

### COMPTES-RENDUS DES XV<sup>E</sup> ASSISES DU COLLÈGE - (2<sup>o</sup> Partie)

- La cardiologie dans les Armées
- Les internes en Hôpital général
- Codage CCVAM V11 en cardiologie
- Les Soins Continus en cardiologie
- Risque hémorragique lors de l'implantation des stimulateurs et défibrillateurs

#### Mise au point

- Statines et Infarctus Myocardique

#### Comptes-rendus de Congrès

- Journées Européennes de la SFC (Paris, Janvier 2010)
- Journées Cœur et Diabète (Paris, février 2010)



n°12

Mai 2010





COLLECTION 10 POINTS CLÉS / ACQUISITIONS RÉCENTES



L'essentiel de la FMC spécialité par spécialité

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

**ABONNEMENT "Cardiologie Hôpital Général"**

Je m'abonne à Cardiologie Hôpital Général pour 4 numéros /an

Mme  Mlle  M.  Dr  Pr

Nom \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

Société \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Tel \_\_\_\_\_ Courriel \_\_\_\_\_

Adresse de facturation (laisser vide si identique)

Société \_\_\_\_\_

Nom du responsable \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

**Abonnement France Métropolitaine : 15 € POUR 1 AN**

(chèque libellé à l'ordre de : CNCHG)

A retourner, à Régimédia 326, Bureaux de la Colline - 92213 Saint-Cloud Cedex



Directeur de la publication  
**Michel HANSEN**

Directeur de la rédaction  
**Dr Guy HANANIA**

Comité de Rédaction  
**Christophe CAUSSIN**  
**Alain DIBIE**  
**Jean Louis GEORGES**  
**Bernard JOUVE**  
**Jean Pierre MONASSIER**  
**Jacques MONSEGU**

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

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



326, Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Tél. 01 49 10 09 10  
cnchg@affinitesante.com

Conception  
**Franck CHEVALLIER**  
Réalisation  
**Pascal LEMERCIER**  
Responsable de fabrication  
**Laurence DAYAN**  
Relation presse & publicité  
**André LAMY**  
[alamy1@regimedia.com](mailto: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

# Troisième anniversaire



DR. Michel HANSEN - Président du CNCHG



Guy HANANIA - Rédacteur en chef

**A**vec ce numéro 12 que vous avez entre les mains, notre revue **CARDIOLOGIE HÔPITAL GENERAL** boucle sa troisième année. Trois ans, c'est à la fois beaucoup et très peu pour un journal.

Créée par la volonté de notre président sortant Claude BARNAY, il s'est tout naturellement positionné comme le journal d'expression de notre Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux.

Il réserve donc une place de choix aux comptes-rendus de nos Assises successives qui se tiennent à Paris en fin d'année depuis 20 ans. Vous avez dans ce numéro la suite des exposés de leur quinzième édition de Novembre 2009. Toutes les autres manifestations cardiologiques où les membres de notre Collège s'expriment de façon prépondérante ou significative sont aussi les bienvenues dans nos colonnes. En tout premier le Congrès de l'APPAC coorganisé avec Bernard KARSENTY de la Clinique Saint Martin de Pessac, mais aussi les sessions communes SFC/CNCHG des Journées Européennes ou du Printemps de la Cardiologie, témoins de notre participation active à la vie de notre Société scientifique nationale.

Notre contenu rédactionnel s'est enrichi dans les derniers numéros d'articles décrivant les situations locales et la place de nos hôpitaux dans les différentes régions, une façon intéressante de mieux connaître les particularités de chacune d'entre elles. Vous lirez, en outre, dans ce numéro, un article de Jacques MONSEGU, chef du service de cardiologie au Val de Grace, qui nous présente les Hôpitaux Militaires qui ont rejoint notre Collège l'an dernier, article qui permet de mieux saisir l'importance de ce réseau hospitalier dont le fonctionnement est similaire à celui des Hôpitaux Généraux.

La place de la FMC n'est pas non plus négligée, avec des mises au point sur des sujets d'actualité. Enfin, notre collègue André MARQUAND, de Fréjus, contribue à nous informer du déroulement des grands congrès internationaux.

Ce bilan flatteur ne doit pas nous endormir sur nos lauriers à l'heure où l'information numérique inonde nos ordinateurs, remettant en question l'opportunité d'un format papier couteux en fabrication et en distribution. Aussi, réfléchissons nous à compléter (et non à remplacer) notre édition papier par une édition numérique dont la diffusion pourrait être élargie au-delà du cercle actuel de notre Collège. Cet accroissement du lectorat, qu'il soit papier ou électronique, augmenterait la diffusion de la Revue, en utilisant les canaux modernes de l'information et ferait mieux connaître notre groupe aux différentes composantes de la cardiologie nationale. ■

**M. HANSEN**  
Président du CNCHG

**G. HANANIA**  
Directeur de la Rédaction



# La cardiologie hospitalière en Région Nord Pas-de-Calais

Jean Jacques DUJARDIN  
(Douai)



La région Nord Pas-de-Calais (NPDC) s'étend sur une surface de 12414 Km<sup>2</sup> soit 2,3% de la surface du territoire Français métropolitain. Située entre le 50ème et le 51ème parallèle, elle a la même latitude que Prague ou Vancouver. Elle possède une bordure littorale de 140 Km ouverte sur le détroit du Pas-de-Calais, le plus fréquenté du monde et qui la sépare de 35 Km de l'Angleterre. Région tampon entre l'Europe du Nord et du sud, elle joue un rôle moderne de premier plan pour les liaisons rapides ferroviaires et routières qu'elle possède et qui l'ont redynamisée.

Sa population actuelle est de 4.048.000 habitants, soit

une densité de 326/m<sup>2</sup>, l'une des plus importantes d'Europe. Elle compte 1546 communes.

Française au décours des annexions et traités signés sous le règne de Louis XIV, après avoir été Hollandaise et Espagnole, elle est morcelée sous la révolution Française selon une ligne parallèle à la frontière Franco-Belge en 2 départements : le Nord qui réunit l'ensemble des conquêtes militaires ou diplomatiques, donnant à la frontière un tracé tourmenté et le Pas-de-Calais réunissant les anciens comtés : Artois, Ternois, Boulonnais et Montreuil. Ayant fait la richesse de la France au XIXème siècle grâce au charbon, à la sidérurgie et au textile, son économie s'effondre dès la seconde moitié du XXème siècle, ren-

	NPDC	FRANCE
% Adultes en surpoids	32,3	30
% Adultes obèses	15,8*	11*
% Diabétiques	3,8*	3,06*
Âge moyen de survenue diabète (ans)	50	52
% Hypertendus	11,1	10,2
% de personnes ayant une activité physique	37,3*	43,3*

Source: INSEE, DRASS, Conseil Régional 2002-2003  
\*: significatif

nant nécessaire une reconversion générale toujours en train de s'opérer, mais laissant de profondes cicatrices sociales et un retentissement majeur sur la santé. Persistent ainsi des structures de soins de consultation et d'hospitalisation dépendant toujours des Houillères du bassin du NPDC et qui s'ouvrent de plus en plus au régime général, faute de ressortissants du régime minier. La région NPDC a été découpée par la première ARH en 4 bassins de vie : Artois, Hainaut, littoral et métropole. Elle compte à Lille 1 CHU, siège de la faculté droit et santé, et une faculté catholique de médecine.

## LA POPULATION DU NPDC

**L'état de santé de la population est moins bon, quelque soit la pathologie concernée, que pour le reste de la France.**

**Les facteurs de risque cardiovasculaires sont plus souvent présents :**

L'indice comparatif de mortalité (ICM) se calcule en divisant le nombre total de décès observé par le nombre de décès attendu dans une population de référence (la France entière) multiplié par 100. Un chiffre supérieur à 100 traduit un risque de surmortalité et inversement.

Sont ainsi repris les ICM de la région. On observe que l'ICM le plus faible est celui de Lille où le secteur tertiaire est prédominant, mais qu'il reste témoin d'une surmortalité de 16.2% pour les hommes et 10.7% pour les femmes. Cette surmortalité atteint donc 31.5% pour les hommes et 28.1 % pour les femmes de la région NPDC.



Dans le NPDC sont survenus en 2007, 6000 infarctus du myocarde, 35493 décès dont 4480 de cause cardiovasculaire chez l'homme (2<sup>ème</sup> cause après les cancers) et 5228 chez les femmes (1<sup>ère</sup> cause de mortalité). Enfin, on compte 10% de bénéficiaires de la CMU contre 6% pour l'ensemble de la France.

Devant cette situation préoccupante, la dotation hospitalière publique et privée se situe dans une moyenn1e à 476 €/habitant, avec des extrêmes entre 607€/h pour l'Alsace et 442€/h pour la région centre.

	ICM HOMMES	ICM FEMMES
NORD	127,6	127,8
PAS-DE-CALAIS	137,9	128,6
NPDC	131,5	128,1
MÉTROPOLE LILLE	116,2	110,7
CU* AVEC ICM LE +ÉLEVÉ	167,7	157,6

\* CU : Communauté Urbaine

## LES CARDIOLOGUES DU NPDC

En 2008, les données du conseil national de l'ordre des médecins dénombrèrent 351 cardiologues pour le NPDC dont 235 dans le Nord et 116 dans le Pas-de-Calais, soit une densité de 8.6/100000 habitants contre 10/100000 pour la France. 160 cardiologues inscrits déclarent un mode salarié exclusif.

