	144 (106, 183)
indexed to BSA				indexed to BSA			
EDV/BSA (ml/m ²)	71 (56, 90)	70 (53, 87)	67 (50, 84)	EDV/BSA (ml/m ²)	79 (62, 97)	77 (60, 95)	75 (58, 93)
ESV/BSA (ml/m ²)	24 (14, 33)	22 (13, 31)	21 (12, 30)	ESV/BSA (ml/m ²)	30 (19, 37)	29 (18, 36)	28 (17, 35)
SV/BSA (ml/m ²)	50 (37, 62)	48 (36, 60)	47 (34, 59)	SV/BSA (ml/m ²)	53 (43, 65)	52 (43, 64)	51 (39, 63)
Mass/BSA (g/m ²)	63 (46, 78)	63 (48, 78)	63 (48, 78)	Mass/BSA (g/m ²)	74 (57, 91)	73 (57, 90)	73 (56, 91)

Figure 2 : Paramètres ventriculaires gauches en IRM indexés en fonction du sexe, âge, application CMR guide® 4.0 Bernhard Herzog, John Greenwood, Sven Plein, Eltjo Haselhoff.

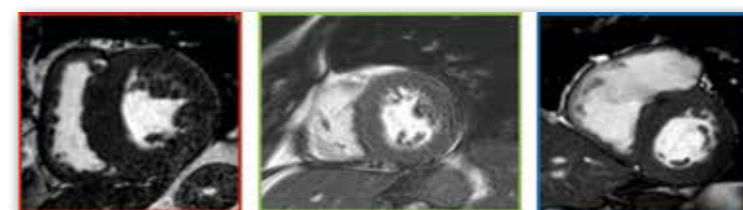


Figure 3 : Coupes petit axe, on note une hypertrophie ventriculaire gauche: Selez vous identifier les amyloses cardiaques? cadre rouge correspond amylose TTR, cadre vert à amylose AL, cadre bleu CMH sarcomérique.

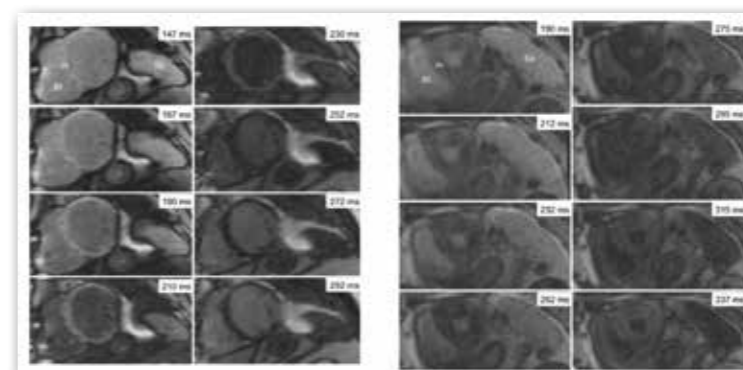


Figure 4 : A gauche l'inversion du signal du sang précède celui du myocarde. A droite l'inversion du signal myocardique précède l'inversion du signal sang. (7) Pandey T Int J Cardiovasc Imaging

Cardiopathie amyloïde en IRM

La modification du T1 est expliquée par la rétention du gadolinium dans le myocarde, secondaire aux dépôts de protéines amyloïdes alors qu'il est éliminé plus rapidement de la circulation sanguine.

Le raccourcissement du T1 des patients atteints d'amylose cardiaque a une forte valeur prédictive pour le diagnostic d'amylose cardiaque (8).

Le rehaussement tardif dans l'amylose peut être de différentes formes (9) :

- circonferentiel avec une atteinte plutôt sous-endocardique,
- plus diffus, de type patchy. Le ventricule droit à une atteinte variable. Comme on peut l'observer dans la cardiopathie ischémique, un rehaussement transmural reflète une atteinte plus sévère qu'une atteinte sousendocardique (10).

De façon plus précise, il a été développé un score pronostique dans l'amylose cardiaque à partir des séquences de rehaussement post gadolinium.

Le QALE score (11) permet d'attribuer un score en fonction de la localisation des hyper signaux. Pour le calculer, il faut effectuer trois coupes en petit axe au niveau basal, médian et apical.

Une publication dans Circulation met en évidence que ce score de rehaussement tardif est un facteur prédictif de mortalité, en analyse multivariée. Il semblerait qu'un score > ou égal à 9 serait de très mauvais pronostic avec une espérance de vie <30 mois.

Les séquences de relaxométrie

La cartographie paramétrique permet désormais la visualisation spatiale des changements quantitatifs du signal du myo-

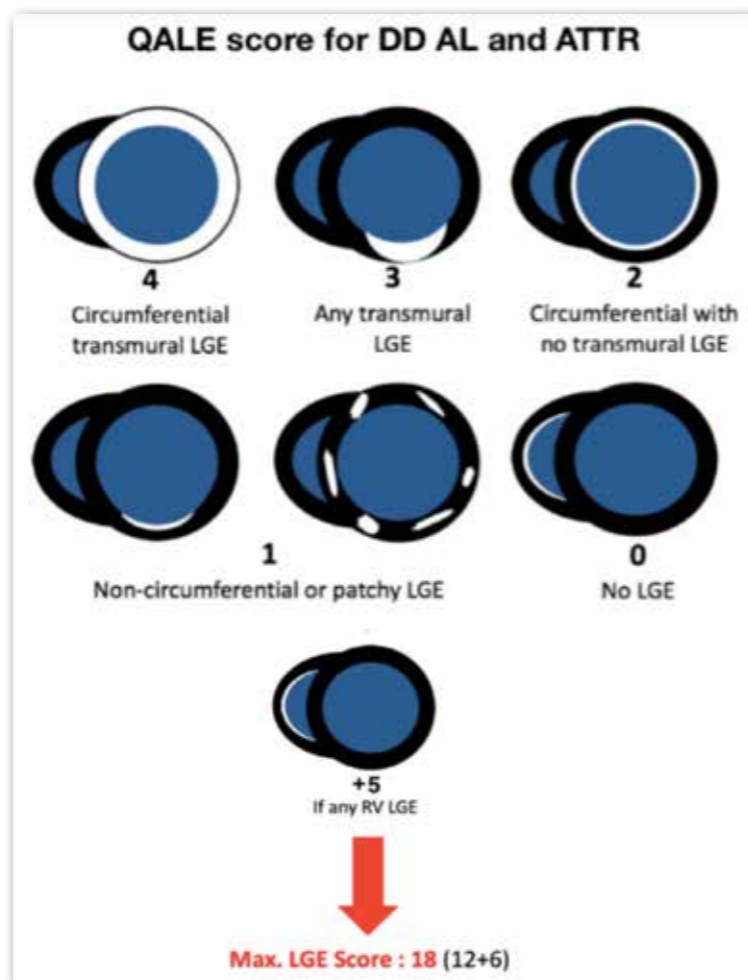


Figure 5 : Répartition du rehaussement tardif et calcul du score QALE dans les amyloses cardiaques, application CMR guide® 4.0 Bernhard Herzog, John Greenwood, Sven Plein, Eltjo Haselhoff

carde en fonction des changements des paramètres myocardiques T1, T2, T2* (étoile) et volume extra cellulaire. Ces changements comprennent des voies physiopathologiques spécifiques, liées principalement à des perturbations intracellulaires du cardiomyocyte (par exemple, surcharge en fer ou accumulation de glycosphingolipides dans la maladie d'Anderson-Fabry) ; des perturbations extracellulaires dans l'interstitium myocardique (par exemple la fibrose myocardique de l'amylose cardiaque due à l'accumulation de collagène ou de protéines amyloïdes) ; ou les deux (par exemple oedème myocardique et / ou infarctus avec augmentation de l'eau intracellulaire et / ou extracellulaire). (12) (Figure 6)

Contrairement aux images pondérées en T1-T2, la cartographie permet à la fois la visualisation

et la quantification du processus de la maladie, indépendamment du fait que la maladie myocardique soit focale ou diffuse. Cette innovation est importante car, historiquement, les maladies myocardiques diffuses liées à des voies physiopathologiques spécifiques ont été difficiles à quantifier ou même à apprécier de manière non invasive.

Les progrès technologiques permettent désormais l'acquisition systématique de cartes paramétriques chez les patients éligibles à l'IRM. Alors que la cartographie apporte des informations diagnostiques uniques et pertinentes sur l'état du myocarde, son application clinique nécessite du matériel, des logiciels, des procédures d'acquisition et d'évaluation spécifiques qui ne sont pas complètement standardisés.

Cardiopathie amyloïde en IRM

Les séquences de Mapping semblent intéressantes dans la discrimination des pathologies ayant des valeurs de T1 mapping très augmentées pour le cas des amyloses ou très diminuées (pour le cas de la maladie de Fabry) (6) (Figure 7).

La réalisation des séquences T1 mapping permet d'approcher trois courbes au niveau tissulaire : le myocarde normal, le myocarde atteint de fibrose interstitielle et le myocarde atteint d'oedème avec majoritairement de l'eau libre (13). (Figure 6)

Ces mesures sont faites avant injection de gadolinium (T1 natif) ou après injection de gadolinium (T1 post-gadolinium). La présence d'un oedème ou d'une fibrose myocardique macroscopique provoque un allongement du T1 natif par rapport au signal du myocarde sain. La présence d'un oedème localisé myocardique se manifestera par un T1 mapping allongé dans cette région.

Au contraire, la mesure du T1 Mapping après injection de gadolinium montre un raccourcissement de ce dernier lorsque le myocarde est atteint de fibrose interstitielle. Le gadolinium est retenu dans le myocarde par la fibrose entraînant ainsi un raccourcissement de la valeur du T1.

La mesure des delta T1 mapping pré et post-gadolinium permettra de calculer le volume extracellulaire (ECV), reflet de la fibrose interstitielle myocardique. En pratique, il faut donc réaliser les séquences en coupe petit axe puis faire un contourage du septum inter ventriculaire et du pool sanguin (cavité ventriculaire), avant et après gadolinium; l'hématocrite doit être connue et permet, par la formule calculer le volume extracellulaire (ici 33 % chez un patient atteint d'amylose cardiaque).

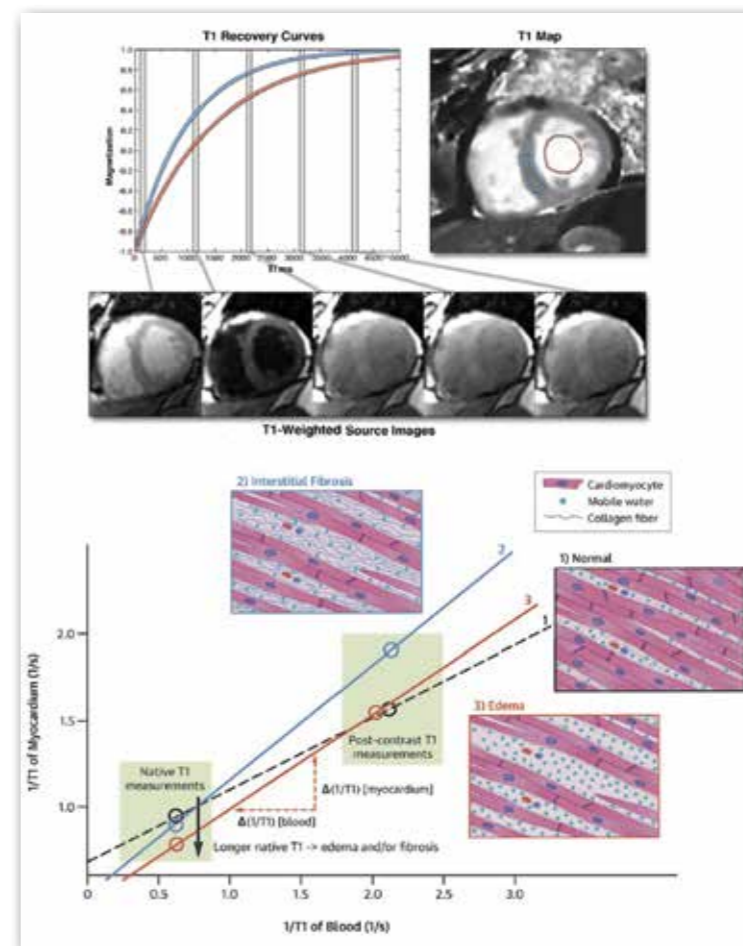


Figure 6 : Les séquences de relaxométrie T1 mapping, (1) Taylor AJ, JACC cardiovascular imaging. 2016

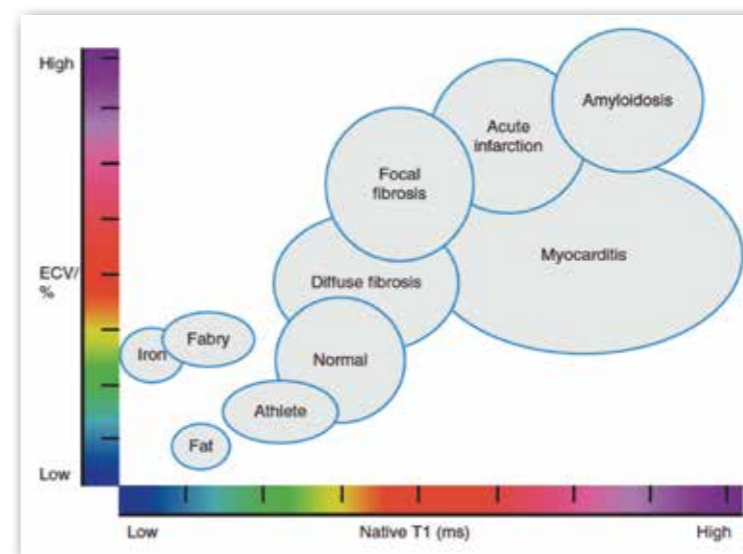


Figure 7 : Répartition des valeurs de T1 natif et ECV en fonction des pathologies, cardiovascular magnetic resonance; a companion to Braunwald's disease Warren J.manning

On constate une forte augmentation du volume extracellulaire malgré un faible envahissement macroscopique représenté par le rehaussement tardif (Illustration 1). Une étude récente avec un nombre plus important de patient (environ 800) a établi un seuil diagnostique du T1 Map-

ping à 1164 ms avec une valeur prédictive positive à 98%. Cette valeur de T1 mapping natif doit être ajustée en fonction de votre machine (14). En résumé, quels sont les signes IRM discriminants pour le diagnostic d'amylose cardiaque ?

