



Le 26^{ème} congrès du CNCH sera une grande PREMIÈRE !

SEGUR : la mascarade ou le bal des ...

Maladie coronaire sans obstruction et anomalies de la micro circulation

Le patient expert : une expérience grenobloise

Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?

ACC 2020 : le congrès qui n'a pas eu lieu, le premier !

ESC 2020 : le Congrès qui aurait dû avoir lieu à Amsterdam

21 leçons pour le XXI^{ème} siècle

n°52

Novembre 2020

LA GAMME ARCTIC FRONT™ DES INNOVATIONS QUI ONT DÉJÀ AMÉLIORÉ LA VIE DE PLUS DE 500 000 PERSONNES DANS LE MONDE¹

¹ Données internes issues des ventes Arctic Front™ globales



Nombre de Consoles dans le monde



² Données internes issues des mises à disposition de consoles CryoConsole™ au niveau global

+ 800 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES AVEC LA FAMILLE ARCTIC FRONT™ INCLUANT + 17 500 PATIENTS².

² Arctic Front™ & Arctic Front Advance™ Cryoballoon Bibliography; Medtronic file.

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

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

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

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

Lire attentivement les notices des dispositifs avant toute utilisation.

Medtronic France S.A.S.
27 Quai Alphonse Le Gallo - CS30001
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : 01 55 38 17 00
Fax : 01 55 38 18 00

RCS Nanterre 722 008 232

www.medtronic.fr

LIC202006265FF © Medtronic France 2019
Tous droits réservés. Crédit photo : Medtronic.
Réservé aux professionnels de santé.

Création Octobre 2019

**Avancer. Ensemble.

Medtronic
Further, Together**



Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

Directeur de la publication
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 HANSSEN
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.



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

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

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

Le 26^{ème} congrès du CNCH sera une grande PREMIÈRE ! Un congrès digital en LIVE INTERACTIF

Après le confinement, le déconfinement, le reconfinement nocturne dans nos grandes métropoles, le bureau a pris la décision logique et éthique de transformer notre congrès présentiel, lieu de rencontre annuel convivial de tous les cardiologues hospitaliers, en un congrès innovant digital en LIVE avec beaucoup d'interactivité.



F. ALBERT

Cette décision est motivée par la crise sanitaire et l'arrivée de la deuxième vague qui, à l'heure où je vous écris, s'annonce aussi forte que la première : la saison 2 ! L'année 2020 a connu encore un développement de notre collège, avec une reconnaissance indéniable de la société française de la cardiologie et de son président, des partenaires et la mise en place du nouveau parlement de la cardiologie le CNPCV dont la nouvelle composition a démarré en janvier dernier avec un quatuor à parts égales SFC/CNCH/CNCF/syndicats. Nous avons ainsi participé au futur décret sur le TAVI qui autorisera quelques centres à réaliser des TAVI sans chirurgie cardiaque sur place et réussi à amender les futurs décrets de rythmologie interventionnelle.

Notre équipe de Social média a fait un énorme boulot avec l'essor incroyable de nos réseaux sociaux CNCH, avec plus de 3500 abonnés et le succès indéniable reconnu par tous de nos web conférences qui font des envieux avec des contacts avec tous les cardiologues de France et Navarre, du Québec, du Magreb et du Sénégal, collègues qui pourraient aussi être attirés par nos centres pour une année de formation ou plus.

Je suis conscient de la charge de travail que vous m'avez confié ; c'est un honneur mais je dois dire que tout ce travail je le dois à vous tous, car notre marque de fabrique, que ça soit dans nos services ou au bureau, est tout d'abord notre passion de travailler en équipe entre copains, partager nos connaissances, de transmettre notre ADN à nos jeunes et de développer des projets innovants grâce aux retours d'expérience de chacun et à notre communication.

Je remercie tous les collègues du bureau pour cette année exceptionnelle d'une part par la crise sanitaire sans précédent et d'autre par le développement de nos actions et notre belle solidarité au service des patients de nos territoires.

Retrouvons nous TOUS à notre congrès digital le vendredi 27 Novembre jusqu'au Samedi 28 à midi, faites le savoir à nos internes qui pourront se connecter à hôpital.

Beaucoup de Surprises vous attendent avec un plateau TV type C'est dans l'air, avec nos journalistes cardiologues, nos ateliers et symposiums, nos sessions jeunes, une session Vie des services sur le digital et un Master Class sur intelligence artificielle au service des cardiologues du futur.

Amitiés sincères,

Franck ALBERT

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

Il a eu un SCA* et n'est pas à l'objectif cible
de LDL-C** malgré un traitement par statine
à la dose maximale tolérée

* SCA= Syndrome Coronarien Aigu

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

75 mg



150 mg



MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE ÉTABLIE

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

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

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

Place dans la stratégie thérapeutique :

Praluent® doit être utilisé en 3^e intention en complément des mesures hygiéno-diététiques et en association à un traitement hypolipémiant optimisé (statine + ézétimibe) uniquement chez les patients adultes ayant un antécédent de SCA récent et non contrôlés (LDL-c $\geq 0,7$ g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La place de Praluent® ne peut pas être établie chez les patients de plus de 75 ans.

Dans les autres situations, Praluent® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (Avis de la CT du 17 juillet 2019).

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

Liste I. Rem. Séc. Soc. : 65%- Collect.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ou en médecine interne.

Renouvellement non restreint.



SANOFI

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



3

ÉDITORIAL

- Le 26^{ème} congrès du CNCH sera une grande PREMIÈRE !
Un congrès digital en LIVE INTERACTIF. F. ALBERT

6

BRÈVES DE COMPTOIR

- SEGUR : la mascarade ou le bal des ... M. HANSEN (Haguenau)

7

MALADIE CORONAIRE

- Maladie coronaire sans obstruction et anomalies de la micro circulation
J. ADJEDJ (Saint-Laurent du Var)

10

LE PATIENT EXPERT

- Le patient expert : une expérience grenobloise. J. PELLET, P. NOBLANC (Grenoble)

15

COMMENT ÉVITER LES PLAINTES EN CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE ?

- Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?
C. GAULTIER (Paris)

19

COMPTE RENDU DE CONGRÈS

- ACC 2020 : le congrès qui n'a pas eu lieu, le premier !
A. MARQUAND (Fréjus)
- ESC 2020 : le Congrès qui aurait dû avoir lieu à Amsterdam.
A. MARQUAND (Fréjus)

50

LU POUR VOUS

- 21 leçons pour le XXI^{ème} siècle. J-J. DUJARDIN (Douai)

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 (Voiron)

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)

*USIC

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Alexandru MISCHIE (Montluçon)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Philippe GARCON (St Joseph, Paris)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

*HTA

Dr Romain BOULESTREAU (Pau)

Dr Thierry DENOLLE (Dinard)

Assistante de direction

Emilie GAY (Paris)



Collège National
Cardiologues
des Hôpitaux

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

SEGUR : la mascarade ou le bal des ...



Michel HANSEN (Haguenau) *Michel HANSEN*

Le temps et les multiples événements récents justifient l'oublier mais en 2019 nous étions mobilisés par une vaste « concertation » dans le cadre de la Réforme 2022. En juin de cette même année, toutes les réunions étaient unilatéralement arrêtées alors même que nous devions passer à la phase de rédaction des futurs décrets devant constituer cette réforme. Un long silence puis, début 2020, arrive la crise Covid-19 avec son cortège de déclarations comme celle (1) de notre Président de la République le 12 mars soulignant « la pleine reconnaissance de la nation aux professionnels de santé » et promettant de mobiliser tous les moyens financiers « quoi qu'il en coûte ». Alors que la crise Covid s'amendait, une nouvelle concertation à l'arrache en juin 2020, conduisait au « Ségur ». Force est de constater qu'il ne s'agit, en fait, que d'un pauvre **recyclage** des discussions de la Réforme 2022. Comme cela a déjà été évoqué à plusieurs reprises, la situation des Praticiens Hospitaliers qui associe une chute du pouvoir d'achat de 20 % en 20 ans, à un classement au bas de l'échelle de rémunération rapporté par l'Organisation de Coopération et Développement (OCDE) et à un différentiel tout à fait significatif, à compétences équivalentes, en regard de nos collègues du secteur libéral. En regard de ce constat, le gouvernement nous a joyeusement proposé une majoration de l'indemnité de service public exclusif de l'ordre de 300€ par mois et a modifié la grille des échelons de rémunération des Praticiens Hospitaliers pour ceux qui seront nommés à partir du mois d'octobre. Toutefois, en analysant cette grille, force est de constater que pour les « anciens PH » cela engendre une perte d'ancienneté de 4 années !!!

Si l'on fait le calcul de cette nouvelle « manne », il en ressort une augmentation de 4,5 % de la rémunération... à mettre en regard, ne serait-ce que, de la perte des 20 % citée plus haut.

Où est le choc d'attractivité ? Sans évoquer la moindre parcelle correctrice du différentiel privé-public ! **Rien** sur la permanence des soins et sa pénibilité, sur la 5ème page, etc ... La phase 2 de la concertation SEGUR vient de débiter. Une vingtaine de réunions au Ministère sont programmées d'ici mi-février. Celles-ci devront évoquer les thèmes figurant dans le protocole d'accord de juillet du Ségur 1. Un réajustement de rémunération des échelons de fin de carrière devrait être promulgué en janvier 2021 sous réserve des « plaisanteries » qui pourraient être instillés dans la nouvelle grille à l'instar de la découverte de la perte d'ancienneté. Pour le reste, il s'agit d'un verbiage qui est énigmatique en regard d'une volonté affichée d'une majoration de l'attractivité ; je vous soumetts « quelques beaux échantillons » :

- Création d'un entretien annuel obligatoire et création d'un vivier de compétences ?
- Plan national de formations : il n'y en avait pas ?
- Simplification du Développement Professionnel Continu (DPC) : depuis le temps qu'il existe pourquoi ne pas avoir régulé cette usine à gaz mise en évidence par tout le monde depuis des années ?
- Faire des réunions de service : c'est le scoop de l'année !!
- Activer les Commissions Régionales Paritaires (CRP) : rappelant que cette commission régionale est, également depuis des années, à la « main » du Directeur des Agences Régionales de Santé et qu'il suffisait de rappeler aux impétrants leurs obligations.

• Visite médicale annuelle obligatoire.

• Etc...

Pour être objectif on soulignera, néanmoins, qu'un geste de rémunération significatif a été réalisé pour les soignants (non médecins) des hôpitaux publics et c'est très heureux.

La Crise Covid a mis en lumière l'incapacité des services de l'état à associer défaut d'anticipation, absence de flexibilité, de réactivité et souvent désertification du terrain. Cela est rapporté, entre autres, par le Président du Collège National des Cardiologues Libéraux (2) par les enquêtes en cours des chambres de nos élus et par un très bon livre que je vous recommande (3). On pourrait reprendre le titre d'une déclaration (4) : « Libérons l'hôpital du fléau bureaucratique ! ».

Le saviez-vous ?

Un décret est paru le 4 septembre au Journal Officiel qui concerne l'accompagnement des hospitaliers dont l'emploi est supprimé (5). Vous avez dit attractivité ?

P.S. : En ce dimanche 4 octobre, la modélisation Covid de l'Institut Pasteur prévoit un rebond majeur pour les deux mois à venir sur presque toute la France. Des notes internes évoquent une suppression des congés pour la Toussaint. Rien n'a été fait pour nos hôpitaux depuis la première vague. Les soignants sont fatigués sur tous les aspects... Les applaudissements de 20h ne suffiront sans doute plus.

Références

- (1) Hospimedia – 13.03.2020
- (2) Le Cardiologue – N°433 juin 2020
- (3) Rendez-vous la France ; I. SAPORTA ; Editions Fayard 2020
- (4) Le Figaro – Lundi 4 mai 2020
- (5) Hospimedia – 10.09.2020

Maladie coronaire sans obstruction et anomalies de la micro circulation



J. ADJEDJ

Julien ADJEDJ, Département de cardiologie, Institut Arnault Tzanck, (Saint-Laurent du Var)

Coronarographie en 2019, ce que l'on peut voir et mesurer

La coronarographie diagnostique se résume souvent à des angiographies réalisées sur plusieurs incidences de la coronaire gauche et de la coronaire droite. Cependant, nous ne voyons que 10% de l'arbre coronaire, en luminogramme et en deux dimensions sans pouvoir accéder à la vasoréactivité coronaire ni l'exploration physiologique sans test dédié. Il est estimé que près de la moitié de nos examens ne retrouve pas de sténose angiographiquement significative (>50%) alors que le patient présente des symptômes(1) (Figure 1)

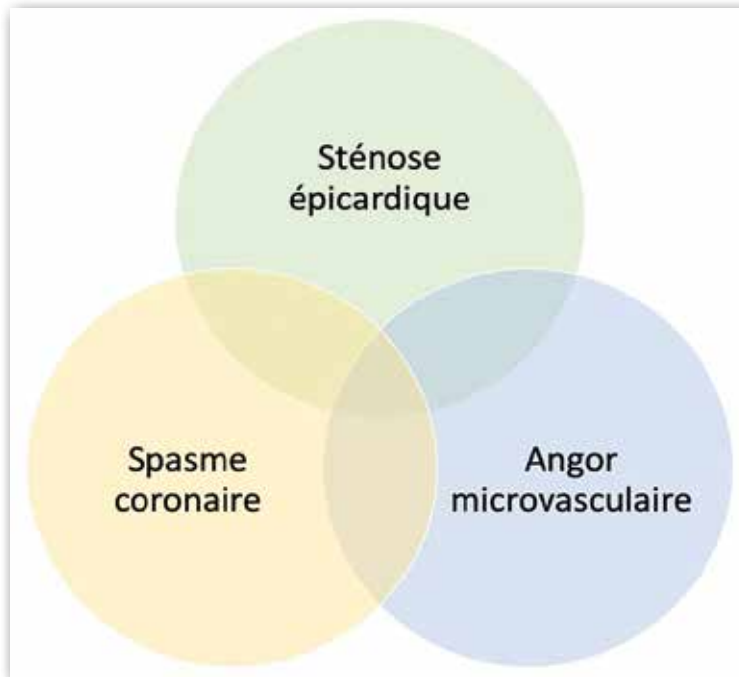


Figure 1

En 2020, il est tout à fait possible de compléter notre examen afin de :

- Mesurer la fonction, la masse et le volume ventriculaire gauche,
- Mesurer la pression télédiastolique - Faire un bilan de valvulopathie,
- Évaluer la vasoréactivité coronaire,
- Réaliser une imagerie endocoronaire,
- Mesurer la fraction du flux coronaire (FFR), la réserve coronaire (CFR), l'index de résistance microvasculaire (IMR) ou encore mesurer le flux et les résistances absolues (ABF)

Dans les lignes suivantes, nous décrivons comment ce bilan extensif permet de retrouver un diagnostic dans la majorité des cas de coronarographie

sans obstruction coronaire, de déterminer un profil de risque et d'instaurer le traitement médical optimal.

Tests de vasoréactivité coronaire

Le spasme coronaire est rarement diagnostiqué spontanément, il est à évoquer lors de douleurs angineuses survenant au repos chez des patients tabagiques. Le test communément utilisé en France est le test au Méthergin par voie intraveineuse ou intracoronaire. Ce test permet en quelques minutes de faire le diagnostic de spasme coronaire et de déterminer si le spasme est focal, diffus ou résistant au traitement médical.(2) La positivité de ce test repose sur l'association de symptômes et de signes (élec-

trocardiographiques et angiographiques) survenant durant le test.(3) Les traitements comportent un inhibiteur calcique en première intention puis l'ajout d'un dérivé nitré est parfois discuté ; enfin l'arrêt du tabac définitif est systématiquement indiqué. (Figure 2)

Tests fonctionnels invasifs en l'absence d'obstruction coronaire

En l'absence d'obstruction coronaire, un angor d'effort typique peut amener à un test d'ischémie, positif ou non, et à une coronarographie sans obstruction coronaire significative. Une mesure du fractional flow reserve (FFR) est souvent réalisée afin d'éliminer un possible frein circulatoire lié à un athérome diffus.

Le guide de pression (Pressurewire®, Abbott), mesurant aussi la température endocoronaire permet de mesurer plusieurs indices de microcirculation grâce au principe de la thermodilution. Ainsi, le temps de transit d'une thermodilution par l'administration d'une quantité fixe de solution saline au repos et en hyperémie maximale permet de déterminer la réserve coronaire (CFR). Et ce même temps de transit en hyperémie multiplié par la pression distale permet de mesurer les résistances microvasculaires (Figure 3)

Enfin, l'apport d'un microcatheter (Rayflow®, Hexacath) monté sur le guide de pression permet de mesurer le débit et les résistances microvasculaire en valeurs absolues (Figure 4)

En pratique : épidémiologie de la maladie coronaire sans obstruction

La recherche systématique des causes de douleurs thoraciques pendant une coronarographie sans obstruction coronaire a permis de montrer que l'on pouvait trouver une étiologie aux douleurs thoraciques dans près de 80% des cas. Dans une étude menée chez 139 patients consécutifs avec test de provocation, FFR, CFR, IMR et imagerie endocoronaire réalisés chez tous les patients, Lee et al ont retrouvés 40% de vasoréactivité anormale, 20% d'atteinte microvasculaire, 5% de FFR pathologique et 60% de pont myocardique. Seulement 23% des patients n'avaient pas d'explication retrouvée à ces douleurs thoraciques.(4)

Pronostic de la maladie coronaire sans obstruction

La recherche de cette maladie coronaire sans obstruction a permis de découvrir qu'un

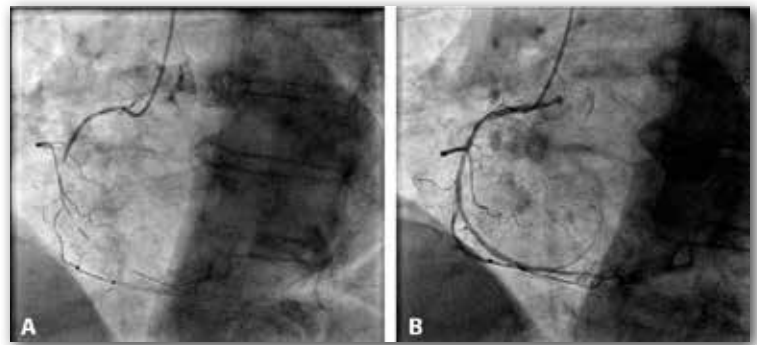


Figure 2 : A : Coronaire droite avec Méthergin positif.
B : Même coronaire après administration de dérivés nitrés

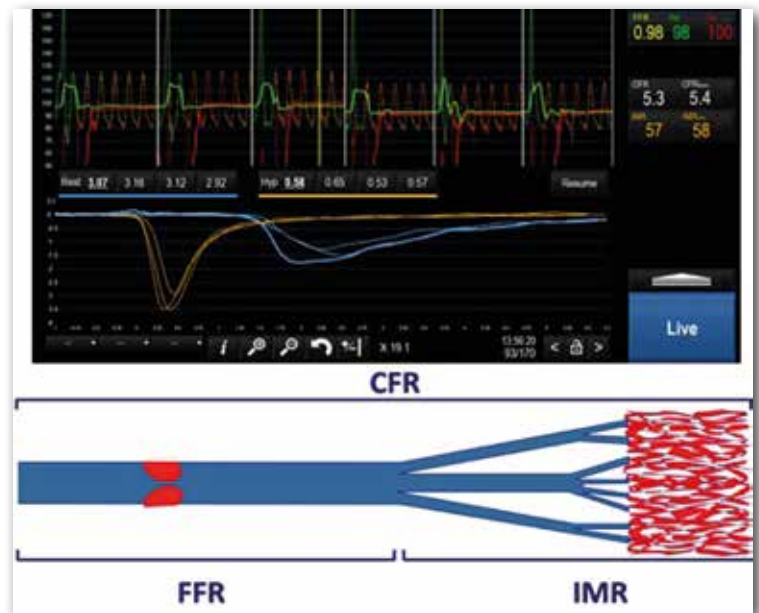


Figure 3

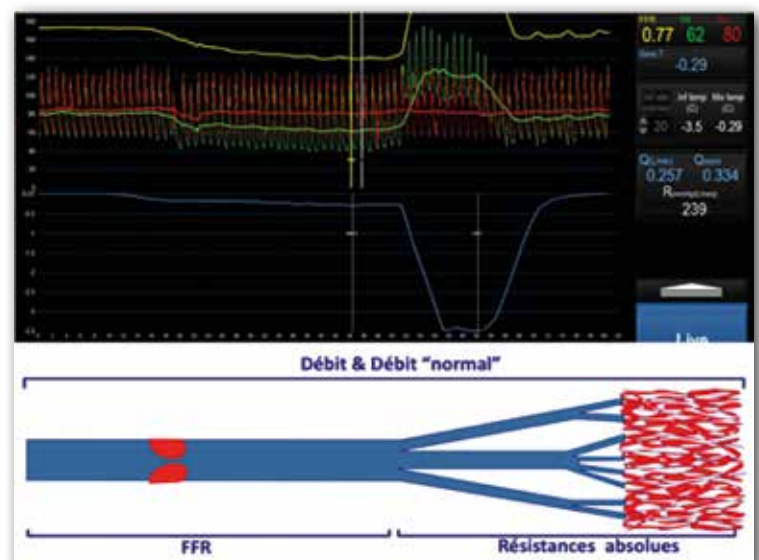


Figure 4

certain sous-groupe de patients avait un pronostic plus sombre que d'autres avec une augmentation significative des événements cardiovasculaires majeurs. Suda et al. ont réalisés

un test de vasoréactivité et une mesure de la CFR et de l'IMR chez 187 patients consécutifs avec douleur thoracique et absence de coronaropathie obstructive à la coronarographie.

Maladie coronaire

Le suivi clinique à près de 4 ans a permis d'observer une nette augmentation des événements cliniques dans le sous-groupe de patients avec vasoréactivité coronaire et IMR >18.

Ce sous-groupe représente 18% de cette population, les autres sous-groupes ne présentent quasiment pas d'évènement durant le suivi.(5)

Thérapeutique de la maladie coronaire sans obstruction

Le fait d'avoir un diagnostic sur ces douleurs angineuses sans atteinte obstructive épicaudique, permet-il d'améliorer les symptômes de nos patients ?

Ford et al. ont réalisé l'étude CORMICA pour répondre à cette question.

151 patients ont été randomisés entre traitement médical guidé par l'angiographie et traitement médical guidé par l'angiographie plus les tests de vasoréactivité et de microcirculation.

Un bénéfice significatif des symptômes et de la qualité de vie a été retrouvé à 6 mois

et un an de suivi en faveur du groupe angiographie plus tests vasoréactivité et de microcirculation.(6)

Conclusion

Alors que près de la moitié de nos examens ne retrouve pas d'obstruction coronaire à la coronarographie, des examens en complément de cette coronarographie permettent de retrouver un diagnostic dans la majorité des cas avec souvent une thérapeutique dédiée et une amélioration des symptômes.

Les récents travaux cités ci-dessus ne peuvent que supporter les recommandations 2019 de la Société Européenne de Cardiologie sur l'angor chronique à la réalisation de ces tests (Ia, IIa et IIb).(7)

Références

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
2. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:44-55.

3. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.

4. Lee BK, Lim HS, Fearon WF et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054-60.

5. Suda A, Takahashi J, Hao K et al. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350-2360.

6. Ford TJ, Stanley B, Sidik N et al. One-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2019.

7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;00:1-71.

Le patient expert : une expérience grenobloise



Jean PELLET

Jean PELLET¹, Patrick NOBLANC²,

¹Service de Cardiologie, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble (Grenoble), Coordinateur du programme SCArabée

²Patient-expert. Programme SCArabée. Service de Cardiologie, Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble (Grenoble) avec la participation de Marie BAYLE, Sandrine GAUTHERON, Alexandra GENTHON, Lucie GUICHARD et Anne-Laure PELLAT

« Sans doute ces savants connaissaient-ils mon mal, mais mon mal me connaissait mieux qu'eux » Joe Bousquet

Depuis cinq ans, au sein du programme SCArabée¹ d'Education Thérapeutique du patient coronarien chronique, au sein du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble, intervient un « patient-expert ».

Cette notion d'expertise du patient est née de longue date dans les pays anglo-saxons, au Canada, et est très développée au Québec. Elle a émergé plus récemment en France.

L'ETP, par définition pluridisciplinaire, offre un champ essentiel de confrontation, dans la confiance et l'écoute, entre soignants et patients, et l'occasion de créer un réel partenariat entre soignants et soignés. Elle ouvre la perspective au patient de devenir acteur de sa santé.

L'engagement des patients dans les programmes d'ETP a suscité l'intérêt des autorités de santé publique.

En France, les patients peuvent se former en tant que patient-expert selon différents modes.