## L'OFFRE DE SOINS HOSPITALIERE

Les **USIC** : la région NPDC possède 19 **USIC** dont 1 CHU et 6 privées, comprenant 6 à 20 lits (moyenne: 9.5), soit 1811 lits pour toute la région (4.5/100000h), cette répartition est inégale allant de 3,1 pour le Hainaut à 5,4 / 100000h pour la métropole Lilloise. 12 des 19 **USIC** possèdent 1 plateau d'angioplastie ouvert 24h/24h. La durée moyenne de séjour régionale de 4.9 jours. L'activité de ces centres a fait l'objet d'une enquête sur 1 mois en novembre 2008, diligentée par l'ARR, avec les résultats suivants :

	VALEUR ABSOLUE	%
NOMBRE TOTAL SÉJOURS	1188	100
SCA	376	31
IC ET ÉTATS DE CHOC	307	26
TR/TC	183	15
EP	75	6
EP PÉRICARDIQUES	21	1.7
AUTRES/DIVERS	226	—



# La Cardiologie dans les Armées

J. MONSEGU

(Val de Grace, Paris)

L'année 2009 a vu l'intégration des hôpitaux militaires au sein du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux sur la volonté de Michel HANSEN et Claude BARNAY, respectivement présidents actuel et sortant du CNCHG. Un mode de fonctionnement assez voisin des nos institutions et une « charte » d'éthique très proche expliquent ce rapprochement.



Pr J. Monsegu,  
chef du service de cardiologie  
de l'hôpital du Val-de-Grâce, Paris

Vouloir vous brosser ce qu'est la cardiologie dans les armées de nos jours serait bien trop présomptueux, mais je vais vous donner les grandes lignes de notre institution, dans sa globalité médecine militaire et hospitalière, puis dans sa dimension cardiologique.

**La mission du Service de Santé des Armées (SSA) est double :**

- une mission régaliennne qu'est le soutien aux Forces Armées sur le terrain et plus particulièrement sur les terrains d'opérations extérieures (comme l'Afghanistan, le Liban, le Tchad en 2010), toutes armes confondues (armée de terre, air, marine, gendarmerie)
- une participation aux actions de santé publique et au service hospitalier public.

De suite, on voit que la position du SSA est originale, aux confins de la défense, de la santé publique et de l'enseignement supérieur (de part la nécessité de former des médecins et des pharmaciens possédant une spécificité d'emploi). Regroupant plus de 15 000 personnels, hommes et femmes, dont 35% de civils, c'est plus de 200 métiers qui sont représentés dans notre institution.

**L'organigramme simplifié peut être résumé à une direction centrale (DCSSA) basée à Vincennes qui a sous sa coupe 5 grands types de formation :**

- la médecine d'unité avec ses médecins qui assurent directement le soutien aux forces et qui sont engagés à leurs côtés
- la médecine hospitalière avec 9 hôpitaux d'instruction des armées (HIA), dont la vocation est de prendre en charge le militaire blessé ou malade, mais aussi d'assurer la formation de médecins, chirurgiens qui seront envoyés sur les terrains d'opérations extérieures dans des formations hospitalières de campagne
- le ravitaillement sanitaire
- la formation
- la recherche.

**L'ensemble hospitalier militaire est constitué de 9 HIA sur le territoire hexagonal et d'un centre hospitalier des Armées basé à Djibouti, point stratégique de défense. La répartition de ces 9 HIA est la suivante (figure) :**

- 3 hôpitaux sur la région parisienne: Bégin à Saint-Mandé, Percy à Clamart et le Val-de-Grâce à Paris
- Toulon : Hôpital Sainte-Anne
- Marseille : Hôpital Laveran
- Lyon : Hôpital Desgenettes
- Metz : Hôpital Legouest
- Brest : Hôpital Clermont Tonnerre
- Bordeaux : Hôpital Robert Picqué.

Cela représente environ 2 700 lits, soit l'équivalent du CHU de Toulouse et environ 2% des lits publics. Si les dimensions de chaque hôpital varient, aucun n'excède 400 lits. Chaque établissement a à sa tête un directeur qui présente la particularité, comme dans les centres anticancéreux, d'être un médecin hospitalier orienté et formé secondairement à cette tâche de direction, d'où une CME bien différente de ce qui est rencontré dans les centres hospitaliers civils.

Le personnel médical est militaire, tous officier, l'institution n'employant que quelques rares vacataires civils, ainsi que quelques praticiens civils effectuant des périodes de réserve. Le fonctionnement au quotidien des services est similaire à toute entité hospitalière avec à la base des internes de spécialité et/ou de médecine générale issus des 2 écoles de formation, Lyon et Bordeaux (qui fermera dans 4 ans) qui après validation de leur cursus dans leurs facultés respectives de médecine sont nommés à l'issue de l'examen classant national (ECN), aux côtés de praticiens certifiés (équivalent de chef de clinique et/ou assistant). Des praticiens confirmés (équivalents des PH, nommés sur titres) dont un petit nombre constitue le corps des agrégés nommés sur concours et répartis dans différentes chaires (médecine d'armée, hygiène, chirurgie d'armée et chirurgie spécialisée) occupent des postes d'adjoint et de chef de service. Ce dernier, agrégé ou non, est nommé par le ministre sur décision de la DCSSA. Depuis plusieurs années, les hôpitaux des Armées se sont ouverts aux étudiants hospitaliers des facultés de proximité qu'ils accueillent pour leur formation.

Chaque médecin est lié à l'Etat par un contrat de 25 années de service (incluant les années d'étude), terme au bout duquel il peut demander sa mise à la retraite et poursuivre une carrière en milieu libéral si tel est son



Figure : Répartition des hôpitaux militaires

souhait. En termes de ressources humaines, cet élément est parfois difficile à gérer car les départs ne sont toujours en adéquation avec les possibilités et l'avancement du recrutement des plus jeunes. L'une des particularités de notre mode de fonctionnement est d'être pleinement autonome puisqu'il n'existe aucun poste d'attaché. Le personnel paramédical infirmier est militaire sous contrat, formé dans l'immense majorité dans les différents IFSI, avant d'être recruté pour l'institution.

L'activité est strictement publique, sans aucun secteur privé. Si l'offre de soins s'effectue de façon prioritaire au profit des ayants-droits (militaires d'active, à la retraite, famille de militaires), elle est pleinement ouverte à toute personne dès lors que celle-ci bénéficie d'un régime d'assurance maladie. Chaque médecin spécialiste endosse en plus de sa charge de clinicien une fonction d'expert dans la détermination de l'aptitude à l'emploi dans les armées. Si les hôpitaux militaires s'inscrivent dans la carte sanitaire locale, ils restent indépendants par rapport aux tutelles administratives civiles, non inclus dans les SROS, « l'ARH » de tutelle étant représentée par la DCSSA, expliquant la non-inscription à l'Ordre des méde-

cins militaires. Pour l'instant, nos structures ne sont pas organisées en pôles d'activité, chaque HIA représentant à lui seul un pôle par rapport à la direction centrale. Par contre, le passage à la T2A s'est fait au 1er janvier 2009 et de façon complète à 100%, avec comme corollaire un changement culturel important au sein de nos établissements. Une particularité dévolue à l'hôpital du Val-de-Grâce, est d'avoir le statut d'hôpital gouvernemental, où personnalités politiques et des Grands Corps de l'Etat peuvent se rendre afin d'y être pris en charge dans le respect prononcé de la confidentialité.

Dans ce décor hospitalier en mouvement, soumis à des contraintes budgétaires et de ressources humaines, singulièrement depuis la fin de la conscription, la professionnalisation des armées et la LOLF, la cardiologie militaire reste présente sur chacun des hôpitaux militaires. On dénombre environ 45 cardiologues militaires avec une répartition allant de 2 à 6 praticiens confirmés par service, en fonction du nombre de lits (de 9 à 28 lits) et de l'activité développée (tableau). Chaque service de cardiologie est autonome et 4 d'entre eux possèdent une unité de soins intensifs cardiologiques (région parisienne et Tou-

# Les internes en CHG

S. CATTAN

(Le Raincy-Montfermeil)



lon). L'activité est généraliste, chaque service possédant un plateau technique non invasif complet et effectuant des actes de stimulation simple. Trois sites ont développé une activité de rythmologie interventionnelle (Percy, Toulon et le Val-de-Grâce), et on dénombre un centre de cardiologie interventionnelle coronaire au Val, celui de Toulon étant en discussion. Aucun centre ne possède d'activité chirurgicale cardiaque. Il existe une étroite collaboration avec les structures cardiologiques civiles, qu'elles soient hospitalo-universitaires ou non, permettant à chacun d'entre nous d'acquérir et développer les techniques nouvelles non présentes sur site, afin d'en faire bénéficier nos patients, mais aussi d'y envoyer nos internes de spécialité en formation dans le cadre de la validation de leur cursus de DES. Enfin, nos services sont validant auprès des DRASS et nos collègues internes civils peuvent venir faire un semestre de formation dans leur maquette de DES.

Aux confins de notre mission régaliennne qu'est le soutien aux Forces, la cardiologie reste présente. Ainsi, nous avons rapporté notre expérience de 35 évacuations sanitaires

de syndromes coronariens aigus survenus en territoire d'opérations extérieures entre 2000 et 2003. Vingt correspondaient à un SCA ST+ dont 1/3 ont été thrombolysés sur le terrain, une coronarographie ayant été réalisée chez tous ces patients dans un délai de 13 heures à 7 jours, avec une mortalité hospitalière nulle. Cette efficacité de prise en charge illustre la qualité d'une chaîne santé présente aux côtés du combattant, capable d'effectuer un transport sanitaire vers une structure hospitalière disposant des moyens modernes de prise en charge de la pathologie cardiovasculaire.