Cardiopathie amyloïde en IRM

Dans cette étude il semblerait que les séquences de relaxométrie avec la détermination du T1 natif et le calcul de l'ECV soient les éléments les plus discriminants.

Bibliographie

- Muehlberg F, Toepper A, Fritschi S, Prothmann M, Schulz-Menger J. Magnetic Resonance Imaging Applications on Infiltrative Cardiomyopathies. *J Thorac Imaging*. 2016;31(6):336-47.
- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
- Shah R, Nucifora G, Perry R, Selvanayagam JB. Noninvasive imaging in cardiac deposition diseases. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(1):44-59.
- Tang CX, Petersen SE, Sanghvi MM, Lu GM, Zhang LJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging for amyloidosis: The state-of-the-art. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(2):83-94.
- Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
- Pandey T, Jambhekar K, Shaikh R, Lensing S, Viswamitra S. Utility of the inversion scout sequence (TI scout) in diagnosing myocardial amyloid infiltration. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(1):103-12.
- Nam BD, Kim SM, Jung HN, Kim Y, Choe YH. Comparison of quantitative imaging parameters using cardiovascular magnetic resonance between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: inversion time scout versus T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(11):1769-77.
- Rankin K, Thampinathan B, Thavendiranathan P. Imaging-Specific Cardiomyopathies: A Practical Guide. *Heart Fail Clin*. 2019;15(2):275-95.
- Raina S, Lensing SY, Nairouz RS, Pothineni NV, Hakeem A, Bhatti S, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1267-77.
- Wan K, Sun J, Han Y, Liu H, Yang D, Li W, et al. Increased Prognostic Value of Query Amyloid Late Enhancement Score in Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2018;82(3):739-46.
- Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
- Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81.
- Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):69-80.

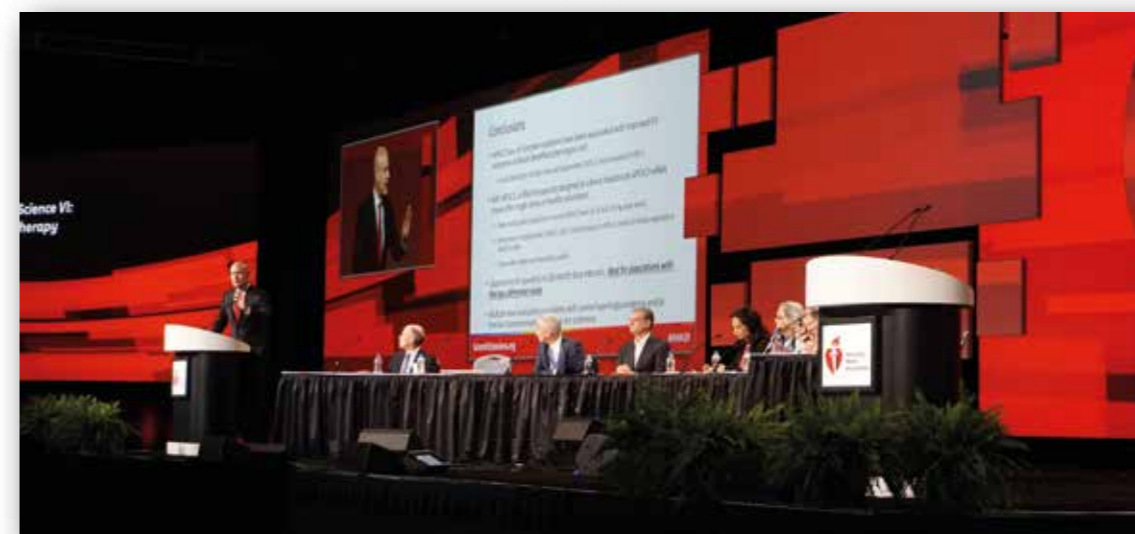
Scientific Sessions de AHA 2019

Scientific Sessions de AHA 2019 Philadelphie (Pennsylvanie) du 16 au 18 Novembre 2019



A. MARQUAND

André MARQUAND FACC, FESC, MSc, avec l'aide de Marie-Dominique LÉCOLIER (PharmD, MSc) (Fréjus)



La ville de Philadelphie est l'une des plus riches en Histoire des Etats-Unis.

Elle tire son nom de la réaction de ses fondateurs à l'étouffant puritanisme de la région bostonienne.

Il est bon de rappeler que les Pères Fondateurs (mais pas seulement) de la nation américaine y ont signé la déclaration d'indépendance (vis-à-vis de la Grande-Bretagne) et la constitution. Le Convention Center, neuf et gigantesque, est mé-

diocrement pratique car étiré en longueur, d'où des marches forcées d'une session à l'autre. Mais en contrepartie, il est idéalement situé dans l'hypercentre, à portée de courtes et agréables marches depuis la plupart des hôtels. Sa décora-

tion intérieure est hautement artistique et flâner le long des couloirs réserve de belles surprises.

Si l'on en trouve le temps ! Le congrès n'a pas déçu... D'abord par son contenu, mais aussi par ses salles toujours adaptées, confortables, accessibles.

L'AHA 2019 EN BREF

Essai DAPA-HF montre que l'iSGLT2 dapagliflozine améliore le pronostic des insuffisants cardiaques systoliques, qu'ils soient ou non porteurs d'un diabète de type 2 (DT2). De plus, le bénéfice ne dépend pas de l'âge et comprend un effet sensible sur la qualité de vie (DAPA-QoL)

ORION 9, 10 montre que l'Inclisiran, ARN injectable bloquant la synthèse de la PCSK9 est aussi efficace que les anticorps anti-PCSK9 tout en ne nécessitant qu'une injection tous les 6 mois. Mais c'est une étude de faisabilité, qui nécessite d'être complétée par un essai clinique, avec des critères « durs ».

L'essai d'inhibition de l'Apo C3, de l'Angiopoietin-like 3 par des ARN dits « silenciers » de gènes montrent des succès retentissants dans l'obtention de fortes réductions du LDL, également au moyen d'injections semestrielles. L'efficacité biologique est démontrée, l'innocuité et l'efficacité clinique au long cours restent du ressort de grands essais à venir.

COLCOT de manière convaincante montre que la colchicine, anti-inflammatoire historique, au prix dérisoire, à la dose de 0.5 mg/j, impacte très favorablement le pronostic post-IDM, en particulier sur des critères « durs », sans inconvénients significatifs. Apprétons-nous à intégrer la Colchicine à nos prescriptions dans le post-SCA.

BETonMACE a testé l'Apabeta-lone, petite molécule qui agit en bloquant la protéine BET, permettant ainsi de bloquer l'expression de certains gènes. Cela aurait pu influencer favorablement de nombreux paramètres comme la coagulation, l'inflammation, le transport du cholestérol, permettant ainsi d'espérer une réponse cliniquement favorable, et ce tout particulièrement chez les diabétiques et les patients avec un HDL-C bas. On a choisi ici des diabétiques post-SCA, car c'est un groupe à risque, où une action a le plus de chances d'être détectable. Des signaux favorables ont été notés, mais pas sur le critère principal.

ISCHEMIA est un groupe d'études sur la prise en charge optimale des coronariens. ISCHEMIA - clinique a comparé la prise en charge invasive avec la prise en charge médicamenteuse classique dans le traitement des patients coronariens stables. Comme le faisait remarquer Antman, les essais antérieurs sur les sujets sont probablement dépassés par l'émergence de traitements médicaux qui, judicieusement associés (statines à fortes doses en attendant mieux, IEC...), peuvent agir sur le pronostic, peut-être autant que les procédures invasives. Il s'avère qu'avec les traitements modernes disponibles au moment des inclusions, le traitement médical fait jeu égal avec le traitement invasif de principe sur les critères « durs », même dans des centres performants pour l'invasif. Pourtant l'invasif permet une meilleure qualité de vie (ISCHEMIA-QoL), moins d'angor ! Cela n'est plus le cas dans l'insuffisance rénale sévère, où la meilleure approche est d'éviter l'invasif au maximum (ISCHEMIA-CKD)

GALILEO, GALILEO 4D montrent que de remplacer le

DAPT (clopidogrel + aspirine) après un TAVI par Rivaroxaban (10 mg/j) + Aspirine 90 jours puis aspirine seule pour tous engendre un sur-risque de complications en particulier hémorragiques, qui n'est équilibré par aucun bénéfice clinique.

Le remarquable **REGISTRE France TAVI**, présenté par Eric Van Belle (Lille) montre la forte supériorité de la valve déployée par ballon (BE-THV) sur la valve auto-expansible (SE-THV). RECOVERY, étude sud-coréenne, montre élégamment qu'en cas de RAO serré, un RVA précoce améliore grandement le pronostic, comparativement à l'attente des premiers symptômes.

TWILIGHT ACS montre qu'après un SCA, le DAPT Ticagrelor – aspirine peut être avantageusement stoppé après le 3e mois en laissant uniquement le Ticagrelor, comparativement à la poursuite du DAPT jusqu'au 12e mois.

COLCHICINE PCI a échoué à montrer un intérêt à l'administration de Colchicine avant une revascularisation coronaire percutanée.

COMPLETE OCT : l'examen des plaques par OCT dans le SCA, dans le cadre de l'essai COMPLETE (qui a montré un bénéfice à la revascularisation la plus complète possible dès l'admission), montre un fort taux de plaques non obstructives mais vulnérables. Ces plaques sont prêtes à se rompre ! Leur traitement, instrumental parfois, par médicaments toujours, nécessitent d'être stabilisées.

COACT montre qu'après arrêt circulatoire récupéré, la coronarographie n'est pas nécessaire en urgence et peut être différée sans altérer le pronostic.

FUEL montre que l'Udenafil (nouvel inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE5) capable de réduire les résistances pulmonaires) améliore la capacité d'effort chez les patients ayant eu une intervention de Fontan, réduisant ainsi leur handicap. Impella® comparée à la contrepulsion intra-aortique : défaite par KO ! L'assistance circulatoire Impella® d'Abiomed a gagné des partisans en raison de sa facilité d'emploi. C'est une assistance qui puise le sang dans le VG et le force vers l'aorte au-dessus des sigmoïdes aortiques au moyen d'une turbine. Le dispositif est utilisé en France. Les deux études comparant l'Impella® à l'IABP montrent clairement une supériorité à la contrepulsion.

PARAGON, PARADIGM : analyses en fonction du sexe et de la FEVG. Ces analyses montrent un bénéfice de Sacubitril/Valsartan plus ample chez les femmes, un effet neutre chez les hommes. Et que le bénéfice chez la femme s'étend jusqu'à une FEVG presque normale, alors qu'au-dessus de 45%, chez l'homme, l'effet est neutre. Ces résultats permettront d'affiner les prescriptions d'un produit encore coûteux.

EVAPORATE montre le bénéfice de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) à doses élevées sur la progression des plaques coronaires, au moyen du coroscanner, chez des patients dyslipidémiques avec aussi une hypertriglycéridémie.

Treat Stroke to Target, essai initié en France, montre qu'après un AVC ischémique ou un AIT, la réduction intense du LDL-cholestérol (avec des statines) bénéficie fortement aux patients.

LATE BREAKING CLINICAL TRIALS (LBCT) 1^{ÈRE} SESSION

La session a commencé par une mise au point sur l'intérêt des iSGLT2 (inhibiteurs de la SGLT2, sodium-glucose cotransporteur 2) chez le non-diabétique, présentée par Larry A. Allen (Anschutz, Colorado). Les iSGLT2 réduisent la réabsorption du glucose à partir de l'ultrafiltrat glomérulaire au niveau du tubule proximal. Cela engendre une glycosurie et permet une réduction de l'HbA1c de 0.6 à 0.9 points, accompagnée d'une perte pondérale de 2 à 3 kg. Cet effet s'accompagne d'une diurèse osmotique, mais aussi d'une natriurèse, et d'une réduction de la PAS de 3 à 5 mmHg. D'autres bénéfices ont été observés : excrétion d'acide urique, réduction de l'inflammation et amélioration du métabolisme énergétique myocardique.

Mais quelle est la portée de ces constatations alors que le bénéfice du patient se résume à de la longévité et de la qualité de vie ?

Les effets CV des nouveaux antidiabétiques ont été scrutés à l'initiative de la FDA :

- Les antagonistes des récepteurs au GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ont été plutôt bénéfiques (surtout le sémaglutide) mais sans effet sur l'insuffisance cardiaque.

- Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4) ont été neutres avec un excès d'admissions pour IC pour l'alloglipatine.

- Les iSGLT2 ont été bénéfiques, mais en agissant uniquement sur les admissions pour IC (RR 0.7 environ).