Ils doivent pour cela opter pour des formations spécifiques, en général en validant le fameux « module de quarante heures » (niveau 1).

Créée en 2009 au sein de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, l'Université des Patients est un dispositif pédagogique qui intègre les futurs patients-experts dans les parcours universitaires ; à Grenoble, il existe un Diplôme Universitaire d'ETP (104 heures de formation) ouvert au patient expert ayant validé le niveau 1 (au sein de l'Université Grenoble-Alpes UGA).

Le patient devient pédagogue, formateur et intervenant, dans les programmes d'ETP.

Le Patient-expert s'intègre ainsi dans l'organisation des soins et devient un élément actif du « parcours-patient ».

La reconnaissance du Patient-expert comme acteur de santé deviendra incontournable dans les années à venir.

Nous avons interrogé notre Patient-expert : il situe tout d'abord son « parcours coronarien », puis nous l'avons questionné sur son rôle et son expérience.

MA CARTE DE VISITE DE CORONARIEN

Mon premier infarctus a eu lieu en mars 2003, j'étais alors âgé de 53 ans. Après une journée de bricolage intense j'ai ressenti une grosse gêne dans la poitrine avec un point dans le dos. Mon idée première fut : j'ai mal au dos depuis de nombreuses années et j'ai respiré des produits en décapant donc je m'arrête pour me reposer.

Le lendemain (un samedi matin) au réveil les « gênes » sont un peu plus présentes et s'apparentent plus à une réelle douleur. Je décide d'aller consulter.

Le médecin vérifie ma capacité respiratoire et ensuite me réalise un électro cardiogramme, il m'indique alors d'aller voir un cardiologue et de me faire accompagner.

Arrivé chez le cardiologue je suis immédiatement pris en charge. Après examen celui-ci me demande de descendre « doucement » de la table d'examen. À ma question : « pourquoi ? », la réponse est « vous êtes en train de faire un infarctus ». Nous sommes 18 heures après mes premiers symptômes : je sais désormais

Le patient expert

ce qu'étaient mes « gênes » (et je sais depuis qu'il ne fallait pas attendre !).

Ensuite transfert en ambulance vers la clinique pour prise en charge, pose d'un stent. En échographie on me dit « qu'environ 10% du cœur était nécrosé ».

Reprise ensuite d'une activité normale sans séquelles, tant du point de vue travail que pour l'activité physique (randonnées. Au moins « un 3000 » chaque année), mais le rêve du Mont Blanc doit être oublié !

Alerte en 2006 à la suite de très gros travaux de rangement : j'ai de manière brutale senti une très grosse fatigue. Appel dans la nuit du Samu et transfert en observation en cardiologie. Pas de nouvel infarctus mais je comprends l'impact des bêta-bloquants : il faut apprendre à écouter les messages envoyés par notre corps et « doser » ses efforts. Ajout d'un flacon de Natispray à mon éventail de médicaments. Je suis alors persuadé que cela ne me servira jamais.

Retraite en octobre 2010. Départ sur le chemin de St Jacques de Compostelle en avril 2011 du Puy en Velay jusqu'à Roncevaux (800 kms, 12000m de dénivelé, 31 jours de marche).

Fin novembre 2011 alors que je travaillais à mon ordinateur : petite « gêne » dans la poitrine et petit point dans le dos...

J'ai tout de suite su ce qu'il se passait. J'ai fait deux pulvérisations de Natispray, j'ai gardé le flacon dans la main pour que l'on sache ce que j'avais fait au cas où... Après un « petit malaise » lié à la pulvérisation et diminution de la douleur j'ai appelé le Samu. Nouvelle hospitalisation à la Clinique

et pose de quatre nouveaux stents en deux temps entre décembre 2011 et janvier 2012.

Le 25 avril 2012 je suis reparti pour finir le chemin de Compostelle de Roncevaux à Saint Jacques : un peu plus de 800 kms et 13000 m de dénivelé. Le rythme a été un peu plus lent qu'en 2011, je connais bien maintenant la « gestion » des bêta-bloquants et dose mon effort pour ne pas arriver aux limites...

Depuis chaque année je pars marcher sur les chemins de Compostelle en Espagne pour des parcours entre 800 et 1400km et de 6000 à 15000 m de dénivelé.

Je pratique également la randonnée régulièrement et étant animateur rando je me suis formé à la « rando-Santé » de la Fédération Française de Randonnée Pédestre.

QUESTIONS AU PATIENT EXPERT

Qu'est-ce qui vous a amené à cet engagement fort et très impliquant ?

La façon dont j'ai vécu mes épisodes d'infarctus m'avait conduit, au seuil de ma retraite professionnelle, à proposer à mon cardiologue de témoigner, si l'éventualité se présentait, de mon expérience auprès de patients qui auraient des difficultés à vivre ces périodes. Je ne connaissais pas à l'époque la notion d'éducation thérapeutique.

Or celui-ci m'a informé qu'un tel programme était en cours de mise en place dans le service de cardiologie du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble.

Lorsque ce programme destiné aux coronariens (SCArabée) a été agréé par l'ARS (Mai 2014), il m'a demandé si j'étais

toujours d'accord pour « partager mon expérience » et m'a présenté le programme. J'ai accepté d'y participer en tant que patient, en sachant d'emblée que cela m'impliquerait fortement.

Comment vous êtes-vous formé à l'ETP ?

J'ai suivi la formation ETP dite « des 40 heures », afin de participer au programme et co-animer des séances avec des patients.

Ce furent six jours de formation riches où j'ai découvert que les méthodes d'animation de groupe que je connaissais en entreprise pouvaient être utilisées dans le monde médical. Riches également du point de vue de la confrontation de la vision soignant / patient lors des travaux pratiques et des mises en situation.

À l'issue de la formation j'ai été intégré au programme en tant que patient-expert (dans le groupe on préfère le terme de patient-ressource).

Ensuite, pendant plusieurs semaines, j'ai participé aux ateliers du programme SCArabée en tant qu'observateur et je témoignais de mon vécu auprès des patients présents. Il existe dix ateliers thématiques dans ce programme. Au fil du temps, étant plus à l'aise avec le contenu et les messages des ateliers, j'ai progressivement participé à leur animation de façon plus active.

Comment concevez-vous votre rôle dans l'équipe ? Quel est-il au quotidien ? Y avez-vous trouvé votre compte ?

J'ai tout de suite été traité et accepté comme un membre à part entière de l'équipe qui m'a accordé sa confiance. Cela m'a conduit à être encore plus impliqué dans le programme SCArabée.

J'aurai pu rester au stade de « simple témoin », mais étant retraité « actif » j'avais la volonté de m'impliquer plus avant. J'ai passé convention auprès de l'établissement, en tant que « patient ressource bénévole ». Mon rôle est en quelque sorte « officiel » dans le service de cardiologie et auprès des instances administratives.

Même si je suis libre de mon temps de présence, je suis présent quasiment tous les mercredis, jour dédié au programme.

J'ai participé à l'évolution des trames des différents ateliers, qui s'enrichissent et se modifient avec l'expérience acquise. Même si cela sort de mon rôle « officiel », j'ai « réutilisé » mes compétences d'informaticien : base de données, développement des tableaux de suivi du programme et des ateliers, présence des patients, interprétation des questionnaires de satisfaction SF12, statistiques destinées à l'ARS, participation à l'évaluation annuelle, et à l'évaluation quadriennale en 2018, organisation du répertoire informatique du programme.

Avec l'apparition de la crise de la COVID 19 et l'émergence des ateliers en « visio » j'ai soumis aux membres de l'équipe une refonte des trames avec comme objectif un seul support quelque-soit la technique d'animation : présentielle ou visio.

De nouveaux ateliers étant en préparation, après échanges avec les médecins du programme SCARabée, je me charge des « premiers jets » des trames et les soumetts à l'équipe.

La seule activité du programme que je ne souhaite pas tenir est la conduite d'entretiens individuels avec les

patients (Bilans Educatifs Partagés) : d'une part pour le respect du secret médical même si dans la convention qui me lie à la clinique l'aspect confidentialité est évidemment présent, mais surtout, n'étant pas un professionnel de santé je crains de « laisser passer » les aspects médicaux dans les dires du patient, et de ne pas les interpréter correctement.

A l'expérience, quelles qualités importantes sont nécessaires pour endosser ce rôle de patient-expert ?

Tout d'abord, la présence d'un patient au sein d'une équipe d'ETP me semble importante voire indispensable. Cela permet « d'apaiser la relation soignant – patient », d'apporter un éclairage différent sur cette maladie chronique. Le fait d'avoir vécu les « mêmes choses » que les patients présents permet à certains d'être rassurés sur leur avenir. Il existe un effet « miroir » ou d'identification, très positif.

Un aspect important dans le dialogue avec les patients : j'utilise le terme « NOUS », alors que les soignants de l'équipe disent « VOUS ».

Les patients me posent des questions que j'aurais aussi personnellement posées à un soignant. J'apporte mes réponses, en précisant bien les limites de mes connaissances. Ces échanges humains très riches sont ensuite « débriefés » en équipe et contribuent à l'évolution du contenu des ateliers.

A de nombreuses reprises j'ai senti les patients apaisés par mon « expérience », notamment lors de l'atelier sur la reprise d'activité physique que nous avons intitulé « Mon cœur bien dans ses baskets ».

Lors de l'important atelier sur les médicaments, où s'expriment de nombreuses questions ou blocages de la part des patients, j'ai l'habitude de dire que grâce au traitement je suis « en bonne santé », que ce n'est pas un traitement « à vie » mais « pour la vie ».

Je précise toujours que celui-ci ne limite aucune de mes activités, « comme par le passé », mais en gérant et graduant mes efforts afin de maîtriser les effets de certains médicaments (bétabloquants, statines).

Pour répondre plus précisément à votre question sur les qualités nécessaires pour être patient-expert : je crois qu'il faut aller au-delà de la simple qualité de « témoin » et « s'impliquer » fortement : vouloir partager avec des « inconnus » c'est dévoiler un peu de soi.

Ma présence dans le programme SCARabée depuis cinq ans m'a permis d'améliorer mes connaissances sur ma maladie, de devenir un peu « médecin de moi-même ».

Je suis maintenant capable de parler sans appréhension de la maladie, de ses causes, de parler d'activité physique, des médicaments, des signes d'alerte, en toute humilité et en restant conscient de mes limites.

Je résumerais ainsi les qualités nécessaires pour être patient-ressource :

- Esprit d'ouverture,
- Volonté de partager,
- Empathie,
- Ecoute,
- Humilité,
- Curiosité,
- Adaptabilité (par exemple dans la conduite d'un atelier en fonction des réactions des patients présents),
- Disponibilité.

Le patient expert

Enfin, que « reprochez » vous dans l'équipe au mot « expert » ?

Nous ne bannissons pas ce mot mais nous y avons réfléchi.

Il est vrai que dans la définition du mot expert on retrouve :

« grande habileté », « expérience », « pratique », « savoir-faire », « compétence », etc...

En tant que patient coronarien j'ai un peu « d'expérience » (deux épisodes), et de la « pratique » (presque 20 ans) ! Mais je ne suis pas un expert de la maladie, je n'ai que des « connaissances générales » sur elle, et ne maîtrise pas scientifiquement le sujet. C'est le cardiologue qui de ce point de vue est l'expert.

Mais l'expertise du patient, qui a vécu la maladie dans son corps, est essentielle.

En conclusion

Pourrait-on avancer que le « savoir » du patient est différent du savoir scientifique, mais que la confrontation de ces savoirs est essentielle ? Ils sont de nature différente.

Au terme « patient-expert » nous préférons effectivement « patient-ressource ». En effet notre équipe d'ETP s'appuie sur le patient-expert : pour illustrer, développer, décrypter les représentations de la maladie.

Il est véritablement une ressource, capable de s'adapter au contexte en fonction des ré-

actions des patients présents à l'atelier, « in vivo » (ce que ne saurait faire par exemple une « vidéo d'un témoignage »).

Le patient-ressource éduque les autres patients à travers sa propre expérience. Il est un passeur, il contribue à leur apprendre à devenir ressource pour eux mêmes.

Le projet de vie du patient se trouve au cœur du projet médical.

Nous disons souvent qu'en ETP les soignants apprennent des patients, se « ressource » eux mêmes auprès d'eux : c'est toute la richesse de l'Education Thérapeutique.

PAR MESURE
D'EFFICACITÉ

COVERAM

1 comprimé par jour

Péridopril arginine - Amlodipine

4 dosages



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

HTA essentielle / Maladie coronaire stable

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %

Prix aligné sur le prix des génériques
depuis le 15 janvier 2020



Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?



C. GAULTIER

Cédric GAULTIER, Cardiologue-conseil, MACSF, la Défense, (Paris)
Cardiologue interventionnel à l'Institut Cardio-Vasculaire, Groupe Villa-Maria-la Roseraie et Hôpital Cochin, (Paris)

Introduction

Il est proposé un point sur les plaintes en cardiologie interventionnelle, reposant sur l'analyse de la sinistralité des sociétaires de la MACSF, puis la description de trois cas d'accidents ayant fait l'objet de plainte.

Partant de cette expérience, des mesures sont proposées pour aider les confrères cardiologues interventionnels dans la prévention des accidents, mais aussi pour mieux gérer les complications.

Quelle sinistralité des cardiologues ?

Avant de se focaliser sur la cardiologie interventionnelle il est important d'avoir une vue d'ensemble du nombre de plaintes au sein de la communauté cardiologique.

En 2018, il a été enregistré 74 réclamations sur l'ensemble des 3447 cardiologues assurés à la MACSF (dont 2095 libéraux), cela fait donc une sinistralité stable qui fluctue entre 3 et 4 % (3,53 % en 2018).

Globalement, cela revient à dire qu'un cardiologue aura une plainte durant tout son exercice professionnel. S'il existe une très légère progression des plaintes, en revanche, le montant des indemnités par dossier augmente sensiblement.

La saisie des Commissions de Conciliation et d'Indemnisation des accidents médicaux (CCI) représente plus de la moitié des plaintes (56%), ce qui est une bonne chose car cela permet de régler les réclamations en dehors des tribunaux.

La maladie coronaire représente environ 22% des plaintes des cardiologues (n=19).

Si on s'intéresse maintenant aux cardiologues interventionnels, les plaintes les concernant ne représentent que 7 et 10 % des plaintes en cardiologie. Si les actes comportent intuitivement un risque procédural potentiellement grave, cela ne veut pas dire qu'un accident aboutira automatiquement à une plainte.

En 2018, le nombre de plaintes en cardiologie interventionnelle a été faible (7 %).

Un dossier concernait un syndrome coronarien aigu traité par angioplastie évoluant vers un choc cardiogénique et sceptique (sans aucun manquement en rapport avec la procédure) aboutissant au décès du patient.

Un second patient dossier concernait la survenue d'une thrombose de l'artère centrale de la rétine lors d'une coronarographie par voie radiale entraînant une cécité chez un patient poly artériel.

Le troisième concernait une occlusion de l'artère radiale au décours d'une coronarographie compliquée de douleurs séquellaires.

Enfin, il y a deux dossiers concernant l'implantation de valve TAVI.

Le premier dossier concernait une rupture de l'anneau aortique associé à une communication interventriculaire entraînant le décès de la patiente.

Le second concernait la mise en place d'une prothèse en mode « valve in valve », qui s'est compliquée d'une ischémie aiguë de membre inférieur sur le point de ponction fémorale puis d'une surinfection aboutissant à une endocardite fatale.

3 dossiers ayant fait l'objet d'une expertise

- Premier cas

Un patient est hospitalisé dans le cadre d'une hyperexcitabilité ventriculaire sans ischémie patente chez un patient présentant de nombreux facteurs de risques. La veille de la coronarographie, il va recevoir une dose de charge de Prasugrel en plus de l'aspirine. La coronarographie retrouve simplement des lésions sur des branches secondaires de petit calibre. La nuit suivante, il va présenter une hémorragie intracérébrale laissant des séquelles neurologiques importantes.

Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?

L'expertise a reproché la prescription non appropriée d'une double anti agrégation, avec en plus une prescription hors AMM du Prasugrel. Une première expertise avait critiqué initialement l'indication de la coronarographie.

Elle sera finalement validée lors de la 2ème expertise, en raison de l'origine du ventricule gauche des ESV et leurs caractères péjoratifs (se majorant à l'effort, polymorphes et survenant malgré un traitement B-Bloquant).

- Deuxième cas

Une patiente diabétique de 60 ans présentant une ischémie silencieuse va subir une coronarographie par voie fémorale mettant en évidence une sténose de l'artère circonflexe. Le point de ponction est fermé par un système de fermeture percutanée. Après introduction d'une double anti agrégation plaquettaire, il sera réalisé une nouvelle angioplastie par la même fémorale qui sera à nouveau fermée par un système de fermeture percutanée.

Cinq jours après, un hématome de la fémorale va se surinfecter et entraîner une dilacération de l'artère avec embolisation distale provoquant une ischémie critique.

Une chirurgie vasculaire sera nécessaire pour circonscrire les zones délabrées puis ultérieurement la patiente sera amputée.

Outre la répétition de la mise en place de deux systèmes de fermeture percutanée à quelques jours d'intervalle, il sera reproché l'absence de gestion d'une décompensation diabétique (favorisant les infections), mais aussi l'absence de traçabilité de la préparation cutanée (douche, badigeon d'antiseptique) engageant la responsabilité de l'équipe.

- Troisième cas

Un patient de 65 ans présente un syndrome coronarien aigu justifiant d'une coronarographie par voie radiale droite. Le cardiologue n'arrivant pas à monter la sonde au-delà de l'artère axillaire, il passera par voie radiale gauche.

Dans les heures qui suivent, la patiente a présenté des douleurs brachiales avec mise en évidence d'un hématome et d'un faux chenal de l'artère axillaire.

Un avis chirurgical sera demandé prônant l'abstention. Les suites sont marquées par une atteinte du plexus brachial ainsi qu'un syndrome d'algoneurodystrophie. L'expertise s'est intéressée au déroulement de l'examen. La survenue d'une dissection sur montée de sonde a été considérée comme un aléa thérapeutique (pour d'autres experts, il aurait pu être retenue une maladie ou une insistance disproportionnée devant l'échec de montée de sonde).

En revanche, l'expert s'est montré surtout critique sur une surveillance insuffisante au décours de la complication. Très clairement, outre les douleurs (non spécifiques), elle avait présenté précocement un déficit moteur, qui aurait dû faire discuter d'un éventuel drainage de cette hématome compressif. Il a été retenu une perte de chance partielle d'éviter ce handicap.

Comment prévenir les plaintes en cardiologie interventionnelle ?

La première des choses est d'établir la meilleure des relations avec son patient, basée sur une bonne écoute et une bonne information. La qualité de cette relation permet de bien appréhender le contexte médical et psychologique de ses patients.

De plus, elle permettra en cas d'accident, d'avoir une meilleure écoute et compréhension lorsque l'on donnera les explications sur la complication et son accompagnement. C'est en général sur des problèmes de communication que naissent les plaintes dans le domaine médico-légal.

L'idée de l'information n'est pas de leur faire peur, mais d'avoir un discours franc sur leur maladie mais également sur les tenants et aboutissants des actes que l'on propose.

En expertise, la première chose analysée est l'indication de l'acte. Même si les recommandations ne s'appliquent pas à toutes les situations, chaque médecin doit être en mesure de justifier l'acte en fonction du terrain, des symptômes et des résultats d'explorations. La prise de risque doit être proportionnée à la gravité de la pathologie suspectée.

La préparation et l'anticipation des complications avant de débiter un acte constituent la clé de voûte de la prévention des accidents médicaux.

Il faut faire attention en particulier aux actes réalisés en ambulatoire, car le cardiologue interventionnel découvre souvent un patient qu'il ne connaissait pas forcément avant.

Pour cela, il faut une excellente communication avec les cardiologues traitants, afin de bien identifier les patients les plus fragiles : personnes âgées vivantes seules, diabétique, insuffisants rénaux, patients polyartériels... Une biologie en amont est impérative.

Si l'acte est réalisé avec une sédation ou une neurolepanalgésie, une consultation pré-anesthésique est recommandée conformément à la réglementation. Cette consultation permet de dépister certaines anomalies et organiser un meilleur encadrement de l'acte.

Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?

Même si un anesthésiste n'intervient pas lors des gestes de cardiologie interventionnelle, il convient d'organiser le plus souvent possible un contact médical soit à distance, soit juste avant que le patient ne descende en salle de cardiologie interventionnelle.

Comme on a pu le voir dans le premier cas clinique, l'anticipation ne doit pas non plus pêcher par excès. La prémédication par une double antiagrégation plaquettaire ne doit surtout pas être systématique.

Lorsque l'on est dans une démarche diagnostique sans certitude d'une ischémie documentée, il ne faut pas sous-estimer le risque hémorragique au point de ponction et sur l'organisme en général (cerveau en particulier) de la double antiagrégation plaquettaire.

L'information doit se faire de façon graduelle, d'abord avant de faire l'exploration diagnostique, puis une fois que l'on a fait le bilan lésionnel.

Si une bonne partie de l'information sur les options thérapeutiques peut être réalisée avant la coronarographie, c'est bien l'anatomie spécifique des lésions du patient qui va guider le choix entre traitement médical, angioplastie ou pontage.

L'information spécifique dépendra de l'aspect des lésions : occlusion chronique, lésion calcifiée et/ou longue, bifurcation complexe, lésion de pontage...

Pour toutes ces raisons, Il est souvent plus raisonnable de dissocier la coronarographie de l'angioplastie, sauf s'il existe un syndrome coronarien instable ou une menace hémodynamique.

Outre la question de l'information, les autres avantages de ne pas faire d'angioplastie dans la foulée sont nombreux. Il y a tout d'abord l'instauration d'une double antiagrégation plaquettaire satisfaisante, surtout lorsque les lésions sont complexes, et après avoir éliminé les contre-indications éventuelles (déglobulisation latente, néoplasie en cours d'exploration...).

Ensuite, cela permet de veiller à une bonne hydratation lorsque la fonction rénale est altérée. L'indication même de l'angioplastie se fera après discussion avec le cardiologue traitant qui connaît mieux son patient que le cardiologue interventionnel. Certaines décisions devront être prises après discussion collégiale idéalement avec interrogation de la « heart team ». Le cardiologue interventionnel profitera surtout de cet intervalle pour revoir l'aspect des lésions et anticiper la technique interventionnelle qu'il va choisir, en n'hésitant pas à confronter son point de vue avec celui des autres cardiologues interventionnels de son équipe. Il veillera par la même occasion à vérifier la disponibilité de tout le matériel dont il a besoin (taille de fraises de Rotablator, type de Catheter guide, matériel de CTO...).

Comme pour tout type de procédure, mais surtout lorsque l'on utilise des systèmes de fermeture percutanée (qui augmente le risque d'infections, mais également la gravité de celles-ci), il convient de réfléchir en équipe sur la meilleure prévention des infections associées aux soins.

Cela commence par la préparation du patient à domicile ou dans le service d'hospitalisation (rasage proscrit, douche,..) et se poursuit au bloc interventionnel.

Devant l'exigence croissante en expertise, il est hautement recommandé d'être capable de prouver que les bonnes mesures ont été prises et cela repose sur une excellente traçabilité (mention sur le cahier de police du double badigeon antiseptique, changement de gants sur les procédures longues, ou juste avant la mise en place du système de fermeture percutanée, ou la manipulation d'un dispositif implantable (TAVI, ...)).

En plus de ces précautions, il faut attirer l'attention des patients et des médecins traitants du risque toujours possible d'infection sur les systèmes de fermeture comme sur l'implantation de dispositifs. Il faut les inviter à recontacter le cardiologue interventionnel ou, en tout cas, à y penser devant l'apparition d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire, sans conclure trop rapidement à une bronchite...

Si globalement les complications de cardiologie interventionnelle sont considérées comme des aléas thérapeutiques et acceptées comme tels par les victimes, il en est différemment sur l'analyse de la gestion des complications.

En effet, la gestion des complications par la multiplicité des intervenants montre souvent des défaillances, soit par manque de vigilance face à l'apparition de symptômes nouveaux au décours des procédures, soit par manque de diligence dans la gestion de ces signes d'appel. Il est donc important de rappeler aux patients qui ne doivent pas hésiter à recontacter le service de cardiologie interventionnelle dans les suites d'un geste. Les interventionnels doivent se montrer disponibles vis-à-vis de leurs confrères hospitaliers ou les cardiologues de ville pour le suivi des patients.

Comment éviter les plaintes en cardiologie interventionnelle ?

Un cardiologue interventionnel, par la meilleure connaissance de la physiopathologie des complications de son acte, sera toujours plus pertinent pour la gestion de celles-ci.

Enfin, les cardiologues interventionnels doivent poursuivre leurs efforts dans l'optimisation de doses de rayons X, en veillant à la traçabilité des doses administrées, ainsi que dans l'information des patients lors du dépassement des doses toxiques.