**La cardiologie dans les armées apparaît comme une spécialité représentée dans chaque hôpital, avec une vocation très généraliste, certains centres bénéficiant de plateaux techniques hautement spécifiques. Elle est parfaitement intégrée au sein des instances cardiologiques civiles. ■**

	Lits conventionnels Cardio	Lits USIC
<b>Bordeaux</b>	16	
<b>Brest</b>	19	
<b>Lyon</b>	27	
<b>Marseille</b>	19	
<b>Metz</b>	9	
<b>Toulon</b>	10	8
<b>Bégin</b>	21	6
<b>Percy</b>	18	6
<b>Val-de-Grâce</b>	18	10

Tableau : Nombre de lits par service

**Nous allons assister les prochaines années à une profonde modification de la démographie des Internes DES de cardiologie ou DES de spécialités médicales ainsi que des médecins à diplômes étrangers.**

## DEMOGRAPHIE DES INTERNES

L'augmentation du nombre de candidats en première année de médecine va se traduire dans les prochaines années par une augmentation du nombre d'entrées en 3<sup>e</sup> cycle d'études médicales, toutes filières confondues.

En 2009/2010, 3 154 étudiants ont été admis en 3<sup>e</sup> cycle des études médicales, et il est prévu que ce nombre atteigne 11 175 en 2015/2016, soit près d'un triplement du nombre de futurs médecins entrants en 3<sup>e</sup> cycle en 5 ans. Il est probable que cette augmentation se fera à budget constant sur les postes de FFI actuellement occupés par des médecins étrangers. La filière des AFS – AFSA va donc s'épuiser dans un certain nombre de spécialités et probablement en Cardiologie.

## LES DES DE SPECIALITES

L'article du décret 2004 – 67 du 16/01/2004 relatif à l'organisation du 3<sup>e</sup> cycle d'études médicales, précise que « les Internes autres que ceux de médecine générale doivent exercer leur fonction durant au moins deux semestres dans les hôpitaux autres qu'un Centre Hospitalier Universitaire ». Cette règle de deux semestres hors CHU est appliquée de façon très laxiste en fonction des régions et des coordinateurs.

Il faut espérer qu'à l'avenir cette situation s'améliore en fonction de l'augmentation de la démographie des Internes. La loi HPST dans son article 632 – 2 précise qu'un arrêté du Ministre chargé de l'enseignement supérieur et du Ministre chargé de la santé « détermine pour une période de 5 ans le nombre d'Internes à former par spécialité en particulier celle de la médecine générale, et par substitution territoriale compte tenu de la situation démographique médicale dans les différentes spécialités concernées et de son évolution en regard des besoins de prise en charge des spécialités ». Le choix de la Cardiologie et de la région dans laquelle le candidat classé à l'Examen National Classant, se fera donc dès le premier semestre en fonction des besoins démographiques de la cardiologie dans chaque région. La situation va donc se modifier, nos jeunes collègues devront choisir « cardiologie » dans une région précise.

## LES AFS – AFSA, DFMS – DFMSA

A partir de novembre 2010, les DFMS (Diplôme de Formation Médicale Spécialisée) et les DFMSA (DFMS approfondi) se substitueront aux AFS, AFSA dans les disci-

plines médicales et biologiques. Les candidats devront passer un parcours du combattant : Concours portant sur leurs connaissances médicales et maîtrise de la langue française, dans leurs ambassades de France respectives en mars, publication des résultats en avril, regroupement des dossiers à l'Université de Strasbourg en mai. Transfert de leurs dossiers dans leur UFR d'accueil en juin 2010. Toutes les demandes de poste seront centralisées à l'Unité de Strasbourg qui les distribuera aux CHU selon leurs besoins et en fonction de leurs critères de priorité encore assez imprécis.

On ne sait pas encore dans quelle mesure un coordinateur de DES ou un coordinateur non universitaire de DES pourra intervenir dans les affectations des candidats. Il est clair que les chefs de service de CHG seront dépendants du bon vouloir des coordinateurs de DES.

Il est également probable que compte tenu de l'augmentation de la démographie médicale des médecins à diplômes français, nous allons voir s'épuiser la filière des médecins étrangers et que celle-ci sera réservée à des spécialités médicales ou des régions « sinistrées ».

A titre d'information pour l'année 2010, 31 postes de DFMS, et 23 postes de DFMA soit 54 postes, ont été accordés cette année par la DHOS, sur l'ensemble des régions françaises.

## Les DES – MG

S'il ne fait pas de doute que le nombre de DES MG va augmenter dans les prochaines années, la maquette actuelle est très orientée médecine générale. Les services de cardiologie ne sont validants que pour un stage libre et non pas pour un stage de médecine polyvalente, ce qui est curieux compte tenu de la prévalence des maladies cardiovasculaires notamment en pratique de médecine générale.

## CONCLUSION :

Les services de Cardiologie des CHG et PSPH, doivent rester vigilants sur les modifications qui vont survenir dans les prochaines années sur la démographie des Internes et qui vont jouer un rôle dans leur fonctionnement de service.

Quels vont être les besoins en formation en Cardiologie dans les prochaines années ?

Ceci sera fixé région par région, pour une période de 5 ans. La filière des AFS AFSA va probablement s'épuiser, mais ne sera probablement pas totalement remplacée par des DES de Cardiologie. Il est probable que les postes d'Internes qui seront attribués dans nos CHG dépendront en bonne partie des relations que nous avons pu développer avec les coordinateurs universitaires des DES dans chaque région. Reste également une interrogation concernant l'accès du secteur privé lucratif à la possibilité d'accueillir des Internes de spécialités en formation. ■

# Codification CCAM et Version V11

## Mode d'emploi pour le cardiologue.

Alain DIBIE

(Institut Mutualiste Montsouris, Paris)

La Tarification à l'activité (T2A) représente 100% de l'activité dite court séjour MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) depuis 2008.

La France rejoint une vingtaine de pays qui ont déjà ce mode de tarification ou paiement à l'activité.

Les sources du financement reposent en premier sur les paiements directement liés à l'activité générée par les praticiens: Séjours des patients, séances, HAD, consultations externes. S'y ajoutent des financements particuliers : tels que les molécules onéreuses et certains dispositifs médicaux implantables (dont les endoprothèses coronaires). Cette disposition pourrait assez rapidement disparaître et être incluse dans les GHS correspondants. Cela est déjà le cas des prothèses valvulaires cardiaques incluses dans le GHS. Il faut donc être vigilant et bien suivre avec le DIM de l'établissement les informations officielles délivrées par l'ATIH (Agence Technique de l'Information Hospitalière)

En second, le financement T2A est généré par les MIGAC (Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation) et les financements mixtes, forfaits annuels « urgences » tel que gardes et astreintes. (Tableau 1)



Tableau 1 : Financements T2A (d'après Initium+ Santé)

### Constitution des GHM et GHS

Dans ce système de financement à l'activité, le rôle du cardiologue est de s'attacher à bien codifier les séjours et les actes qu'il pratique.

La description des séjours résulte des données du PMSI. Lorsque qu'un Diagnostic Principal (DP) est établi, le séjour est classé dans l'une des 28 Catégories Majeures de Diagnostic (CMD). La CMD 05 regroupe les pathologies cardiovasculaires. Ensuite, les actes CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) pratiqués pendant le séjour orientent, selon des algorithmes de groupage et en fonction des diagnostics associés et comorbidités associées (CMA) vers un GHM médical ou chirurgical.

Le GHM une fois traité en valeur tarifaire, valorisé en euros, devient un Groupe Homogène de Séjour GHS. (Tableau 2)



Tableau 2 : Construction des GHM et des GHS. Schéma décrivant le parcours de la construction d'un GHM et sa classification dans la version de groupage V11. (D'après Initium+Santé ; T2A La Tarification l'activité)

- Rappel des abréviations
- PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information.
- CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
- RUM : Résumé d'Unité Médicale
- GHM : Groupe Homogène de Malades
- GHS : Groupe Homogène de Séjour, Donnée facturable en € du GHM
- ATIH : Agence Technique de l'Information Hospitalière

### Evolution de la fonction groupage V11

Que représente la version de groupage dite V11 ? Mise en place depuis le 1<sup>er</sup> mars 2009, cette version V11 remplace la V10 précédente datant de 2006. Les évolutions portent essentiellement sur la prise en charge et la description des pathologies complexes. Le nombre de GHM est passé de 790 à 2291 du fait de la création de 4 niveaux de sévérités pour une majorité d'entre eux qui en comptaient 2, avec ou sans CMA dans la version V10. (Tableau 3).

#### 2291 GHM, caractéristiques des racines

589 GHM "racine" ont 4 niveaux de sévérité (1876 possibilités)
22 GHM avec complexité / ABCD
94 GHM sans segmentation (un seul niveau) / Z
10 GHM avec décès / E
114 GHM en Ambulatoire pur (une journée) / J
175 GHM Très courte durée / T (T0, T1, T2)

Tableau 3: Caractéristiques des GHM ; création de GHM pour la prise en charge ambulatoire lettre J en fin de code ; de GHM de très courte durée : séjours en T en fin de code.

Dans cette Version11, il faut bien tenir compte des niveaux de sévérité qui changent le classement du GHM. Il existe désormais une durée de séjour minimale par niveau. Chaque racine de GHM est divisée en 4 groupes : ni-

veau 1 sans CMA, niveaux 2, 3 et 4 avec CMA. La liste des CMA a été modifiée, certaines retirées, de nouvelles ont été ajoutées, passant de 2600 à 4700. Les listes d'exclusions de CMA dans certains GHM ont été révisées. Les CMA ont été classées pour orienter le GHM dans l'un des 4 niveaux de sévérité. (Tableau 4).

Diagnostic	Niveau de Sévérité	Intitulé
• A02.0	2	Gastro-entérite à salmonella
• F01.9	3	Démence Vasculaire
• E66.02	3	Obésité excès calorique IMC > 50 Kg/m <sup>2</sup>
• I330	4	Endocardite aiguë

Tableau 4 : Exemples de CMA modifiant le niveau de sévérité du GHS

La durée de séjour est importante à connaître et à respecter selon les niveaux de sévérité 2, 3 et 4. Si la durée minimale de séjour est inférieure, par exemple à 3 jours pour un GHS de niveau 2, la valorisation du GHS sera rétrogradée au niveau 1 et payé au tarif du niveau 1. (Tableau 5).