Dans l'essai DECLARE TIMI-58 HF, avec la Dapagliflozine, 17160 patients (10% avec IC) ont été suivis 4.2 ans. Outre le bénéfice sur la fonction rénale, l'amélioration CV a été liée

à l'impact sur les admissions pour IC (-27%), sans que l'existence d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion ait joué. Le bénéfice sur les MACE n'a pas atteint la significativité (Wiviott S. et coll. NEJM 2019 ; 380 : 4).

Ainsi, l'auteur souligne que les iSGLT2 arrivent dans la longue série des médicaments ayant dévié de leur indication initiale : minoxidil, sildenafil, rituximab, aspirine...

Essai DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)

John McMurray (Glasgow, Ecosse) a présenté les résultats de DAPA-HF (The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial) chez le non-diabétiques. Etude ayant initialement évalué la Dapagliflozine (inhibiteur de la SGLT2, sodium-glucose cotransporteur 2 engendrant une glycosurie, donc une diurèse osmotique) chez les patients insuffisants cardiaques systoliques **diabétiques ou non**.

Pour rappel, les 4744 patients inclus dans l'étude principale ont reçu la Dapagliflozine 10 mg/j ou le placebo. Les inclusions ont concerné des patients en classe NYHA II à IV avec une FEVG ≤ 40% et un NT-proBNP ≥ 600 pg/l avec un DFGe ≥ 30 ml/mn. L'étude était prévue jusqu'à enregistrer au moins 844 événements, avec comme critère d'évaluation principal la somme des décès cardio-vasculaires, admissions et visites urgentes pour IC. Le suivi médian a été de 18.2 mois. La majorité des inclus était en classe NYHA II et III, avec une FEVG moyenne à 31%, et 55% de non diabétiques.

La présentation de l'AHA 2019 **pour le groupe non-diabétique** montre que les non diabétiques de la cohorte étaient moins symptomatiques, avec

Scientific Sessions de AHA 2019

plus de classe II (71% contre 64%), avaient une étiologie moins souvent ischémique (51% contre 62%), une meilleure fonction rénale (DFGe < 60 : 36% contre 46%). Leur traitement était comparable. Leur évolution sous traitement a été meilleure sur les critères IC (RR pour le CEP 0.73 contre 0.75, $p << 0.05$ pour les deux). Pour les décès CV, les diabétiques sont avantagés : RR 0.79 contre 0.85 (NS) ! Cela ferait facilement penser que l'effet anti-diabétique y joue un rôle. Au contraire, l'effet sur les visites pour aggravation de l'IC passe de 0.77 chez les diabétiques à 0.62 chez les non diabétiques ($p << 0.05$ pour les deux et p d'interaction 0.23).

Pour les critères combinés intéressants, le totale des admissions pour IC et des décès CV est réduite (RR 0.77 et 0.73 respectivement), et le bénéfice sur la qualité de vie ressort identique. Enfin, l'effet sur la mortalité est plus net chez les diabétiques : RR 0.78 contre 0.88 (NS). Les auteurs ont analysé le bénéfice du traitement en fonction de l'HbA1c d'admission chez les non-diabétiques, et il est homogène, le CEP étant réduit entre 29 et 26%, sans hétérogénéité. L'analyse des effets indésirables sérieux montre un bénéfice net chez le diabétique : 41.7% vs. 48.3% ($p = 0.002$), pas dans l'autre groupe, où le bénéfice existe mais est moindre et NS.

Les conclusions de la présentation

*ajoutée au traitement standard, la dapagliflozine a réduit le risque d'aggravation des événements liés à l'IC, les décès CV et a amélioré les symptômes chez les patients porteurs d'IC systolique, avec ou sans DT2

*la réduction du risque relatif et absolu de décès et d'hospitalisation a été substantielle,

cliniquement importante, et homogène dans les groupes avec et sans DT2

*la dapagliflozine a été bien tolérée, avec un taux d'arrêt de traitement bas dans les deux groupes

*la dapagliflozine offre une nouvelle approche au traitement de l'IC à FSP avec ou sans DT2 Dans la discussion Larry Allen, a remarqué que les bénéfices de la dapagliflozine surviennent rapidement (18 mois, puis les courbes continuent de diverger), en plus d'un excellent traitement de fond (mais seulement 11% de Sacubitril/Valsartan) et avec peu d'effets indésirables.

D'autres essais sur la HFREF sont en cours : EMPEROR-Reduced, EMMY, SOLOIST-WHF, REFORM, IMPULSE. Reste le défi de la HFpEF, où des essais sont en cours : DELIVER HFpEF, EMPEROR-Preserved et des essais dédiés à la fonction rénale dégradée (CREDESCENCE).

Cela aboutit, on s'en doute, à des traitements lourds, avec la crainte d'effets indésirables, et un risque de médiocre adhérence.

Notre opinion

Les inhibiteurs de la SGLT2 s'imposent comme un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, que les patients soient ou non diabétiques. Reste à préciser leur place par rapport au Sacubitril/Valsartan (cela fait une « couche » thérapeutique de plus avec des coûts indiscutables pour le système de santé, des difficultés d'adhérence, une vigilance accrue indispensable de la part des praticiens...). Cela étant, un médicament à effet de diurèse osmotique combat de manière prévisible la surcharge volumique intrinsèque de l'insuffisance cardiaque ; cela devrait permettre de réduire les diu-

retiques de l'anse, les passages en insuffisance cardiaque terminale... ou les décaler dans le temps.

ORION 10 (Inclisiran for subjects with ASCVD and elevated low-density lipoprotein cholesterol)

Karol E. Watson (UCLA) rappelle que le LDL-C est le facteur principal de la maladie athéroscléreuse et que sa réduction, thérapeutique ou non, réduit les événements. Avec les statines, la réduction du LDL d'une mmol/l induit une baisse de 21% des événements vasculaires majeurs, dont les AVC ischémiques. Malgré cela, l'incidence reste élevée et il existe un fort rationnel pour réduire encore plus le LDL : Les anti-PCSK9 permettent cela avec un effet significatif « on top » des statines, avec des injections tous les 15 à 30 jours. L'inclisiran, qui agit en amont de la PCSK9, dernier arrivé, demandait à être testé.

R. Scott Wright (Mayo Clinic, Rochester, MN) a rapporté les résultats de ORION 10, une nouvelle étude sur l'inclisiran. Ce produit est un ARN à double chaîne qui bloque la synthèse de la PCSK9 dans les hépatocytes. Il possède de plus un pôle favorisant la pénétration sélective au niveau hépatique. Les études initiales ont montré que c'est la dose de 300 mg injectée tous les 6 mois qui donne le meilleur résultat et elle a donc été retenue pour ORION 10 (Ray et coll. NEJM 2017 ; 376 : 1430-40).

Les patients ont été randomisés sous Inclisiran ou placebo (une injection semestrielle), ils reçoivent une injection le premier jour puis à 90 jours et ensuite tous les 6 mois (à noter,

Scientific Sessions de AHA 2019

après 6 mois, le LDL remonte spontanément et reste à environ -50% encore au 8e mois !).

L'étude a été menée sur 540 jours soit jusqu'à 90 jours après la dernière dose injectée. Les inclusions ont concerné des patients de 18 ans et plus avec une pathologie cardio-vasculaire athéromateuse, un LDL ≥ 0.70 g/l, sous statine à la dose maximale tolérée ou avec une intolérance documentée, avec ou sans Ezetimibe. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la baisse de LDL à J 510, et entre J 90 et J 540 par rapport au placebo. Les événements cardio-vasculaires sont également enregistrés mais à visée exploratoire car l'étude n'a pas la puissance statistique pour analyser ce paramètre. L'étude a porté sur 1561 patients randomisés en 1/1.

Ainsi, à l'inclusion, 89% des patients sont sous statines et 79% d'entre eux sous statine à forte dose. Le LDL moyen initial est à 1.05 g/l.

On observe à J 510 une baisse de LDL de 58% ($p < 0.00001$). Sur la période J 90 à J540 la baisse de LDL est de 56% par rapport au placebo. La baisse du LDL cholestérol est parfaitement stable durant toute la durée de l'étude. La sécurité est totale, comparable au placebo, sans aucun signal délétère. On observe simplement un peu plus de réactions, bénignes, au site d'injection avec l'inclisiran, qui diminuent d'ailleurs en cours d'étude avec le passage à des seringues pré remplies. Il n'y a aucun signal délétère au niveau hépatique, rénal ou musculaire, ni au niveau des cancers. Au niveau des complications cardio-vasculaires on enregistre 10.2% sous placebo contre 7.4% sous Inclisiran, en faveur d'un bénéfice clinique mais sans preuve formelle vu la petite taille de l'essai. L'Incli-

siran poursuit donc son développement est l'on est maintenant impatient de voir les résultats de l'étude de phase 3 sur l'impact clinique.

Notre opinion

L'inclisiran, agissant sur la synthèse de la PCSK9, injectable avec une durée d'action exceptionnelle, va, si son efficacité clinique se confirme, prendre immédiatement la place des anti-PCSK9. Un produit à injection semestrielle peut être hautement bénéfique à l'adhérence. Son mécanisme d'action ouvre une perspective thérapeutique dans d'autres domaines...

COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial)

L'introduction a été assurée par Aruna Pradham (Harvard Medical School), qui a pleinement justifié de viser l'inflammation dans la réduction du risque CV. L'essai CANTOS a montré, avec un produit coûteux, un bénéfice CV assez ample. La colchicine est connue de tous les praticiens, pour soulager les douleurs liées à la crise de goutte, et plus récemment dans la péricardite.

Elle n'a pas d'inconvénient connu à petites doses, son prix est dérisoire, et le dernier essai, LoDoCo (Nidorf S. et coll. JACC 2013 ; 61 : 404-10), a été publié en 2013 ; chez 532 coronariens stables, l'administration de 0.5 mg/j de colchicine a réduit les événements CV de 67% ($p < 0.001$) !

La colchicine a de multiples mécanismes bénéfiques possibles :

*action sur les cytokines inflammatoires
*réduction de l'adhésion des leucocytes (par baisse de l'expression des sélectines)
*réduction des enzymes protéolytiques

*inhibition des interactions plaquettes – leucocytes
*stimulation des cytokines anti-inflammatoires
*propriétés anti-mitotiques : réduction de la prolifération des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et de l'ostéophytose.

Tous les traitements anti-inflammatoires ne fonctionnent pas ! Ainsi le méthotrexate (essai CIRT : Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) n'a pas réduit les marqueurs de l'inflammation ni les événements CV.

Les essais de prévention avec la Colchicine tendent à se multiplier : outre COLCOT (ci-après), LoDoCo 2 (qui sera présentée fin 2020), CLEAR-Synergy (STEMI + PCI primaire) et CONVINCENCE (post-AVC) sont en phase de recrutement.

LoDoCo (2013), avait montré un bénéfice certain, mais n'était pas randomisée contre placebo et donc il fallait confirmer. Jean-Claude Tardif (Montréal) a donc présenté les résultats de COLCOT, une étude au financement institutionnel ayant évalué la Colchicine pour réduire le risque cardio-vasculaire par le biais (supposé) de son effet anti-inflammatoire.

L'étude COLCOT a porté sur des patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) au cours des 30 jours précédents, sous traitement médical optimal et ayant été revascularisés si besoin.

Les 4745 patients ont été randomisés à Colchicine 0.5 mg/j ou placebo. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la première survenue d'un décès cardio-vasculaire, arrêt cardiaque, IDM, AVC, ou hospitalisation urgente pour angor instable justifiant une revascularisation.

Les patients sont parfaitement traités suivant les recommandations en vigueur. Ils sont randomisés en moyenne 13 jours après leur infarctus, et ont été dilatés dans 93 % des cas. (Tableau 1)

L'étude est donc largement positive. Le bénéfice, très précoce, détectable avant le 2e mois, découle essentiellement de la réduction des AVC et des revascularisations urgentes pour angor instable, les critères plus durs n'étant pas significativement réduits. Le bénéfice porte aussi sur les événements récurrents. La sécurité d'emploi est bonne, notamment sans diarrhées excessives, on observe simplement un peu plus de nausées (1.80 vs. 1.0%, $p = 0.02$) et de flatulences sous Colchicine, et un peu plus de cas de pneumonies (0.9% vs. 0.4%, $p = 0.03$). La durée de suivi a été de 23 mois et est donc assez courte (dans le contexte d'une maladie chronique).

Conclusion des auteurs

*la Colchicine à la dose de 0.5 mg/j a réduit de manière significative le risque d'événements ischémiques cardiovasculaires (premier et suivants) : de 23% et de 34% respectivement, en comparaison au placebo chez des patients ayant eu récemment un IDM

*les taux d'événements indésirables ont été faibles, et comportent une discrète hausse du nombre de pneumonies (0.9 vs. 0.4%), mais pas d'augmentation des diarrhées

*Les résultats de COLCOT sont applicables aux patients venant d'avoir un IDM ; d'autres recherches devront étudier l'éventuel bénéfice de la colchicine dans d'autres groupes à risque élevé.

Notre avis

L'approche Colchicine est donc intéressante car le bénéfice est réel, la tolérance très accep-

	Colchicine	Placebo	RR	p
Nb patients	2366	2379		
CEP en ITT %	5.5	7.1	0.77	0.02
Décès CV %	0.8	1.0	0.84	NS
Arrêt cardiaque %	0.2	0.3	0.83	NS
IDM %	3.8	4.1	0.91	NS
AVC %	0.2	0.8	0.26	<0.05
Angor instable %	1.1	2.1	0.50	
Revascularis urgente (n)	25	50	0.50	<0.50
Décès %	1.8	1.8	0.98	
Pneumonies (n)	21	9	0.03	
CEP per protocole %	5.1	7.1	0.71	0.004
AVC per protocole %	0.2	0.8	0.26	
Angor instable PP %	1.0	2.1	0.47	

Tableau 1

table, et le prix du traitement dérisoire, si on le compare au Canakinumab qui est le seul autre anti-inflammatoire à avoir prouvé quelque chose avec l'étude CANTOS (avec un excès d'infections aussi).