Lorsqu'un praticien suspecte qu'une complication est en rapport avec une défectuosité probable du matériel ou d'une molécule utilisés, il pèse sur lui une obligation légale de déclaration auprès de l'ANSM (<https://www.ansm.sante.fr>).

La logique de cette obligation légale repose sur le fait que cet accident est peut-être le premier et qu'il peut se reproduire sur l'ensemble du lot défectueux et pourrait provoquer des complications en série sur un grand nombre de personnes avec une gravité qui pourrait être supérieure à celle constatée par le praticien.

Conclusion

Malgré un risque iatrogène théoriquement grave de la cardiologie interventionnelle, il est heureux de constater que le nombre de plaintes n'est pas majeur, probablement parce que la discipline est très protocolisée et qu'il existe une excellente communication entre professionnels au sein de cette spécialité.

Ces accidents sont cependant souvent très graves et coûteux.

Le moyen le plus simple d'éviter les plaintes est, avant tout, de prévenir les accidents et les erreurs de prise en charge.

L'élargissement des indications et la diffusion de nouvelles techniques toujours plus invasives (TAVI, CTO...) doivent être accompagnées d'une mise à jour et d'une optimisation des mesures de prévention, mais également d'une vigilance renforcée dans la surveillance post-interventionnelle. Une attention particulière doit être portée sur le dépistage des infections associées aux soins, que ce soit sur les systèmes de fermeture percutanée, que sur la contamination des dispositifs implantables.

ACC 2020 : le congrès qui n'a pas eu lieu, le premier !



A. MARQUAND

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

L'ACC 2020 devait se tenir à Chicago fin Mars 2020... Sauf que la pandémie de Covid-19 est survenue.

Sagement, les organisateurs, devant les risques qu'ils auraient pu faire courir aux rares participants n'ayant pas annulé, a décidé de s'en tenir à un congrès virtuel.

Toutes les communications importantes ont été cependant accessibles en streaming et cela nous permet de vous en donner la quintessence.

L'ACC 2020 en bref

VICTORIA nous montre qu'un activateur de la synthèse du NO, le vericiguat, est hautement bénéfique dans l'insuffisance cardiaque systolique (HFrEF). C'est le 3e traitement récent efficace de cette pathologie après le Sacubitril/Valsartan et les gliflozines. Mais en matière de NO, nous disposons déjà des nitrés, dont l'effet à long terme tend à s'estomper. Nous verrons le positionnement du vericiguat comparativement aux nitrés retard qui ont pour eux leur prix dérisoire.

VOYAGER-PAD montre de manière assez convaincante que l'association de Rivaroxaban 2.5 mg X 2 à de petites doses d'aspirine (100 mg/j) a un effet bénéfique en cas d'AOMI. Cet essai nous semble très pertinent, car les porteurs d'AOMI sont souvent délaissés et font

rarement l'objet de grandes études. Nous observons, avec VOYAGER-PAD, qu'il existe une marge d'amélioration de leur parcours.

POPular-TAVI, essai européen, montre qu'en cas d'indication à anticoaguler en post-TAVI, il est hautement préférable de ne pas ajouter une thiényopyridine : pas de bénéfice clinique, risque hémorragique franchement augmenté.

AUGUSTUS - PCI montre un ratio bénéfice/risque en faveur de l'aspirine pour un mois seulement en cas de SCA et/ou angioplastie sous anti-P2Y12 chez les patients en FA déjà sous apixaban ou AVK. Après ce 1er mois, l'aspirine n'est pas bénéfique. L'Apixaban est de plus bénéfique comparativement à l'AVK.

Les anti-PCSK9 et leur effet bénéfique sur la prévention de la MTEV : on observe une réduction de 50% à 1 an ! Cette surprenante découverte de la méta-analyse des essais FOURRIER et ODISSEY-OUTCOMES ouvre des perspectives inattendues aux anti-PCSK9.

Dans l'essai **CARAVAGGIO**, l'apixaban fait aussi bien qu'une HBPM pour la MTEV du patient cancéreux, sans plus de risque hémorragique, et devient une option intéressante chez le néoplasique, chez lequel ont été incité à prescrire uniquement des HBPM.

Etude PRONOMOS : le rivaroxaban fait mieux qu'une HBPM pour prévenir les TVP et les embolies pulmonaires après chirurgie orthopédique non majeure.

L'essai **COMPASS** nous apprend que l'association AOD - aspirine est très efficace pour prévenir les complications vasculaires du diabétique.

Dans l'essai **ISCHEMIA** : il apparaît qu'il ne faut pas systématiquement revasculariser les patients coronariens stables avec ischémie documentée, même sévère !

Et dans l'essai **ISCHEMIA-CKD** : nous conseillons nettement d'éviter la coronarographie systématique chez le coronarien stable insuffisant rénal avec ischémie de stress !

TAILOR-PCI : la question : tester la résistance au clopidogrel... ou pas ? Plutôt pas d'après cette étude, les auteurs n'y ont pas trouvé de bénéfice clair. D'après TAILOR, pas de sur-mesure pour le clopidogrel !

SPYRAL HTN-Off Med Pivotal : dans cette étude fondamentale sur la dénervation rénale et ses effets sur l'HTA, il apparaît que cette procédure est efficace dans l'HTA ! Et cette approche peut concerner de nombreux patients qui seront débarassés totalement ou en partie de leur problème tensionnel.

Et de leur compliance parfois très insuffisante aux médicaments antihypertenseurs !

PARAGON-HF nous apprend que le sacubitril/valsartan diminue le NT-proBNP des insuffisants cardiaques à FE préservée (HFpEF) et réduit alors les événements liés à cette pathologie.

MAVERICK-HCM a testé un inhibiteur de la myosine efficace dans la CMH non-obstructive. Le mavacamten, un nouvel inhibiteur de la myosine cardiaque, a des effets inotropes négatifs et améliore la relaxation, deux effets recherchés en cas de CMH avec ou sans obstruction.

PRECOMBAT : dans cette grande étude Sud-Coréenne, le stenting fait aussi bien que le pontage en cas de sténose du tronc commun jusqu'à 10 ans !

PARTNER 3 : le TAVI fait mieux que la chirurgie pour le RAO à faible risque jusqu'à 2 ans ! Ce qui n'est pas difficile, puisque les complications chirurgicales sont précoces, rassemblées dans les premières semaines post-RVA. Si le TAVI veut nous convaincre, c'est à 10 ans, durée de vie moyenne des bioprothèses.

L'hypercholestérolémie familiale Homozygote (HoFH) semble enfin se rapprocher de traitements simples ! C'est une nouvelle remarquable. Deux essais le montrent avec deux approches différentes basées sur des anticorps monoclonaux !

D'abord **l'étude ODYSSEY HoFH** montre le bénéfice de l'Alirocumab, anticorps monoclonal anti-PCSK9 : réduction du LDL-C de près de 36% "on top" les thérapeutiques classiques (statine + ézétimibe + aphérèse).

L'évinacumab, anticorps monoclonal amdiministré en IV qui se lie à l'angiopoietin-like protéin 3 (ANGPTL3) fonctionne différemment des anti-PCSK9. Il réduit le LDL-C chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH). Chez des patients déjà optimisés, en particulier sous anti-PCSK9, il a ainsi réduit le LDL-C de 47%.

Toutes ces remarquables réussites doivent maintenant apporter des preuves cliniques.

Enfin, d'autres essais et analyses se sont montrés fortement contributifs...

Le vapotage est efficace pour arrêter de fumer, surtout s'il est utilisé avec de la nicotine !

Le DAPT ticagrelor - aspirine de 12 mois après PCI, fut-ce pour PCI sur SCA, semble être moins bénéfique qu'un DAPT de 3 mois suivi de 9 mois de Ticagrelor seul (essais TWILIGHT, TWILIGHT-DM et TICO

DAPA-HF : la dapagliflozine est bénéfique sur la mortalité de l'insuffisant cardiaque à FEVG altérée quel que soit le traitement de fond de l'IC. Elle est efficace aussi pour la présentation des récidives d'insuffisance cardiaque, en faisant ainsi un traitement à l'efficacité pérenne !

L'essai SPARCL a été réanalysé pour en extraire le bénéfice sur les différents événements CV sur la totalité du suivi en relation avec la prescription d'atorvastatine 80 mg après AVC/AIT. Ainsi, les MACE ont baissé de 32%, mais toutes les catégories ont été fortement impactées. Une statine est indispensable après AVC ischémique/AIT et à fortes doses !

L'ACC 2020

La vedette, même si le congrès a été virtuel, a été tenue par les grands essais cliniques.

VICTORIA (Vericiguat Global Study In Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) Trial)

Etude présentée par Paul Wayne Armstrong (du Canadian VIGOUR Centre, University of Alberta, Edmonton, Canada)

La Guanylate Cyclase soluble (sGC) est le seul récepteur connu pour le monoxyde d'azote (NO) qui en est l'activateur (elle est aussi activée par les dérivés nitrés et le nitroprussiate de Sodium, donneurs de NO). Elle est dite soluble car elle est intracellulaire. Elle est responsable de la synthèse du GMPc et fortement impliquée dans l'effet vasodilatateur du NO. Le GMPc (produit de l'action enzymatique de la GC) peut donc constituer une cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

Jusqu'à présent, deux molécules activant la GC ont été présentées : le Riociguat (Adempas™) dans l'HTAP primitive ou post-embolique et le Cinaciguat, qui a été testé dans l'IC décompensée où il a engendré un taux très excessif d'hypotensions (ce qui ne semble pas aberrant, puisque la vasodilatation est son mode d'action ! Sans doute un erreur de posologie).

Le Vericiguat est un nouveau stimulateur oral de la sGC qui pourrait avoir des effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque systolique (ICS ou HFrEF). Il avait été testé dans l'étude SOCRATES-REDUCED et y diminuait le BNP. VICTORIA est un essai de phase III.

Les auteurs sont partis de la notion que les porteurs d'ICS (ou HFREF) sont à fort risque de décès et de récurrence après une décompensation, malgré un traitement optimisé (OMT pour Optimal Medical Treatment). Le Vericiguat, à partir d'essais de phase IIb (JAMA 2015 ; 314 : 2251-62) a montré qu'il est capable d'activer la voie du GMPc.

En théorie, le Vericiguat a des effets bénéfiques dans une situation où le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale réduisent le NO donc l'activité de la sGC :

*vasculaires : réduction de la vasoconstriction, de la rigidité vasculaire

*cardiaques : réduction de la rigidification et de l'épaississement myocardiques, du remodelage VG, de la fibrose

L'objectif de VICTORIA, un nom glorieux dans le Commonwealth britannique, a été de documenter l'effet du Vericiguat sur le critère combiné principal décès CV et première admission pour IC.

Les critères secondaires ont été :

*les éléments individuels du critère principal

*le total des admissions pour IC (1ère et suivantes)

*la mortalité totale ou les 1ères admissions pour IC

*la mortalité totale

Et d'évaluer la sécurité et la tolérabilité du Vericiguat

Les patients de VICTORIA

Cet essai a inclus 5050 patients dans 600 centres (42 pays) ; la FEVG d'inclusion était en moyenne à 30% et un BNP élevé donc à risque élevé d'hospitalisations et de décès.

On a donc inclus des insuffisants cardiaques (NYHA II – IV), avec une FEVG < 45%, déjà sous un traitement basé sur les

recommandations, après un événement considéré comme une aggravation : admission récente pour IC ou diurétique IV avec des niveaux « très élevés » de BNP/NT-proBNP (respectivement $\geq 300/1000$ en rythme sinusal et $\geq 500/1600$ pg/ml en FA).

Pour être randomisables, les patients, encore hospitalisés ou non, devaient être cliniquement stabilisés (par exemple PAS ≥ 100 mmHg) et sevrés de traitement IV.

Les critères d'exclusion principaux :

*traitement en cours par nitrés à libération prolongée, inhibiteurs de la PDE-5, riociguat

*en attente de transplantation cardiaque, inotropes IV en continu, indication d'assistance cardiaque

*DFGe < 15 ml/mn.1.73 m² (MDRD) ou dialyse chronique

*insuffisance hépatique sévère (par exemple avec encéphalopathie)

*comorbidités cardiaques susceptibles d'être corrigées

Après une période de surveillance de 30 jours, les patients ont été randomisés au placebo + traitement classique ou au Vericiguat 2.5 mg, avec increments toutes les 2 semaines jusqu'à 10 mg/jour en une fois + traitement de base de l'IC, suivi à 12 puis 16 semaines jusqu'à obtention du nombre d'événements prévu, évalué à 782 décès CV, donc en théorie 4872 patients.

Finalement, 5050 patients ont été inclus, le suivi a pu être complet à 99.55%.

L'âge a été en moyenne de 67.4 ans, 24% de femmes, FEVG moyenne 28.9%, classe II : 59%, classes III et IV : 41%, NT-proBNP moyen d'inclusion 2810.

Résultats

*pour le critère primaire composite, les courbes ont divergé dès le 4e mois et la différence s'est établie à -10% (RR 0.90, p = 0.019), soit une réduction absolue de 4.2 par 100 pts-année au bénéfice du Vericiguat.

Le bénéfice a été homogène, sauf à noter :

- effet meilleur chez les < 75 ans (RR 0.84 vs. 1.04, p d'interaction 0.030)

- effet meilleur dans les 3 quartiles inférieurs de NT-proBNP (p d'interaction avec le quartile supérieur = 0.001)

*pour les décès CV, pas de différence : RR 0.93, p = 0.269

*pour les hospitalisations pour IC : RR 0.90, p = 0.048

*pour le critère décès toutes causes ou admission pour IC : RR 0.90, p = 0.021

*hospitalisations totales : RR 0.91 (IC95% : 0.84 - 0.099)

*mortalité totale : 0.95 (NS)

*pas d'effets indésirables significativement différents, en particulier pour les hypotensions et les syncopes ; l'anémie a été plus fréquente sous Vericiguat : 7.6% vs 5.7%

*la dose prévue a été atteinte à 89.3% à 12 mois

Résumé de la présentation

*Le Vericiguat a été significativement plus efficace que le placebo dans la réduction de l'incidence :

- du critère composite décès CV et admissions pour IC (critère primaire)

- des admissions pour IC (1ère et suivantes)

*le sous-groupe avec un NT-proBNP très élevé n'a pas bénéficié du traitement et des recherches sont en cours pour en comprendre la cause

*il y a eu une tendance à la réduction des décès CV

*mais pas de modification des décès toutes causes

*le Vericiguat titré à 10 mg/j a été généralement dénué d'inconvénients, bien toléré

*l'adhérence des participants au traitement recommandé pour l'IC, le suivi, ont été excellents

Conclusion des auteurs de VICTORIA

*VICTORIA a inclus une population d'insuffisants cardiaques à risque élevé, déjà sous traitement conforme aux recommandations, mais à potentiel d'optimisation comparative aux essais précédents sur l'IC

*le Vericiguat ouvre une nouvelle cible thérapeutique : la stimulation de la voie du GMPc

*le NNT sur 1 an pour éviter une survenue du critère primaire est de 24 patients, dans cette population de HFrEF à haut risque, suivie en moyenne 10.8 mois

*comme le Vericiguat est à prise unique quotidienne, facile à titrer, sûr et bien toléré sans nécessité de surveillance rénale ou ionique, il peut être utile en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Notre opinion

Le grand avantage de VICTORIA est que cet essai explore une prometteuse (en théorie) voie du traitement de l'ICS (ou HFrEF). Les résultats n'atteignant pas l'amplitude qu'on avait vue lors de l'introduction des IEC, de certains bêta-bloquants, puis des anti-minéralocorticoïdes, puis de l'association Sac/Val, mais ces patients, graves, étaient déjà optimisés pour ces classes thérapeutiques et le Vericiguat a été donné « on top ». Sans inconvénient patent, et sans bénéfice gigantesque. Le bénéfice s'observe essentiellement sur la décroissance des admissions pour décompensation. Mais elles sont des points d'inflexion de l'évolution, à éviter à tout prix !

C'est donc un résultat pertinent.

Cela étant, vu la date de début de l'essai, les patients ne pouvaient pas bénéficier de la Dapagliflozine, dont l'amplitude de l'effet est importante.

Enfin, et surtout, VICTORIA teste un traitement dont le but final est de fournir une vasodilatation NO-dépendante. Or, nous avons déjà des donneurs de NO très efficaces, ce sont les dérivés nitrés, jusqu'ici jugés peu ou pas intéressants et en tout cas peu utilisés dans l'insuffisance cardiaque. Les investigateurs ont pourtant jugé leur concurrence excessive, puisque les patients sous nitrés ont été exclus de l'essai. Nous ne savons donc pas si le Vericiguat, produit nouveau, probablement coûteux, est meilleur que les nitrés, au coût dérisoire, dans la situation de l'essai !

Nous voyons apparaître, au fil du temps, de nouvelles thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque systolique, dont le point commun est fréquemment une réduction de la pression artérielle. Il paraît évident qu'on va être bientôt amené à faire des choix, la PA ne pouvant baisser indéfiniment sans conséquences délétères en particulier sur la qualité de vie. Il sera nécessaire de se restreindre sur les classes thérapeutiques ayant le moins d'impact sur le pronostic. Les diurétiques de l'anse en particulier, dont la prescription au long cours, méthode de facilité, devra être repensée face aux gliflozines dotées d'un effet diurétique osmotique puissant. Enfin, chez ces patients polymédicamentés, une couche thérapeutique supplémentaire n'arrangera pas l'adhérence.

Surtout qu'il faudra bien se demander si le Vericiguat est plus efficace que les donneurs classiques de NO, les nitrés, qu'on

ne peut évacuer d'une pichette, vu leur prix !

Après VICTORIA, si le Vericiguat veut s'imposer, un essai de comparaison aux nitrés est nécessaire, pour nous confirmer qu'on n'essaye pas de nous vendre des vessies au prix de lanternes en or massif !

Nos insuffisants cardiaques systoliques restent, aujourd'hui plus que jamais auparavant, soumis à une inflation thérapeutique considérable et cela milite pour des « Heart Failure Clinics » et une éducation thérapeutique soigneuse, pour garder les patients « à bord », dans leur intérêt !

Avec la collaboration de leur famille !

Publication sur le site du NEJM le 28 Mars 2020. Essai financé par MSD et Bayer

VOYAGER-PAD (Vascular Outcomes Study of ASA Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease)

Marc P. Bonaca

Les porteurs d'AOMI sont des polyartériels fragiles et leur évolution après (ou malgré !) une revascularisation artérielle périphérique est souvent grave, dominée par leur quasi-constante cardiopathie ischémique (notion classique : 50% des patients avec AOMI décéderont d'IDM), leurs atteintes carotidiennes, mésentériques, rénales, etc... Les traitements modernes (médicamenteux et instrumentaux) ont amélioré les choses mais en contrepartie, on se trouve souvent devant des patients avec plus de facteurs de gravité !

En post-revascularisation, le risque IDM/AVC a ainsi fortement baissé (10% à 6 ans !) mais le risque concernant les membres inférieurs reste élevé : > 40% de MALE (Major Adverse Limb Event) à 6 ans ! Après une ischémie aiguë de membre (inférieur), on a en moyenne un séjour de 8 jours, mais :

- *4% décèdent à l'admission !
- *20% nécessitent une amputation majeure
- *un tiers nécessitent un séjour prolongé en Soins Intensifs
- *75% nécessiteront une chirurgie lourde

Ainsi, l'évolution post-hospitalisation reste souvent grave, avec 15% de décès ou de handicapés !

L'objectif de l'essai VOYAGER-PAD a été, chez des patients ayant une revascularisation d'un membre inférieur pour ischémie symptomatique :

- *de savoir si le Rivaroxaban à la dose de 2.5 mg X 2/jour ajouté à de l'aspirine à petite dose réduit le risque de MALE (Major Adverse Limb Event) et de MACE comparativement au traitement par l'aspirine seule
- *d'évaluer la sécurité d'emploi du Rivaroxaban + aspirine à ces faibles doses, comparativement à l'aspirine seule (NDLR : acide acétylsalicylique. Le nom Aspirine est encore juridiquement la propriété de Bayer sauf en France, où il a été confisqué au titre des dommages de guerre, en 1918 !)

L'essai a ainsi inclus 6564 patients (34 pays, 634 sites) avec une AOMI symptomatique (+ ABI [ankle-brachial index] < 0.90 et imagerie vasculaire caractéristique) adressés pour revascularisation.

Ils ont été placés sous aspirine 100 mg/jour plus éventuellement Clopidogrel à la discrétion de l'investigateur.

	Rivaroxaban %	Placebo %	RR (IC95%)
Critère primaire	17.3	19.9	0.85 (0.76-0.96)
Isch Aiguë MI	5.24	7.74	0.67 (0.55-0.82)
Amputation majeure	3.42	3.87	0.89 (NS)
AVC ischémique	2.70	3.01	0.87 (NS)
IDM	4.55	5.22	0.88 (NS)
Décès CV	7.05	6.43	1.14 (NS)
Décès	11.1	10.9	1.08 (NS)
MTEV	0.8	1.7	0.61 (0.37-1.00)
Diverses combinaisons de critères : bénéfice net sous Rivaroxaban, la plus significative :			
Admission pour thrombose coronaire ou artérielle périphérique :			
	8.7	12.1	0.72 (0.62-0.85)
Critères de sécurité			
Saignement TIMI maj	2.7	1.9	1.43 (0.97-2.10)
ISTH majeur	5.9	4.1	1.42 (1.10-1.84, p 0.0068)

Tableau 1

Une randomisation en 1:1 a été faite : placebo ou bien Rivaroxaban 2.5 mg X 2/jour. Les patients ont été stratifiés selon le type d'intervention, percutanée ou chirurgicale, et la prise ou non de Clopidogrel. Suivi tous les 6 mois, en moyenne 28.

Les critères de l'essai

- *critère principal d'efficacité, combiné : ischémie aiguë d'un membre, amputation majeure d'origine vasculaire, IDM, AVC ischémique, décès CV
- *critère principal de sécurité : saignement majeur dans la classification TIMI
- *les critères secondaires sont habituels et intègrent les décès toutes causes, tous les types d'AVC, et aussi la MTEV

Critères d'inclusion

AOMI stades II à IV et imagerie d'occlusion et ABI anormal.

Critères d'exclusion

AOMI asymptomatique (stade I), revascularisation récente (10 jours) ou ischémie aiguë de membre (< 2 semaines) ou SCA (< 30 jours), perte tissulaire majeure (supposée irrécupérable et pouvant perturber le résultat), nécessité d'antiplaquettaire ou d'anticoagulant autres qu'aspirine et/ou clopidogrel, nécessité d'un DAPT prolongé (> 6 mois), haut risque hémorragique.

Les patients, au nombre de 6772, dont 5664 randomisés, ont été bien suivis (6 perdus

de vue) et 100% ont été analysés en ITT, 99.1% en critère de sécurité.

Ainsi, l'âge moyen a été de 67 ans, 26% de femmes, 40% de diabétiques, 35% de fumeurs actifs, 11% avec BPCO, 31.5% de coronariens, 11% avec un antécédent d'IDM, 9% avec une sténose carotidienne, 51% sous clopidogrel, 80% sous statine, 64% sous IEC ou ARA2.

A l'inclusion, 95% étaient claudiquants, 36% avaient déjà été revascularisés et 6% amputés ; ABI 0.56. 23.5% avaient une ischémique « critique », 46.5% seulement une claudication ; 35% ont été opérés, 65% traités par angioplastie ou de manière combinée.

Résultats

Le critère primaire combiné à 36 mois a été réduit de 15% (p = 0.0085) par le Rivaroxaban, de 19.9% à 17.3%, soit une RRA de 2.6%.

Le bénéfice survient rapidement, puisque dès le 6e mois, la RRA est de 1.5% (NNT = 65) et à 12 mois : 2.0% et 50, enfin à 36 mois, le NNT est 39.

Le détail des composants du critère primaire de VOYAGER-PAD est aussi très instructif (à 3 ans) (Tableau 1)

On observe une absence d'hétérogénéité entre les groupes pré-définis.

Les auteurs ont calculé les 1ers événements évités/causés par 10000 patients traités un an (Tableau 2)

Résumé et conclusions des auteurs

En cas d'AOMI symptomatique, après revascularisation, environ 1 patient sur 5 aura une ischémie aiguë de membre, une amputation majeure d'origine vasculaire, un IDM, un AVC ischémique ou décédera de cause CV à 3 ans

Dans cette population, le Rivaroxaban à la dose de 2.5 mg deux fois par jour associé à l'aspirine, comparativement à l'aspirine seule.