### Importance des niveaux de sévérité 1, 2, 3, 4 des GHM et de la durée de séjour

3 Jours pour le niveau 2
4 Jours pour le niveau 3
5 Jours pour le niveau 4

Tableau 5 : Durée minimale de séjour et niveau de sévérité

Ce niveau de sévérité peut aussi être modulé par l'âge/GHM

En plus de la durée minimale, le GHM peut changer de niveau de sévérité en fonction de l'âge du patient (inférieur à 2 ans, supérieur à 69ans ou 79ans selon certains GHM).

L'élément nouveau important est la présence de Bornes basses dites « Extrême Basse » EXB. Variable au niveau 1, la borne basse est fixée pour chaque niveau de sévérités 2, 3 et 4. Il faut bien regarder l'intitulé du GMH/GHS pour respecter la borne basse. Si la durée du séjour est inférieure à la borne basse, le tarif du GHS sera amputé soit d'un forfait en euros dit « Forfait EXB » soit d'un tarif en euros par journée manquante dit « Forfait EXB ». (Tableau 6).

Bornes Basses (EXB) des GHM et GHS  
 Cardiologie interventionnelle : CMD 05  
 Tarif Secteur Public  
 GHM 05K051  
 GHS 1693 : Endoprothèse vasculaire et infarctus niveau 1  
 Borne basse 3 jours Tarif 2719 €

Si le séjour est < à 3j le Tarif EXB /jour en moins est de 363 €

Pour un séjour de 2j, le tarif du GHS sera de : 2719 € - 363 € = 2356 €

Importance de respecter la Borne basse

Pour prendre en charge les pathologies complexes qui peuvent allonger la durée du séjour, la V11 a introduit des Bornes hautes ou « Extrême Haute ». Durée de séjour au-delà de laquelle une majo-

ration (Tarif EXH) est payée en plus du tarif du GHS, pour chaque journée dépassant cette borne haute.

### La V11 a-t-elle modifiée la valorisation financière des GHS en Cardiologie ?

Pour les GHS de chirurgie cardiaque la V11 est plutôt favorable. Concernant la cardiologie interventionnelle, la première version V11 datant de Mars 2009 et encore en vigueur début 2010, les GHS de niveau 1, c'est-à-dire les plus fréquents sont moins bien rémunérés qu'avec la V10. Ceci est illustré par l'exemple de ventilations des GHS V10 comparés aux mêmes GHS en Version V11. (Tableau 7). La majorité des GHS apparaissent en niveau 1 et sont moins bien rémunérés.

GHM : Endop. avec Infarctus	05K05V sans CMA 05K05W avec CMA	
	V10	V11
05K051	97%	33%
05K052	3%	48%
05K053		17%
05K054		3%

Tableau 7 : exemple de comparaison du GHM 05K05 « Endoprothèse avec Infarctus du myocarde » dans les versions de groupages V10/et V11.

Ce sont ces modifications importantes de la V11 et leurs applications que les cardiologues doivent connaître pour coder efficacement et à leur tarif adéquat les séjours de leurs patients. Le DIM doit tenir informé les praticiens des modifications intervenant assez fréquemment sur le site de l'ATIH. Toutes ces informations sont disponibles pour tous dans le manuel des GHM version V11 numéro 11b-2010 de l'ATIH.

- Remarques pratiques à propos du codage en cardiologie.
- Ne pas oublier de valoriser tous nos actes pratiqués à l'hôpital
- Connaître et suivre les règles de bases que sont les Bornes Basses EXB et les durées minimales des séjours en fonction du niveau de sévérité.
- Tenir compte des Bornes Hautes EXH (plus longs séjours)
- Tenir compte de l'âge: > 69 ans; >79 ans.
- Valoriser les comorbidités associées CMA
- La majorité des GHS de cardiologie interventionnelle sont de niveau sévérité 1
- Globalement la V11 valorise bien les GHS de niveaux 3 et 4 en cardiologie mais ils sont peu fréquents...tant mieux pour nos patients !

### Conclusion

**La version de groupage V11 est complexe et plus difficile à maîtriser que les versions antérieures. Elle nécessite un suivi et une actualisation constante pour être bien utilisée. La gestion médico-économique de l'activité sur le mode T2A des établissements de santé MCO oblige les praticiens à une rigueur constante de codification des actes et des séjours car ils participent pour une partie essentielle aux revenus financiers de nos hôpitaux. ■**

Bibliographie, références

- 1 - liste des GHS/GHM ; Journal officiel du 28 février 2009
- 2 - Site de l'ATIH www.atih.sante.fr
- 3 - T2A La Tarification à l'activité initium + sante, Collection du CNEH Avril 2010
- 4 - Caranac G. Le PMSI nouveau est arrivé. Cath'lab n° 7, Octobre 2009

# Les soins continus en cardiologie

## Ou en sommes-nous en 2010 ?

J.-L. HIRSCH

(Avignon)

L'offre de soins jusqu'à présent se situait à différents niveaux : service de médecine interne à orientation, service de cardiologie proprement dit. Pour les pathologies plus aiguës, l'offre se répartit entre des soins intensifs cardiologiques, ou des lits dédiés à l'intérieur de réanimation médicale.

Depuis quelques mois est apparue la nécessité de situer des soins continus, dont nous avons précisé la justification, mais aussi les démarches d'autorisation puis de financement.



J.-L. HIRSCH (Avignon)

Ainsi l'indication d'hospitalisation en USIC est précisée : « défaillance aiguë d'organe mettant en jeu à court terme le pronostic vital... à l'aide de techniques spécifiques ». Pour les soins continus, le décret précise : « l'USIC doit pouvoir assurer le transfert des patients vers une unité de soins continus ».

Dans la sous-section 7 de ce décret, « les soins continus prennent en charge des malades qui nécessitent une observation clinique et biologique particulière,

ayant sur place ou en convention un secteur d'USIC et/ou de réanimation polyvalente ».

Dans ce décret, la spécificité des soins continus souffre de deux limites importantes :

### 1. Justification médicale

La justification des soins continus a été, jusqu'à 2009, déterminée par rapport aux soins intensifs cardiologiques. Ainsi, les recommandations de la SFC du 3 mars 1999 précisent, pour les USIC : « la spécificité de prise en charge des problèmes cardiologiques, comme leur fréquence, confère un rôle particulier aux structures cardiologiques chargées de leur accueil, de leur diagnostic et de leur traitement ».

Ce cadre réglementaire avait pour mérite principal de lever la confusion des textes portant sur la notion d'USIC par rapport à la notion de réanimation générale. Cela permettait également de donner aux ARH le cadre médical nécessaire aux autorisations : un service de cardiologie ne pouvait être autorisé que s'il était associé à un service d'urgence et/ou une USIC.

Quant à la surveillance continue, elle « prend en charge des cardiaques dont l'état précaire nécessite l'observation des paramètres dont le dérèglement peut constituer autant d'alarmes ». Ces SC sont positionnées soit en suite de soins en aval d'une USIC, soit dans un service cardiovasculaire à distance excessive d'une USIC, soit dans des services cardiovasculaires de réadaptation liés en convention avec les services à USIC.

Leur fonctionnement nécessite une surveillance continue de l'ECG, des moyens de ressuscitation (défibrillateur semi-automatique, appareil de ventilation), une équipe paramédicale entraînée, une astreinte cardiologique avec intervention sur le site en 20 min.

### 2. Autorisation

Le décret du 5 avril 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement pour les activités de réanimation, soins intensifs et soins continus, reprend les grandes lignes des recommandations de la SFC.

■ Pas de définition précise des personnels des soins continus. Contrairement aux soins intensifs (1 infirmière pour 4 le malade, et 1 pour 8 malade la nuit), aucun ratio n'est précisé pour les soins continus. Le ratio de 1 infirmière pour 6 patients de soins continus est habituellement donné dans les autorisations, mais sans texte franchement opposable.

■ Les pathologies traitées sont explicitées pour les USIC (insuffisance coronaire aiguë, insuffisance cardiaque ou trouble du rythme sévère, arrêt cardiaque, embolie pulmonaire...), et les soins continus en assurent la suite. Cela ne correspond plus totalement à la réalité de terrain, où sont apparues des techniques interventionnelles (angioplastie, électrophysiologie interventionnelle, implantation de défibrillateur ou stimulateur multi-site) qui justifient une surveillance plus importante qu'un lit d'hospitalisation complète, sans toutefois nécessiter un placement en USIC.

C'est pour répondre à cette problématique que les ARH ont, dans la préparation du SROSS cardiologique 3, positionné plusieurs niveaux de prise en charge avec autorisation d'ouverture de soins continus dans différentes spécialités : cardiologie, néphrologie, pédiatrie, chirurgie, hématologie et post-réanimation.

### 3. Financement

L'autorisation de soins continus est une étape indispensable : elle nécessite un secteur individualisé, avec des personnels dédiés en nombre supérieur à ceux d'une hospitalisation complète.

Le corollaire, pour financer ces dépenses supplémentaires, est apporté par l'arrêté du 19 février 2009, relatif à la classification et prise en charge des prestations d'hospitalisation.

Dans l'article 6 : « lorsque le patient est pris en charge dans une unité de réanimation, soins intensifs, soins continus, un supplément peut être facturé en plus du GHS ».

Le 4<sup>ème</sup> paragraphe de cet article concerne les soins continus, donnés pour chaque journée dans une unité reconnue par contrat avec l'ARH et répondant à une des conditions suivantes :

- Patient immédiatement transféré d'une unité de réanimation polyvalente et ayant justifié d'un supplément réanimation.
- IGS  $\geq$  à 7, si le diagnostic correspond à la liste 1.
- IGS  $\geq$  à 15.
- Acte de la liste II.