Pour mémoire, l'amplitude du bénéfice est du niveau observé autrefois dans HOPE (ramipril 10 mg vs. placebo chez des patients à haut risque CV) et de la Pravastatine 40 mg vs. placebo dans le post-IDM dans l'essai CARE. L'étude COLCOT T2D va démarrer chez les patients diabétiques de type 2.

Ces résultats mériteraient aussi d'être vérifiés dans une étude plus vaste permettant notamment une analyse en sous-groupes pour mieux cerner les patients tirant le plus grand bénéfice de ces petites doses de colchicine. Une fois de plus, un médicament fort ancien au coût dérisoire trouve un emploi utile.

Les doses utilisées laissent espérer un faible risque de troubles digestifs et autres effets indésirables, mais on en sait peu, voire rien, sur l'utilisation de la colchicine au très long cours, ni d'ailleurs si un traitement prolongé est susceptible d'être utile, ni sur quelle durée.

BETonMACE (Effect of BET proteins inhibition with Apabetalone on Cardiovascular Outcomes in patients with ACS and diabetes)

L'essai a été introduit par une explication de Svati H. Shah (Durham, NC), portant sur l'épigénétique et le risque CV. On parle d'une sorte de « second génome », qui s'occupe des modifications de l'ADN qui régule l'expression des gènes, dont la méthylation, les modifications des histones. Ces mécanismes régulent de l'action des gènes fonctionnent in utero, selon des facteurs de l'environnement et sont associés au risque CV.

Ces mécanismes sont susceptibles d'interventions à visée thérapeutique, d'autant que des drogues dotées de ce mécanisme d'action existent déjà : il peut s'agir de petites molécules, des fractions monoclonales Ab, des siARN... Des modifications des histones peuvent modeler l'expression des gènes par les protéines BET (Bromodomain and Extra-Terminal Domain Family : Tani-guchi Y. Int J Mol Sci 2016 ; 17 : 1849). Ainsi, l'Apabetalone se lie aux protéines BET et inhibe l'expression génique.

Kausik K. Ray a présenté les résultats de BETonMACE étude d'épigénétique pour réduire le risque cardio-vasculaire résiduel.

Les travaux préliminaires ont montré que ce nouveau traitement pouvait influencer favorablement de nombreux paramètres comme la coagulation, l'inflammation, le transport du cholestérol, permettant ainsi d'espérer une réponse cliniquement favorable, et ce tout particulièrement chez les diabétiques et les patients avec un HDL-C bas.

Les inclusions ont concerné des patients avec DT2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu entre 7 et 90 jours avant la randomisation, et avec un HDL bas < 0.4 g/l chez l'homme et < 0.45 g/l chez la femme. Le critère d'évaluation principal est la première survenue d'un décès cardio-vasculaire, ou d'un infarctus ou AVC non mortels. L'étude porte sur 2425 patients sous forte dose de statine, randomisés en 1/1 sous Apabetalone 100 mg x 2/j ou placebo. L'étude est menée jusqu'à survenue de 250 événements. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, avec un âge moyen de 62 ans, 74% d'hommes, une durée de diabète de 8.4 ans. Ils sont randomisés en moyenne 38 jours après leur syndrome coronarien. Ils sont très bien traités selon les recommandations actuelles, le LDL à l'inclusion est à 0.7 g/l, le HDL à 0.33 g/l. On observe des variations minimales du HDL, de la clairance de créatinine et de la CRP sous traitement, sans signification particulière. Le suivi médian est de 26 mois. (Tableau 2)

Les différents composants du CEP sont inférieurs dans le groupe Apabetalone, mais aucun n'est significativement impacté. On observe par contre une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec 2.4% sous traitement contre 4.0% sous placebo (RR 0.59).

	Placebo	Apabetalone	RR	p
Nb patients	1206	1212		
CEP à 36 mois %	12.4	10.3	0.82	0.11
CEP sauf décès indéterminés %	11.6	9.3	0.79	0.06

Tableau 2

Le traitement semble aussi plus efficace dans les sous-groupes avec LDL plus bas (RR 0.60, $p = 0.024$) et clairance de créatinine plus basse (RR 0.50 si DFG < 60, $p = 0.032$). L'étude est donc négative sur le critère principal, ces données ne sont qu'exploratoires. La tolérance du traitement est globalement bonne, avec simplement une petite augmentation des transaminases plus fréquente sous Apabetalone.

Notre avis

L'étude BETonMACE était conçue pour détecter un bénéfice de 30%, supérieur à ce qui est finalement observé ; elle manque de puissance statistique et ne permet pas de conclure sur la possibilité d'un réel bénéfice de cette nouvelle approche. Cela demandera des études supplémentaires pour espérer conclure.

SÉANCE LBCT 2

La session 2 des grandes études a été consacrée à la présentation des résultats des différentes études du groupe ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), sponsorisé par le NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute).

ISCHEMIA : rapport initial sur les données cliniques

Judith S. Hochman (NY, NY) a rapporté les données de l'essai ISCHEMIA - clinique qui a comparé la prise en charge invasive avec la prise en charge médicamenteuse classique dans le traitement des patients coronariens.

La question fondamentale a concerné les patients stables mais porteurs d'une ischémie myocardique au moins modérée documentée par un test de stress (effort... avec $\geq 10\%$ du myocarde concerné en scintigraphie, ou 3 segments en stress-écho, ou 12% en IRM ou 3/16 segments hypo-akinétiques, et en EE) : existe-t-il un bénéfice (comparativement à un traitement médical optimal) à pratiquer une coronarographie et, si possible, de revasculariser. Les auteurs sont partis de la constatation qu'aujourd'hui les traitements optimisés deviennent des compétiteurs peut-être valables du traitement invasif.

Les inclusions ont concerné des coronariens stables avec une ischémie modérée ou sévère documentée ; le critère d'évaluation principal a été la somme des décès cardio-vasculaires, IDM, hospitalisations pour angor instable, insuffisance cardiaque et arrêts cardiaques ressuscités.

Ont été exclues les lésions connues du tronc gauche, les FEVG < 35%, les insuffisants rénaux sévères. L'étude a porté sur 5179 patients avec un suivi moyen de 3.3 ans, avec un âge moyen de 64 ans, 23% de femmes, 42% de diabétiques, 75% de tests ischémiques avec imagerie et 25% de tests d'effort seuls.

On note 54% d'ischémies sévères, 46% de tritronculaires, 46% de lésions de l'IVA proximale. Les patients sont traités médicalement de manière relativement optimale (59% avec LDL < 0.7 g/l, 41% de traitement totalement optimisés).

Dans le groupe invasif, 95% des patients sont coronarographiés et 76% revascularisés précocement. Dans le groupe médical, 28% sont coronarographiés et 23% revascularisés à 4 ans.

La revascularisation est effectuée par angioplastie dans 74% des cas et par pontage dans 26% des cas. Les résultats montrent, pour le CEP, des niveaux comparables avec un taux d'événements à 4 ans de 15.5% dans le groupe médical et 13.3% dans le groupe invasif avec un RR à 0.93 ($p = 0.34$). On observe une augmentation précoce des événements dans le groupe invasif, et l'inverse dans le groupe conservateur. Pour les IDM, on observe une augmentation des infarctus péri-procéduraux précoces dans le bras interventionnel, et une augmentation des infarctus spontanés tardifs dans le bras « conservateur » (RR en faveur de l'invasif : 0.67, $p < 0.01$).

Il n'y a pas de différence notable sur les critères hospitalisation pour angor instable (RR 0.50, $p = 0.02$ en faveur de l'invasif, sur des nombres très bas), insuffisance cardiaque (bénéfice au traitement conservateur, $p < 0.01$), ou arrêt cardiaque ressuscité, les AVC (NS). Les résultats sont homogènes dans tous les sous-groupes testés, y compris selon l'importance de l'ischémie, le nombre de vaisseaux lésés ou l'atteinte de l'IVA proximale.

Il s'avère qu'avec les traitements modernes disponibles au moment des inclusions, le traitement médical fait jeu égal avec le traitement invasif de principe sur les critères « durs », même dans des centres techniquement performants. Les auteurs soulignent que la probabilité qu'une attitude invasive de principe soit bénéfique sur la mortalité est $< 10\%$.

ISCHEMIA - QoL

John A. Spertus (Kansas City) a ensuite présenté les résultats de l'étude de qualité de vie (QoL) sur les mêmes patients. La QoL a été évaluée brièvement par le Seattle Angina Questionnaire 7, recueilli à l'inclusion puis à intervalles réguliers ensuite jusqu'à plus de 36 mois.

Ainsi, à l'inclusion, 20% des patients ont un angor au moins hebdomadaire, 44.3% plusieurs fois par mois et un tiers, rien ! Le bras invasif montre une amélioration plus marquée et significative du nombre de crises d'angor et de la qualité de vie chez les angineux. L'amélioration est d'autant plus nette que l'angor était plus fréquent à l'inclusion. Le nombre de patients à traiter pour améliorer l'angor est seulement de 3 ! A l'issue de ces deux présentations, on peut conclure que la revascularisation systématique chez ce type de patients n'améliore pas significativement la trajectoire clinique, mais elle permet de réduire les crises d'angor et d'améliorer la qualité de vie. Le choix de l'attitude thérapeutique la plus adaptée repose donc en priorité sur une discussion avec le patient sur ses préférences.

ISCHEMIA-CKD

Scripal Bangalore (NY, NY) a présenté les résultats de l'essai ISCHEMIA-CKD. Le design de l'étude est le même que pour ISCHEMIA, mais ici les patients ont en plus une insuffisance rénale chronique (Chronic Kidney Disease) évoluée ou dialysée. La question est pertinente, car ces patients dont le nombre augmente, ont toujours été sous-représentés dans les essais.

Le critère d'évaluation principal est la somme des décès et infarctus. Les inclusions portent sur des patients ayant au moins une ischémie modérée documentée, et une DFG < 30 ml/mn $\cdot 1,73$ m² ou dialysés. Une néphroprotection par hydratation est mise en place, ainsi que des procédures visant à limiter au maximum le volume de contraste iodé.

L'étude a randomisé 777 patients (53% de patients dialysés) avec un suivi moyen de 2.3 ans. Le test ischémique comporte de l'imagerie dans 82% des cas. L'ischémie est sévère dans 38% des cas. On note 23% de tritronculaires, 21% de lésions de l'IVA proximale. Le traitement médical est optimal. On observe 85% de coronarographies dans le groupe invasif contre 22% dans l'autre, et des taux de revascularisations de 50 et 12% respectivement : (angioplastie dans 85% des cas et pontage dans 15% des cas). Le critère d'évaluation principal est à 36.7% à 3 ans dans le bras conservateur et 36.4% dans le bras interventionnel avec un RR à 1.01 ($p = 0.95$). Les taux de mortalité globale et de décès cardiovasculaires sont comparables dans les deux groupes, ainsi que les taux d'infarctus.

On observe significativement plus d'AVC dans le groupe revascularisation avec un RR à 3.76 ($p = 0.004$), et ces AVC ne sont pas liés aux procédures elle mêmes. On note aussi plus de passage en dialyse dans le bras interventionnel malgré les précautions prises. Le risque de décès/passage en dialyse est de 1.48 ($p = 0.02$) au détriment de l'attitude invasive. Les résultats sont homogènes dans tous les sous-groupes prévus, sauf pour les patients avec ischémie sévère ou l'attitude invasive fait mieux. A l'issue de cette communication,

il apparaît clairement que la revascularisation chez les insuffisants rénaux graves et les dialysés n'apporte aucun bénéfice clinique, ni en termes de qualité de vie. Il semble donc inutile même rechercher une ischémie latente chez ce type de patients s'ils sont asymptomatiques.

Notre opinion sur le programme ISCHEMIA

Cette étude très détaillée et de financement institutionnel (donc à l'abri des divers conflits d'intérêts), effectuée dans des centres de grande qualité établit qu'un traitement médicamenteux moderne bénéficie à l'évolution des coronariens autant que le traitement invasif (assorti aussi d'un traitement médical optimisé !). On s'interroge inévitablement sur l'optimisation réelle du traitement, pourtant ! On ne la retrouve que chez 41% des patients en fin d'étude ! Et c'était avant l'avènement des nouveaux hypolipémiants. On aura, espérons-le, les résultats en fonction du LDL, de la dose de statine... Mais dès à présent, on peut observer que pour les critères « durs », le traitement optimisé est équivalent au traitement invasif. Cela laisse cependant de la place pour de réelles améliorations, car sur 4 ans, la mortalité est très élevée : 37% ! Une parenthèse sur les insuffisants rénaux et dialysés qui sont des patients très particuliers qu'il faut surtout ne pas aggraver et « toucher » le moins possible dès lors qu'ils sont asymptomatiques.