*réduit significativement le risque, avec

- un bénéfice apparaissant précocement et augmentant avec le temps

- homogène dans les sous-groupes significatifs

- un bénéfice large, incluant les reprises de revascularisations du MI index non prévues

*augmente les hémorragies TIMI majeures et ISTH majeures mais sans excès d'hémorragies cérébrales ou mortelles

*prévient 6 fois plus d'événements ischémiques que d'hémorragies

A noter que l'analyse des patients effectivement traités montre des bénéfices bien plus intéressants (par 100 pts-années) (Tableau3)

Une analyse coût-efficacité a été faite pour les USA, avec l'émergence d'une économie de 21*109 US\$ par 10000 patients-années.

Parution NEJM 28/03/2020 on line

Notre opinion

Le Rivaroxaban a été utilisé ici à la dose déjà validée dans les précédents essais (post-SCA, coronariens stables), soit 2.5 mg, deux prises par jour.

*critère primaire	-181 (IC95% : -369 à -94)
*ischémie aiguë d'un MI	-110 (-165 à -56)
*amputation majeure d'origine vasculaire	-20 (-53 à +12)
*IDM	-42 (-84 à -1)
*AVC ischémique	-10 (-50 à +13)
*décès CV	-10 (-48 à +28)
Critère principal de sécurité	+29 (-2 à +60)
*hémorragies cérébrales	-6 (-22 à +11)
*hémorragies mortelles	0

Tableau 2

	Rivaroxaban	Placebo	RR (IC95%)
Isch Aiguë MI	1.9	3.10	0.67 (0.51 à 0.80)
Amputation majeure	0.8	1.00	0.80 (NS)
AVC ischémique	0.8	0.9	0.87 (NS)
IDM	1.3	1.7	0.75 (0.56 à 1.00)
Décès CV	1.2	1.3	0.92 (NS)

Tableau 3

Dans ces conditions d'association à l'aspirine à faibles doses (100 mg/jour), il réduit d'un tiers les ischémies aiguës d'origine artérielle des MI et de près de 40% les manifestations de la MTEV.

Le critère primaire, fourre-tout assez pertinent, est réduit significativement de 15%. Bayer (et les investigateurs, pas de grand nom, curieusement, les cardiologues connus semblant s'intéresser peu aux AOMI) a bien raison d'étudier les victimes d'AOMI.

Ce sont des patients complexes, polypathologiques, qui coûtent cher au système (soins, incapacité de travail...) et, il faut bien l'avouer, gardent un pronostic médiocre, fréquemment lié à leur mode de vie (un gros tiers des patients de l'essai étaient des tabagiques actifs malgré la gravité de leur état!).

Les résultats sont assez convaincants en particulier sur les ischémies aiguës, génératrices de séjours hospitaliers et de procédures, mais on reste sur sa faim : pas de signal tangible sur les amputations, et puis, qu'aurait donné la comparaison avec un groupe DAPT ? Cela reste donc à voir. La réponse n'est pas dans VOYAGER-PAD.

POPular-TAVI (A Randomized, Open Label, Multi-center Study of Oral Anti-coagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic Valve Implantation)

Présentation par Vincent J. NIJENHUIS (St Antonius Hospital, Nieuwegein, NL)

Les auteurs ont constaté que le TAVI (TAVR aux USA) est grevé de fréquentes complications :

- **hémorragies majeures et engageant le pronostic vital (3 à 15%)**

- **AVC : 1 à 8%**

Environ 30% des patients sont en FA.

Et chez ces patients, le risque thrombo-embolique est encore plus élevé.

Ainsi, pour installer l'opportunité de cet essai, on observe qu'en cas de FA et de TAVI, une anticoagulation orale (OAC) est indispensable. L'ajout d'un anti-plaquettaire pourrait réduire ce risque au prix d'un excès hémorragique. Les sociétés savantes (ESC, etc... : recommandations de 2012) confrontées à l'absence d'essais cliniques conclusifs, ont provisoirement acté la possibilité d'associer l'anticoagulation (OAC) classique à un antiplaquettaire

(aspirine ou thiénoxyridine), en étudiant soigneusement le risque hémorragique induit.

Dans l'essai POPular – TAVI, il y a donc deux cohortes : A (sans anticoagulant, OAC) et B avec anticoagulant.

C'est de cette cohorte B (313 patients) qu'il est question. On compare l'AOC seul à AOC + 3 mois de clopidogrel. L'essai a été randomisé en ouvert, type PROBE, et soutenu de manière institutionnelle ; 17 sites implantateurs du Benelux et de la République Tchèque ont participé.

Critères principaux

La supériorité de l'une des deux stratégies pour les hémorragies : toutes les hémorragies (VARC-2) et les hémorragies non procédurales (BARC).

Critères secondaires

Non-infériorité pour le composite : décès CV, AVC, IDM, hémorragies hors procédure et d'autre part : non infériorité pour le composite décès CV, AVC ischémique, IDM

Les inclusions ont donc concerné des patients avec TAVI + indication à AOC au long cours. Ont été exclus les stents actifs implantés moins de 3 mois avant la date prévue pour le TAVI, les stents nus dans le mois précédent, les contre-indications à l'OAC.

Ainsi, 326 patients ont été randomisés en 1:1, et suivis un an, avec analyse en ITT. La moyenne d'âge a été 81 ± 6 ans, 71% de femmes ; les $\frac{3}{4}$ en classe NYHA III ou IV, 95% en FA au moment de la randomisation, 40% avec une FEVG < 50%.

Le type d'AOC : 73% sous AVK, les autres sous AOD, l'Apixaban prédominant.

Les hémorragies procédurales (VARC-2) sont survenues dans 12.7% des cas sous AOC seule contre 22.4% sous AOC + clopidogrel ; les complications vasculaires majeures dans respectivement 5.1 et 11.5%.

Les courbes des hémorragies totales se séparent immédiatement et restent parallèles avec un RR de 0.63 ($p = 0.011$) en faveur de l'OAC seul (21.7 contre 34.6% à 360 jours). Les hémorragies non liées à la procédure suivent la même courbe avec un RR de 0.64 ($p = 0.015$) : 21.7 contre 34.0%.

Pour les critères combinés : décès CV, hémorragies non procédurales, AVC, IDM : 31.2 vs. 45.5% à 360 jours (RR 0.69, IC95% : 0.51 – 0.92). Pour le critère combiné décès CV, AVC ischémique et IDM : RR 0.77, NS. Pour les hémorragies graves et très graves : RR 0.54 (IC95% : 0.29 – 0.99).

Conclusion des auteurs

Chez des patients ayant une indication nette pour l'AOC et bénéficiant d'un TAVI, l'AOC seule comparativement à l'association OAC + clopidogrel : *réduit le risque hémorragique, en particulier d'hémorragies majeures, à pronostic vital et génératrices de séquelles/handicaps

*n'augmente pas le risque d'accidents thrombotiques

Notre opinion

Le TAVI, dans la population classique de l'essai, âgée, en FA, avec indication à anticoaguler, doit éviter le clopidogrel. Des questions peuvent émerger, toutefois : quid de l'aspirine à faibles doses ? Les AOD seraient-ils préférables ? Les populations ayant un TAVI tendent à s'étendre démographiquement vers des âges plus jeunes : l'attitude AOC seul doit-elle être la même ? L'effectif de cette étude est trop

faible pour l'analyse en sous-groupes, et les registres ou de nouvelles études pourront apporter des réponses.

AUGUSTUS (Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation)

Présentation par **John H. ALEXANDER** (Duke University, Durham, NC, USA)

Dans AUGUSTUS, il a été montré que les patients en FA avec SCA récent et/ou ayant eu une angioplastie coronaire risquent moins l'hémorragie sous apixaban que sous AVK comme sous placebo versus aspirine (mais au prix de plus d'événements ischémiques sous placebo).

Le but de cette analyse présentée à l'ACC 2020 a été d'évaluer le ratio-risque hémorragique sur bénéfique (événements ischémiques) sous Apixaban versus AVK, et aspirine versus placebo.

L'étude a inclus 4 614 patients en FA ayant récemment eu un SCA et/ou eu une angioplastie, sous inhibiteur P2Y12, randomisés pour aspirine ou placebo (en aveugle) et pour Apixaban (5 mg X 2/j) ou AVK (en ouvert) pendant 180 jours, avec un âge moyen de 71 ans, 29% de femmes et 36% de diabétiques. Score moyen CHA2DS2-VASC : 4.

Avec créatinine > 15 mg : 8%. Cette analyse post-hoc a comparé 3 critères hémorragiques composites et 3 critères ischémiques composites à 30 jours (M1) puis de 1 à 6 mois (M6) avec apixaban versus AVK et avec aspirine (81 mg/j) versus placebo.

Résultats

Hémorragies majeures ou cliniquement significatives : RR

sous Apixaban vs AVK 0.44, IC95% : 0.28-0.68

Hémorragies majeures ou cliniquement significatives des SCA traités par PCI : RR sous Apixaban vs AVK 0.68, IC95% : 0.52-0.89

Hémorragies majeures ou cliniquement significatives des PCI planifiées : RR sous Apixaban vs AVK 0.82, NS

Hémorragies majeures ou cliniquement significatives : RR sous ASA vs placebo en cas de SCA traité médicalement : RR 1.91, IC95% : 1.48-2.47

Ainsi, sous Apixaban (vs AVK), les risques hémorragiques et ischémiques sont inférieurs ou similaires à un et six mois.

Saignement majeur Apix vs AVK : 10.5% vs. 14.7%, $p < 0.0001$.

A 1 mois, sous aspirine (vs placebo), il y a plus de saignements graves (risque absolu +0,97%, IC 95% : 0,23-1,70) et moins d'événements ischémiques sévères (risque absolu -0,91%, IC 95% : -1,74 - 0,08), tandis qu'à M6 il y a plus de saignements sévères (risque absolu +1,25%, IC : 95% 0,23-2,27) et autant d'événements ischémiques sévères (risque absolu -0,17%, IC95% : -1,33 - 0,98). TTR sous AVK : 59%. Pour la comparaison Aspirine vs. Placebo : 16.1% vs. 9.0%, $p < 0.0001$.

Pour les critères secondaires

Décès – hospitalisations : Apixaban vs. AVK : 23.5% vs. 27.4% ($p = 0.002$)

Décès ou événement ischémique : apixaban vs. AVK : 6.7 vs. 7.1% ($p > 0.05$)

Décès – hospitalisations : aspirine vs. Placebo : 26.2 vs. 24.7% : $p > 0.05$

Décès ou événement ischémique : aspirine vs placebo : 6.5 vs 7.3% ($p > 0.05$)

Hémorragies cérébrales : apixaban vs. AVK : 0.2 vs 0.6% ($p > 0.05$)

Hémorragies cérébrales : aspirine vs. Placebo : 0.4 et 0.4%

Pour les thromboses de stents (peu d'événements), pas de différence significative

Jusqu'à 30 jours, les bénéfices et les inconvénients de l'aspirine s'équilibrent, et au-delà, elle augmente le risque hémorragique (3.7% vs 2.5%) sans bénéfice.

Conclusion

Chez les patients en FA, avec SCA et/ou angioplastie récents, sous inhibiteur P2Y12, l'apixaban est préférable à l'AVK. L'utilisation de l'aspirine en aigu et jusqu'à 30 jours est un bon compromis entre l'augmentation du risque de saignements sévères et la réduction des événements ischémiques sévères.

Après 30 jours, l'aspirine augmente encore les saignements sans réduire les événements ischémiques.

Notre opinion

Il s'avère, à la suite de la présentation de l'essai AUGUSTUS, que chez les patients en FA venant d'avoir un SCA (qu'il ait été traité de manière uniquement médicale ou qu'une revascularisation percutanée ait été réalisée) ou bien bénéficiant d'une angioplastie pour coronaropathie stable, l'ajout de l'Apixaban à un inhibiteur de la P2Y12 a permis une réduction des hémorragies comparativement à un AVK, un taux de décès moindre, de réadmissions.

Dans les deux groupes, l'ajout d'aspirine après le 30e jour a augmenté les hémorragies sans accroître l'efficacité.

Les anti-PCSK9 et leur effet sur la MTEV

Nicolas A. Marston (Boston, MA, USA)

Le lien entre hypercholestérolémie et risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été évoqué mais reste incertain.

Les études de randomisation mendélienne ont montré une corrélation entre le LDL-C élevé d'origine génétique et le risque de MTEV. Dans l'essai clinique JUPITER chez des patients sans dyslipidémie athérogène mais une CRP élevée, la Rosuvastatine (20 mg/j) a réduit la MTEV de 43%. Mais les auteurs ont attribué ce bénéfice à des effets anti-inflammatoires et anti-thrombotiques de la statine sans creuse d'avantage.

Les anti-PCSK9 n'ont pas ces effets, ce sont de purs réducteurs du LDL-C, suscitant une recherche logique de cette corrélation entre le LDL-C et la MTEV en l'absence de facteurs de confusion.

Les auteurs ont effectué une analyse post-hoc de l'essai FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk, Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-22) en vue de documenter un éventuel effet de l'évolocumab sur le risque de MTEV (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), puis les données des essais FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES (avec l'alirocumab) ont fait l'objet d'une méta-analyse centrée sur le risque de MTEV.

Les deux essais n'ont pas concerné des patients identiques : dans FOURIER, les

patients étaient stables sous statine alors que dans ODISSEY OUTCOMES, ils venaient d'avoir un SCA.

Un génotypage a aussi été pratiqué ; les analyses de risque spontané de MTEV ont été réservées au groupe placebo.

Patients : 63 ans en moyenne, 75% d'hommes, 39% d'obèses, 23% avec insuffisance cardiaque, 37% de diabétiques. Le LDL médian a été de 0.92 g/l et la LP(a) 37 mmol/l. Suivi médian : 2.2 ans.

Résultats

Dans FOURIER, le risque spontané de MTEV a été de 0.63% sous placebo contre 0.45% sous évolocumab (RR = 0,71, IC 95% 0,50-1,00, p = 0.05), sans effet significatif à 1 an, mais significativement au-delà (RR = 0,54, p = 0,014). En éliminant les patients sous anticoagulant, le RR est tombé à 0.67 (p = 0.035).

La méta-analyse des deux essais montre une réduction de 31% du risque relatif de MTEV sous anti-PCSK9 (RR = 0,69, p = 0,007).

Il n'y a eu aucune corrélation entre les taux de base de LDL-C et l'amplitude de la réduction du risque de MTEV. En revanche, chez les patients avec des taux de Lp(a) de départ élevés, l'évolocumab réduit la Lp(a) de 33 nmol/l et le risque de MTEV de 48% (RR = 0,52, p = 0,017), alors qu'en cas de taux bas de Lp(a) à l'inclusion, il n'a aucun effet sur le risque de MTEV. On observe une interaction significative entre la concentration de Lp(a) de base et l'ampleur de la réduction du risque de MTEV (p = 0,04).

Conclusions

Les anti-PCSK9 réduisent considérablement le risque de MTEV, probablement via la

réduction de la Lp(a), car l'effet sur le LDL n'a pas pu être corrélé au bénéfice sur la MTEV. Les patients ayant une Lp(a) élevée ont le plus tiré bénéfice de sa réduction par les anti-PCSK9 du point de vue de la survenue de MTEV.

Notre opinion

Il apparaît que les anti-PCS-K9 peuvent réduire de 50% à 1 an le risque lié à la maladie thromboembolique ! Le mécanisme semble passer par l'effet de réduction de la Lp(a).

Il faudra intégrer ce bénéfice dans celui plus global de cette classe thérapeutique, car la MTEV a un coût social élevé. Il restera à analyser les étiologies de MTEV les plus impactées par les anti-PCSK9, en particulier les relations avec les thrombophilies.

Circulation 2020, en ligne le 29/03/2020

CARAVAGGIO : le défi de l'Apixaban dans la MTEV du patient cancéreux.

Giancarlo Agnelli (Internal, Vascular and Emergency Medicine-Stroke Unit, Université de Pérouse, Italie)

CARAVAGGIO est une étude multicentrique (119 centres dans 9 pays : Europe, USA, Israël) ouverte, randomisée, contrôlée, de non-infériorité, financée par une alliance Bristol-Myers Squibb et Pfizer et coordonnée par l'Université de Pérouse (Italie).

Ont été inclus 1155 patients porteurs d'une néoplasie, avec ou sans métastases, diagnostiquée dans les 6 mois pour la majorité (97%), recevant une chimiothérapie (65%) ayant une TVP symptomatique (ou non : 20%) ou une EP aiguës.

Ils ont été randomisés en 1 : 1. Groupe apixaban 10 mg deux fois/j pendant 10 jours puis 5mg deux fois/j pendant 6 mois ou bien daltéparine 200UI/kg*j pendant 30 jours puis 150UI/kg*j pendant les 5 mois suivants. Les patients ayant une tumeur ou une/des métastases cérébrales ou une leucémie ont été exclus. Le recueil des données a eu lieu entre avril 2017 et juin 2019 chez 1155 patients (en moyenne 67 ans, 48% hommes, clairance de la créatinine moyenne : 50ml/mn)

L'apixaban (n=576 patients) s'avère non inférieur à la daltéparine (n=579 patients) dans la prévention d'une récurrence de MTEV : 5,6% contre 7,9% respectivement (p de non-infériorité <0,001) (RR 0,63. IC 95% : 0,37-1,07, P=0.09 pour supériorité), cela sans engendrer un excès d'hémorragies majeures : 3,8% et 4,0% (apixaban vs daltéparine, p=0.60).

Le critère primaire de sécurité concerne les hémorragies majeures (perte hémoglobine de >2g/dL, transfusion de 2 culots, saignement dans un organe majeur, indication opératoire) survenues pendant le traitement ou dans les 72 heures après l'arrêt. Il y a eu 22 (3,8%) accidents hémorragiques majeurs avec l'AOD Apixaban vs 23 avec l'HBPM (4,0%) (RR 0,82. IC 95% :0,4-1,69 ; P=0,60).

Il n'y a pas de différence concernant les hémorragies digestives majeures : 11 patients (apixaban) et 10 (daltéparine). Il n'y a eu aucune hémorragie fatale dans le groupe apixaban (2 patients dans la cohorte daltéparine). Les hémorragies significatives non majeures sont constatées plus souvent au cours du traitement par apixaban.

Les hémorragies cliniquement importantes (majoritairement urinaires, pulmonaires) sont plus fréquentes avec l'apixaban : 9,0 vs 6,0 (HR = 1,41).

Concernant les critères secondaires, la survenue de récidives thromboemboliques ou d'hémorragies majeures semble moins fréquente avec l'apixaban (8,9% vs 11,4%. RR= 0,7, NS).

Les décès « toutes causes » sont survenus chez 135 patients (apixaban) et 153 (daltéparine). La plupart des décès sont le fait du cancer (85,2% et 88,2% respectivement). 4 décès sont en rapport avec la MTE et deux secondaires à une hémorragie (daltéparine).

Notre opinion

L'étude CARAVAGGIO apporte une réponse favorable à l'utilisation de l'apixaban. Le risque hémorragique majeur de l'AOD est superposable à celui de l'HBPM (4%) habituellement mentionné. Le critère combiné récurrence MTE et hémorragies majeures ressort en faveur de l'AOD. Les hémorragies gastriques complications redoutées des AOD sont modestes dans les deux groupes (2%). Les auteurs précisent qu'ils ont inclus un nombre non négligeable de cancers digestifs (25%).

Concernant les récidives MTE, l'AOD Apixaban s'avère non inférieur à l'HBPM. Les auteurs remarquent que les courbes divergent en défaveur de la daltéparine à 30 jours (posologie 50 UI/kg).

L'étude CARAVAGGIO montre qu'un traitement de 6 mois par Apixaban a une efficacité équivalente à celle de la daltéparine sans accroître les hémorragies majeures chez plus de 1100 patients porteurs d'une néoplasie et d'une TVP aiguë.

PRONOMOS

Nadia ROSENCHER (*Saint Etienne, France*)

Dans cet essai international (à forte présence française) de non-infériorité, randomisé, double aveugle et en groupes parallèles, 3604 patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique non majeure des membres inférieurs, à risque de MTEV, selon le jugement de l'investigateur, ont reçu du Rivaroxaban ou de l'énoxaparine. Le critère principal composite d'efficacité a combiné la survenue pendant la période de traitement d'une TVP distale ou proximale symptomatique, d'une EP ou du décès par MTEV ou d'une TVP proximale asymptomatique en fin du traitement.

Le critère de sécurité a associé saignements majeurs (mortels, critiques ou cliniquement manifestes ou des saignements au site opératoire menant à une intervention) et saignements cliniquement non majeurs.

Résultats

Une MTEV majeure est survenue chez 4 des 1661 patients (0,2%) sous rivaroxaban comparativement à 18/1640 patients (1,1%) sous HBPM (RR = 0,25; IC 95% 0,09-0,75; p < 0,001 pour la non-infériorité; p = 0,01 pour la supériorité) avec un taux similaire de saignements (1,1% et 1%, respectivement, pour les saignements majeurs ou les saignements cliniquement non majeurs; 0,6% et 0,7%, respectivement, pour les saignements majeurs).

Conclusion des auteurs

Le rivaroxaban est plus efficace qu'une HBPM pour prévenir la MTEV en cas d'immobilisation pour chirurgie orthopédique non majeure des membres inférieurs.

Notre opinion

Le rivaroxaban fait donc mieux qu'une HBPM pour prévenir le MTEV après chirurgie orthopédique non majeure. Cette notion est très pertinente, car elle impacte le confort du patient et potentiellement les coûts et la charge de travail des soignants.

COMPASS

Deepak L. BHATT (*Boston, MA, USA*)

Les patients diabétiques porteurs de coronaropathie ou d'AOMI sont à risque particulièrement élevé d'événements vasculaires. Cette analyse prédéfinie de l'étude COMPASS a comparé Rivaroxaban (2,5 mg x 2/j) + aspirine (100 mg/j) à placebo + aspirine chez 9152 patients diabétiques et 9126 non-diabétiques avec un critère principal d'efficacité associant décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde ou AVC.

Les critères d'évaluation secondaires ont associé mortalité toutes causes et événements vasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, infarctus, AVC ou événements majeurs de membres (MALE) incluant amputation).

Résultats

L'association AOD + aspirine (vs placebo et aspirine) réduit de manière similaire chez les patients (avec ou sans diabète) le critère principal (RR = 0,74, p = 0,002 et RR = 0,77, p = 0,005, respectivement) et la mortalité toutes causes (RR = 0,81, p = 0,05 et RR = 0,84, p = 0,09, respectivement). Les réductions absolues sont similaires dans les deux sous-groupes (2,3% vs 1,4% pour le critère principal d'efficacité à 3 ans, 1,9% vs 0,6% pour la mortalité toutes causes, et 2,7% vs 1,7% pour les événements vasculaires majeurs).

Les risques de saignement étant similaires chez les patients avec ou sans diabète, le bénéfice net est en faveur du rivaroxaban dans le premier groupe (2,7 % vs 1 % (toutes comparaisons < 0,001)).

Conclusion

Dans l'athérosclérose stable, l'association aspirine et rivaroxaban (2,5 mg x2/j) est bénéfique sur le plan coronarien, cérébrovasculaire et périphérique chez les patients avec ou sans diabète.

Compte tenu de leur risque de base plus élevé, les avantages absolus sont un peu plus importants chez les diabétiques, incluant une réduction trois fois plus élevée de la mortalité toutes causes.

ISCHEMIA

David J. MARON (Los Angeles, CA)

ISCHEMIA a randomisé 5179 patients avec ischémie myocardique modérée ou sévère (essentiellement en scintigraphie ou ECG d'effort) vers une stratégie initiale invasive (groupe A) (angiographie et revascularisation si possible) avec un traitement médical ad hoc, ou bien vers une stratégie conservatrice initiale (groupe B) (traitement médical seul et angiographie en cas d'échec du traitement médical).

La logique est évidente : les traitements médicaux actuels, en particulier les statines à forte dose, ne sont plus ceux d'autrefois et impactent potentiellement de manière significative l'évolution.

Le critère de jugement principal d'ISCHEMIA a été composite : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, hospitalisations pour angor instable, insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque ressuscité.

Le critère secondaire associait décès cardiovasculaires - infarctus du myocarde.

Résultats

À 3,2 ans, le critère principal est observé chez 318 patients du groupe A et 352 du groupe B. Le taux d'événements cumulés était à 6 mois de 5,3 % dans le groupe A vs. 3,4 % dans le groupe B (différence absolue 1,9 % ; IC 95%, 0,8-3,0) et à 5 ans de 16,4 % et 18,2 % respectivement (-1,8 %; IC 95 % -4,7 à -1,0).

Les résultats ont été similaires pour le critère secondaire. L'incidence du critère de jugement principal était sensible à la définition de l'infarctus du myocarde. Il y a eu 145 décès dans le groupe A et 144 décès dans le groupe B.