Ce financement est conséquent : en 2009 il est de 326,12 €/jour. Pour les soins continus cardiologiques, il peut être accordé soit par le biais des IGS, soit par la reconnaissance des actes de la liste II.

Les IGS sont des indicateurs de gravité, permettant un pronostic dans des services de réanimation générale, afin de mieux planifier l'offre de soins dans cette spécialité (arrêtés ministériels du 20 septembre 1994 et 18 juin 1996).

Ces IGS sont particulièrement peu adaptés : d'une part leur ancienneté ne tient pas compte de l'évolution des techniques (par exemple la fonction rénale est validée par le taux d'urée, et non pas par la créatinine plasmatique ou sa clairance), d'autre part, il s'agit de critères propres à la réanimation polyvalente qui ne prennent pratiquement aucun compte de la spécificité cardiaque.

Voici quelques exemples, pour obtenir un IGS  $\geq$  à 15. Le fait d'être en médecine apporte déjà 6 points, il en manque donc 9 :

- Certaines situations le permettent : bradycardie inférieure à 40 (11 points), pression systolique inférieure à 70 (13 points), diurèse inférieure à 500 CC, c'est-à-dire la plupart des patients dialysés, quelque soit le motif d'hospitalisation (11 points).
- Mais les situations habituelles ne le permettent pas : fréquence cardiaque entre 40 et 69 (2 points), pression supérieure à 200 (2 points), taux d'urée supérieure à 10 (6 points).

En pratique, si nos confrères néphrologues ont la chance

de pouvoir valider la quasi-totalité des financements soins continus, en cardiologie moins de 30 % peuvent atteindre un IGS  $\geq$  à 15.

#### Liste 1 permettant le financement avec un IGS $\geq$ à 7

: il s'agit de prise en charge initiale de grosses pathologies cardiaques : infarctus inférieur à 24 h, choc cardiogénique, insuffisance ventriculaire gauche sous oxygène, choc hypovolémique.

Sachant que le fait d'être en médecine apporte déjà 6 points, on comprend que cette liste 1 permet plus facilement d'obtenir le financement. Mais ces diagnostics correspondent beaucoup plus volontiers à une prise en charge en USIC et ne correspondent pas aux besoins en soins continus liés aux techniques interventionnelles.

Notre espoir porte sur la liste 2 : forfait soins continus accordé par un acte CCAM classant.

L'acte par lui-même autorise la facturation du forfait. Actuellement cela concerne tout acte chirurgical lourd en neuro-chirurgie, digestif, orthopédie, ophtalmologie, ORL.

En pathologie cardio-vasculaire, cela concernera les actes de chirurgie cardiaque et vasculaire lourde (pontage, suture de plaie, angioplasties par thoracotomie).

Cela concerne également certains gestes par voie artérielle transcutanée, sur l'aorte, les carotides, les artères vertébrales, mais pas sur les artères coronaires.

Seul le cathétérisme droit actuellement permet d'avoir le forfait soins continus... Alors que ne figure pas, dans cette liste 2, les angioplasties coronaires, implantation de stimulateur ou défibrillateur, radiofréquence, bilan de malaise suspect de cardiopathie.

Le ministère a été sensibilisé à ce paradoxe pénalisant assez spécifiquement les soins continus cardiologiques : notre espoir porte sur un élargissement de cette liste 2, ce qui permettrait de s'affranchir des IGS particulièrement inadaptés aux besoins des soins continus cardiologiques. ■

# Le risque hémorragique lors de l'implantation des stimulateurs et défibrillateurs cardiaques en cas de relais AVK-Héparine/HBPM

W. AMARA  
(Le Raincy-Montfermeil)



Les anticoagulants oraux sont utilisés pour la prévention des événements thromboemboliques. La gestion péri-opératoire des anticoagulants reste un problème courant. Chez ces patients, l'interruption des anticoagulants peut être responsable d'événements thromboemboliques notamment d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et de thromboses de prothèses valvulaires mécaniques. Inversement, le maintien des anticoagulants et leur relais avec des héparines peut augmenter le risque hémorragique. Le premier évènement hémorragique après l'implantation d'un stimulateur ou défibrillateur cardiaque est l'hématome de loge. Celui-ci peut entraîner un allongement de l'hospitalisation, et une augmentation du risque hémorragique.

L'attitude classique lors d'une primo-implantation ou d'un changement d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque consiste à arrêter les AVK avant toute intervention et de les relayer par une héparine (habituellement non fractionnée, mais les héparines de bas poids moléculaire sont de plus en plus souvent utilisées). L'héparine est arrêtée avant l'intervention et reprise en postopératoire en même temps que l'AVK.

**Les recommandations** les plus récentes American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), European Heart Association (ESC) de prise en charge des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire ont suggéré que l'interruption du traitement anti vitamine K, pour une durée inférieure à une semaine, sans relais par une héparine, chez des patients à bas risque thromboembolique est envisageable sans augmenter de manière importante le risque thromboembolique.

## L'étude

Nous avons mené une analyse rétrospective des patients ayant eu une implantation ou un remplacement d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque. Deux types de protocoles de gestion des anti vitamines K coexistaient dans le service :

- **Un groupe relais** : il consistait en un arrêt des anti vitamines K, 72 heures avant la mise en place de la prothèse. Lorsque l'INR était inférieur à la cible, un traitement par héparine non fractionnée ou par héparine de

bas poids moléculaire était débuté. L'héparine était arrêtée six heures avant la procédure. Le traitement par héparine de bas poids moléculaire était arrêté 12 heures avant la procédure. En postopératoire, le traitement par héparine non fractionnée était initié d'abord à faible dose (10 000 UI/24 heures), 12 heures après la procédure pendant 12 heures, puis à dose hypo coagulante 24 heures après la procédure (avec un objectif de TCA entre deux et trois fois le témoin) pour les patients n'ayant pas de valve mécanique cardiaque. Les délais de reprise du traitement par héparine étaient plus courts chez les patients implantés d'une valve mécanique cardiaque (début à faible dose six heures après la procédure et à dose hypocoagulante 12 heures après la procédure). Le traitement par héparine de bas poids moléculaire était autorisé 48 heures après la procédure. Le traitement AVK était repris le lendemain de la procédure.

- **Un groupe AVK**, avec arrêt des AVK 48 h avant la procédure, et reprise le soir de l'intervention (sauf valve mécanique: pas d'arrêt).

Le critère primaire de jugement était la survenue d'une complication hémorragique:

- hématome de loge ;
- épanchement péricardique ;
- épanchement pleural ;
- transfusion.
- Infection secondaire à l'hématome

## GROUPES

	Contrôle		AVK		Relai AVK-Héparine		p
<b>EFFECTIF</b>	<b>355</b>		<b>76</b>		<b>30</b>		
<b>Complication</b>	<b>13</b>	<b>3,7%</b>	<b>3</b>	<b>3,9%</b>	<b>6</b>	<b>20,0%</b>	<b>0,004</b>
<b>Hématome de loge</b>	10	2,8%	2	2,6%	6	20,0%	
<b>Épanchement péricardique</b>	2	0,6%	1	1,3%	0	0,0%	
<b>Décès</b>	1	0,3%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Infection</b>	2	0,6%	0	0,0%	1	3,3%	
<b>Transfusion</b>	1	0,3%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Drainage</b>	2	0,6%	0	0,0%	2	6,7%	

Tableau : Complications par groupe

Durée Hospitalisation totale	Contrôle	6,15	
	AVK	6,69	p=006
	Relai AVK-Héparine	9,00	
<b>TOTAL</b>		<b>6,50</b>	

Durée Hospitalisation post-opératoire	Contrôle	4,51	
	AVK	4,64	p=001
	Relai AVK-Héparine	6,96	
<b>TOTAL</b>		<b>4,74</b>	

## Les résultats

L'analyse a porté sur 461 patients (385 stimulateurs cardiaques et 76 défibrillateurs cardiaques). On note que 355 patients (77 %) ne recevaient pas d'anticoagulants. Soixante seize patients ont un traitement AVK sans relais (16,5%) et 30 avec relais (6,5%).

L'étude montre une augmentation significative des hémorragies dans le groupe relais, alors qu'il n'existait pas de différence entre le groupe AVK et le groupe contrôle. De même, il est noté une augmentation significative de la durée d'hospitalisation totale et postopératoire dans le groupe relais (tableaux 1 et 2).

## Les messages

**Eviter les relais ! C'est le message... et bien sûr surtout chez les patients à bas risque thromboembolique. Pour autant, peut-on implanter sous AVK ? Probablement oui, mais c'est l'étape d'après ! A faire et pourquoi pas en CNCHG ? ■**

Claire SOREL

## Prix de thèse CNCHG 2010

Caractéristiques et pronostic à 1 an.

Président de Thèse :  
Professeur Christophe TRIBOUILLOY  
(CHU AMIENS)

## INTRODUCTION :

La bicuspidie aortique est une malformation fréquente qui peut se compliquer d'endocardite infectieuse. Pourtant le profil et le pronostic de l'endocardite infectieuse sur bicuspidie aortique sont très peu décrits dans la littérature.

## OBJECTIFS :

Préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'endocardite infectieuse sur la valve aortique bicuspidie, ainsi que son pronostic à 1 an

## MÉTHODE :

Etude bicentrique sur une cohorte de 310 endocardites sur valve aortique native, incluses entre Janvier 1991 et Mai 2007 aux CHU d'Amiens et Marseille.

## RÉSULTATS :

Une bicuspidie aortique a été diagnostiquée chez 50 patients (16,2%), d'âge moyen  $45 \pm 16$  ans ( $p=0,0001$ ) et de sex ratio 5,25/1. L'index de comorbidité de Charlson était plus bas en cas de bicuspidie aortique ( $1,64 \pm 2,56$  vs  $2,78 \pm 2,43$ ;  $p=0,003$ ).