Séance LBCT 3

GALILEO (Global Study Comparing a Rivaroxaban-based Atnithrombotic Strategy to an Antiplatelet-based Strategy after TAVR)

L'étude GALILEO a été présentée par George D. Dan-

	Rivaroxaban	Anti-agrégants	RR	p
Nb patients	826	818		
CEP par 100 pts-année	9.8	7.2	1.35	0.04
Sécurité par 100 pts-année	4.3	2.8	1.50	0.08
Décès par 100 pts-année	5.8	3.4	1.69	0.009
Bénéfice clinique net %	16.6	12.2	1.39	
Hémorragie majeure %	3.6	1.8	2.02	

Tableau 3

	Rivaroxaban	Anti-agrégants	Δ (IC95%)	RR
CEP ITT %	2.1	10.9	-8.8 (-16.5 à -1.9)	
Epaississement %	12.4	32.4	-20.0 (-30.9 à -8.5)	
CEP per protocole %	0.0	9.6		0.06
Epaississement PP %	11.5	30.5		0.38

Tableau 4

gas et a évalué l'intérêt du Rivaroxaban pour réduire le risque de complications thrombo-emboliques après TAVI, qui ne sont ni rares ni bénignes, et comportent la thrombose infra-clinique des feuillets de la valve prothétique. Les recommandations actuelles préconisent un DAPT, mais sans assise scientifique solide, la porte reste ouverte à des solutions innovantes.

Le Rivaroxaban est ici administré à la dose de 10 mg/jour (en excluant les patients en FA nécessitant la dose de 20 mg/j (ou 15 mg en cas d'IRC). Les patients sont randomisés sous Rivaroxaban plus Aspirine 75 à 100 mg/j pendant 90 jours puis Rivaroxaban seul ensuite, ou bien Clopidogrel 75 mg/j plus Aspirine 75 à 100 mg/j pendant 90 jours, ensuite Aspirine seule. L'étude a été menée en ouvert, jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant d'événements. Le critère d'évaluation principal (CEP) est la somme des décès, AVC, infarctus, embols systémiques, thromboses de valve symptomatiques, TVP et embolies pulmonaires. Les inclusions ont concerné des patients de 18 ans et plus avec une procédure de TAVI réussie.

L'étude a été stoppée prématurément par le DSMB pour raisons de sécurité. Elle porte sur 1644 patients randomisés, avec un âge moyen de 80 ans, un score STS à 4.0. (Tableau 3)

L'étude GALILEO est donc entièrement négative, le Rivaroxaban ne permet pas de réduire les événements thrombo-emboliques que l'on voulait éviter, et s'accompagne au contraire d'un risque hémorragique accru.

Le DAPT post-TAVI reste donc la solution à retenir. Pour une raison peu claire, les investigateurs n'ont pas fait un groupe à 2.5 mg X 2/jour, qui a été bénéfique chez le coronarien stable et reste une possibilité pour un futur essai, comme l'a souligné la « discutante », Elaine Hylek (Boston). Parution NEJM.

GALILEO 4D

Ole De Backer (Copenhagen, DK) a présenté les résultats de GALILEO 4D, une sous-étude de GALILEO sur l'impact du Rivaroxaban sur la mobilité et l'épaississement des feuillets valvulaires après TAVI. Les patients ont été évalués par un scanner de la valve pratiqué 3 mois après implantation.

L'étude a porté sur 115 patients sous Rivaroxaban et 116 patients sous DAPT 3 mois puis aspirine seule. La mobilité des feuillets est cotée par scanner (Tableau 4).

Conclusion des auteurs

*la proportion globale des patients avec mobilité réduite des feuillets (grade 3 et plus) et épaississement a été de 6.6% sous Rivaroxaban vs. 22.6% ;

Scientific Sessions de AHA 2019

les deux critères ont donc été moins fréquents sous Rivaroxaban

*mais sous Rivaroxaban, le risque de décès, de complications thromboemboliques et hémorragiques a été plus élevé dans l'essai GALILEO principal Registre France-TAVI Eric Van Belle (Lille) a présenté à la française (c'est-à-dire dans un anglais approximatif et en tenue décontractée) les résultats du registre France-TAVI comparant la valve déployée par ballon (BE-THV) et la valve auto-expandible (SE-THV). Le registre a accumulé un effectif considérable de 12141 patients. Le critère principal d'évaluation (CEP) a été le taux de fuites péri-valvulaires à la sortie hospitalière et/ou le taux de mortalité hospitalière. Le suivi médian a été de 20 mois. Après application d'un score de propensité on isole 3910 patients dans chacun des deux groupes de comparaison. Avant le score de propensité, 4 données seulement sont clairement déséquilibrées, le diamètre de l'anneau aortique, l'année de la procédure, le type de salle d'intervention et l'approche transfémorale. (Tableau 5)

On observe une augmentation des deuxième valves requises, infarctus et indications à stimulateur cardiaque avec la SE-THV, mais par contre un gradient moindre. De même au niveau des décès, la différence apparaît précocement dans les 3 premiers mois (RR 1.37, p = 0.0001) et au-delà de ce premier trimestre, les courbes deviennent parallèles. Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes évalués sauf pour l'accès par voie fémorale (ou non) et l'année de l'intervention.

L'étude de ce registre confirme par ailleurs la relation entre l'existence de fuites para-prothétiques résiduelles et la

	SE-THV	BE-THV	p
CEP %	19.8	11.9	< 0.0001
Fuites Ao %	15.5	8.3	< 0.0001
Décès %	5.6	4.2	0.01
Décès 2 ans %	29.8	26.6	0.002
Décès CV 2 ans %	23.3	20.9	0.001
Reprise TAVI %	3.7	1.0	<0.0001
AVC %	2.5	1.8	0.058
IDM %	0.4	0.2	0.02
Pacemaker %	22.3	11.0	<0.0001

Tableau 5

	Conventionnel	Chirurgie précoce	RR	p
CEP %	15.3	1.4	0.09	0.003
Décès %	20.8	6.8	0.33	0.03
AVC cas	3	1		
IDM cas	1	0		
Reprise chirurgie %	2.8	0	0.19	0.39
Hospit I card %	11.1	0	0.05	0.054

Tableau 6

mortalité. Ainsi, les deux types de valves ne donnent pas le même résultat.

Notre opinion

Ce volumineux travail français est très intéressant au vu de l'ampleur que prennent les procédures de TAVI. Comme toute étude de registre, il persiste toujours la possibilité de facteurs de confusion non corrigés par le score de propensité. Il apparaît donc crucial d'envisager une large étude randomisée comparant les deux types de dispositifs. Mais le matériel évolue rapidement, tout comme les indications ! D'autre part, le nombre exponentiel de procédures permettrait probablement d'affiner les sous-groupes et d'obtenir des résultats dans un délai raisonnable. Parution dans Circulation.

RECOVERY

Duk-Hyum Kang (Séoul, Corée) a présenté les résultats de RECOVERY, une étude sur la chirurgie précoce du RAO serré asymptomatique comparée au suivi clinique (et l'intervention en cas d'apparition de symptômes). Les inclusions ont concerné des patients de 20 à 80 ans avec un RAO sévère défini comme une surface $\leq 0.75 \text{ cm}^2$ avec une vélocité en pic $\geq 4.5 \text{ m/s}$

ou un gradient moyen $\geq 50 \text{ mmHg}$, candidats pour une chirurgie, et asymptomatiques.

Les patients ont été randomisés pour une chirurgie précoce dans les 2 mois, ou un suivi conventionnel, où ils ne sont opérés que s'ils deviennent symptomatiques, si leur fraction d'éjection baisse en dessous de 50% ou si la vitesse de pic augmente de plus de 0.5 m/s sur un an.

Le critère principal d'évaluation (CEP) a été la mortalité opératoire et la mortalité cardio-vasculaire. L'étude a porté sur 145 patients randomisés, 73 dans le groupe chirurgie précoce, et 72 dans le bras suivi conventionnel, avec un âge moyen de 63 ans (qui laisse présager un fort taux de bicuspidies), un gradient moyen à 63 mmHg, une surface de valve à 0.64 cm^2 . On note effectivement deux tiers de bicuspidies parmi ces patients. On observe 96% de chirurgie précoce dans le bras prévu, contre 4% dans le bras conventionnel avec donc peu de « crossovers ». La mortalité opératoire est de 0% ! (Tableau 6)

L'analyse en per-protocole donne des résultats identiques. Cette étude est donc intéressante, et valide une chirurgie

Scientific Sessions de AHA 2019

précoce chez les patients avec un RAO sévère asymptomatique, avec quelques réserves liées au jeune âge des patients et à la forte proportion de bicuspidies qui représentent une population un peu particulière. Parution NEJM.

Notre avis

RECOVERY apporte clairement des éléments précieux, allant à l'encontre d'un certain conservatisme classique en matière de RAO serré. On peut même penser que des patients plus âgés, la clientèle classique pour le RAO, mais ayant échappé au TAVI, gagneraient encore plus à ne pas être opérés tard, et ce « tard » devient maintenant « trop tard » ! Un changement des recommandations semble se profiler.

SÉANCE LBCT 4

TWILIGHT-ACS (Ticagrelor with Aspirin or Alone in High Risk Patients after Coronary Intervention for ACS)

Usman Baber (NY, NY) a présenté les résultats de TWILIGHT (« crépuscule ») ACS, une étude ayant évalué la possibilité d'un arrêt précoce de l'Aspirine en maintenant le Ticagrelor seul après angioplastie.

L'étude est randomisée en double aveugle contre placebo. Les patients, à haut risque, sont dilatés pour un STEMI ou un angor instable avec des stents actifs et reçoivent une double anti-agrégation plaquettaire par Ticagrelor et Aspirine pendant 3 mois. Les patients sans complications et adhérents au traitement continuent Ticagrelor pendant 1 an et sont alors randomisés entre les deux groupes : Aspirine ou un placebo. Le critère d'évaluation principal (CEP) est la somme des complications hémorragiques BARC 2, 3 et 5 durant les 12 mois de

	Tica + Asp	Tica + placebo	RR	p
Nb patients	2338	2269		
CEP %	7.6	3.6	0.47	< 0.001
TIMI majeur %	1.0	0.5	0.08	
ISTH majeur %	2.2	0.9	0.001	
MACE %	4.4	4.3	0.97	0.84
Décès %	1.5	1.0	0.14	
Infarctus %	3.1	3.1	0.99	
AVC %	0.3	0.5	0.21	
Thrombose stent %	0.6	0.4	0.38	

Tableau 7

suivi. L'étude porte sur 4614 patients, dont 2494 angor instables et 2120 NSTEMI. Le suivi total a été de 15 mois. Ils sont bien équilibrés par la randomisation, on note 76% de procédures par voie radiale, 15% de lésions avec thrombus, une longueur de stents de 40 mm. L'adhérence au traitement est bonne. (Tableau 7)

Les résultats sont identiques quel que soit le nombre de facteurs de risque présents, chez les patients avec angor instable ou avec NSTEMI.

Conclusion des auteurs de TWILIGHT-ACS

*chez les patients avec un SCA NSTEMI traités par PCI et DES (stent actif), après un DAPT de 3 mois avec ticagrelor et aspirine, la poursuite du ticagrelor seul, comparativement à la poursuite du DAPT, réduit significativement les saignements majeurs et significatifs, sans augmentation des événements ischémiques sur un an, et ceci quel que soit le niveau de risque

*les résultats sont globalement en concordance avec ceux de l'essai initial TWILIGHT

La « discussante », Michelle O'Donohue (Boston) rappelle que la poursuite du DAPT (comparativement à l'aspirine seule) après 12 mois réduit les MACE de 22% (p = 0.001), les décès CV de 15% (p = 0.03), les IDM de 30% (p = 0.003), les AVC de 19% (p = 0.02), les thromboses de stent de 50% (p = 0.02) et augmente le risque

hémorragique : +73% pour les saignements majeurs (p = 0.004), sans effet sur les décès, ni les hémorragies cérébrales. L'essai majeur CAPRIE, où le clopidogrel a été comparé à l'aspirine a montré une réduction des MACE de 8.7% (p = 0.03), avec une réduction significative des accidents hémorragiques, digestifs et sévères sous clopidogrel.

TWILIGHT-ACS montre, sous ticagrelor seul comparé au double traitement, une réduction de 53% (p < 0.001) des saignements BARC 2 à 5, et une égalité pour les MACE (décès, IDM, AVC). La discussante pose de nombreuses questions : en cas de monothérapie, quel iP2Y12 choisir et sur la foi de quels tests ? Peut-on stopper l'aspirine entre 1 et 3 mois sans inconvénient ? Au-delà du 12e mois, doit-on poursuivre un iP2Y12 indéfiniment sans aspirine ?

Notre avis

TWILIGHT-ACS travail est donc une étude intéressante, démontrant la possibilité d'un arrêt précoce de la double anti-agrégation plaquettaire chez des patients pourtant à haut risque (1 à 3 mois post SCA) en laissant le seul Ticagrelor, avec une réduction sensible du risque hémorragique sans prix à payer au niveau des MACE. Il amène toutefois à maintenir au long cours un traitement plus coûteux, le Ticagrelor, et on aurait aimé voir d'autres groupes de comparaison : par exemple poursuite aspirine -

clopidogrel voire clopidogrel seul (après les tests appropriés), pour pouvoir vraiment choisir la meilleure stratégie non seulement en termes d'efficacité et de sécurité, mais aussi en termes de coûts.

COLCHICINE-PCI

Binita Shah (NY, NY) a présenté les résultats de COLCHICINE-PCI, une étude ayant évalué l'intérêt de la Colchicine en monoprise pour réduire la réaction inflammatoire liée aux procédures d'angioplastie. Les inclusions ont concerné des patients adressés pour coronarographie voire angioplastie pour suspicion de coronaropathie ou de syndrome coronarien aigu. En ont été exclus, entre autres, les patients avec une clairance de créatinine < 30 ml/mn·1.73 m² ou en hémodialyse.