Conclusion

Chez les patients coronariens stables avec ischémie modérée ou sévère, la stratégie invasive initiale ne fait pas mieux que la stratégie conservatrice initiale pour réduire le risque d'événements ischémiques ou de décès de toute cause. Les résultats de l'essai étaient sensibles à la définition de l'infarctus du myocarde utilisée.

Notre opinion

L'interventionnisme doit être nuancé ! Un traitement médical bien conduit, chez un patient peu ou pas trop symptomatique, va assurer une évolution convenable. La survenue des anti-PCSK9 pourrait même encore modifier la donne en faveur du traitement médical.

ISCHEMIA-CKD a concerné les coronariens insuffisants rénaux. Là encore, la prudence est nécessaire.

Sripal BANGALORE (New-York, NY, USA)

Les essais cliniques qui ont évalué l'effet de la revascularisation chez les patients coronariens stables ont systématiquement exclu jusqu'à présent ceux atteints d'une insuffisance rénale chronique (IRC) avancée.

Cette étude a inclus 777 patients en IRC avancée avec ischémie myocardique modérée ou sévère aux tests de stress.

Ils ont été randomisés pour bénéficier d'une stratégie invasive initiale (angiographie coronarienne et éventuelle revascularisation) ou bien une stratégie conservatrice initiale (traitement médical seul et angiographie en cas d'échec des drogues).

Le critère principal d'évaluation a associé les décès et infarctus du myocarde non mortels. Le critère secondaire a été un composite des décès, infarctus non mortels ou hospitalisations pour angor instable, insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque ressuscité.

Résultats

À 2,2 ans, le critère principal est survenu chez 123 patients dans le groupe invasif contre 129 patients dans le groupe médical (taux d'événement estimé à 3 ans, 36,4% contre 36,7% ; p = 0,95). Les résultats pour le critère secondaire ont été similaires (38,5% contre 39,7%). La stratégie invasive a été associée à une incidence bien plus élevée d'AVC que la stratégie conservatrice (RR = 3,76 ; p = 0,004) et à une incidence plus élevée de décès ou d'initiation de dialyse (RR = 1,48 ; p = 0,03).

Conclusion

Chez les patients coronariens stables avec IRC évoluée, la mise en évidence d'une ischémie modérée voire sévère ne doit pas faire systématiquement envisager une revascularisation coronaire, plutôt tenter un traitement médical.

Notre opinion

Cette étude hautement nécessaire confirme des notions de bon sens qui en avaient bien besoin.

Les IRC évoluées comportent de gros risques et ces patients doivent être autant que possible privés d'approches pouvant les aggraver.

TAILOR-PCI

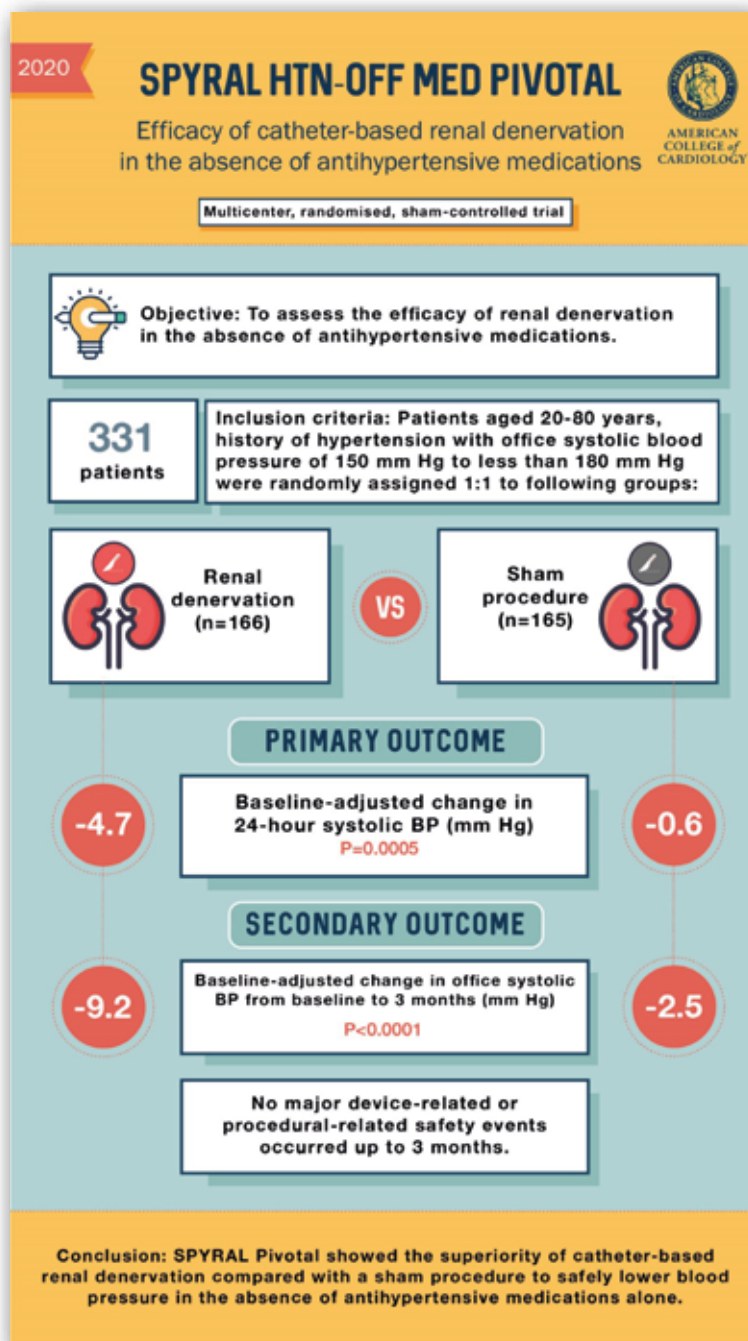
Naveen L. PEREIRA (Rochester, MN, USA)

TAILOR-PCI a cherché à examiner l'efficacité de l'utilisation des tests génétiques (CYP2C19) pour guider le choix du traitement.

Cet essai international financé par le NHLBI a recruté 5 302 patients ayant eu une angioplastie avec au moins un stent pour syndrome coronarien aigu ou une maladie coronaire stable et nécessitant 12 mois de double thérapie antiplaquettaire.

Les patients ont été assignés au hasard pour un traitement conventionnel (clopidogrel 75 mg par jour) ou à une thérapie guidée par le génotype (ticagrelor 90 mg deux fois par jour si mutation résistante au clopidogrel ou clopidogrel 75 mg par jour pour les non porteurs-non résistants).

La cohorte d'analyse primaire comprenait 946 patients du groupe conventionnel et 903 patients du groupe guidé par le génotype.



TAILOR-PCI n'a pas atteint le critère principal de démonstration qui était la réduction de 50% à un an du taux combiné de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie récurrente sévère et thrombose de stent.

Cependant on a noté une réduction de 34% des événements à 1 an et une réduction significative de 40% du nombre total d'évènements sous thérapie guidée.

Parmi les patients porteurs de la variante génétique, le critère d'évaluation principal est survenu dans 4% du groupe guidé par le génotype, contre 5,9% dans le groupe conventionnel (rapport de risque, 0,66 ; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,43-1,02 ; p = 0,056).

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les saignements majeurs ou mineurs de TIMI (1,9% contre 1,6%, respectivement). Une analyse post hoc a révélé une réduction de près de 80% du

taux d'événements indésirables au cours des trois premiers mois de traitement chez les patients qui ont reçu une thérapie génétiquement guidée par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu.

Notre opinion

Le testing génétique du CYP2C19 n'apporte pas de bénéfice net.

SPYRAL HTN-Off Med Pivotal

L'essai a été présenté (du moins virtuellement) par Michael Böhm (Hambourg, Allemagne) et publié dans le Lancet on line immédiatement et en version papier le 2 Mai 2020.

L'idée a été une nouvelle fois de tenter de valider le concept de l'efficacité de la dénervation rénale sur l'HTA. Et ici, on a écarté tout facteur possible de confusion en se passant de traitement médicamenteux antihypertenseur.

On a donc inclus 331 patients entre 20 et 80 ans (en moyenne 52, 1/3 de femmes, IMC moyen 31 kg/m²), avec une PAS (casuelle) entre 150 et 180 mmHg (en moyenne 163), une PAD > 90 mmHg (en moyenne 101), confirmée par MAPA (PAS en MAPA entre 140 et 170), répartis par randomisation pour avoir une dénervation rénale (N = 166) ou bien une procédure factice (sham) (N = 165). Ils ont été suivis 3 mois. Ont été exclus les cas avec des artères rénales incompatibles avec la méthode, une DFGe < 45 ml/mn, les HTA secondaires, les DT1 et DT2 avec une HbA1c > 8%.

Le critère primaire d'évaluation a été le changement de PAS à la MAPA, qui à l'inclusion montrait 151/98. Et là, c'est un grand succès : -4.7 mmHg dans le groupe traité contre -0.6

mmHg dans le groupe « sham » (p < 0.001). Pour la PAD : -3.6 contre -0.8 (p < 0.001)

En critère secondaire, le changement de PAS casuelle (« office » SBP) entre l'inclusion et le 3e mois. Là encore le succès est total : -9.2 vs. -3.5 mmHg (p<0.001). Pour la PAD, cela a été -5.1 vs. -1.0 (p < 0.001). Le résultat a été obtenu sans effet procédural indésirable perceptible jusqu'au 3e mois (en moyenne 47 « tirs » de RF par patient), quel que soit le sous-groupe.

Au niveau thérapeutique, le taux de patients nécessitant un traitement pour PAS > 180 après procédure a été de 9.6% contre 17% dans le groupe sham (p = 0.049). Les effets indésirables sérieux ont été rares : 0.6 contre 0.0%.

Conclusion des auteurs

Lessai montre que la dénervation rénale (endocavitaire), par comparaison à une procédure factice, réduit significativement la PA en comparaison de l'absence de traitement médicamenteux.

Notre opinion

Une étape dans le traitement instrumental de dénervation rénale qui montre son efficacité dans des HTA légères à modérées. Cette étape aurait dû être la première, une sorte de recherche de la preuve du concept. Mais dès le début, la dénervation a cherché la difficulté, les HTA sévères où le traitement médicamenteux était en échec. Aujourd'hui, on peut espérer qu'un grand nombre d'hypertendus correspondant aux critères de SPYRAL-HTN pourront être durablement débarrassés de leur HTA avec une procédure de dénervation. Vu la forte prévalence de l'obésité, il aurait fallu préciser la prévalence du SAOS, traité ou non ! A l'échelle d'une population, la

dénervation pourrait ainsi se révéler hautement rentable et résoudre le gros problème de la pathologie chronique qu'est l'HTA, celui de la compliance au traitement. L'essai est suivi par SPYRAL-HTN-On Med.

Publication on-line sur le site du Lancet le 29 Mars

PARAGON-HF

Jonathan W. CUNNINGHAM
(Boston, MA, USA)

Dans l'essai PARAGON-HF, l'angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan (SacVal) n'pas réduit pas de manière significative les hospitalisations totales pour insuffisance cardiaque (IC) et les décès cardiovasculaires (CV) comparativement au valsartan seul en cas d'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection (FE) préservée (HFpEF, FEVG > 45%) (RR = 0,87 ; p = 0,058) ; les femmes et les patients à l'extrémité inférieure du spectre de FEVG ont été les grands bénéficiaires. Néanmoins, l'HFpEF est un cadre nosologique fréquent, pour lequel on est très démuné. L'analyse de la cohorte était nécessaire pour comprendre un éventuel effet de SacVal sur l'HFpEF.

Méthodes

L'essai PARAGON-HF a inclus 2730 patients d'au moins 50 ans avec HFpEF (FEVG > 45%) et NT-proBNP élevé, randomisés pour recevoir SacVal ou Valsartan seul. Le NT-proBNP a été mesuré à la sélection chez tous les patients puis 5 fois par la suite dans la cohorte de patients, avant, entre et après les périodes séquentielles de valsartan et de SacVal et 16 et 48 semaines après randomisation. Le traitement était SacVal 97/103 mg 2 fois par jour ou Valsartan 160 mg 2/jour.

Résultats

Le NT-proBNP médian à l'inclusion était de 911 pg/ml (464-1613 pg/ml), et son niveau très fortement associé à la survenue du critère d'évaluation principal (nombre total d'hospitalisations pour IC et décès CV) (RR = 1,68 par augmentation logarithmique du NT-proBNP, IC 95% = 1,53-1,85 ; $p < 0,001$).

Répartition par quartiles de NT-proBNP : Q1: < 464, n = 1190 ; Q2 : 465 - 911, n=1189 ; Q3 : 912 - 1613, n = 1189 ; Q4 : 1617 - 315222, n = 1190).

Le niveau de NT-proBNP de base prédit les réadmissions CV et les décès :

*Q1 : 8.7 événements par 100 patients-années

*Q2 : 11.5

*Q3 : 12.2

*Q4 : 23.5

La présence d'une FA modifie le risque associé au niveau de NT-proBNP : il est inférieur en cas de FA quel que soit le niveau de NT-proBNP (p d'interaction $< 0,001$). La relation donc a été plus forte chez les patients en FA (RR=2,33 vs 1,58 en son absence). De même, la corrélation est plus faible en cas d'obésité (RR = 1,50 vs 1,92, $p < 0,001$).

L'effet bénéfique de SacVal a été indépendant du niveau de base du NT-proBNP analysé par quartiles

A 16 semaines, le SacVal a réduit le NT-proBNP (quel que soit le taux de base) de 19% (IC 95% = 14-23% ; $p < 0,001$) par rapport au valsartan, avec des réductions similaires quels que soient le sexe et la FEVG. La réduction du NT-proBNP a été corrélée à un taux inférieur d'événements (-23%) comparativement au groupe dont le taux de NT-proBNP a augmenté.

Conclusion des auteurs

Le NT-proBNP de base a prédit les événements cliniques liés à l'IC mais n'a pas modifié l'effet du traitement par SacVal en cas d'HFpEF. SacVal a réduit le NT-proBNP de façon constante quels que soient le sexe et la FEVG.

Rappelons que nous sommes devant une réanalyse de l'essai présenté à l'ESC de 2019 qui avait montré qu'en cas d'HFpEF, l'association SacVal permet une réduction NON SIGNIFICATIVE de 13% du critère de jugement principal composite (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire) : RR 0.87, 95% CI 0.753-1.005, $p=0.0585$.

Rappelons aussi que tout avait commencé avec l'essai PARADIGM (N Engl J Med 2014; 371:993-1004), où le SacVal, comparé à l'énalapril, s'était montré hautement bénéfique en cas d'HFpEF.

Mais les résultats étaient hétérogènes ! Les patients avec une FEVG $> 35\%$ n'avaient pas de bénéfice significatif !

Et voici que l'on nous sort d'un chapeau le lapin du bénéfice en cas de HFpEF avec une FEVG $> 45\%$! On peut donc s'interroger ! Le comparateur de PARADIGM (ramipril) était-il plus performant que celui de PARAGON (valsartan) ? La juxtaposition de ces deux essais suscite des interrogations.

Notre conclusion

Le critère a été clairement le NT-proBNP (le BNP n'est pas intéressant sous SacVal, car il a tendance à s'accumuler sous l'effet du traitement sans refléter l'état cardiaque) ; c'est donc un critère intermédiaire et non clinique, bien que solide : sa réduction dans l'essai a été corrélée à une baisse des événements adverses.

Il se peut qu'on tienne enfin un traitement pour l'HFpEF. Mais notons que l'amplitude de l'effet est modeste comparativement à celui observé dans l'HFpEF. De plus, aucun essai n'a prouvé l'efficacité du valsartan ni de tout autre sartan (ou IEC) dans l'HFpEF. Les auteurs auraient bien pu se contenter d'un essai contre placebo ! Et nous auraient peut-être plus convaincus !

Retenons tout de même que le NT-proBNP de base est hautement prédictif des événements ultérieurs, que le SacVal, s'il le réduit en cas de HFpEF, améliorera probablement le pronostic. Mais l'histoire de l'approche optimale de l'HFpEF n'est pas finie.

E3 : vapotage efficace pour le sevrage tabagique

Présentation par Mark J. EISENBERG (Montréal, Québec, Canada)

Cette étude E3 a inclus 376 participants (âge moyen : 53 ans) qui avaient fumé pendant en moyenne 35 ans, 21 cigarettes/jour, tous motivés pour arrêter. Un tiers ont reçu des cigarettes électroniques à la nicotine, un tiers des cigarettes électroniques sans nicotine (vapotage à la demande) et un tiers n'ont pas reçu de cigarettes électroniques. Tous ont bénéficié de 100 minutes de conseils pour arrêter de fumer.

Résultats

A 12 semaines, 21,9% des participants ayant reçu des e-cigarettes à la nicotine avaient arrêté de fumer, contre 17,3% avec e-cigarettes sans nicotine et 9,1% des participants ayant reçu uniquement des conseils. Les sujets du premier groupe avaient un RR d'arrêt de 2,4 comparativement à ceux qui n'avaient pas du tout « vapoté ».

Même quand le sevrage n'était pas obtenu, la consommation de cigarettes s'était réduite, de 30,9% (conseils seuls), à 45,7% (e-cigarettes sans nicotine) et 61% (e-cigarettes à la nicotine). Aucune lésion pulmonaire liée au vapotage n'a été observée.

Notre opinion

Tous les moyens sont bons pour obtenir le sevrage tabagique et nous avons tous observé que le vapotage permet souvent, en modifiant la gestuelle rituelle du fumeur de cigarettes, de lui faire prendre conscience d'une situation nouvelle, libératrice.

DAPA-HF effet de la dapagliflozine en fonction des traitements associés

Kieran F. DOCHERTY (*Glasgow, Ecosse, RU*)

Dans l'essai DAPA-HF, l'inhibiteur SGLT2 dapagliflozine a réduit le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC) et les décès en cas d'IC à fraction d'éjection altérée.

Méthodes

Cette analyse post-hoc a examiné l'effet du traitement de l'étude dans les sous-groupes avec/sans diurétique, digoxine, antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), sacubitril/valsartan, ivabradine, défibrillateur implantable (DAI) et resynchronisation (RCT) et en fonction de la dose d'IEC/ARA2, bêtabloquant (BB) et 'ARM ($\geq 50\%$ et $< 50\%$ de la dose cible). Le critère d'évaluation composite associait décès cardiovasculaires ou une aggravation de l'IC.

La plupart des patients randomisés (n=4744) recevaient un diurétique (84%), un IEC/ARA2 (94%) et un BB (96%); 52% des patients sous BB et 38% sous IEC/ARA2 recevaient $\geq 50\%$ de la dose recommandée.

Résultats

Dans l'ensemble, le rapport de risque dapagliflozine vs placebo était de 0,74 (IC 95% = 0,65–0,85) pour le critère principal composite ($p < 0,0001$). L'effet de la dapagliflozine était constant dans tous les sous-groupes examinés, avec un risque relatif de 0,57 à 0,86 pour le critère principal. Le RR chez les patients prenant un IEC/ARA2, BB et MRA à l'inclusion était de 0,72 versus 0,77 chez ceux ne suivant pas ces 3 traitements (p -interaction 0,64).

Conclusion

Le bénéfice de la dapagliflozine est bien constant dans l'IC systolique (HFrEF) quel que soit le traitement de fond de l'IC.

Notre avis

Les iSGLT2, induisant une diurèse osmotique, améliorent la surcharge volumique dans l'IC systolique, de manière très significative, pérenne, et sans inconvénient patent. Il ne s'agit pas d'un effet ponctuel, ce qu'on a pu reprocher aux diurétiques de l'anse, qui affectent peu ou pas l'évolution globale de la maladie. Est-ce un effet de classe ou bien un effet dépendant du produit testé uniquement. On le saura au fil des essais, si ceux-ci sont décidés.

JAMA. 2020;323 (14):1353-1368.

doi:10.1001/jama.2020.1906
EHJ 2020 (Fast Track)

MAVERICK-HCM : un inhibiteur de la myosine efficace dans la CMH non-obstructive

Présentation par Carolyn HO (*Boston, MA, USA*)

Le mavacamten, un nouvel inhibiteur de la myosine cardiaque, a des effets inotropes négatifs et améliore la relaxation, 2 effets recher-

chés en cas de CMH avec ou sans obstruction. L'essai MAVERICK-HCM (de phase 2) a recruté 59 patients avec CMH non-obstructive (CMH-NO), randomisés pour recevoir mavacamten à des concentrations cibles de 200 ng/ml (n = 19) ou 500 ng/ml (n = 21), ou bien un placebo (n = 19). Le critère principal de sécurité a été la fréquence et la gravité des événements indésirables (EI) et un critère d'évaluation fonctionnel composite (augmentation de $\geq 1,5$ ml/kg*min du pic de VO₂ à l'effort et une amélioration de la classe NYHA ≥ 1 ou une augmentation de la VO₂ $\geq 3,0$ ml/kg*min, sans aggravation NYHA).

Résultats

A l'état basal, dans le groupe mavacamten, 33 patients étaient en classe NYHA II et 7 en classe III (contre 13 et 6 dans le groupe placebo), le pic de VO₂ et le NT-proBNP ont été respectivement de 20,5 ml/kg*min et 821 pg/ml (vs 17,9 mL/kg*min et 914 pg/ml sous placebo), 25 patients étaient sous bêtabloquant et 10 sous inhibiteur calcique (vs 12 et 3 sous placebo), et la FEVG moyenne était de 69% (66% dans le groupe placebo, $p = NS$).

A 24 semaines, 89,7% des patients sous mavacamten ont présenté au moins un EI lié au traitement contre 68,4% dans le groupe placebo. Au moins un EI grave s'est produit chez 10,3% des patients sous mavacamten contre 21,1% sous placebo. La FEVG moyenne a diminué de 4,1 points sous mavacamten (et même plus en cas de concentration cible = 500 ng/ml) contre 2,3 points sous placebo. L'étude (à titre exploratoire) des taux de NT-ProBNP et de troponine a montré une réduction sous mavacamten (inchangés sous placebo).

De plus, 35 patients sous macamten ont atteint le critère d'efficacité fonctionnelle, contre 21 dans le groupe placebo.

Un traitement prometteur pour la CMH-NO, sans traitement spécifique connu à ce jour... et permet d'envisager des essais cliniques plus amples.

PRECOMBAT : le stenting fait aussi bien que le pontage en cas de sténose du tronc commun jusqu'à 10 ans !

Présentation par Duk-Woo PARK (Séoul, Corée du Sud)

PRECOMBAT a randomisé 600 patients sud-coréens avec sténose du tronc commun, pour avoir un pontage ou bien une angioplastie avec stent actif (DES au sirolimus) avec un suivi de plus de 10 ans pour tous les patients (médiane 11,3 ans). Le critère de jugement principal (CEP) a associé les MACE classiques (décès toutes causes, IDM, AVC ou revascularisation coronaire ciblée).

Résultats

A 10 ans, le CEP est survenu chez 29,8% des patients du groupe DES et dans 24,7% du groupe pontage (RR = 1,25, IC 95 % = 0,93–1,69). L'incidence sur 10 ans du critère composite décès, infarctus ou AVC était de 18,2% vs 17,5% (RR = 1,00, IC 95 % = 0,70–1,44) et la mortalité toutes causes de 14,5% vs 13,8% (RR = 1,13 ; IC 95 % = 0,75–1,70), respectivement dans ces 2 groupes (non significativement différents à l'inclusion). Un geste de revascularisation coronaire ciblée était plus fréquent après angioplastie (16,1% vs 8% ; RR = 1,98, IC 95 % = 1,21–3,21).

Conclusion : Le suivi à 10 ans de l'essai PRECOMBAT n'a pas démontré de différence significative entre stenting et chirurgie pour sténose du tronc

commun (sauf si sténose complexe) ni sur les complications majeures cardiaques ou cerebrovasculaires, mais des réinterventions plus fréquentes.

PARTNER 3 : le TAVI fait mieux que la chirurgie pour le RAO à faible risque jusqu'à 2 ans

Présentation par Michael J. MACK (Texas)

L'objectif de cet essai, randomisé en groupes parallèles a été de comparer le TAVI (utilisant la valve SAPIEN III, n = 503) et le RVA (n = 497) chez les patients à faible risque chirurgical (Score STS < 4%) présentant une sténose aortique sévère symptomatique (âge moyen 73 ans, 30% de femme, 31% de diabétiques) avec un suivi de 12 mois. Le groupe TAVI a reçu aspirine et clopidogrel 300 mg avant la procédure et un DAPT pendant ≥ 1 mois après la procédure.