Un abcès paravalvulaire est retrouvé chez 50% des porteurs de bicuspidie aortique versus 19,7% sur valve tricuspide ( $p=0,0001$ ). La bicuspidie aortique et l'infection à staphylocoque doré sont deux facteurs prédictifs indépendants d'abcès dans l'EI de la valve aortique native.

On retrouve plus souvent une antibiothérapie préalable (30,4 vs 13,7%,  $p=0,005$ ) et des hémocultures négatives (24 vs 10%,  $p=0,006$ ) en cas de bicuspidie aortique. Les germes d'origine digestive sont significativement moins incriminés en cas de bicuspidie.

Le taux de complications emboliques est le même que sur valve aortique tricuspide, mais on ne retrouve pas de spondylodiscite. La chirurgie est réalisée dans 72% des cas d'endocardite sur bicuspidie. La mortalité péri opératoire est de 8%.

L'infection non contrôlée est un facteur prédictif indépendant de mortalité hospitalière (OR28,3 ; IC95% 1,32-60,9 ;  $p=0,03$ ) et à 1 an (HR26,7 ; IC95% 2,37-30,1 ;  $p=0,008$ ) des endocardites sur bicuspidie aortique.

La survie à 1 an des EI Bic+ a une tendance non significative à être meilleure (87% vs 77%,  $p=0,11$ ), mais ceci s'annule après ajustement à l'âge (HR 0,86 ; IC95% 0,34-2,09 ;  $p=0,73$ ).

## CONCLUSION :

**L'endocardite infectieuse sur bicuspidie aortique touche des sujets plus jeunes, s'associe plus souvent à un abcès paravalvulaire. L'administration d'une antibiothérapie préalable au diagnostic est fréquente.**

**La bicuspidie est un facteur prédictif d'abcès dans l'EI de la valve aortique native. Son pronostic à 1 an ne semble pas différent de celui des endocardites sur valve aortique tricuspide, après ajustement à l'âge.**

## Statines et Infarctus Myocardique

Jean Pierre MONASSIER

Fondation du Diaconat  
Mulhouse

La reperfusion précoce a diminué de façon considérable la mortalité de l'infarctus Myocardique avec Sus-Décalage de ST. Le traitement de cette maladie est le rétablissement le plus précoce possible de la perméabilité du vaisseau coupable. Néanmoins un nombre important de patients présentent dans les suites une dysfonction myocardique sévère malgré une reperfusion précoce, que cette dysfonction soit secondaire à l'akinesie segmentaire étendue ou au remodelage myocardique ultérieur. L'une et l'autre sont directement liés à la masse myocardique détruite. Peu de sujets subissent l'agression ischémique en l'absence de facteurs de risque présents depuis de nombreuses années (Diabète et Insulino-résistance, Hypertension artérielle, Hyperlipidémie...). Ces derniers modifient progressivement le phénotype métabolique de la cellule myocardique. Ces altérations peuvent être responsables d'un infarctus plus étendu quel que soit le délai séparant le début de la douleur et le moment de la reperfusion. Le mécanisme supposé est une plus grande gravité des lésions de reperfusion. En outre ces myocardiocytes modifiés pourront échapper aux mécanismes protecteurs que sont le Préconditionnement et le Postconditionnement. On peut espérer que les thérapeutiques suivies par les patients rétablissent un comportement cellulaire plus proche de la normale en limitant l'étendue de la destruction cellulaire. Cette brève revue se limitera à l'intérêt potentiel d'un traitement préalable par une Statine indépendamment de son action préventive sur l'athérome coronarien.

## 1. Les lésions de reperfusion

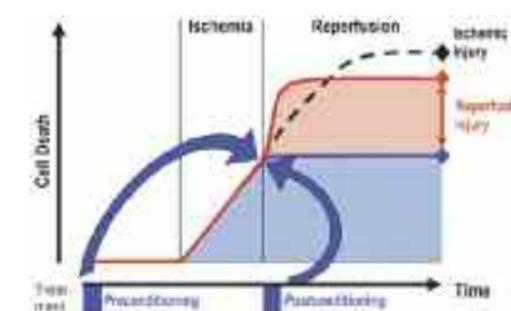
Après un quart de siècle de débats il est aujourd'hui reconnu que la ré-oxygénation du myocarde durablement ischémique détruit des cellules viables<sup>(1)(2)</sup>. Ainsi au moment de la désobstruction du vaisseau quatre groupes de cellules sont en présence :

- Celles qui sont détruites
- Celles que la reperfusion va détruire
- Celles que la reperfusion va altérer sans les détruire mais en retardant leur récupération (sidération myocardique)
- Celles dont la reperfusion va rétablir rapidement les fonctions métaboliques et contractiles normales

Les lésions de reperfusion concernent les cardiomyocytes et la paroi de l'artère coronaire située au-delà de l'occlusion. Ce dernier aspect est responsable, pour partie, du phénomène de « no-reflow » (qui s'explique partiellement

par des embolies distales de matériel athéromateux et fibrinocruorique).

Le sujet de ce texte bref ne permet pas d'entrer dans les mécanismes intimes de ces lésions mais certains considèrent qu'elles représentent jusqu'à 40% de perte myocardique non liée à la phase ischémique mais à celle de la reperfusion.



(selon Garcia-Dorado D-3)

On peut affirmer qu'elles sont en très grande partie dues à l'ouverture d'un pore au sein de la membrane mitochondriale, appelé Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale (PTPm)<sup>(4)</sup>. Son ouverture durable, immédiatement consécutive à la reperfusion, signe la mort cellulaire.

Cette conséquence délétère déclenche des lésions de nécrose (caractérisées par la rupture membranaire externe) et d'apoptose (dite encore « mort cellulaire programmée »). L'apoptose est un procédé général trouvé par l'organisme pour réguler et renouveler le capital cellulaire et détruire certaines cellules endommagées. L'apoptose est générée par des mécanismes enzymatiques complexes et n'entraîne ni lésion membranaire ni réaction inflammatoire. L'enjeu à court terme est de prévenir la nécrose et l'apoptose de reperfusion.

## 2. Les mécanismes protecteurs myocardiques

Face à la mort cellulaire programmée la nature a prévu des mécanismes de « survie cellulaire programmée ». Il suffisait de les découvrir. En 1986 Murry<sup>(5)</sup> décrivait le Préconditionnement. Ce phénomène permet à une cellule qui subit des périodes d'ischémie brèves de mieux tolérer une ischémie prolongée si cette dernière se produit

rapidement après les premières heures (environ un heure) (Préconditionnement Précoce dit encore Classique, PréC) ou 24 à 72 heures plus tard (Préconditionnement Tardif) (6). Le PréC précoce utilise pendant la reperfusion les systèmes de survie constitutifs exprimés pendant l'ischémie préconditionnante. Le PréC tardif exige un délai car sa mise en œuvre nécessite la synthèse de nouvelles protéines qui expliquent son efficacité différée. Le PréC peut être utile en chirurgie avec clampage aortique mais chez l'homme, hormis des crises angineuses précédant l'infarctus, cette possibilité de protection ne peut avoir d'applications pratiques en clinique.

Le Postconditionnement est un outil disponible entre les mains du cardiologue interventionnel. En 2003 Zhao (7) publiait un travail surprenant : chez le chien la reperfusion « en pointillés », consistant à ouvrir le vaisseau pendant une période brève puis à le réocclure, et ceci quatre fois aboutissait au même résultat que le Préconditionnement à savoir une diminution importante de la taille l'infarctus myocardique. Cette technique (qui est ici considérablement résumée) a été appliquée chez l'homme par l'équipe de Michel Ovize (8) dans une étude randomisée chez l'homme concernant une petite population (étude de preuve de concept) avec la démonstration d'une diminution de 40% de la libération de CPK. Sachant que les lésions de reperfusion sont dues à l'ouverture du PTPm (4,9) et que cette dernière peut être inhibée en injectant de la cyclosporine (CsA) la même équipe a réalisé un travail multicentrique qui consistait à injecter ce produit immédiatement avant la reperfusion (10). Les résultats sont superposables à ceux du Postconditionnement mécanique raison pour laquelle une grande étude internationale est en cours. Les lésions de reperfusion peuvent donc être prévenues en clinique humaine. S'ajoute à ces deux processus protecteurs une notion tout aussi surprenante mais dont les preuves de son existence s'accumulent : le conditionnement à distance (« Remote Conditioning ») (11). Il a pu être montré que l'ischémie d'un autre organe (rein, intestin, membre) est en mesure de protéger le myocarde (et le cerveau...) contre les lésions de reperfusion. Cette méthode a fait l'objet d'une première étude randomisée dans l'angioplastie primaire en pratiquant des ischémies du membre supérieur (gonflage du brassard tensionnel au-dessus de la pression systolique) avec des résultats encourageants (12).

**Ces trois méthodes de protection contre les lésions de reperfusion dépendent de mécanismes de mieux en mieux connus qui ne seront pas abordés ici.**

Il est certain désormais que ces découvertes ne resteront pas sans lendemain et que l'angioplastie primaire sur le mode « off-on » sera remplacée par une geste de « reperfusion modifiée » mécaniquement ou pharmacologiquement. La technique décrite par Karl Isaza de désobstruction progressive et en deux temps, rétablissant d'abord un flux limité puis désobstruant l'artère complètement quelques heures plus tard va dans le même sens (13). Toutefois quelle que soit la méthode de protection choisie elle est dépendante du phénotype cellulaire du patient, modifié par le diabète, l'hypertension artérielle et/ou l'hyperlipidémie. Ce seul dernier point sera abordé ici. L'hyperlipidémie modifie-t-elle la capacité des cellules myocardiques à développer les voies métaboliques de survie ?