Les patients ont été randomisés 1 à 2 heures avant la procédure et reçoivent 1.2 mg de Colchicine puis 0.6 mg, 1 heure après ou bien le placebo correspondant. On mesure la Troponine en base puis à 6-8 heures et 22-24 heures après procédure. Les MACE sont évalués à J 30, et on mesure les biomarqueurs d'inflammation en base puis à 1 heure et 6-8 heures après procédure. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la souffrance myocardique évaluée sur l'évolution du taux de Troponine I. Pour les biomarqueurs on mesure l'interleukine 6, l'interleukine 1 bêta et la CRP haute sensibilité.

L'étude a randomisé 714 patients. Seuls 56% d'entre eux font finalement l'objet d'une angioplastie. On note 20% d'insuffisants rénaux, 50% de SCA. Les résultats montrent pour le critère principal une valeur à 57.3% sous Colchicine contre 64.2% sous placebo avec un

$p = 0.19$. Il n'y a pas non plus de différence quant à l'importance de l'élévation de la Troponine, ni des taux de MACE à J 30 (11.7% sous Colchicine vs 12.9%). On observe une baisse significative de l'Interleukine 6 uniquement à 22-24 heures après procédure. Aucune modification de l'Interleukine 1 bêta n'est observée. La CRP haute sensibilité est également significativement moindre à 22-24 heures sous Colchicine. La tolérance est bonne avec simplement plus de problèmes gastro-intestinaux sous Colchicine. L'étude bien qu'intéressante est donc négative, mais on peut se poser la question de la monoprise, de l'homogénéité des patients (les patients revascularisés ne représentent que la moitié de l'effectif). Au total COLCHICINE-PCI est un travail intéressant mais avec des défauts, qui ne remet pas en cause le rôle de l'inflammation, ni la place potentielle de la Colchicine bien employée. **Mais ici, l'administration de Colchicine avant une procédure coronaire n'apporte rien.**

COMPLETE OCT

Natalia Pinilla-Echeverri (Hamilton, Canada) a présenté les résultats de COMPLETE OCT, une sous-étude de l'essai COMPLETE évaluant les plaques instables par OCT (optical coherence tomography). L'étude COMPLETE récemment publiée (Mehta et coll. NEJM 2019 ; 381 : 1411-21) démontre la supériorité de la revascularisation complète (et pas seulement de la lésion responsable de l'IDM) dans la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde, avec une réduction de 26% des décès cardiovasculaires et récidives d'infarctus sur un suivi de 3 ans avec un nombre de patients à traiter

de 37 (sur un suivi médian de 3 ans, $p = 0.004$) pour obtenir d'éviter un événement adverse.

L'OCT permet d'explorer finement les plaques d'athérome présentes dans les coronaires, et de repérer les plaques à risque de rupture ou vulnérables (TCFA pour thin-cap fibro-atheroma) ayant une épaisseur de paroi < 65 μ m sur une plaque à forte teneur lipidique sur plus de 90 degrés du vaisseau.

Complete OCT a porté sur 93 patients explorés par OCT avec une moyenne de 2.82 « pullbacks » (retrait de la sonde pour étude du vaisseau) par patient. Ont été inclus les patients ayant eu un STEMI traité avec succès par angioplastie avec au moins une autre lésion de $\geq 70\%$ dans un autre segment coronaire.

Les résultats montrent, sur 425 segments évalués -58 plaques obstructives avec TCFA, -92 plaques obstructives sans TCFA, -74 plaques non obstructives avec TCFA, -201 plaques non obstructives sans TCFA.

Des plaques TCFA sont retrouvées dans 35.4% des lésions obstructives contre 23.2% des lésions non obstructives ($p = 0.022$). Les lésions obstructives avec TCFA ont significativement plus de facteurs d'instabilité en analyse OCT, en particulier un contenu lipidique supérieur, une longueur plus grande. On observe des plaques obstructives TCFA dans 47.3% des patients.

Notre opinion

COMPLETE-OCT valide le concept de la présence de multiples plaques instables énoncé par d'autres il y a déjà long-

temps, et l'idée de restabiliser les patients en traitant toutes ces lésions instables comme cela a été démontré dans l'étude COMPLETE. Ce qui permet de mieux comprendre ce résultat positif. Le fait que 20% de patients ont des lésions non obstructives mais avec plaques instables permet également de comprendre l'intérêt d'un traitement agressif par statines à doses élevées pour restabiliser ces lésions. On sait que les statines, par leur effet anti-inflammatoire, stabilisent la partie vulnérable de la chape fibreuse de la plaque et par leurs effets hypolipémiants, « vident » la plaque de son contenu sous pression. Rapidement !

COACT (Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST Segment Elevation) : Résultats à 1 an

Jorrit Lemkes (Amsterdam, NL) a rapporté les résultats de COACT, essai qui a comparé la coronarographie précoce à la coronarographie différée chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque ressuscité sans STEMI. Le critère principal d'évaluation est le taux de survie à J 90. Les résultats préliminaires ont déjà été rapportés à J 90, sans aucune différence entre les deux attitudes.

Toutefois un bénéfice à plus long terme pouvait être espéré et ici sont donc rapportés les résultats à 1 an. L'étude a porté sur 552 patients, randomisés en 1/1 entre les deux approches. Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans avec un score de Glasgow < 8, avec récupération d'une hémodynamique correcte après arrêt cardiaque ressuscité, avec comme rythme initial un TV ou une FV. L'arrêt cardiaque a eu un témoin dans 80% des cas, la réanimation, débutée en moyenne à 2 minutes de l'ar-

	IABP	Impella®
Décès %	34.1	45.0
Saignements %	16.0	31.3

Tableau 8

rêt, le retour à une circulation spontanée est en moyenne de 15 minutes. La coronarographie est réalisée en moyenne 0.9 heures après la randomisation dans le groupe « rapide », et 119.9 heures dans le groupe différé.

On observe une occlusion complète du vaisseau dans environ un tiers des cas dans les 2 bras. Le taux de survie à 1 an est de 61.4% dans le bras immédiat et de 64.0% dans le bras différé. On n'observe aucune différence entre les deux groupes pour les réinfarctus, les revascularisations ultérieures, l'insuffisance cardiaque ou les chocs délivrés par le DAI implanté.

Il n'y a pas non plus de différence au niveau des scores de capacité physique et mentale.

Ce gros travail démontre qu'en cas d'arrêt circulatoire ressuscité, si la coronarographie doit clairement être pratiquée, il n'y a aucun bénéfice à la réaliser dans l'urgence.

Comparaison de l'Impella® à la contreimpulsion intra-aortique en cas d'IDM aigu avec choc cardiogénique

Sanket S. Dhruva a présenté un travail comparant l'Impella® et la contreimpulsion intra-aortique (IABP) dans la prise en charge en angioplastie des patients en choc cardiogénique. Le critère principal d'évaluation est le taux de mortalité hospitalière pour l'efficacité, et le taux de saignements majeurs pour la sécurité.

Les dossiers des patients ont été extraits des bases de données du NCDR cath PCI et du Chest pain MI registry. Les patients ont ensuite été appariés pour comparer Impella et IABP permettant d'obtenir 3360 patients à analyser. Les patients sont bien équilibrés par ce score de propensité portant sur 75 variables. (Tableau 8)

Les résultats stratifiés selon le délai de mise en place du dispositif avant, pendant ou après l'angioplastie ne modifient pas ces résultats. Ces résultats tranchés remettent clairement en cause la place de l'Impella pour traiter ce type de patients.

Impella®

Amit P. Amin a présenté un travail sur l'évolution de l'emploi de l'Impella® aux USA et son impact sur les résultats et les coûts. Les dossiers de patients sont extraits de la banque de donnée Premier Healthcare permettant de retrouver 48306 patients ayant eu une angioplastie sous assistance circulatoire.

On observe entre 2008 date de l'approbation à l'emploi par la FDA et 2016 une augmentation soutenue de l'emploi de l'Impella® avec par contre une stagnation voire une baisse de l'emploi de l'IABP.

Paradoxalement l'Impella® est moins employé chez les patients les plus sévères. Son emploi entraîne une augmentation sensible du coût de la prise en charge. On observe au contraire une baisse du coût de prise en charge des patients dilatés sans assistance circula-

toire. Il existe une très large variabilité de l'emploi de l'Impella® d'un hôpital à l'autre pour le même profil de patients avec un facteur 6 ! Et aussi une assez large variation des complications d'un centre à l'autre chez les patients recevant l'Impella avec des taux de saignement variant d'un facteur 2.5, des décès AVC et insuffisance rénale variant d'un facteur 1.5. On note une augmentation significative des complications rénales et des AVC depuis la mise à disposition de l'Impella. Le surcoût lié à l'emploi de ce dispositif est de 15000 US\$ en moyenne. Ce travail montre donc une augmentation du coût des procédures avec ce dispositif, mais également des taux de complications, posant clairement la question de la bonne définition de son emploi.

Séance LBCT 5

FUEL (Fontan Udenafil Exercise Longitudinal Trial)

David J. Goldberg (Pediatric Heart Network) a rapporté les résultats de FUEL qui évalue l'intérêt de l'Udenafil chez les patients ayant eu une intervention de Fontan. On rappelle que l'intervention de Fontan consiste à connecter directement le retour veineux à l'artère pulmonaire pour traiter les cardiopathies congénitales à ventricule fonctionnel unique.

Dans cette situation les résistances pulmonaires jouent un rôle crucial dans la tolérance à l'effort, et l'on observe souvent un déclin des capacités avec l'âge. L'Udenafil est un nouvel inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (PDE5) qui peut réduire les résistances pulmonaires et donc améliorer la capacité d'effort. L'étude FUEL a évalué ce produit à la dose de 87.5 mg x 2/j.

L'étude a concerné des adolescents de 12 à 19 ans ayant eu une opération de Fontan et sous anticoagulants. Ils ont été inclus si leur épreuve d'effort métabolique permettait d'avoir un quotient respiratoire en fin d'effort ≥ 1.1 . Le critère principal d'évaluation est la variation du pic de VO2 entre l'inclusion et la semaine 26. L'étude a porté sur 400 patients, randomisés sous Udenafil ou placebo. Pour le critère principal on observe une détérioration du pic de VO2 à 26 semaines, qui était prévisible vu l'évolution de la maladie, mais moindre sous Udenafil avec un $p = 0.092$ (non significatif). On note par contre une amélioration significative de la VO2, de la puissance développée et du rapport VE/VC02 au seuil anaérobie, paramètres plus adaptés chez ce type de patients qui sont limités en VO2 absolue par l'absence de ventricule droit.

On n'observe pas d'effet sur la fonction cardiaque ni sur le BNP. La sécurité d'emploi d'Udenafil est bonne avec simplement plus d'érections chez les garçons, des céphalées, des flushs faciaux et des épistaxis plus fréquents. L'essai FUEL est donc intéressant car une amélioration des paramètres au seuil anaérobie a un réel impact sur la qualité de vie au quotidien de ces patients très handicapés.

DAPA-HF (Dapagliflozin in HFrEF) : efficacy and safety according to age

Felipe A. Martinez (Argentine) a présenté une sous-étude de DAPA-HF explorant la réponse thérapeutique en fonction de l'âge des patients, mais il s'agit d'une analyse post-hoc. L'analyse est réalisée en fonction des tranches d'âge, par 10 années ; après reclassification,

les patients les plus âgés ont bien-sûr plus de comorbidités et de nombreux déséquilibres apparaissent dans la table des caractéristiques cliniques.

Le bénéfice observé dans l'étude principale est cependant retrouvé dans toutes les tranches d'âge avec notamment :

*RR 0.71 pour les 55 – 64 ans (IC95% : 0.55 – 0.93)

*RR 0.76 pour les 64 – 74 ans (IC95% : 0.61 – 0.95)

*RR 0.68 pour les ≥ 75 ans (IC95% : 0.53 – 0.88)

La sécurité d'emploi est bonne sans excès d'effets adverses plus marqués dans les tranches d'âge plus élevés. Les complications rénales, qui augmentent sous placebo avec l'âge sont même significativement moindres sous Dapagliflozine. DAPA-HF démontre donc la possibilité d'employer ce nouveau traitement avec bénéfice dans l'insuffisance cardiaque systolique sans limite d'âge. Ref : McMurray JJV et coll. NEJM 2019 pour l'essai principal, DAPA-HF : Circulation 2019

DAPA-HF – QoL (qualité de vie) Mikhail N. Kosiborod (Kansas City) a présenté des résultats complémentaires de l'étude DAPA-HF portant sur la qualité de vie (QoL). Le score employé pour cela est le KCCQ qui évalue 23 critères dans quatre domaines comprenant les symptômes, la limitation physique, la qualité de vie et la limitation sociale.

Le score va de 0 à 100, les valeurs plus hautes reflétant un meilleur état. Une variation de 5 points est considérée comme significative. Les patients ont été classés en tertiles selon le score à l'inclusion. On compare l'évolution des scores en base puis à 4 et 8 mois.

Sur le critère principal de l'étude, associant les décès cardio-vasculaire, hospitalisations et consultations pour insuffisance cardiaque, le bénéfice est homogène quel que soit le score KCCQ initial. Le score KCCQ est significativement plus amélioré à 4 et 8 mois sous Dapagliflozine avec un delta à 1.91 à 4 mois ($p < 0.0001$) et 2.76 à 8 mois ($p < 0.0001$). Tous les domaines du KCCQ sont améliorés de manière significative. Le nombre de patients à traiter (NNT) pour obtenir ce bénéfice va de 12 à 18, donc un nombre faible. DAPA-HF QoL montre donc qu'au-delà du bénéfice clinique déjà conséquent, le bénéfice en qualité de vie est également marqué, ce qui est une bonne nouvelle pour les patients. Circulation 2019.