Résultats

Le critère d'évaluation principal (CEP) à 1 an, combiné de la mortalité toutes causes, AVC ou réhospitalisations (liées à la procédure, à la valve ou à une insuffisance cardiaque), est survenu chez 8,5% des patients du groupe TAVI contre 15,1% du groupe RVA (p < 0,001). On note aussi après TAVI moins d'AVC à 30 jours (0,6 vs. 2,4 %, p = 0,02), FA nouvelle à 30 jours (5 % vs. 39,5 %, p < 0,001) ; décès ou AVC invalidant à 1 an (1 % vs. 2,9 %, p < 0,05), fuite aortique paravalvulaire à 1 an peu importante (29,4 % vs. 2,1 %, p < 0,05) ou modérée à sévère (0,6 % vs 0,5 %, NS), une durée de séjour plus brève (3 vs 7 jours, p < 0,001), et plus d'implantation de pacemaker dans les 30 jours (6,5 % vs. 4 %, NS).

Une sous-analyse scanner a inclus 384 patients avec une incidence d'épaississement

hypodense de cusp valvulaire à 30 jours de 13,3% après TAVI contre 5% après chirurgie (p = 0,03) et à 1 an de 27,5% contre 20,2%, touchant plus de 7/10 fois une seule cusp avec réduction de cinétique des feuillets et des gradients légèrement plus élevés à 30 jours (13,2 vs 11,7 mmHg, p = 0,08) et 1 an (13,7 vs 12,6 mmHg, p = 0,24). De plus 56% de ces patients voyaient ce signe présent à 1 mois disparaître à 1 an, même sans anticoagulation, alors que 21% des patients sans ce signe à 30 jours l'ont vu apparaître à 1 an. Entre les jours 7 et 35 après implantation, les patients avec ces signes avaient un risque non significativement plus élevé d'événements thromboemboliques (8,6% contre 2,9%, NS). La qualité de vie à 1 mois était grandement améliorée après TAVI (p < 0,001) avec une amélioration plus modeste à 6 mois et 12 mois, (p < 0,04).

A 2 ans, le critère principal est noté chez 11,5% des patients TAVI vs. 17,4% des patients RVA (p = 0,007), avec des taux de décès ou AVC de 3,0% vs. 3,8% (p = 0,47), de réhospitalisations de 8,5% vs. 12,5% (p = 0,046), de thromboses valvulaires de 2,6% vs. 0,7% (p = 0,02), avec un gradient transvalvulaire moyen de 13,6 mmHg vs. 11,8 mm Hg (p < 0,001), et la survenue d'une IAO peu importante dans 26% vs. 2,3% (p < 0,001).

Conclusion des auteurs

Chez les patients à faible risque chirurgical le TAVI fait mieux que la chirurgie pour prévenir décès, AVC et réhospitalisations à 1 an, avantage maintenu à 2 ans, avec une incidence plus faible d'AVC et de FA, une durée d'hospitalisation plus courte et une amélioration de la qualité de vie plus importante. Les images scannographiques évoquant un processus thrombotique valvulaire étaient plus fréquemment observées après TAVI à 30 jours mais pas à 1 an.

Il semble s'agir d'un processus dynamique de résolution spontanée chez > 50% des patients à 1 an.

Notre opinion

Le critère choisi, à 1, voire 2 ans, ne pouvait évidemment avantager que le TAVI puisque les complications de la chirurgie sont post-opératoires précoces mais s'estompent presque totalement ensuite. Pourtant le RVA ne s'en sort pas si mal et reste une option de choix lorsque la longévité espérée est importante et le patient peu enclin à une réintervention.

L'évinacumab réduit le LDL-C chez les patients avec hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH)

Dans cet essai de phase III, 65 patients atteints d'une HoFH (âgés d'au moins 12 ans) ont été randomisés pour recevoir de l'évinacumab, anticorps monoclonal qui se lie à l'angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3). En ciblant l'ANGPTL3, evinacumab est conçu pour réduire le LDL-C par un mécanisme différent de tout ce qui existe déjà. Il a été administré en IV (15 mg/kg) toutes les 4 semaines (n = 43) ou alors un placebo a été donné (n = 22). Les patients étaient déjà sous triple thérapie (statine – iPCSK9 – ézétimibe et/ou aphérèse). Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la variation en pourcentage du taux de LDL-C entre les groupes après 24 semaines de traitement.

Qu'a-t-on trouvé ? Le taux de LDL-C à l'inclusion était en moyenne d'environ 2.50 g/l sous le traitement classique. À la semaine 24, les taux moyens de LDL-C ont diminué de 47% (baisse moyenne de 1.32 g/l) chez les patients sous evinacumab et ont augmenté en

moyenne de 1.9% chez ceux recevant le placebo, soit une réduction relative moyenne de 49% sous evinacumab. Le taux de LDL-C a diminué d'au moins 50% chez 56% des patients sous evinacumab et chez 5% des patients témoins.

Des réductions du LDL-C similaires ont été observés chez les patients présentant un niveau résiduel minimal d'activité du récepteur des LDL, ainsi que chez les patients pour lesquels des mutations « nulles/nulles » étaient connues. L'évinacumab a également entraîné une réduction de moitié des taux de triglycérides comparativement à l'inclusion. La tolérance a été bonne sans aucun événement indésirable significatif.

Notre opinion

Il s'agit d'une étude intéressante pour les patients HoFH pour lesquels on manque cruellement d'options thérapeutiques simples. Il reste à connaître le bénéfice clinique, puisque l'efficacité biologique et la tolérance semblent acquises dans cet essai à faible effectif. Mais il semble qu'un nouveau et efficace traitement ait été trouvé pour réduire le LDL-C. Voir ci-après l'essai avec l'Alirocumab.

Raal Frederick J, et al. Evinacumab significantly reduces LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Abstract 411-12

TWILIGHT-DM : l'arrêt précoce de l'aspirine est aussi bénéfique chez les diabétiques

Présentation par Patrice Wendling à l'ACC 2020

Avec les résultats de l'essai TWILIGHT-DM, l'aspirine perd encore un peu terrain en prévention secondaire. Après une angioplastie coronaire, opter à trois mois pour

une monothérapie par ticagrélol se montre également supérieur chez les patients diabétiques en prévention secondaire du risque cardiovasculaire, par rapport au maintien de la bithérapie habituelle ticagrélol+aspirine, selon une analyse de sous-groupe de l'essai TWILIGHT.

Cette stratégie antiplaquettaire qui prévoit de retirer l'aspirine combinée à l'inhibiteur de P2Y12 ticagrélol à distance d'une angioplastie avec stent est associée, à un an, à une diminution significative des saignements et des événements ischémiques chez ces patients à haut risque cardiovasculaire.

Les résultats ont été présentés lors d'une session online du congrès l'ACC 2020 et publiés simultanément dans le JACC [1,2]. Ils viennent confirmer ceux des études TWILIGHT, GLOBAL LEADERS et TICO, ce qui pourrait amener à modifier les recommandations en faveur de la monothérapie antiplaquettaire par ticagrélol en prévention secondaire dans cette indication.

Alors que la tendance classique en prévention secondaire après revascularisation coronaire est plutôt d'évaluer l'efficacité d'un médicament en l'ajoutant au traitement habituel par aspirine, l'essai TWILIGHT, comme d'autres études similaires, propose l'approche inverse, en retirant l'aspirine d'un traitement afin de vérifier si elle apporte vraiment un bénéfice ou si, au contraire, elle ne fait qu'augmenter le risque hémorragique.

L'essai TWILIGHT, dont les résultats ont été présentés fin 2019, a inclus plus de 7000 patients traités par angioplastie coronaire avec stent et recevant la bithérapie antiplaquettaire ticagrélol/aspirine (DAPT).

Trois mois après l'opération, ils ont été randomisés en double aveugle pour poursuivre le traitement préventif par DAPT ou Ticagrelor seul avec pla-cebo.

Les patients inclus devaient être à haut risque hémorragique et ischémique. Beaucoup d'entre eux ont notamment été traités pour des lésions pluritronculaires ou de bifurcations. Pour les deux tiers, la revascularisation par angioplastie a été effectuée pour traiter un SCA en aigu. Dans la cohorte, 37% des patients étaient diabétiques.

Le critère principal d'évaluation (CEP) a été le taux d'hémorragies classées BARC 2, 3 ou 5 à un an. Pour rappel, le critère BARC de niveau 2 correspond à un saignement extériorisé exigeant un traitement chirurgical, une hospitalisation ou une « évaluation médicale ». Le niveau 3 correspond à une hémorragie impliquant une chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dl, une transfusion ou une hémostase chirurgicale. Au niveau 5, le pronostic vital est engagé.

A un an, des hémorragies BARC 2,3 ou 5 sont apparues chez 4% des patients sous ticagrelor seul, contre 7,1% dans le groupe DAPT, soit une diminution du risque hémorragique de 44% en faveur de la monothérapie (RR=0,56, IC à 95%, [0,45-0,68]). Dans la cohorte originale, le taux d'hémorragies sévères (BARC 3 ou 5) est respectivement de 1% et 2%. Concernant le critère complications ischémiques, il a été composite (IDM, AVC et décès toutes causes). Il a été observé chez 3,9% des patients à un an, dans les deux groupes.

Cette analyse, baptisée TWILIGHT-DM, a concerné les 2620 patients diabétiques de la cohorte.

	RR	p
Total	0.68	<0.001
Total cérébro-vasculaires	0.76	<0.001
Total coronaires	0.54	<0.001
Total AOMI	0.56	0.014

Tableau 4

Ils étaient âgés en moyenne de 65 ans et près de 70% étaient particulièrement à risque de complications puisqu'ils ont eu une revascularisation élargie à plusieurs lésions.

Les résultats apparaissent similaires à ceux de TWILIGHT. Le taux d'hémorragies BARC 2, 3 ou 5 a été de 4,5% à un an chez les diabétiques sous ticagrelor seul, contre 6,7% avec la bithérapie, soit une réduction du risque hémorragique de 45% permise par la monothérapie. Le taux de saignements BARC 3 ou 5 était respectivement de 1,1% et 1,3%.

Comparativement à la cohorte principale, il apparaît une différence sur les événements CV puisque le critère composite (IDM, AVC ou décès toutes causes) est plus faible à un an sous monothérapie, avec un taux à 4,6%, contre 5,9% dans le groupe DAPT (NS).

Des différences sont apparues au bénéfice du ticagrelor seul pour plusieurs événements cardiovasculaires, mais elles n'ont pas été significatives. C'est le cas pour la mortalité cardiovasculaire (1,2% sous monothérapie vs 1,5% sous DAPT), l'IDM (3,1% vs 4,1%) ou la thrombose de stent (0,5% vs 0,7%).

En revanche, en considérant à la fois le risque hémorragique et le risque CV, le bénéfice clinique net apparaît très favorable à la monothérapie. Le taux d'événements indésirables (hémorragie majeure BARC 3 ou 5, IDM, AVC ou décès toutes causes) est de 5,4%

à un an chez les patients sous ticagrelor seul contre 8,7% sous DAPT. Ce résultat signifie qu'il faut traiter 30 patients diabétiques par ticagrelor après revascularisation coronaire pour prévenir l'un de ces événements (NNT).

Le bénéfice est similaire entre les coronariens stables et ceux inclus lors d'un SCA. De même, il n'est pas apparu de différences entre les patients diabétiques (insulinés ou non). Notre opinion : alors que le DAPT au long cours avec clopidogrel et aspirine avait donné de bons résultats au cours de plusieurs essais, il semble que le ticagrelor soit doté d'une efficacité lui permettant de se passer de l'ajout de l'aspirine et des inconvénients inhérents (hémorragiques)

Atorvastatine après AVC/AIT

Michael Szarek et coll. (Brooklyn, NY, USA) ont réanalysé l'essai SPARCL lequel avait montré le bénéfice de l'atorvastatine 80 mg/j en post-AVC/AIT : les 1ers événements vasculaires après l'événement index avaient baissé de 26% (p<0.001). Pour les 4731 patients inclus, il fallait avoir eu un AVC/AIT entre 1 et 6 mois auparavant et un LDL entre 1.00 et 1.90 g/l. Sur un suivi de 6 ans, les auteurs estiment que 390 événements CV ont été évités, dont 177 AVC, 170 SCA et 43 liés à une AOMI, soit 20 par 100 patients traités.

SPARCL résultats sur 6 ans pour 100 patients (Tableau4)

Ainsi, le bénéfice d'une dose élevée de statine en post-AVC/AIT est étendu à tous les événements liés à l'athérosclérose. Présentation virtuelle ACC 2020 1019-07

Les inhibiteurs (en tout cas l'Alirocumab) de la PCSK9 réduisent le LDL-C chez les patients ayant une Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (HoFH).

Etude ODYSSEY HoFH

Présentation ACC 2020 :
Dirk J. Blom (*Le Cap, RSA*)

La HoFH est une anomalie génétique se traduisant par des niveaux très élevés de LDL-C et des maladies cardiovasculaires très précoces. Les traitements médicamenteux se sont montrés très insuffisants jusqu'à présent.

ODYSSEY HoFH (Alirocumab Efficacy and Safety in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia) a évalué l'Alirocumab dans cette situation, chez 69 patients au diagnostic confirmé cliniquement et/ou génétiquement, avec un LDL-C > 0.70 g/l sous traitement hypocholestérolémiant et/ou apherèse. Ils ont été randomisés pour recevoir de l'Alirocumab SC 150 mg toutes les deux semaines ou du placebo. A 12 semaines, la réduction effective du LDL-C a été de 35.6% (Alirocumab -26.9%, placebo +8.6% (p < 0.0001). Pour l'ApoB : -29.8 (p < 0.0001), l'HDL-nonC : -32.9% (p < 0.0001), le cholestérol total -26.5% (p < 0.0001), la Lp(a) : -28.4% (p < 0.0001). Absence d'effets indésirables significatifs ou ayant nécessité l'arrêt du traitement.

Conclusion

Il s'avère que dans ces HoFH, très difficiles à traiter (statines + ézétimibe + apherèse en général) et de sombre pronostic,

l'émergence des anti-PCSK9 semble très prometteuse et susceptible de simplifier le traitement. Reste à étudier le bénéfice clinique.

La monothérapie avec un inhibiteur du P2Y12, le Ticagrelor, réduit les événements indésirables post-SCA traités par stents actifs, après 3 mois de DAPT. Essai TICO. Yangsoo Jang (Séoul, Corée du Sud)

Jusqu'à présent, un traitement anti-plaquettaire double (DAPT) comprenant un inhibiteur P2Y12 et de l'aspirine est recommandé 12 mois post SCA avec revascularisation par stents actifs (DES). Certaines études ont même montré un certain bénéfice à poursuivre le DAPT après 12 mois, mais avec un risque hémorragique non négligeable. Mais il existe une tendance à se demander si le bénéfice du DAPT de 12 mois n'est pas surestimé et que "less is more"!

L'essai TICO a recherché le bénéfice éventuel d'un raccourcissement du DAPT post-SCA, en proposant 3 mois de DAPT suivis de 9 mois de Ticagrelor seul, comparativement au DEPT de 12 mois encore recommandé aujourd'hui. Les procédures ont été faites avec un DES à polymère bioresorbable au sirolimus. Ainsi, plus de 3000 patients ont été randomisés

Le critère principal a été appelé NACE (Net Adverse Clinical Event) : hémorragies majeures TIMI + MACE (dont la reprise de la coronaire responsable ou TVR) à 12 mois.

Il est apparu que la survenue de NACE a été réduite de 34% dans le groupe à DAPT de seulement 3 mois (3.9 vs. 5.9%, p = 0.01), surtout liée à la réduction des hémorragies (1.7% vs. 3.0%, RR 0.56, p = 0.02) ; pour les MACE, pas de différence si-

gnificative mais une tendance favorable (2.3% vs. 3.4%, RR 0.69, p = 0.09).

Conclusion

Le raccourcissement du DAPT, en laissant 9 mois de Ticagrelor seul non seulement ne fait pas perdre de chances aux patients, mais réduit notablement le risque hémorragique et peut-être même les MACE.

Notre avis

Ce résultat ne doit pas forcément surprendre ! Voir TWILIGHT ! D'abord le Ticagrelor est un traitement très efficace et l'ajout d'aspirine n'est peut-être plus si décisif, et d'autre part l'optimisation de médicaments impactant lourdement l'évolution, comme les statines à doses élevées, les IEC, etc... peut diluer le bénéfice éventuel de l'aspirine sur la période entre 3 et 12 mois. Et c'est sans même incorporer les bénéfices potentiels des anti-PCSK9 pas encore incorporés dans les traitements de base !

Avantages de la Dapagliflozine (iSGLT2) dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (HFrEF), premiers événements et événements ultérieurs: essai DAPA-HF

L'essai DAPA-HF nous apporte toujours une belle moisson de résultats. Ici, Piotr Ponikowski (Wroclaw, Pologne) a présenté l'analyse des bénéfices d'un inhibiteur de la SGLT2, la Dapagliflozine. Les résultats initialement présentés avaient démontré sous Dapagliflozine une réduction du risque de décès CV, d'aggravation de l'IC chez les porteurs de HFrEF, mais c'était basé sur la survenue des premiers événements.

Ce type d'analyse peut donc tromper si l'effet du traitement s'estompe par la suite !

D'autant que sauver les patients une fois dans ce type de pathologie chronique ne raconte pas toute l'histoire ! Les investigateurs ont donc rentré dans l'analyse les hospitalisations ultérieures.

On rappelle que près de 5000 patients avec une FEVG < 40% et un NT-proBNP > 600 pg/ml ont été inclus (> 400 si admission pour IC au cours de 12 derniers mois ou > 900 si FA ou flutter). Ils ont été randomisés pour avoir la Dapagliflozine 10 mg/j ou du placebo. Le critère d'évaluation principal (CEP : décès CV et aggravation significative de l'IC) a été réduit de 26% ($p < 0.001$). Ici, on a intégré les admissions pour IC récurrentes et on a aussi intégré un critère de fragilité.

Avec ce nouveau critère d'appréciation, la Dapagliflozine s'est montrée d'une remarquable efficacité: réduction de 25% de toutes les admissions pour IC et décès CV ($p = 0.0002$) ; en intégrant dans le modèle l'échelle de fragilité (frailty), la réduction des admissions a atteint 29% ($p < 0.0001$) et 19% pour les décès ($p = 0.0282$).

Ce nouveau (et pertinent) mode de calcul permet d'évaluer la réduction absolue d'événements (RRA) à 5.3 par 100 patients-années et le NNT à 19, comparativement aux premières analyses : 3.9 et 26, respectivement.

Conclusion

Dans DAPA-HF, en cas de HFrEF, le nombre de récurrences d'admissions a été de 261, soit 32% du total, avec un bénéfice significatif et bien éparti de la Dapagliflozine.

Notre avis

Cette analyse est fort pertinente, puisqu'un séjour hospitalier pour décompensation avec retour à domicile peut être suivi d'un autre, etc... Le défi ne s'arrête jamais et les traitements doivent aussi réduire ces récurrences, ce que semble faire la Dapagliflozine "on top" des autres traitements classiques de l'IC systolique.

Voilà ! Une réunion totalement virtuelle mais riche et dense ! Peut-être pas la dernière, puisque ce sort vient de toucher l'ESC 2020 ! Pas de voyage à Amsterdam, hélas ! Le Rijksmuseum et le musée Van Gogh se passeront cette année de la fine fleur de la cardiologie mondiale !

Nous espérons vivement que la prochaine réunion, prévue à Atlanta (Georgie), du 20 au 22 Mars 2021 aura lieu sans être virtuelle et qu'elle rattrapera les frustrations de 2020. Atlanta est encore très marquée par la Guerre de Sécession (Civil War pour les américains). L'emblématique « Autant en emporte le vent » (Gone with the wind) où Margaret Mitchell a décrit l'incendie de la ville par

les troupes nordistes est dans toutes les mémoires. Atlanta, ville traditionnellement de haute insécurité, a connu une renaissance miraculeuse lors des JO de 1996 qui ont permis à son centre de devenir enfin un endroit beau et sûr.

Elle comporte de beaux quartiers résidentiels au Nord (Buckhead), avec des maisons au style colonial d'avant guerre (les américains disent « antebellum ») et un luxueux centre commercial, le Phipps Plaza.

On y trouve d'autres éléments de fierté : la Georgia Tech, la Polytechnique locale, et l'Emory University of Medicine. Le gigantesque aéroport est très bien desservi depuis la France (et le monde).

Si l'on dispose de quelques jours, on pourra visiter la pittoresque Savannah (4 heures de route, une heure en avion). Préparez-vous en écoutant ou réécoutant « Georgia on my mind » de Ray Charles !

Chanson si belle et célèbre qu'elle est devenue l'hymne de la Georgie !

© André Marquand, Avril 2020.

Les Docteurs André Marquand et Marie-Dominique Lécolier déclarent une totale absence de conflits d'intérêt concernant la couverture (à distance) de l'ACC 2020.

ESC 2020 : le Congrès qui aurait dû avoir lieu à Amsterdam



A. MARQUAND

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

Au lieu d'un congrès in situ, nous avons été « condamnés » à un congrès à distance ! Plus de courses éperdues entre deux séances, plus de stands de l'industrie avec leurs expressos et capuccinos bien opportuns entre deux séances, plus de soirées agréables entre collègues, et hélas, pas de visites de musées ! Le Rijksmuseum, le Musée Van Gogh, Le Mauritshuis (La Haye) devront attendre une autre occasion. Nous aussi.

Comme toujours, même à distance, d'innombrables travaux ont été présentés et il y a de quoi se réjouir ! Nous avons étudié pour vous les essais principaux et tenté d'en extraire l'essentiel.

L'ESC 2020 en bref

EMPEROR - Reduced montre que l'ajout d'empagliflozine « on top » du traitement habituel réduit la mortalité et la morbidité dans l'IC systolique, dans cette étude de 4000 patients avec une classe NYHA II à IV à l'inclusion. Leur FEVG n'était pourtant pas effondrée (> 40%). Ce bénéfice a été homogène, qu'il y ait ou non un diabète à la randomisation et s'est accompagné d'une néphroprotection.

Explorer - HCM a confirmé l'effet bénéfique de Mavacamten dans l'HCM obstructive avérée : l'impact est très nettement démontré sur tous les critères d'évaluation, primaire comme secondaires, et la dimi-

nution du gradient est rapide et pérenne, faisant du Mavacamten une alternative probable à l'ablation septale dans une forte proportion de cas.

EAST-AFNET 4 n'arrive pas à départager l'attitude agressive pour maintenir le rythme sinusal en cas de FA récente, de l'attitude visant uniquement la modération de la fréquence cardiaque. L'essai est malheureusement grevé de biais sévères de recrutement et de conception, qui en réduisent la portée. **Peu de chances que les tenants de chaque approche changent d'opinion.**

ATPCI : la trimétazidine n'apporte rien aux coronariens revascularisés. L'essai aurait dû s'intéresser aux coronariens incomplètement revascularisés et encore symptomatiques.

POPular TAVI montre que l'ajout de clopidogrel à l'aspirine les 3 premiers mois après un TAVI n'apporte que des inconvénients (hémorragiques en particulier) et aucun bénéfice.

PARALLAX a montré un bénéfice de l'association sacubitril-vasartan dans l'IC non systolique, ou à fonction systolique préservée (HFpEF), sur un critère biologique (BNP) et sur les événements CV, mais pas sur les capacités fonctionnelles à 24 mois, matérialisées par le test de marche de 6 minutes. Un début d'espoir dans la HFpEF ?

DAPA-CKD montre que la dapagliflozine, administrée chez des insuffisants rénaux, qu'ils soient diabétiques ou non, réduit efficacement le risque de survenue d'un critère composite associant une réduction de la fonction rénale d'au moins 50%, l'insuffisance rénale terminale et les décès de cause rénale. DAPA-CKD est la première étude à démontrer les bénéfices en terme de néphroprotection des iSGLT2 chez les patients à tous les stades de l'insuffisance rénale, en complément d'une thérapeutique médicamenteuse optimale de blocage du SRAA, qu'on soit diabétique ou non.

LoDoCo2 confirme l'efficacité de petites doses de Colchicine (0.5 mg/j) dans la prévention secondaire chez le coronarien.

HOME-PE voulait montrer qu'on peut simplifier l'algorithme décisionnel pour le retour précoce à domicile après une embolie pulmonaire en utilisant un nouvel algorithme (SPESI), comparativement à l'algorithme classique Hestia en vigueur outre-Atlantique. La démonstration n'est pas convaincante, Hestia semble plus robuste et peu susceptible d'être contredite par les cliniciens.

BPLTTC montre un bénéfice important à la réduction tensionnelle ample, bien au-delà des recommandations actuelles, chez les hypertendus et ce bénéfice augmente avec le risque CV de base.

BRACE CORONA montre que l'arrêt des IEC/ARA2 en cas d'infection clinique par le Covid-19 n'apporte aucun bénéfice et que la poursuite du traitement n'impacte pas l'évolution de la maladie virale.

IMPACT-AFib montre que beaucoup reste à faire pour obtenir que les patients en FA nécessitant une anticoagulation consultent et obtiennent des soins appropriés, du moins aux USA.