#### 4. Hyperlipidémie et protection myocardique

De nombreuses études se sont intéressées à ce thème. Dès 1995 (14)

il apparaissait que des lapins rendus hyperlipidémiques perdaient leur capacité à bénéficier du Préconditionnement et ceci indépendamment de l'existence ou non de lésions athéromateuses coronaires. On pouvait même constater qu'en augmentant les cycles de PréC les lésions myocardiques d'infarctus expérimental s'aggravaient (15). Les travaux se sont accumulés allant tous dans le même sens et montrant même que le degré de perte de protection était lié au taux de LDL Cholestérol (16,17). Cet échec de la protection par Préconditionnement concerne la forme précoce et la forme tardive (quoique dans un degré moindre). Des conclusions voisines ont été produites par quelques études chez l'animal post conditionné (15).

Il semblerait donc que non seulement l'hyperlipidémie aggrave les lésions de reperfusion mais qu'elle prive les animaux étudiés de leurs capacités de protection myocardique. L'unanimité n'est toutefois pas totale (18) mais il n'est pas possible dans ce texte de détailler le débat sur ce sujet.

Ces effets délétères sur les voies de survie ont été constatés chez l'homme en cours d'angioplasties effectuées chez des patients stables. L'étude a consisté à mesurer le délai d'apparition du sus-décalage de ST, son amplitude et sa vitesse de régression au cours d'occlusions successives. Les patients hyperlipidémiques se démarquaient des autres par des paramètres électriques plus sévères et concernant les trois paramètres cités (19). Il a été montré également que la durée de sidération myocardique après reperfusion d'infarctus myocardique était plus prolongée chez les patients hypercholestérolémiques (19). Les mécanismes de ce phénomène font entrer dans l'intimité du métabolisme cellulaire. De plus les auteurs n'en sont qu'au stade des hypothèses. Néanmoins les phénomènes d'ischémie-reperfusion concernent les membranes cellulaires qui sont majoritairement lipidiques et on peut évoquer des modifications de leur structure donc de leur fonctionnement. En outre l'hyperlipidémie diminue la bio-disponibilité de NO et favorise la synthèse de radicaux libres dont on sait qu'ils jouent un rôle important dans les lésions de reperfusion. L'insuffisance de synthèse de tétrahydrobioptéine (BH4) essentielle au fonctionnement des « Nitric Oxide Synthases » serait responsable de la baisse de NO à la reperfusion (20). Les radicaux libres (avec d'autres paramètres comme la surcharge calcique) lorsqu'ils sont présents en grande quantité au sein des mitochondries déclenchent l'ouverture du PTPm. Enfin les processus traductionnels qui interviennent dans le PréC tardif seraient altérés par l'hyperlipidémie (15).

#### 5. Statines et lésions de reperfusion

On peut donc espérer que les patients sous statines au long cours récupèrent leur capacité à bénéficier des méthodes de protection myocardique. Un tel effet s'ajouterait aux nombreuses propriétés « pléiotropes » des statines (21). Plusieurs d'entre elles ont été étudiées en se centrant sur ce thème particulier. Une première étude est négative en utilisation aiguë et chronique (22). Après 12 jours de Lovastatine, des rats non hyperlipidémiques, soumis à un protocole de PréC ou de PostC ne bénéficient pas plus du PréC que les rats non traités. En aigu la molécule gomme le gain du PostC.

Des résultats différents sont-ils obtenus en présence d'une hyperlipidémie ?

La Simvastatine en traitement prolongé diminue la taille de l'infarc-

tus chez le lapin hyperlipidémique ou non, et le Postconditionnement n'est effectif qu'en l'absence d'hyperlipidémie (23). On observe également que la Simvastatine rétablit l'intérêt du PréC en présence d'une hyperglycémie (fréquente à la phase aiguë de l'infarctus avec ou sans diabète). Des chiens hyperglycémiques sont soumis à un traitement oral prolongé par Simvastatine. Ils subissent ensuite une ischémie-reperfusion avec PréC. L'hyperglycémie supprime la protection alors que la statine la restaure (24). Le mécanisme implique une meilleure sécrétion de NO démontrant l'intérêt de la molécule dans le fonctionnement mitochondrial et sa résistance au stress oxydant (25).

L'Atorvastatine a été testée en aigu. Elle est considérée comme une molécule mimétique du pré ou du Postconditionnement car elle active les mêmes voies de survie (26). La molécule a été administrée à doses croissantes en début de reperfusion chez la souris. Les auteurs observent une diminution de la taille de l'infarctus doublée d'un effet dose, le bénéfice se majorant avec des posologies de plus en plus élevées. Outre l'expression des kinases de survie (27) le bénéfice est également lié à la synthèse accrue de NO. Ces données ont été confirmées au cours d'un protocole voisin montrant clairement l'action de cette statine sur le métabolisme de survie à la reperfusion (28). Un travail plus récent (29) chez le rat, traité de façon chronique par une association de dipirydamole et d'atorvastatine, subissant 30 minutes d'ischémie suivies par 4 heures de reperfusion montre une diminution de la taille de l'infarctus. Le résultat est expliqué par une synthèse accrue d'adénosine (initiatrice des voies de survie) par le dipirydamole et une action sur NO de l'atorvastatine.

Ainsi, malgré des données encore incomplètes et parfois divergentes, certains résultats favorables encouragent à poursuivre les études.

Ce chapitre pourrait se poursuivre en abordant le sujet « statines et risque de « no-reflow ». On se limitera ici à affirmer que les rares travaux expérimentaux disponibles paraissent favorables (30).

Toutefois, la question posée de savoir si un patient sous statine au long cours présente des lésions de reperfusion moins dramatiques, n'a pas actuellement de réponse définitive mais ce sujet est fondamental dans le cadre des nouvelles approches de la reperfusion myocardique.

#### Conclusion

**La prévention des lésions de reperfusion au cours de la désobstruction pharmacologique ou mécanique de l'infarctus myocardique aigu constitue le défi des années à venir. Les mécanismes en sont mieux connus et des méthodes sont disponibles malgré de nombreuses questions sans réponse. Parmi elles, la disparité initiale des patients soumis à des facteurs de risque susceptibles de limiter le bénéfice des techniques de protection myocardique devra être mieux étudiée dans les grands registres multicentriques. Les patients hyperlipidémiques font partie de ces populations à haut risque d'infarctus étendu en raison de la perte de leurs facultés de mettre en œuvre les voies de survie. L'intérêt des statines en administration aiguë ou chronique fera certainement l'objet de travaux ultérieurs. ■**

1. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med.* 2007; 357 : 1121-35
2. Monassier JP. Reperfusion Injury in acute myocardial infarction. From bench to cath lab. Part I: Basic considerations. *Arch Cardiovasc Dis* 2008 ; 101 : 491-500
3. Garcia-Dorado D. Myocardial reperfusion injury : a new view. *Cardiovasc Res* 2004 ; 61 : 363-4
4. Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D *et al.* Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol and Cell Cardiol* 2005 ; 38 : 367-74
5. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986 ; 74 : 1124-36
6. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium : From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:113-51
7. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME *et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2003 ; 285 : H579-H588
8. Staat P, Rioufol G, Piot C *et al.* Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005 ; 112 : 2143-8
9. Argaud L, Gateau-Roesch O, Ralsky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005 ; 111 : 194-7
10. Piot C, Croisille P, Staat P *et al.* Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 473-81
11. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic preconditioning : underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008 ; 79 : 377-86
12. Li CM, Zhang XH, Ma XL, Luo M. Limb ischemic preconditioning protects myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Scand Cardiovasc J* 2006 ; 40 : 312-7.
13. Isaza K. Role of percutaneous coronary minimal intervention in the management of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 1046-7
14. Szilvassy Z, Fernandy P, Szilvassy Z *et al.* The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits : role of hypercholesterolemia. *J Mol Cell Cardiol* 1995 ; 12 : 2559-69.
15. Fernandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning. *Pharmacol Res* 2007 ; 59 : 418-58
16. Ungi I, Ungi T, Ruzsa Z *et al.* Hypercholesterolemia attenuates the anti-ischemic effect of preconditioning during coronary angioplasty. *Chest* 2005 ; 128 : 1623-8
17. Kyriakides ZS, Psychari S, Iliodromitis EK, Kolettis TM, Sbarouni E, Kremastinos DT. Hyperlipidemia prevents the expected reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty. *Chest* 2002 ; 121 : 1211-5
18. Zhao H, Wang Y, Wu Y *et al.* Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1- $\alpha$  upregulation. *Acta Bioch Biophys Sinica* 2009 ; 41 : 745-53
19. Balakumar P, Singh H, Singh M, Anand-Srivasta MB. The impairment of preconditioning-mediated cardioprotection in pathological conditions. *Pharmacol Res* 2008 ; 60 : 18-23
20. Tang XL, Takano H, Xuan YT *et al.* Hypercholesterolemia abrogates late preconditioning via a Tetrahydrobiopterin-dependent mechanism in conscious rabbits ? *Circulation* 2005 ; 112 : 2149-56
21. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 1712-9
22. Kocsis GF, Pipis J, Fekete V *et al.* Lovastatin interferes with the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning and postconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ; 294 : H2406-H2409
23. Iliodromitis EK, Andreadou I, Prokavas E *et al.* Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits : possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic Res Cardiol* 2010 ; 105 : 193-203
24. Gu W, Kehl F, Krolkowski JG *et al.* Simvastatin restores ischemic preconditioning in the presence of hyperglycemia through a Nitric Oxide-mediated mechanism. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 634-42
25. Jones SP, Teshima Y, Akao M, Marban E. Simvastatin attenuates Oxidant-induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes. *Circ Res* 2003 ; 93 : 697-9
26. Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion and independent of lipid lowering protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 508-15
27. Hausenloy DJ, Yellon DM. Survival kinases in preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006 ; 70 : 240-53
28. Eftymiou CA, Mocanu MM, Yellon DM. Atorvastatin and myocardial reperfusion injury : new pleiotropic effect implicating multiple pro-survival signaling. *J Cardiovasc Pharmacol* . 2005 ; 45 : 247-52
29. Ye Y, Lin Y, Perez-Polo R *et al.* Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipirydamole and low-dose atorvastatin combination. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 ; 293 : H913-H918
30. Calvert JW, Lefer DJ. Statin therapy and myocardial no-reflow. *Brit J Pharmacol* . 2006 ; 179 : 229-31