PARADIGM-HF et PARAGON-HF : analyse selon la FEVG

Scott D. Solomon a présenté les résultats d'une analyse conjointe des données de PARADIGM et PARAGON sur l'efficacité de Sac/Val selon la fraction d'éjection VG. Cette analyse poolée avait été préspecifiée.

La FEVG est analysée à la fois en donnée continue, et en tertiles tous les 10 points de FE. Les groupes sont bien-sûr déséquilibrés après ce mode de répartition, avec plus de femmes, des patients plus âgés dans les classes de FE plus hautes, mais aussi plus d'HTA, de diabète et moins de cardiopathies ischémiques. On observe une corrélation inverse entre la FE et la mortalité cardio-vasculaire, alors que pour la mortalité non cardio-vasculaire il n'y a pas de corrélation. Le Sac/Val démontre un bénéfice sauf dans les classes de FE les plus hautes, en gros jusqu'à 55%, limite où l'intervalle de confiance traverse la ligne de neutralité. Cependant, le trai-

tement reste bénéfique chez les femmes jusqu'à des valeurs de FE plus hautes que pour les hommes (ligne de neutralité pour les hommes : 45%, et 60% pour les femmes). La sécurité d'emploi est bonne quelle que soit la fraction d'éjection.

Notre opinion

Cette analyse vient conforter l'apparente exception de meilleur résultat chez les femmes. Et jeter un doute sur l'effet de Sac/Val chez l'homme pour une FEVG $> 45\%$. Mais cela laisse beaucoup de candidats au bénéfice du traitement.

SÉANCE LBCT 6 : NOUVELLES FRONTIÈRES DANS LE TRAITEMENT DES LIPIDES

EVAPORATE (Effect of Icosapent Ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy)

Matthew Budoff (Torrance, Californie) a rapporté les résultats de l'essai EVAPORATE, une étude visant à comprendre les mécanismes du bénéfice cardiovasculaire observé dans REDUCE IT avec l'Icosapent Ethyl (Vascepa aux USA).

L'étude emploie le coroscanner pour évaluer la modification des plaques athéromateuses sous traitement. Un logiciel dédié est utilisé qui permet une étude quantitative mais également qualitative de la composition et de l'évolution des plaques coronaires.

Il a déjà été démontré préalablement que la progression des plaques est un prédicteur puissant de la survenue d'événements cliniques. Dans REDUCE IT on observait une diminution de 25% des MACE avec cet acide gras insaturé oméga-3, consistant en de l'EPA purifié. L'étude a porté

sur des patients de 30 à 85 ans, avec des triglycérides entre 1.35 et 4.99 g/l, un LDL entre 0.4 et 1.15 g/l sous statines, au moins une plaque de 20% ou plus au scanner.

Le critère d'évaluation principal est le taux de progression des plaques à faible atténuation. Les patients avec fonction rénale altérée sont exclus du fait de l'injection de produits iodés pour les scanners. Les patients sont randomisés en 1/1 sous EPA 4 g/j ou placebo et suivis durant 18 mois. Une étude intermédiaire à 9 mois était pré-spécifiée et fait l'objet de la présentation à l'AHA 2019. L'étude a inclus 80 patients, randomisés sous EPA ou placebo.

On observe à 9 mois, comparativement au groupe placebo (en ITT), une réduction de progression de 21% des plaques à faible atténuation avec ($p = 0.469$), de 19% des plaques non calcifiées ($p = 0.010$), de 42% du volume total de plaque ($p = 0.0004$), de 57% des plaques fibreuses ($p = 0.011$), de 89% des plaques calcifiées ($p = 0.001$) et une augmentation des plaques fibrolipidiques ($p = 0.65$). L'impact de l'EPA sur la progression des plaques est donc réel, le critère principal est pour l'instant négatif mais il s'agit d'une évaluation intermédiaire, l'étude se poursuivant sur 18 mois comme prévu.

Une des critiques des résultats de REDUCE IT était que le placebo employé était une huile minérale possiblement délétère pouvant expliquer le bénéfice observé sous EPA. Budoff a présenté des résultats montrant qu'un autre substitut donnait la même corrélation de progression des plaques et que par conséquent l'huile minérale n'est nullement en cause dans le résultat observé.

Scientific Sessions de AHA 2019

Notre avis

EVAPORATE permet de préciser le mode d'action de l'icosapent Ethyl au niveau coronaire. Il semble véritablement exister une action complétant celle des statines. Du moins en cas d'hypertriglycéridémie.

ORION 9 (Inclisiran for heterozygous familial hypercholesterolemia)**Frederick Raal (Johannesburg, RSA) a présenté les résultats de l'essai ORION 9 évaluant l'Inclisiran dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH).**

Cette anomalie génétique affecte environ une personne sur 250 et expose à un LDL-cholestérol élevé toute la vie durant, débutant dès la naissance voire avant. Les mutations du LDL-récepteur représentent plus de 90% des cas, les autres mutations concernent l'Apo B ou la PCSK9. L'Inclisiran est un RNA « silencieux » bien toléré et la dose de 300 mg par période de 6 mois donne les meilleurs résultats.

Le critère d'évaluation principal (CEP) est la baisse du LDL-cholestérol à J 510, et sur la période J 90 à J 540. Les inclusions ont concerné des patients de 18 ans et plus avec HeFH diagnostiquée par test génétique ou sur les critères de Simon Broome (BMJ 1991 ; 303 : 893-6), avec un LDL \geq 1.00 g/l, stables sous un régime pauvre en graisses, à la dose maximale de statines tolérée, pouvant recevoir de l'Ezetimibe. Les patients ont été randomisés pour recevoir des injections de 300 mg d'Inclisiran en base, à J90 puis tous les 6 mois ensuite ou le placebo correspondant. Une sous-étude génétique est proposée aux patients. L'étude a randomisé 482 patients, avec un âge médian de 56 ans, 48% d'hommes, 30% avec maladies cardio-vasculaires déjà présentes.

Le LDL initial moyen a été de 1.55 g/l. Les tests génétiques montrent 55% de patients avec des variants du LDL-récepteur, 5% de patients avec des mutations du gène pour l'Apo B, très peu de mutations du gène de la PCSK9.

On observe sous Inclisiran une réduction du LDL de 50% à J 510, et de 45% sur la période J90 – J540, toutes deux hautement significatives ($p < 0.0001$). L'effet est parfaitement stable dans le temps. La baisse du LDL est comparable selon les mutations identifiées sauf pour le gain de fonction de PCSK9 où elle est encore plus marquée. La tolérance est excellente, identique au placebo, avec simplement un peu plus de réactions au point de ponction sous Inclisiran, mais qui sont minimes. On n'observe aucun signal délétère au niveau hépatique, rénal ou musculaire ni au niveau hématologique. Il n'y a pas de signal défavorable pour les décès, cancers ou complications cardio-vasculaires. **ORION-9 valide la nouvelle approche de la réduction du LDL-C avec l'Inclisiran semestriel injectable comme une alternative séduisante pour traiter ce type de patients jusqu'ici incomplètement contrôlés par les traitements disponibles. Reste à faire des essais cliniques, et pour les HeFH, déterminer le moment optimal du début du traitement. Il faudra ensuite se consacrer aux patients porteurs d'athérosclérose plus banale.**

Inhibition de l'Apolipoprotéine C-III (étude AROA-POC3-1001)

Christie M. Ballantyne a présenté les résultats d'une étude sur l'inhibition de l'ApoC3. Cette Apolipoprotéine joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des triglycérides, et les pa-

tients porteurs d'une mutation avec perte de fonction ont des taux de triglycérides moindres.

Le domaine d'action de tels produits pourraient être les syndromes de chylomicro-némie familiale, les hyper-TG avec pancréatite, secteurs où les médecins sont grandement désarmés.

Un RNA « silencieux » a donc été développé, dirigé sélectivement pour bloquer la synthèse hépatique de cette Apo-C3. Le produit est administré par voie sous cutanée et est ici étudié chez 40 volontaires sains avec une seule injection de 10, 25, 50 ou 100 mg ou un placebo et un suivi de 4 mois.

La sécurité d'emploi est excellente, avec simplement quelques réactions mineures au point d'injection. On observe une baisse de l'ApoC3 de 72 à 94%, dose dépendante. Les triglycérides baissent de 53 à 64%, les VLDL de 53 à 68%. Le LDL baisse de 12 à 25%, le HDL augmente de 30 à 69%. Cette autre approche, avec des injections tous les 4 à 6 mois, donc réduisant les difficultés d'adhérence, semble donc également prometteuse, notamment pour les problèmes de pancréatites liées aux triglycérides et sera à évaluer dans des études cliniques à venir.

Inhibition de l'ANGPTL3 ou Angiopoietin-like 3 (essai AROANG1001)

Gerald Watts a présenté des résultats intéressants sur l'inhibition de l'ANGPTL3 ou Angiopoietin-like 3. Cette protéine joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, et les variants génétiques avec perte de fonction de cette protéine ont des taux de LDL, VLDL, HDL et triglycérides abais-

Scientific Sessions de AHA 2019

sés, un risque cardio-vasculaire réduit sans effet délétère observé.

Il a donc été développé un RNA « silencieux » spécifique pour inhiber la synthèse de cette protéine au niveau hépatique, le ARO-ANG3, qui est administré par voie sous cutanée. L'étude présentée est une étude de phase 1/2a évaluant la sécurité et la tolérabilité chez des volontaires sains. Les 40 sujets reçoivent une seule injection de 35, 100, 200 ou 300 mg du produit testé, ou un placebo. On observe sur un suivi de 4 mois une baisse de l'ANGPLT3 de 55 à 83%, une baisse des triglycérides de 31 à 66%, des VLDL de 30 à 65%, du LDL de 9 à 30%, et du HDL de 8 à 26%. Ces baisses se maintiennent jusqu'à 4 mois avec une seule injection pour les plus forts dosages. Aucun effet adverse n'est détecté durant le suivi. Cette nouvelle approche apparaît donc très prometteuse et va être étudiée dans plusieurs études cliniques à venir.

Treat Stroke to Target : intérêt d'un LDL-C < 0.70 g/l après un AVC ischémiques d'origine athéroscléreuse.

Pierre Amarenco (Paris) a présenté les résultats de Treat Stroke to Target, une étude comparant deux niveaux cibles de LDL-C dans le traitement du post-AVC. Déjà dans l'essai SPARCL (NEJM 2006 ; 355 : 549-59), il a été constaté une réduction de 16% des récurrences après un AVC mais sans coronaropathie connue, comparative-ment au placebo.

Le bénéfice a même atteint 33% en cas de sténose carotidienne (Sillesen H. et coll. Stroke 2008 ; 39 : 3297-302). Les patients ayant atteint un LDL-C < 0.70 g/l ont eu une réduction relative du risque (RRR) de 28% comparativement à ceux

	1 g	< 0.7 g	RR	p
Nb patients	1430	1430		
CEP %	10.9	8.5	0.78	0.036
AVC-AIT			0.83	
Infarctus et revasc %	2.2	1.4	0.64	NS
AVC et revasc carotides %	7.6	6.2		NS
AVC hémorragique %	0.9	1.3	1.38	NS

Tableau 9

non descendus en dessous de 1.00 g/l. Les recommandations AHA/ASA sont en faveur d'un traitement puissant pas statines après un AVC ischémique athéroscléroseux, sans imposer de cible, car en dehors des statines, aucun autre hypolipémiant n'a été documenté.

Les inclusions de Treat Stroke to Target ont concerné des patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT avec athérosclérose carotidienne documentée. Ils ont été randomisés en 1/1 entre un groupe visant un LDL-cholestérol à 1.00 g/l et un groupe visant un LDL < 0.70 g/l.

Le suivi a été d'au moins 3 ans. Les investigateurs peuvent utiliser les statines et les doses de leur choix ainsi que l'Ezetimibe pour atteindre cet objectif. Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la somme des AVC ischémiques, infarctus, angor instables revascularisés, AIT suivis d'une chirurgie carotidienne urgente et des morts cardio-vasculaires. L'étude devait obtenir 385 événements mais a du être stoppée prématurément faute de moyens après avoir enregistré seulement 277. Les patients ont été recrutés en France et en Corée (deux phénotypes bien différents). Le suivi médian a atteint 3.5 ans.

L'étude a randomisé 2873 patients, dont 86% d'AVC ischémiques. L'objectif lipidique a été respecté avec une valeur moyenne à 0.96 g/l dans un groupe et 0.65 g/l dans l'autre. Les patients ont par ailleurs été bien pris en charge pour la

PA (135/75 mmHg), le diabète (7.0 à 7.2% pour l'HbA1c en fin d'essai), et l'arrêt du tabac (75% d'arrêts!). (Tableau 9)

L'étude est donc positive bien qu'arrêtée avant terme, et confirme l'intérêt de réduire agressivement le cholestérol chez ce type de patients. Il y a quand même le signal délétère au niveau des AVC hémorragiques, mais cela ne contrebalance pas le bénéfice observé, et ces hémorragies concernent surtout les patients coréens, ce qui fera l'objet d'une autre présentation. Le bénéfice n'est pas retrouvé dans le sous-groupe des AIT mais il s'agit d'une population hétérogène et au diagnostic plus imprécis. Le bénéfice est d'autant plus grand que les patients passent plus de temps à la valeur lipidique visée avec dans le meilleur des cas un RR à 0.64, confirmant le bien-fondé de l'étude. Parution NEJM.

Notre opinion

Treat Stroke to Target est une étude fondamentale, même s'il semble au 1er abord troublant de mélanger deux phénotypes si différents, des français et des coréens ! Il fallait probablement faire du chiffre. D'ailleurs, la cohorte coréenne n'a pas bénéficié du traitement intensif, alors que la réduction a atteint 27% chez les français (IC95% : 0.57-0.95) ! Les diabétiques ont aussi été grandement favorisés par le traitement (RR 0.60 !). Malgré cela, les résultats sont globalement convaincants et ce, malgré un certain manque de puissance qui empêche des analyses plus détaillées.