REALITY montre qu'une approche plutôt restrictive des transfusions de culots globulaires en post-SCA, en ne déclenchant la prescription qu'en dessous de 8 g/dl d'Hémoglobine, et en ne visant pas à dépasser 10 g/dl est non-inférieure à une stratégie plus "généreuse" qui débiterait en dessous de 10 g/dl et viserait plus de 11 g/dl. Les auteurs notent que la stratégie restrictive de transfusion est économique et tend à améliorer l'évolution des patients, en réduisant les infections et les complications pulmonaires.

L'ESC : les grands essais

EMPEROR - Reduced
Les inhibiteurs de la SGLT2, développés pour traiter le diabète (car générateurs d'une glycosurie) ont vite semblé bénéfiques dans les états congestifs, en premier l'insuffisance cardiaque. C'est qu'ils induisent une diurèse osmotique donc une réduction du volume circulant, mais aussi une natriurèse.

L'équipe de Milton Packer a inclus des patients traités (optimalement) pour insuffisance cardiaque et les a randomisé pour recevoir en plus de l'empagliflozine, un iSGLT2 (inhibiteur du Sodium-Glucose cotransporteur 2).

Ceux-ci, au nombre de 3730 (FEVG < 40%), en classe NYHA II à IV, ont été randomisés pour recevoir de l'empagliflozine ou du placebo en plus du traitement optimisé de leur insuffisance cardiaque. Le critère combiné principal a été la mortalité et les admissions pour aggravation de l'IC.

Les critères secondaires ont été les admissions pour IC, dont les événements récurrents, le taux de réduction du DFGe.

Le groupe actif a reçu 10 mg/jour d'empagliflozine. Le suivi médian a été de 16 mois. Le critère combiné est survenu chez 19.4% des patients, avec une réduction de 25%, RR 0.75 (p < 0.001), surtout lié à une réduction de 30% d'admission pour IC (RR 0.7, p<0.001).

La détérioration annualisée du DFGe a été plus lente sous empagliflozine : -0.55 vs -2.28 ml/mn·1.73m², p<0.001), avec aussi une réduction des complications rénales significatives. Le bénéfice est survenu qu'il y ait ou non diabète et/ou traitement par sacubitril-valsartan.

Les effets indésirables observés sont une augmentation des infections uro-génitales, ce qui a été décrit depuis le début avec les iSGLT2.

Conclusions de la présentation : l'ajout d'empagliflozine réduit la mortalité et la morbidité (attestée par les admissions pour IC) dans l'IC systolique, dans ce groupe de près de 4000 patients avec une classe NYHA II à IV à l'inclusion. Leur FEVG n'était pourtant pas effondrée (> 40%). Ce bénéfice a été homogène, qu'il y ait ou non un diabète à la randomisation et s'est accompagné d'une néphroprotection.

Notre opinion : la diurèse osmotique induite par l'iSGLT2 empagliflozine améliore les insuffisants cardiaques systoliques (mortalité, morbidité). Cette étude confirme DAPA-HF (AHA 2019, NEJM 2019 ; 381 : 1995-2008) augmentant considérablement le niveau de preuves en faveur de cette approche.

Il reste à déterminer sa place dans l'arsenal thérapeutique, son moment optimal de prescription et la gestion des diurétiques de l'anse face à cette nouvelle classe thérapeutique.

Ces diurétiques n'ont pas que des avantages, avec leur effet sur la pression artérielle, la diurèse, la fonction rénale et surtout leur absence d'impact sur le pronostic à long terme.

Ce sont des médicaments de sauvetage (OAP...) **et de confort qui ont le même effet final que les iSGLT2, une réduction de la volémie, de la congestion. Si on peut les remplacer par un traitement bénéfique sur l'évolution à long terme, ce sera une grande victoire sur l'insuffisance cardiaque (et collatéralement, il semblerait, sur la détérioration rénale !).**

Il restera aussi à évaluer les autres iSGLT2, le niveau de FEVG et de signes cliniques où le produit est le plus efficace, bref : analyser les sous-groupes pour affiner les indications et les éventuels inconvénients. Et aussi envisager un intérêt dans l'IC non systolique (HFpEF).

Parution dans le NEJM : Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure: Packer M. et coll for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1413-24

Explorer – HCM (Efficacy and Safety of Mavacampten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy)

Iacopo Olivetto (CHU Careggi, Florence, Italie) a présenté **EXPLORER – HCM**.

Le traitement (empirique, principalement) de l'HCM fait appel à des approches efficaces sur le gradient de l'obstruction (disopyramide, verapamil, bêta-bloquants, alcoolisation septale, voire chirurgie : myotomie septale). Il y avait donc de la place pour des approches nouvelles basées sur des essais cliniques.

EXPLORER-HCM est le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé dans l'HCM (68 centres, 13 pays), une étude de phase III, qui a testé le Mavacampten, un nouvel inhibiteur allostérique oral de la myosine cardiaque. Le Mavacampten réduit la contractilité (comme les drogues utilisées jusqu'à présent) en inhibant la formation excessive de ponts myosine-actine (source de l'hypercontractilité et de la diminution de compliance ventriculaire des HCM). Ces deux anomalies avaient été améliorées dans les études précliniques et cliniques (essai de phase II PIONEER-HCM) avec une diminution franche du gradient sous-aortique dans les formes obstructives.

Le critère primaire a été une élévation de 1.5 ml/kg·mn de la VO₂ en pic et au moins une réduction d'une classe NYHA ou bien une élévation de 3.0 ml/kg·mn sans aggravation NYHA à 30 semaines sous traitement actif. Les critères secondaires comprenaient la tolérance à l'effort, les symptômes, le gradient dans la chambre de chasse du VG, la qualité de vie.

EXPLORER a inclus 251 patients avec HCM obstructive symptomatique et obstructive (gradient de repos ou provoqué par la manœuvre de Valsalva ou l'effort ≥ 50 mmHg) sous traitement médical optimal, randomisés en 1:1 pour recevoir durant 30 semaines un placebo ou Mavacampten à la dose quotidienne initiale de 5 mg, avec possibilités d'ajustement de dose (2,5 mg à 15 mg) selon le gradient résiduel, la concentration plasmatique du médicament et la FEVG, évalués toutes les 2 à 4 semaines. À l'inclusion, l'obstruction de repos et provoquée atteignait respectivement 52 ± 32 et 73 ± 32 mmHg ; 92% des patients étaient sous monothérapie stable (75% sous BB et 17% sous verapamil).

Résultats : 36.6% des patients sous Mavacampten (vs. 17.2% sous placebo) ont atteint le critère primaire d'efficacité ($p=0.0005$) : réduction importante de l'obstruction post-effort (-48 vs. -11 mmHg sous placebo, $p<0.0001$), une augmentation importante du pic de VO₂ (+1.4 vs. -0.1 ml/kg·mn sous placebo, $p<0.0006$), amélioration marquée des symptômes (50% des patients devenant asymptomatiques vs. 21% sous placebo) et des indices de qualité de vie ($p<0.0001$). Ainsi, deux fois plus de patients se sont améliorés ≥ 1 classe NYHA (80 vs. 40 sous placebo, $p<0.0001$).

La diminution des taux de biomarqueurs est rapide et pérenne, avec en fin d'étude des réductions des taux du NT-proBNP, de la Troponine supérieures de 80% et 41% vs placebo, des effets déjà notés dans MAVERICK-HCM chez les patients non obstructifs, suggérant que la diminution de l'obstruction n'est pas la seule explication à ces bénéfices.

Aucun effet indésirable significatif n'est survenu. La réduction de FEVG (prévisible vu le mécanisme d'action du produit) est en moyenne de 3,9 points sous Mavacampten vs. 0,01 sous placebo ; 7 patients sous Mavacampten ont eu la FEVG diminuée sous le seuil des 50% (vs. 2 sous placebo), diminution toujours réversible à la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, mais les drogues utilisées actuellement peuvent aussi avoir ces effets !

Le Mavacampten fait disparaître complètement le gradient d'effort (gradient < 30 mmHg) dans 57% des cas et diminue le gradient sous le seuil de 50 mmHg (à partir duquel on discute une ablation septale) dans 74% des cas. Une réponse complète (gradient < 30 mmHg et classe NYHA I) est obtenue dans 27% des cas sous Mavacampten (vs. $< 1\%$ sous placebo). L'efficacité et la tolérance à long terme de Mavacampten sont actuellement étudiées dans l'essai MAVALTE et les patients sous disopyramide ou en classe IV sont actuellement inclus dans l'essai VALOR-HCM.

Conclusion : L'effet thérapeutique de Mavacampten dans l'HCM obstructive avérée est très nettement démontré sur tous les critères d'évaluation, primaires comme secondaires, et la diminution du gradient est rapide et pérenne, en faisant une alternative probable à l'ablation septale dans une forte proportion de cas, et aussi à d'autres traitements médicamenteux.

Notre opinion : le Mavacampten est une nouvelle approche, efficace, mécanistique, et jusqu'ici sans véritable inconvénient dans une maladie rare mais désespérante, l'HCM obstructive.

Les résultats présentés sont très encourageants, mais le long terme doit être aussi étudié, et ce sera le rôle d'un essai en cours (sur 5 ans)

Publication dans le Lancet 2020 ; 396 : 759-69

Voir aussi :

- Marian AJ et Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy : genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapt. Circ Res 2017 ; 121 : 749-70.

- Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. NEJM 2018 ; 379 : 655-68

EAST-AFNET 4 : Early Treatment of AF for Stroke Prevention Trial : Effects of Early Rhythm Control Therapy in Patients with AF : stratégie de contrôle précoce du rythme pour les patients en fibrillation atriale.

Présentation par Paulus Kirchhof (Hambourg, Allemagne)

Les tenants du contrôle rythmique dans la FA (traduisez : du maintien à tout prix du rythme sinusal) ne se découragent pas, cet intéressant essai tente de le prouver ; nous allons voir s'il le prouve, ou s'il enfonce des portes ouvertes.

EAST-AFNET est un essai européen, randomisé, comparant une stratégie de contrôle précoce du rythme (en clair : tenter d'obtenir et de garder le rythme sinusal ou RS, ou ERC pour Early Rhythm Control) à une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque, en cas de FA diagnostiquée depuis moins d'un an. On s'intéresse donc à des FA récentes. On sait qu'après un an de FA, le remodelage atrial rend difficile le retour et la pérennité du RS.

Les « vieux » rythmologues disent que la FA engendre la FA, et la physiopathologie le confirme.

La supériorité d'une stratégie de contrôle du rythme par rapport au contrôle de la fréquence cardiaque n'a pas vraiment été démontrée par les essais cliniques, les deux attitudes ayant des inconvénients qui tendent à s'équilibrer, de sorte que lorsqu'on s'attache à comparer les critères « durs », l'approche ERC ne fait pas la différence. Et les méthodes pour obtenir le retour et le maintien du RS ne sont pas toujours anodines, en particulier les ablations mais aussi les AAR ! Et leur efficacité diminue avec l'ancienneté de la FA (remodelage de l'oreillette, etc...). Beaucoup pensent aujourd'hui qu'une FA peut être tolérée si la fréquence ventriculaire est normalisée et le patient peu ou pas symptomatique. D'autant plus que l'arrivée des AOD a beaucoup simplifié l'anticoagulation et réduit ses risques. L'objectif de l'étude EAST-AFNET 4 a été de rechercher si une stratégie ERC, utilisant les antiarythmiques ou l'ablation, permet d'améliorer l'évolution (« outcome », qui ne veut pas dire « pronostic »). C'est un essai randomisé en 1:1, multicentrique, international, en groupes parallèles, en ouvert, avec une évaluation des événements centralisée (PROBE). On a donc randomisé des adultes avec FA diagnostiquée depuis moins d'un an à risque d'événement cardiovasculaire, avec un score CHA2DS2VASc ≥ 2 , en 2 groupes : maintien du RS ou prise en charge classique, c'est-à-dire en visant une FC convenable sans tenter de réduire la FA incidente.

Dans le groupe « stratégie de contrôle précoce du rythme » (ERC, pour Early Rhythm Control), le rythme a été contrôlé par un traitement

AAR, par cardioversion en cas de FA persistante, ou par ablation, selon les recommandations.

Le critère d'évaluation principal (CEP) a été composite : décès, AVC (ischémique ou hémorragique), hospitalisation pour aggravation d'IC ou SCA. **Le critère secondaire d'efficacité** a été le nombre de nuits passées à l'hôpital par an. **Le critère principal de sécurité a été composite :** décès toutes causes, AVC, effets indésirables graves en rapport avec la stratégie de contrôle du rythme.

Ainsi, entre Juillet 2011 et Décembre 2016, 2789 patients ont été randomisés dans 135 centres de 11 pays européens à une médiane de 36 jours après le premier diagnostic de FA. L'âge moyen a été de 70,3 ans, **54.9% des patients étaient en rythme sinusal au début de l'étude dans le groupe interventionnel contre 53,3% dans le groupe « traitement habituel »**, et 30,5% des patients étaient asymptomatiques.

Dans le groupe ERC, 1323 patients (94,8%) ont reçu un traitement antiarythmique ou une ablation de FA ; à 2 ans, 908 patients (65,1%) étaient encore traités par une stratégie de contrôle du rythme.

Dans le groupe prise en charge habituelle, 1335 patients (95,8%) étaient gérés sans traitement permettant le contrôle du rythme ; à 2 ans, 1191 patients (85,4%) n'étaient pas pris en charge par une stratégie de contrôle du rythme.

L'étude a été analysée en ITT et arrêtée précocement pour efficacité lors de la 3e analyse intermédiaire, après un suivi médian de 5,1 ans.+

Le critère principal de « survenue de 1er événement » est arrivé chez 249 patients (3,9 /100 personnes-année) dans le groupe ERC et chez 316 patients (5.0 /100 personnes-année) dans le groupe prise en charge habituelle, en ITT (RR 0.79, p = 0.005). On observe l'absence d'effet significatif sur le taux d'asymptomatiques (72% de l'ensemble) et la FEVG à 2 ans, et sur la mortalité

Pour les critères secondaires d'efficacité, il n'y a pas eu de différence significative du nombre moyen de nuits passées à l'hôpital (5.5 en moyenne). De façon prévisible, les complications liées à l'approche ERC ont été plus fréquentes : 4,9% contre 1,4%, dans l'autre groupe, au cours des 5 ans de suivi.

L'adhérence a été, comme c'est habituel dans ces pathologies chroniques, un désastre : à 2 ans, un tiers des patients n'étaient plus sous AAR

Conclusion des auteurs : dans cet essai thérapeutique randomisé multicentrique prospectif ouvert (PROBE), une stratégie de contrôle précoce du rythme pour tous les patients ayant une FA débutante et un risque d'événement cardiovasculaire a été associée à un risque plus faible de décès de cause cardiovasculaire, d'AVC, ou d'hospitalisation pour IC ou pour syndrome coronarien aigu, par rapport à une stratégie conventionnelle de prise en charge, au cours d'un suivi de plus de 5 ans.

Cette stratégie de contrôle précoce du rythme n'entraînait pas une augmentation, ni une réduction significative du nombre de nuits d'hospitalisation.

Notre avis : cette importante étude européenne a une por-

tée limitée aux FA récentes, ce qui représente une partie seulement du problème, presque du hors sujet, en étant un peu provocateur ! En effet, on s'accorde assez largement pour tenter de régulariser ces FA récentes, car on a des chances d'y arriver, les oreillettes n'étant pas encore trop dilatées, leur structure électrique pas trop anarchique !

Il semble évident, alors, qu'on est tenu d'offrir au patient la possibilité de garder le rythme sinusal et les avantages qui vont avec, au moins un certain temps !

Tout au contraire, lorsqu'on tombe sur une FA probablement déjà ancienne et/ou avec un massif atrial dilaté, on se doute bien que l'acharnement à récupérer un rythme sinusal est voué à l'échec. **De ce fait, il nous semble que les auteurs ont comparé deux approches qui concerneraient a priori des situations différentes. Il existe donc un biais de conception qui empêche une conclusion robuste. Pour se résumer, une attitude thérapeutique plus en rapport avec l'un des groupes qu'avec l'autre. Il faut pourtant reconnaître l'utilité de ce travail qui s'est voulu pragmatique, car il existe des tenants acharnés des deux approches, qu'on devait tenter de départager. A t-on fait avancer la médecine ? Pas sûr qu'EAST-AFNET 4 ait fait changer d'avis beaucoup de praticiens.**

Références : Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2020 ; 383 : 1305-16. The AFFIRM investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.. NEJM 2002 347 : 1825-33

POPular TAVI: Aspirin With or Without Clopidogrel Post-TAVI in Patients Not Taking Oral Anticoagulation

Jorn Brouwer a présenté cette recherche hollandaise randomisée qui a permis de comparer le traitement post TAVI par aspirine seule ou aspirine plus clopidogrel, chez des patients sans indication à anticoaguler.

Les 665 patients ont été randomisés pour avoir en post-procédure de l'aspirine pendant 12 mois ou bien en plus du clopidogrel les 3 premiers mois. Le critère principal a été combiné : tous les saignements (procéduraux et autres) et les saignements non procéduraux par ailleurs. Les critères secondaires ont comporté les saignements, les accidents thromboemboliques. En tout, il est survenu des hémorragies chez 15.1% des patients sous aspirine seule contre 26.6% sous A + clopidogrel (RR 0.57, p = 0.001). Les hémorragies sans relation avec la procédure initiale : 15.1% vs. 24.9% (RR 0.61, p = 0.005).

Le critère secondaire « composite 1 » (décès CV, hémorragie non procédurale, AVC, IDM) est survenu dans 23% des cas sous Aspirine vs. 31.1 (A + C) (RR 0.74, p = 0.04), et le critère secondaire composite 2 (décès CV, par AVC, par IDM) a été équivalent (p de non infériorité = 0.004).

Conclusion de l'étude : l'emploi d'aspirine seule pour 3 mois, comparativement à l'association clopidogrel – aspirine, puis aspirine pour encore 9 mois a permis de réduire l'incidence absolue des hémorragies de 10% à 12 mois, sans élévation du risque thrombotique. Tous les critères importants recherchés ont été meilleurs ou équivalents sous aspirine seule.

Notre avis : vu l'empirisme qui règne dans le traitement médical post-TAVI, cette étude était hautement opportune.

Elle montre que l'aspirine seule est suffisante et réduit les événements adverses à 1 an, par comparaison à 3 mois d'association aspirine plus clopidogrel, suivis de 9 mois d'aspirine seule.

Brouwer J et coll. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve implantation. NEJM 2020 ; 383 : 1447-57

PARALLAX : Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

Présentation par Burkert Pieske (CHU Charité et German Heart Centre, Berlin)

La prise en charge de l'IC non systolique, ou à FEVG préservée (HFpEF), voire à FE intermédiaire (HFmrEF pour "moderately reduced") reste très décevante, car dépourvue de traitement de fond mécanistique.

On en reste beaucoup à l'empirique (IEC, sartans) et l'essai qui a semblé le plus se rapprocher d'une solution, TOPCAT (Pitt B et coll. NEJM 2014 ; 370 : 1383-92), a souffert d'une méthodologie et d'inclusions décevantes.

L'association Sacubitril-valsartan (SacVal) a largement fait ses preuves dans l'IC systolique (HFREF), un peu moins dans l'IC à FEVG peu réduite (HFmrEF, mr pour moderately reduced), mais pouvait sembler une option à tester dans cette pathologie au traitement jusqu'à présent si décevant.

On a donc randomisé 2572 patients en 1:1, qui ont été suivis 24 semaines, avec un âge moyen de 73 ans, 50% de femmes, 39% de diabétiques.

La dose de Sac/Val utilisée a été 97/103 mg, et on a comparé à enalapril 10 mg X 2/j, à valsartan 160 mg X 2, et au placebo. Il fallait une classe NYHA II à IV, un besoin de diurétique, au moins 45 ans, une FEVG > 40%, une HVG et/ou une dilatation atriale gauche, un traitement de base IEC/ARA2, un NT-proBNP > 220 pg/ml (600 si FA).

Résultats :

*Le critère associé principal 1, la modification du NT-proBNP entre l'inclusion de la semaine 12 a baissé de 14% ($p < 0.0001$)
*le critère associé principal 2, le test de marche de 6 minutes à 24 semaines, a été identique dans les deux groupes

*Les critères secondaires n'ont fait émerger aucune différence entre les deux groupes (classe NYHA, qualité de vie, effets indésirables, admissions pour IC, **sauf le critère décès par IC – admission pour IC, qui a été réduit de 36% ($p = 0.034$) sous SacVal.**

Conclusion des auteurs : l'essai PARALLAX a montré **un bénéfice de l'association sacubitril-valsartan** dans l'IC non systolique, ou à fonction systolique préservée (HFpEF), **sur un critère biologique (BNP) et sur les événements CV**, mais pas sur les capacités fonctionnelles à 24 mois, matérialisées par le test de marche de 6 minutes.

Notre avis : les essais thérapeutiques décevants sur l'IC non systolique (ou HFpEF, prononcez « hefpef ») ou à FEVG modérément réduite (HFmrEF) se succèdent. Le moins loin d'une véritable solution a été TOPCAT.

Où de la spironolactone avait été rajoutée (ou non) à un traitement de fond comprenant un sartan. Mais les inclusions ont été lentes et une partie des centres investigateurs a eu des résultats tellement en dehors des attentes qu'aucune démonstration n'a pu en être tirée. Les résultats nord-américains avaient été pourtant concluants en faveur de la spironolactone, peut-être en partie du fait de son effet diurétique. Nous avons noté qu'un traitement (totalement empirique, même à l'époque) par sartan avait pu empêcher de monter les doses de spironolactone et ainsi en minorer le bénéfice.

La tentative ici n'est pas grevée des mêmes défauts de conception, puisqu'on EXIGEAIT un traitement de comparaison, mais non pas le Sac/Val « on top » de ce traitement.

Par contre, la faute existentielle a bel et bien été présente, puisqu'on n'a pas de groupe comparatif à un anti-minéralo-corticoïde ! La peur d'être inférieur ? Les auteurs se sont montrés prudents, le critère NT-proBNP étant acceptable par tous les spécialistes de l'insuffisance cardiaque.

Et en effet, le critère est ressorti positif à 12 semaines. D'autres éléments encourageants sont apparus : moins de mortalité et d'admissions pour insuffisance cardiaque à S24. Le mécanisme vasodilatateur du sacubitril a pu intervenir, puisque les sartans ne sont pas efficaces.

De plus, espérer obtenir un résultat clinique à S24 alors que ces pathologies ont eu le temps d'évoluer sur des dizaines d'années avant de devenir cliniquement perceptibles était audacieux. Ainsi le test de marche de 6 minutes n'a pas été impacté.

On peut retenir plusieurs notions importantes :

***il existe dans PARALLAX d'authentiques signaux positifs : réduction significative des marqueurs de l'insuffisance cardiaque et de la mortalité/morbidité, par comparaison au placebo**

*l'estimation des critères cliniques à 24 semaines est probablement trop ambitieuse, sur une maladie chronique comme l'IC non systolique, où il existe un remodelage en profondeur du myocarde peu susceptible de varier à moyen terme

*la comparaison avec un traitement empirique non prouvé comme utile (sartan ou IEC) mais pas à un inhibiteur minéralo-corticoïde plombe fortement la validité de l'essai si l'on prend comme référence l'essai TOPCAT, par contre la comparaison à un placebo est très utile.

DAPA-CKD : Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
Présentation par Hiddo JL Heerspink (CHU de Groningen, NL).

Les patients suivis pour une insuffisance rénale chronique sont à haut risque d'événements cardiovasculaires et rénaux.

DAPA-CKD démontre l'effet de la dapagliflozine sur la réduction du nombre d'événements cardiovasculaires et rénaux ainsi que sur la prévention de la dégradation de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux chroniques indépendamment du statut diabétique de type 2.

Trois grandes études récentes, randomisées contrôlées contre placebo ont démontré le bénéfice des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) dans la réduction de la

mortalité et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) (EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, CANVAS avec la canagliflozine, et DECLARE TIMI 58 avec la dapagliflozine). Ces bénéfices cardio-vasculaires s'accompagnent d'une réduction de la progression de la néphropathie comme l'a objectivé l'étude CREDENCE avec la canagliflozine.

Ces bénéfices semblent incomplètement expliqués par la réduction de la glycémie. L'étude DAPA-CKD cherche à démontrer les bénéfices de la dapagliflozine contre placebo sur le nombre d'événements cardiovasculaires et rénaux de façon indépendante de l'existence d'un diabète.

DAPA-CKD est une étude multicentrique internationale (386 centres dans 21 pays) randomisée en double aveugle contre placebo. Les patients ont été randomisés en 1 : 1 pour recevoir la dapagliflozine (10 mg/jour en 1 fois) ou le placebo, en complément du traitement recommandé actuellement dans l'insuffisance rénale chronique (IEC ou ARA2).