Retenons que devant un AVC ischémique, il est impératif, comme pour un SCA, d'avoir une attitude agressive envers le LDL, rapidement et sur le long terme.

Nous pensons même que cette attitude doit débiter dès la constatation de plaques carotidiennes, génératrices non seulement d'AVC mais aussi de démences vasculaires.

Les congressistes ont quitté Philadelphie pour se donner rendez-vous à l'ACC 2020, à Chicago, où des sous-vêtements chauds ne seront pas de trop, puis l'AHA 2020 sera accueillie par l'une des villes les moins touristiques qu'on puisse imaginer, Dallas. Entre ces deux rendez-vous américains, une magnifique escale à Amsterdam pour l'ESC !

© André Marquand Novembre 2019

Le Docteur André Marquand déclare une absence totale de conflits d'intérêt concernant la couverture rédactionnelle de ce congrès. De même pour Marie-Dominique Lécolier. Les opinions exprimées dans les rubriques « notre opinion » sont celles du Docteur André Marquand.

Homo deus *« une brève histoire du futur »*

Yuval Noah Harari,

Editions Albin Michel Paris 2019

www.albin-michel.fr

Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)



J.-J. DUJARDIN

Yuval Noah Harari est Professeur d'Histoire à l'Université Hébraïque de Jérusalem. Il nous a transmis ses réflexions à la fois historiques et philosophiques sur notre condition humaine dans 3 ouvrages : « Homo Sapiens, une brève histoire de l'humanité », dont je vous ai rendu compte dans *CARDIO H 47* en 2019, « Homo Deus, une brève histoire du futur » qui sera mon analyse dans ce *CARDIO H 50* et « 21 leçons pour le XXIème siècle ».

Homo Deus est un ouvrage de réflexion sur le devenir potentiel de l'humanité et de son personnage central, Homo Sapiens, au regard de l'évolution du monde, de notre savoir et de notre perception de nous-mêmes en fonction des immenses progrès jusqu'à nos jours et dans l'avenir au delà du XXI è siècle tel que nous pouvons l'imaginer dès à présent.

Homo Deus comprend 3 grandes parties précédées d'une longue introduction au cours de laquelle l'auteur nous rappelle que pendant des milliers d'années, l'homme a été préoccupé essentiellement par 3 problèmes majeurs : la famine, les grandes épidémies et la guerre.

A l'aube du 3ème millénaire la famine a presque totalement disparu et est remplacée par un risque de surnutrition dans nos pays industrialisés, à tel point

que l'obésité a tué 3 millions de personnes en 2010 dans le monde contre 1 million par malnutrition. De même, les très grandes épidémies sont actuellement maîtrisées ou comme le SIDA l'a été, rapidement comprises et traitées efficacement. Les guerres persistent mais sont moins meurtrières depuis 70 ans et sont remplacées souvent par la diplomatie et les institutions internationales.

Ainsi en 2012 dans le monde, sur 56 millions de morts, 620.000 étaient violentes, 120.000 dues aux guerres, 500.000 à des crimes, 800.000 aux suicides mais 1 million en rapport avec le diabète. Ce qui fait remarquer à Harari que le sucre a fait plus de morts que la poudre à canon et que le Coca Cola est plus dangereux que le terrorisme !

Mais Homo Sapiens étant toujours à la recherche du mieux et du plus, après avoir triomphé de la famine, des épidémies et de la guerre, il veut vaincre la vieillesse et la mort.

Alors, vit-on les derniers jours de la mort ? Pour les religions, la vie est ce qu'il y a de plus sacré et elle n'a de sens qu'après la mort, qui était donc tolérée.

Dans notre monde, la mort devient un problème technique que nous pouvons et devons résoudre et nous y contribuons largement.

Parmi les autres grands projet de l'humanité il y a : trouver la clé du bonheur.

Pour Epicure il s'agissait d'une quête personnelle, pour nous c'est une recherche collective dans un environnement favorable : travail, santé, sécurité, paix et ressources suffisantes.

Mais le bonheur n'est pas facile à atteindre et à quantifier. Paradoxalement, les taux de suicides sont plus faibles au Pérou, en Haïti et aux Philippines qu'en Suisse, au Japon, en France et en Nouvelle Zélande. Notre société semble s'intéresser plus à la biochimie du plaisir qu'à sa philosophie ! La question centrale de ce livre, d'où son titre, est donc : Homo sapiens deviendra-t-il Dieu sur la planète ?

Pour cela il y a 3 voies qui se dessinent :

- Le génie biologique : améliorer la biologie de l'homme et accroître ses pouvoirs
- Le génie cyborg : la main bionique par exemple
- Le génie des êtres non organiques : avatars de tout être humain actuel. Peut-on arrêter ce processus ? Personne ne sait le faire et si cela était possible le capitalisme et les arguments économiques s'y opposeraient.

Cet excellent livre se divise alors en 3 Parties :

1. Homo Sapiens conquière le monde : c'est ce que Harari appelle « l'Anthropocène » au

cours duquel l'homme, chasseur-cueilleur, était en lutte contre l'animal pour sa survie, puis domina celui-ci avec l'élevage et l'agriculture. Dans une troisième phase, l'industrialisation a réduit les Dieux au silence et dans le futur l'homme remplacera Dieu ? L'auteur entame dans cette partie une réflexion profonde sur la conscience, celle des animaux que nous avons découverte tardivement et la nôtre.

2. Dans la deuxième partie, l'auteur analyse comment Homo Sapiens donne du sens au monde ou comment l'humanisme est devenu la plus importante de toutes les religions. Si durant des millénaires les Saintes Ecritures ont géré le monde et les comportements humains, avec le temps les lumières de la Science ont dissipé les ténèbres des religions alors que le monde devenait plus rationnel et prospère.

Pourtant, la Science ne saurait tout résoudre et les religions persistent comme si la révolution religieuse avait été, non une perte de foi en Dieu, mais le gain d'une foi en l'Humanité. 3. Dans la troisième partie de ce livre, Harari s'interroge : Homo Sapiens perdra-t-il le contrôle

? En quoi les biotechnologies et l'intelligence artificielle menacent-elles l'humanisme et quelle religion nouvelle pourrait le remplacer ?

Nous sommes déjà, et le serons de plus en plus, entourés d'appareils, d'outils et de structures qui laissent de moins en moins de place au libre arbitre des individus : les algorithmes qui remplaceront les chauffeurs de taxi, les caissières, les traders, les avocats, les pharmaciens et tant d'autres professions sont déjà au point. Dans ce domaine les médecins, surtout s'ils sont hyperspécialisés sont des proies faciles et idéales.

Les exemples sont nombreux : interprétation des images, aides au diagnostic et aux prescriptions, appréciation de notre Dead line fonction de nos risques innés et acquis de mort nous prédisant la date de celle-ci ! la surveillance de Google de nos agissements et habitudes, la « Google Baseline Study » déterminant la santé idéale !

Par les données acquise, Google et d'autres nous connaîtront mieux que nous-mêmes et pourraient voter à notre place et mieux que nous ne l'aurions fait !

Se créeront alors 2 entités nouvelles : une classe d'individus « inutiles », l'intelligence artificielle ayant eu raison d'eux, et une autre constituée d'une petite élite de privilégiés indispensables et incompréhensibles de la classe inférieure des inutiles. Ainsi le dataïsme pourrait faire subir à Homo sapiens ce qu'il a fait subir aux animaux ! J'ai eu, cette fois encore, beaucoup de satisfaction à lire l'ouvrage puissant et complet de Yuval Noah Harari, sur un sujet difficile à explorer simplement, ce que l'auteur a su faire grâce à de nombreux exemples particulièrement bien choisis à partir d'une bibliographie extrêmement riche de plus de 200 références et notes.

Cette réflexion sur notre futur est indispensable, nous qui avons vu se modifier profondément notre métier, grâce aux progrès technologiques auxquels nous assistons et qui sont devenus notre quotidien.

En cette nouvelle année prenez la résolution et le temps de lire cet ouvrage qui vous aidera à comprendre qui nous sommes en réalité et peut-être ce que nous deviendrons.

Bonne lecture à toutes et tous.

Lu pour vous

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

COLLECTION 10 POINTS CLÉS / AQUISITIONS RÉCENTES



L'essentiel de la FMC spécialité par spécialité

Consultez le catalogue et commandez en ligne sur :
www.regimedia.fr

Docteur junior : pas encore en action mais déjà les arrêtés pour la phase 3 de consolidation



Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux) J.-M. CLÉMENT

Initié par le décret du 3 juillet 2018, à effet différé à la rentrée universitaire 2020-2021, le statut de « docteur junior » est en construction, comme en témoigne deux arrêtés des 15 et 16 janvier 2020.

Le docteur junior est docteur en médecine ou en pharmacie mais poursuit la phase 3 de sa formation et exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome ; il est donc en "autonomie supervisée".

La supervision est assurée par un praticien auquel le docteur junior peut avoir recours à tout moment de son exercice, conformément aux tableaux de service.

Il participe à sa demande au service de gardes et astreintes médicales. C'est dans ce champ qu'intervient l'arrêté du 15 janvier 2020 qui fixe la liste des spécialités pour lesquelles le docteur junior peut être autorisé à participer, à sa demande, au service des gardes et astreintes médicales.

Des spécialités médicales, chirurgicales et de biologie sont ainsi listées, parmi lesquelles la chirurgie orthopédique et traumatologique, ou la gynécologie obstétrique, la neurochirurgie, la gynécologie médicale, la biologie médicale, la médecine d'urgence ou la médecine et santé au travail. L'arrêté du 16 janvier 2020 détermine le référentiel de mises en situation et d'actes permettant de mettre en oeuvre progressivement les connaissances et compétences

à acquérir et à consolider durant cette phase 3, conformément aux maquettes de formation des diplômés d'études spécialisées annexées à l'arrêté du 21 avril 2017 modifié relatif aux connaissances, aux compétences et aux maquettes de formation des diplômés d'études spécialisées. Par exemple et au titre de la prise en charge en urgence de patients :

- admissions d'urgence,
 - gardes ou astreintes d'urgence,
 - gestes techniques en urgence,
 - situations de crise propres à certaines spécialités.
- L'arrêté détaille les étapes chronologiquement successives de la supervision et de la restitution, les actes techniques, le travail en équipe ou l'exercice professionnel, notamment.

BJPH n°225, février 2020

L'expérimentation du forfait est lancée



Jean-Marie CLÉMENT (LEH Bordeaux) J.-M. CLÉMENT

L'arrêté du 27 décembre 2019 expérimente le financement d'un forfait de réorientation des patients aux urgences pour une durée de 24 mois à compter de la prise en charge du premier patient. L'objectif de l'expérimentation est de pouvoir toucher 5 à 10 % des patients « inadéquats » au sein des urgences hospitalières à travers l'expérimentation d'un forfait de réorientation des patients. Ce forfait, versé aux urgences, vise à réorienter le patient vers une consultation de ville à une

date compatible avec son état de santé. La réorientation peut donc être réalisée vers un praticien de ville, une maison médicale, une maison médicale de garde. L'expérimentation n'a pas d'impact sur le montant des FAU qui est versé aux établissements. En revanche le forfait se substitue à l'ATU ainsi qu'aux actes et consultations aujourd'hui facturés par les établissements. Le montant du forfait est de 60 euros pour une réorientation vers la médecine libérale.

Les majorations (jour fériés et nuit) s'appliquent à cette valeur. Dans le cadre de l'expérimentation le surcoût du forfait sera donc de l'ordre de 1,7 millions d'euros (le forfait de réorientation aura un coût annuel de 5,8 millions d'euros en substitution d'une facturation « classique » de 4,1 millions d'euros). Ce surcoût devra être pris en compte dans une réforme plus globale du mode de financement des urgences.

BJPH n°224, janvier 2020

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 LifeVest¹ leur a été prescrite¹
- La LifeVest met vos patients en confiance pour faire de l'exercice ou de la réadaptation cardiaque¹

ZOLL LifeVest[®]
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.

¹ 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.

UNE PROTECTION RENFORCÉE POUR VOS PATIENTS À RISQUE D'AVC ISCHÉMIQUE



Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®
idarucizumab

Actilyse®
alteplase

Pradaxa® est indiqué en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle.

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en 1^{ère} intention. Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait que les principales données cliniques reposent sur une étude pivot ouverte (plus faible niveau de preuve que celles des trois autres AOD), qu'il est le seul AOD exposant les patients à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine, qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, et qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. Remboursé Séc. Soc. à 65% - Agréé collect.

Praxbind® est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® (dabigatran éxétilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés

Traitement de 1^{ère} intention dans l'indication de l'AMM

Liste I. Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique. Agréé aux collectivités.

Actilyse® Traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë.

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans le délai de 4 h 30 suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu une hémorragie intracrânienne, par des techniques appropriées d'imagerie (par exemple, tomographie cérébrale ou autre méthode d'imagerie sensible pour le diagnostic d'une hémorragie). L'effet du traitement est temps-dépendant ; par conséquent, plus le traitement est administré précocement, plus la probabilité de résultat clinique favorable est élevée.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121.96 du code de la santé publique. Agréé collect.

AOD : Anticoagulant Oral Direct ; **SCA** : Syndrome Coronaire Aigu.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques des Produits sur la base de données publique du médicament en flashant ces QR Code ci-dessous.



Pradaxa®



Praxbind®



Actilyse®

 **Boehringer
Ingelheim**