Le critère de jugement principal (CEP) a été composite, associant une détérioration de la fonction rénale (définie comme une diminution de $\geq 50\%$ du eDFG confirmée après ≥ 28 jours), la survenue d'une insuffisance rénale terminale (eDFG < 15 ml/mn $\cdot 1,73m^2$, nécessité de dialyse ou de transplantation confirmées après ≥ 28 jours) ou le décès d'origine cardio-vasculaire ou rénale.

Les critères de jugement secondaires (hiérarchiques) ont été : la dégradation de $\geq 50\%$ du eDFG confirmée à ≥ 28 jours, la survenue d'une insuffisance rénale terminale (eDFG < 15 ml/mn $\cdot 1,73m^2$, la nécessité de

dialyse ou de transplantation confirmée après ≥ 28 jours), le décès d'origine rénale, un décès d'origine cardio-vasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, enfin, les décès toutes causes confondues.

L'étude a inclus 4 304 patients majeurs, insuffisants rénaux (DFGe entre 25 et 75 ml/mn $\cdot 1,73m^2$), dont le ratio albuminurie/créatininurie était entre 200 et 5000 mg/g sous traitement néphroprotecteur classique (IEC-ARA2 à dose maximum tolérée depuis au moins 4 semaines). La moyenne d'âge à l'inclusion a été de 61,8 ans et 66,9% étaient des hommes ; il y avait 2906 (67.5%) diabétiques de type 2.

Après un suivi médian de 2,4 ans, le DSMB a décidé l'arrêt prématuré de l'étude en raison de l'émergence nette de **la supériorité de la dapagliflozine** comparativement au groupe placebo. Pour le CEP, il y a eu 197 événements avec la dapagliflozine contre 312 avec placebo soit une **RRR de 39%** ($p=0,000000028$) correspondant à un NNT de 19 pour éviter un événement du CEP sur la durée du suivi. Cette réduction de risque est retrouvée aussi bien chez les sujets diabétiques que non diabétiques.

Concernant les critères de jugement secondaires : le critère composite (réduction d'au moins 50% du DFGe, maladie rénale terminale ou décès d'origine rénale) : -54% ($p < 0.001$). Tous les critères ont été séparément significativement impactés : la dapagliflozine réduit le risque de dégradation de la fonction rénale (diminution $\geq 50\%$ du DFGe, insuffisance rénale terminale) et de « mortalité d'origine rénale » de 44% ($p < 0.0001$).

Admission pour insuffisance cardiaque ou décès CV : -29% ($p = 0.0089$), mortalité toutes causes : -31% ($p = 0.0035$). Composite des décès CV ou admission pour insuffisance cardiaque : -29% ($p = 0.009$). Pour les effets indésirables, pas de différence entre la dapagliflozine et le groupe placebo.

De façon notable, les alertes concernant les hypoglycémies sévères, les fractures, les amputations, les décompensations acidocétosiques et l'excès de déplétion sont comparables dans les deux groupes.

Conclusion de la présentation : la Dapagliflozine, administrée chez des insuffisants rénaux, qu'ils soient diabétiques ou non, a réduit le risque de survenue d'un critère composite associant une réduction de la fonction rénale d'au moins 50%, l'insuffisance rénale terminale et les décès de cause rénale comparativement au placebo. DAPA-CKD est la première étude à démontrer les bénéfices, en termes de néphroprotection, des iSGLT2 chez les patients à tous les stades de l'insuffisance rénale, en complément d'une thérapie médicamenteuse optimale de blocage du SRAA, qu'ils soient diabétique ou non.

Notre avis : les iSGLT2 représentent un traitement innovant du diabète, car ils induisent une déplétion glucidique en provoquant une perte urinaire de glucose. Par le même mécanisme, ils permettent une déplétion hydrique et sodée qui est particulièrement bienvenue dans l'insuffisance cardiaque (et risquent de faire concurrence aux diurétiques de l'anse). Le bénéfice rénal est un peu la « cerise sur le gâteau », le cadeau qu'on n'avait pas vu venir, et dont le mécanisme n'est pas clair.

Néanmoins, l'étude DAPA-CKD est de toute première importance car elle montre que la dapagliflozine permet d'éloigner rapidement et durablement le risque d'aggravation de la fonction rénale, de passage en dialyse, de nécessité de transplanter, de risque de décès d'origine rénale au même titre que son bénéfice cardiovasculaire, qui est retrouvé ici.

La dapagliflozine présente une efficacité rapide avec un profil de sécurité satisfaisant, ce qui en fait un candidat sérieux pour la prise en charge des patients insuffisants rénaux en complément des thérapeutiques en vigueur.

Parution : Heerspink HJL et coll. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *NEJM* 2020 ; 383 : 1436-46.

LoDoCo2: Low-Dose Colchicine vs. Placebo in Patients With Chronic Coronary Disease.

Présentation par Mark Nidorf (*Perth, Australie*)

Depuis les années 1980, on a mieux compris la physiopathologie de la plaque athéroscléreuse coronaire. Sa fragilité, et sa propension à se rompre, à créer ainsi une occlusion, dépendent de la pression qui y règne et de la fragilité de la chape fibreuse qui la limite du côté endovasculaire.

La rupture de la chape met en contact les éléments internes et les éléments solubles et figurés du sang circulant, déclenchant une thrombose. Par diverses études (anapath, thermographie endovasculaire), on a identifié l'élément fragile de la plaque : c'est la jonction de la chape avec l'épithélium vasculaire à sa périphérie.

Cette jonction est fréquemment le siège de processus inflammatoires amenant la fragilisation de la zone et finalement la rupture.

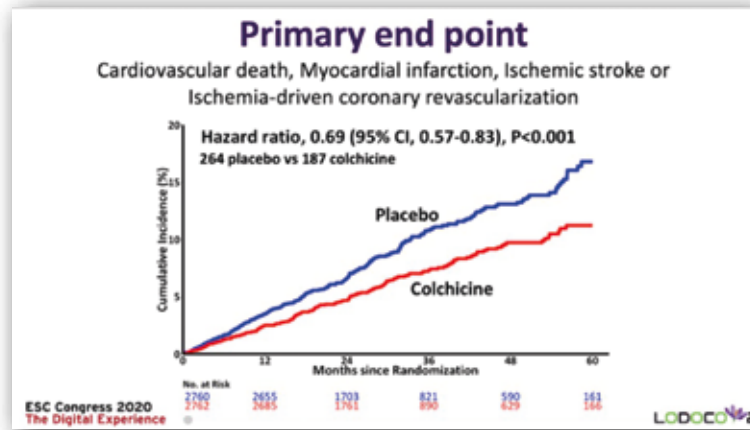
Les mécanismes de ce processus sont complexes, et le rôle de l'inflammation dans le déclenchement des événements aigus a été fortement suspecté par des études expérimentales, notamment avec la mise en évidence d'une association entre les taux de certaines protéines de l'inflammation et cytokines pro-inflammatoires (CRP, IL6) et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Des études cliniques s'adressant à ce mécanisme ont suivi, notamment l'étude CANTOS (Ridker PM et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease *NEJM* 2017 ; 377 : 1119-31) qui montrait une efficacité du Canakinumab (anti IL-1 β) sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde avec des marqueurs d'inflammation (hsCRP).

Par son inhibition de la formation des microtubules, la Colchicine agit à différents niveaux de la réponse inflammatoire (production de cytokines pro-inflammatoires, migration cellulaire, division cellulaire). Des études animales ont montré son efficacité sur la diminution du développement de l'athérosclérose.

L'étude pilote LoDoCo en 2013, sur 532 coronariens stables, suggérait une efficacité de la colchicine sur la survenue d'événements cardiovasculaires. L'étude COLCOT en 2019 sur 4745 patients avec infarctus du myocarde récent a confirmé à large échelle, et dans une étude internationale, robuste, l'innocuité et l'efficacité de la colchicine pour réduire les événements cliniques (critère composite).

L'étude LoDoCo2 est une étude multicentrique réalisée en Australie, élargie secondairement aux Pays-Bas, randomisée, en double aveugle, comparant la prise de colchicine **0,5 mg par jour** au placebo, en complément d'un traitement médical optimal selon les recommandations actuelles, sur coronaropathie prouvée, sans événement aigu depuis plus de 6 mois.



Après une première phase de « run-in » de 30 jours pendant laquelle tous les patients ont de la colchicine à 0,50mg, seuls les patients tolérants au traitement sont randomisés en 2 groupes parallèles : colchicine ou placebo. Le critère de jugement principal est composite : décès CV, IDM, AVC ischémique et revascularisation coronaire guidée par une ischémie prouvée.

Sur les 6528 patients inclus (coronariens entre 35 et 82 ans stables depuis > 6 mois) et ayant participé à la phase de run-in, 91,3% ont bien toléré le traitement par colchicine et **5522 ont été randomisés**. Dans chaque groupe, 90,3% des patients ont poursuivi le traitement prévu. L'analyse finale a porté sur 5521 patients, avec **une durée de suivi médian de 29 mois**. L'analyse en ITT sur le CEP retrouve une réduction significative avec 264 événements sous placebo et 187 sous colchicine, **soit un RR à 0,69 (p < 0,001)**.

L'analyse détaillée des critères secondaires montre que le CEP est « tiré » par une forte différence sur les **IDM** (83 événements sous colchicine vs 116 sous placebo, RR 0.70 (p= 0.014) et les **revascularisations coronaires guidées par une ischémie prouvée** (N=135 sous colchicine vs 177 sous placebo, RR 0.75 (p = 0.010).

Le critère secondaire principal a été le composite des décès CV, les IDM, les AVC ischémiques : il a été réduit de 28% (p = 0.007). En revanche, on ne note pas de différence sur la mortalité cardiovasculaire, la survenue des AVC ischémique, ce qui ne doit pas surprendre, le nombre de ces événements étant faible.

L'analyse des sous-groupes objective un effet homogène indépendant des différents facteurs de risque, de la présence d'un antécédent de revascularisation ou de SCA, ou de la dose de statine utilisée. On notera une différence d'efficacité de la colchicine sur le CEP en fonction du pays d'inclusion, avec notamment une absence de supériorité aux Pays Bas (RR 0,91 (IC95%, 0,70 - 1,18)).

L'analyse de sécurité ne retrouve pas de différence sur les effets indésirables, mais une surmortalité non-CV non significative est survenue sous Colchicine (RR 1.51, p > 0.05).

Conclusion de la présentation : LoDoCo2 démontre qu'à faible posologie (0,5 mg par jour) chez des coronariens documentés sans événement aigu depuis plus de 6 mois, tolérants à la colchicine, ce traitement réduit la survenue du critère composite « décès de cause CV, IDM, revascularisation coronaire guidée par l'ischémie et AVC ischémique ».

Ce bénéfice est « tiré » par le poids relatif de la réduction des IDM et des revascularisations coronaires guidées par une ischémie prouvée.

Notre avis : la colchicine, connue comme traitement de l'inflammation hyperalgique liée à l'arthropathie goutteuse depuis près de 2000 ans, possède des effets anti-inflammatoires qui ont fini (tardivement) par sortir du cadre étroit de son indication initiale, pour conquérir la péricardite... Parallèlement, les investigateurs se sont intéressés à l'éventuel effet bénéfique d'une approche anti-inflammatoire dans les pathologies coronaires, ce qui a fait l'objet de l'essai très concluant CANTOS avec le canakinumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine IL-1 bêta (Ridker PM et coll. NEJM 2017 ; 37 : 1119-31). On a aussi attribué une partie de l'effet bénéfique des statines à une action anti-inflammatoire, bénéfique en particulier sur la solidité de la chape de la plaque athéroscléreuse coronarienne. La considérable différence est que la colchicine est d'un coût dérisoire, alors que le canakinumab est disponible à des prix astronomiques. DoCoMo 2 va permettre d'intégrer la Colchicine dans les traitements de la prévention coronaire secondaire, sans crainte d'effets indésirables et avec un impact quasi-nul sur les coûts.

Il subsiste une interrogation, celle de la moindre efficacité chez les patients néerlandais, comparativement aux australiens. Plusieurs hypothèses sont plausibles : les patients australiens provenaient surtout de clientèle privées, par opposition aux patients néerlandais, qui étaient principalement suivis en hôpital. Ces derniers avaient-ils un traitement plus optimisé (statines...) qui a pu « diluer » l'effet bénéfique de la Colchicine ? Leur suivi a-t-il été moins long et la colchicine n'a pas eu le temps de se montrer bénéfique ?

Nidorf SM et al. Colchicine in Patients With Chronic Coronary Disease. NEJM 2020 ; Aug 31: on line (DOI: 10.1056/NEJMoa2021372)

"BRACE CORONA : Continuing vs. Suspending ACE Inhibitors and ARBs in COVID-19" a été présentée par Renato Lopes (Durham, NC, USA)

Depuis la fin de l'année 2019, l'incidence des contaminations au SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Distress Syndrome - Coronavirus 2) a explosé, faisant plusieurs centaines de milliers de morts à travers le monde. C'est le tropisme respiratoire de ce virus qui fait toute la gravité de la maladie (Coronavirus Disease 2019 ou COVID-19) et cette infection a rapidement été considérée comme une pandémie mondiale par l'OMS.

Il a été mis en évidence que les récepteurs ACE2 (angiotensin-converting enzyme type 2 receptors), notamment présents au niveau pulmonaire, permettent l'internalisation du SARS-CoV-2 et donc l'infection cellulaire. Des résultats divergents, basés sur des études observationnelles, ont suscité

une méfiance sur l'impact clinique des IEC et des ARA2 en cas de COVID-19.

La première hypothèse serait que les IEC/ARA2 sont délétères puisqu'ils augmentent la production d'ACE2 et donc la possibilité d'internalisation du virus. Au contraire, la seconde hypothèse évoque l'effet bénéfique des IEC et des ARA2 puisqu'ils diminuent la production d'angiotensine II (qui a une action vasoconstrictrice, pro-fibrosante, pro-thrombotique et pro-inflammatoire) et au contraire, augmentent la production d'angiotensine 1-7 (qui, via le récepteur Mas a une action vasodilatatrice, anti-inflammatoire).

Les IEC et ARA2 sont ubiquitaires (HTA, post-IDM, post-AVC, insuffisance cardiaque, néphro-protection, vasculo-protection...). On sait aussi que les patients avec des comorbidités cardiovasculaires sont plus à risque de développer une forme grave de COVID-19.

Un essai clinique randomisé était donc nécessaire pour répondre à la question suivante : que faire des IEC/ARA2 en cas d'hospitalisation pour COVID-19 : les arrêter ou les interrompre ?

C'est dans ce contexte que l'étude BRACE CORONA est effectuée, multicentrique (29 centres brésiliens), ayant inclus prospectivement 659 patients traités par IEC/ARA2 et hospitalisés avec un diagnostic confirmé de COVID-19.

Les critères d'exclusion : hospitalisation pour décompensation cardiaque dans les 12 derniers mois, traitement par plus de 3 antihypertenseurs, traitement par sacubitril/valsartan, instabilité hémodynamique dans les 24 h de la confirmation de l'infection au COVID-19 (forme sévère).

Les patients ont été randomisés en deux groupes : arrêt temporaire (30 jours) des IEC/ARA2 versus poursuite de ces traitements. Le critère de jugement principal (CEP) a été la proportion en vie et en dehors de l'hôpital à 30 jours de la randomisation en ITT.

Sur les 1352 patients initiaux, 659 patients ont finalement été randomisés. L'âge moyen de la population a été de 55.7 ± 12.9 ans, 1.4% avaient une insuffisance cardiaque chronique et 100% étaient hypertendus. Une majorité de patients (50.7%) avaient une atteinte $\leq 25\%$ au scanner thoracique à l'admission. L'atteinte clinique à l'admission définie comme légère (saturation en oxygène $\geq 94\%$ et/ou infiltrat scannographique $< 50\%$) était majoritaire (57.1%) et il n'existait aucun cas de sévérité par définition.

Résultats / conclusions : L'étude randomisée, multicentrique BRACE CORONA indique qu'il n'existe aucune différence significative en termes de jours de survie en dehors de l'hôpital à 30 jours selon l'arrêt ou la poursuite des IEC/ARA2 chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Au vu de ces résultats, l'arrêt des IEC ou ARA2 chez les patients hospitalisés pour COVID-19 n'est pas indiqué, en tout cas au moins dans les formes d'infection COVID-19 légères et modérées.

Notre avis : BRACE-CORONA a tenté élégamment de tirer au clair l'existence d'une éventuelle interaction entre le traitement IEC/ARA2 et l'infection par SARS-Cov2 (Covid-19). Il est maintenant bien clair qu'aucune interaction n'a émergé. Les patients sous ces classes thérapeutiques doivent poursuivre leur traitement sans crainte, mais aussi sans espoir d'être mis à l'abri de ce virus ou de ses complications.

Dans les formes graves relevant de la réanimation, il appartiendra aux réanimateurs, en fonction de divers paramètres vitaux, d'adapter le traitement.

Mais ni les ARA2 ni les IEC ne sont administrables en IV, c'est donc hors sujet, ce qui explique que ces sujets aient été exclus de l'essai.

Randomized Trial of Transfusion Strategies in Patients With Myocardial Infarction and Anemia – REALITY
Présentation de Philippe Gabriel Steg (Paris, France)

L'objectif de REALITY a été de rechercher si une attitude restrictive en matière de transfusions dans l'IDM en phase aiguë est raisonnable, comparativement à une attitude plus « libérale » en cas d'anémie.

Ainsi, l'essai REALITY a inclus 668 patients. Le critère primaire est survenu dans 11% des patients du groupe "restrictif" contre 14% dans le groupe "libéral". La mortalité a été réduite aussi (5.6 vs. 7.7% NS), tout comme les autres points importants mais sans atteindre le niveau de significativité, sauf les infections (0.0% vs. 1.5%, $p = 0.03$) et les lésions pulmonaires aiguës (0.3% vs. 2.2%, $p = 0.03$). La durée de séjour n'a pas été impactée, à 7 jours.

Les coûts cumulatifs de séjour (à 30 jours) ont été réduits de plus de 10% (NS).

Conclusion de la présentation de REALITY : une approche restrictive des transfusions de culots globulaires en ne déclenchant qu'en dessous de 8 g/dl d'Hémoglobine et en ne visant pas à dépasser 10 g/dl est non-inférieure à une stratégie plus "généreuse" qui débiterait en dessous de 10 g/dl et viserait plus de 11 g/dl. Les auteurs notent que la stratégie restrictive de transfusion est économique et tend à améliorer l'évolution des patients, en réduisant les infections et les complications pulmonaires.

Notre avis : REALITY était hautement nécessaire tant les inconnues sont nombreuses pour le niveau optimal d'hémoglobine à atteindre chez le coronarien et le moment idéal de la transfusion. Déjà les néphrologues avaient observé que la « normalisation » excessive de l'Hb à coups d'EPO pouvait être délétère chez leurs patients. Ici, il s'agissait plutôt de culots globulaires, à transfuser ou non, une denrée rare, rarement anodine, et fortement chronophage pour le personnel soignant. **Cette belle étude montre que se fixer un objectif de 10 g/dl, en ne transfusant qu'en dessous de 8 g/dl est parfaitement acceptable, et probablement souhaitable.**

Ce congrès, malgré la qualité des travaux présentés en virtuel, a été frustrant, car justement « virtuel » et dénué de l'ambiance que l'on aime y retrouver. Surtout à Amsterdam !

Espérons que le prochain permettra de se rendre comme prévu à Londres.

D'ici là, l'AHA se tiendra aussi en virtuel, et l'ACC a été déplacé à mi-Mai 2021 (Atlanta, Georgie), avec l'espoir qu'alors la pandémie aura régressé et/ou qu'un vaccin, voire plusieurs, auront émergé et se seront montrés efficaces.

Il y a plus d'espoir pour l'AHA 2021, qui est prévue à Boston, à un moment très privilégié où l'été indien sera au faite de sa beauté, les feuilles des érables prenant toutes sortes de magnifiques couleurs vives bien avant la survenue des grands froids. Il vous faudra alors monter vers le nord depuis Boston, dans l'état du Maine, vers Bangor !

Visiter le Parc National Acadia est le must local, avec la dégustation de homards (les « Maine Lobsters » !).

A faire plutôt avant le congrès, car on prétend que les couleurs les plus flamboyantes surviennent vers la mi-October.

© André Marquand, Septembre 2020

21 leçons pour le XXI^{ème} siècle

Yuval Noah Harari,

Editions Albin Michel Paris 2018

www.albin-michel.fr



J.-J. DUJARDIN

Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Après « Homo Sapiens, une brève histoire de l'humanité » (Cardio H 47) et « Homo Deus, une brève histoire du futur » (Cardio H 50), je me devais de « Lire pour Vous » le troisième ouvrage de Yuval Noah Harari, « 21 leçons pour le XXI^{ème} siècle », traduit et publié chez Albin Michel en 2018 qui complète cette trilogie. Grâce à un travail d'équipe très documenté, l'auteur analyse avec précision, clairvoyance et prospection notre monde nouveau du XXI^{ème} siècle, si changeant et souvent déroutant, amenant le lecteur à une vision humaine moins pessimiste qu'il ne pourrait y paraître de prime abord au travers de ces 21 leçons abordant des thèmes très variés et pratiques :

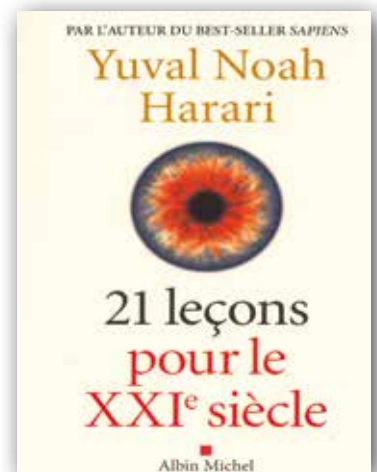
Dans la première partie : le défi technologique. Les progrès exponentiels de l'« infotech » et de la « biotech » qui modifient profondément le travail et les emplois car l'intelligence artificielle (IA) risque de remplacer l'homme, créant ainsi une sous-classe d'« inutiles ». Par exemple, la voiture autonome mettra au chômage les chauffeurs de taxi qu'il faudra reclasser, mais cela ne sera possible que si les formations sont accessibles, si les nouveaux emplois sont créés et si l'énergie mentale du candidat est présente. L'IA pourrait également considérablement réduire le rôle, pourtant si fondamental, du médecin généraliste, voire de certains actes de spécialités. L'auteur analyse aussi ce que devient notre liberté à l'époque du recueil ex-

trêmement large et occulte des « Big Data » et de l'égalité mise à mal par l'usage d'internet et des réseaux sociaux, créant une catégorie marginalisée de citoyens « Hors-ligne », exclus d'accès à des informations pourtant essentielles.

Dans la deuxième partie : le défi politique. L'auteur aborde le sujet des communautés qui ont tendance à disparaître au profit de groupes informels façonnés par les réseaux sociaux, du choc des civilisations alors que pour Harari il n'y en a qu'une : la civilisation mondiale, de la montée des nationalismes, des défis nucléaire, écologique et technologique. Les leçons 8 et 9 abordent respectivement les religions et l'immigration qui influent de nos jours tant de pouvoirs.

Dans la troisième partie : désespoir et espoir, l'auteur traite du terrorisme qui, sans moyens ou presque, ne provoque pas de destructions matérielles mais joue essentiellement sur la peur, de la guerre qui à l'inverse, par des moyens considérables, entraîne des dégâts matériels énormes, de Dieu, « pour les uns créateur cosmique et pour d'autres législateur universel » et de la laïcité citant la France en bon exemple de réussite sur ce point.

Dans la quatrième partie : vérité. Il aborde la question subtile de l'ignorance au sens large, véritable « trou noir du pouvoir » recouvrant tout ce que nous ne pouvons savoir, faute d'information ou de données incompréhensibles par le commun des mortels, ce qui



déforme notre environnement et notre jugement. On y traite de la justice, des fake news et de la désinformation, ce que l'auteur appelle la « post vérité », et de la science fiction qui nous leurre sur un avenir transformé et le plus souvent faux.

Enfin, dans la cinquième partie : résilience. On trouve les 3 dernières leçons qui traitent respectivement de l'éducation et du sens de nos vies, pour terminer par la leçon 21, véritable invitation à la méditation qu'a pratiquée Harari, et qui selon lui permettrait à chacun de se connaître pour éviter qu'à l'avenir les algorithmes ne décident de notre sort.

Sous une forme didactique et claire, ces 21 leçons pour le XXI^{ème} siècle, en analysant notre « nouveau monde » et son avenir vous donneront les conseils pour garder un sens critique et humain aux nombreux bouleversements en cours et à venir. Je vous recommande la lecture de cet excellent ouvrage qui vous sera très utile dans votre vie personnelle et professionnelle.

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>

EMPLACEMENT PUB