# Journées Européennes de Cardiologie de la Société Française de Cardiologie

André MARQUAND

(Fréjus)

**Dans le cadre prestigieux des 20<sup>èmes</sup> Journées Européennes de la SFC, nommées en hommage à Mireille BROCHIER, qui se sont tenues du 13 au 16 Janvier 2010 à Paris au Palais des Congrès de la Porte Maillot, plus de dix mille cardiologues de la francophonie, dont de nombreux québécois, se sont retrouvés avec un grand plaisir pour communier au cours de ces journées, consacrées à leur métier... Et qu'ils étaient nombreux ! Lors des pauses, pas facile de circuler entre les stands partagés entre le 2<sup>e</sup> étage (labos) et le 3<sup>e</sup> (matériel). Meilleur témoin de l'intérêt à la fois des sessions et des participants, les séances ont toujours fait le plein, même dans l'immense amphi bleu.**

**Albert HAGEGE** *et al.* (HEGP, Paris, France) ont étudié les facteurs menant de l'HTA à l'insuffisance cardiaque, c'est l'étude O-PREDICT - 2, réalisée auprès de 1537 MG qui ont étudié 4427 hypertendus consécutifs (âge moyen 72 ± 9 ans) dont 2969 avec une histoire clinique d'IC. Ils découvrent sans trop de surprise que l'existence d'une HVG est le prédicteur le plus puissant (RR 25,4, p < 0,001), suivie par la présence d'une valvulopathie (RR 4,1 (p < 0,001), la FA permanente ou paroxystique (RR 4,05, p < 0,001), l'insuffisance rénale, la coronaropathie, l'IDM. La majorité des patients présentait au moins 3 FR d'IC. Les auteurs soulignent sans surprise la nécessité de prendre en charge précocement les FR d'IC chez les hypertendus.

L'insuffisance cardiaque bouge et le travail de **Patrick JOURDAIN** *et al.* (Pontoise et Nancy, France) le montre bien : entre 1997 et 2007, 4801 patients ont été admis dans la clinique d'insuffisance cardiaque de Pontoise (53,8% d'IC systolique, FEVG < 45%). La mortalité hospitalière sur ces dix ans est passée de 9,3% à 5,1% (p < 0,0001), avec un raccourcissement de la durée de séjour de 0,3 jour par an (p = 0,027). Il est vrai que ces dix années ont été cruciales pour l'IC, avec la mise en place du traitement bêtabloquant et de la spironolactone, des meilleures revascularisations percutanées... La question est de savoir comment améliorer encore la situation !

**Patrick ASSAYAG** *et al.* ont analysé les tendances de prescription des drogues recommandées dans l'insuffisance cardiaque au travers des études IMPACT RECO I, II et III (respectivement 2005, 2005 - 2006 et 2007) en cardiologie de ville.

Cette analyse a porté sur près de 6000 patients en classe NYHA II à IV, et une FEVG < 40%.

Pour les IEC, la prévalence n'a pas varié (autour de 70%) mais la dose cible a été atteinte plus souvent (52,3% contre 48,7%); la moitié de la dose cible a été aussi obtenue plus souvent : 88,4% contre 80,4%.

Pour les ARA2, on passe de 9,1% à 20,7% (et respectivement de 52,9% à 68,6%)

Pour les bêtabloquants, de 18,4% à 25,7% (47,3% à 59,9%) Les auteurs remarquent que la qualité de la prise en charge médicamenteuse s'améliore mais que des améliorations restent très possibles, en particulier pour le bêta-blocage.

**Christophe TRIBOUILLOY** *et coll.* (Amiens et Abbeville) ont étudié les facteurs précipitant l'admission pour IC non systolique. L'étude a été prospective et a permis de s'intéresser à 358 patients qui sont sortis vivants après leur 1<sup>ère</sup> admission pour ICNS. Leur FEVG moyenne a été de 63 ± 8% et leur âge 76 ± 10 ans. Le facteur précipitant le plus fréquent a été une arythmie (présumée : ACFA), une pneumonie, une aggravation de la fonction rénale (37%, 16% et 12%). Les arythmies et la pneumonie sont des prédicteurs indépendants de mortalité à 5 ans (RR 1,35, p = 0,03 et 1,44, p = 0,05). Cela permet de souligner l'intérêt de vacciner les patients contre le pneumocoque, l'haemophilus influenzae et de veiller à maintenir une bonne hydratation, en particulier par temps chaud où il faut parfois diminuer les diurétiques; il faut aussi veiller, chez des patients âgés et parfois fragiles, à ne pas laisser prescrire des médicaments pouvant interférer lourdement avec le bilan hydro-sodé, la fonction rénale (corticoïdes, AINS...)

**Anne BERNARD** *et coll.* (Rennes, France) observent, sur des paramètres échocardiographiques, qu'une fonction VD défaillante rend la réponse à la resynchronisation ventriculaire peu efficace. Les praticiens devraient donc évaluer de manière appropriée ce paramètre avant d'espérer que la CRT soit couronnée de succès. L'hypothèse pourrait être qu'au moment où le VD souffre dans sa fonction de l'état du VG, il est trop tard pour la CRT. Cette étude innovante a de lourdes implications et devrait être répliquée à grande échelle.

**Michel GALINIER** *et coll.* ont étudié la prévalence de l'anémie chez les insuffisants cardiaques (Hb < 13 g/dl chez l'homme, < 12 g/dl chez la femme) dans le cadre du suivi IMPACT RECO III. Ils observent que l'anémie, chez les IC en classe NYHA II, est deux fois plus fréquente en cas de signes congestifs (67,7% contre 33,5%). L'hémodilution est donc un facteur important d'anémie (ou pseudo-anémie ?) chez

l'insuffisant cardiaque congestif et les auteurs recommandent d'évaluer l'hémoglobine en dehors des phases congestives.

**Alain COHEN SOLAL** *et coll.* dans le cadre de l'enquête DEVENIR menée chez 412 cardiologues de ville qui ont surveillé 1452 insuffisants cardiaques répartis selon leur FEVG (<40%, entre 40 et 50%, > 50%) et leur âge (> 80 ou ≤ 80 ans). Il s'avère que si les BSRA sont assez largement prescrits (92% en dessous de 80 ans, 82% au dessus), ils le sont aussi beaucoup lorsque la FEVG dépasse 50%! Cette tendance est retrouvée pour la Digoxine, qui atteint 29% des plus de 80 ans avec FEVG > 50%! Les diurétiques de l'anse restent très prescrits : 86 à 88%, donnant à penser qu'il est difficile d'obtenir une restriction sodée valable en médecine de ville. Le bêta-blocage est moins prescrit chez les plus de 80 ans (62% contre 79%). Il semble donc que des avancées restent possibles en particulier chez les IC âgés, quelle que soit leur FEVG.

**Olivier DUBOURG** *et coll.* (Boulogne - Billancourt, France) en association avec la CPAM 92, ont envoyé entre Mai 2006 et Décembre 2008, 50000 questionnaires dans 9 villes des Hauts de Seine à des hommes de 45 à 60 ans et des femmes de 55 à 70 ans. Le taux de réponse est de 22%. Parmi ces répondants, 20% sont hypertendus dont 51% ne sont pas aux objectifs; 20% des participants sont dyslipidémiques, insuffisamment traitée dans 16% des cas; 8,5% sont diabétiques, mal équilibrés dans 52% des cas; les fumeurs sont 21%, et l'obésité abdominale atteint 38% de la cohorte. Le syndrome métabolique atteint 15% de cette population et des éléments du SAS sont présents dans 9% des cas. Après triage des facteurs de risque, il est apparu que 9% des personnes étaient à risque élevé d'événements CV, 33% à risque modéré et 58% à bas risque. Les auteurs en concluent que la prévalence du risque CV élevé est forte et que de telles enquêtes chez des personnes apparemment en bonne santé sont très utiles.

**Jean FERRIERES** *et coll.* (Toulouse, Lille et Strasbourg) ont examiné les tendances du profil lipidique chez les adultes français entre 1996 et 2007. Les enquêtes initiale et finale ont concerné plus de 3500 individus entre 35 et 64 ans, avec un profilage clinique des FRCV. Il est apparu sur cette période de 11 ans une réduction du LDL-C de 5,7% (<0,001). Les Triglycérides ont augmenté de 7,8% (p < 0,001). La variation du LDL-C a été la plus frappante chez les sujets sous hypolipémiants, atteignant 17,6% (p < 0,001), alors que le taux de patients traités passait de 10,4% à 12,5% (p = 0,004). Le type de traitement a aussi varié : les statines sont passées de 33,7% à 71,8% des hypolipémiants. Néanmoins, une élévation de la prévalence de l'association hyper-TG - hyper-LDL-C a été observée. Ainsi, des progrès ont été observés sur la prise en charge des dyslipidémies, mais les TG semblent témoigner d'une dérive alimentaire.

La même équipe (**Bongard V. et al.**) a observé 824 hommes ayant eu un SCA entre 2001 et 2003. En analysant leur profil métabolique, il s'avère que 48% d'entre eux restent à très haut risque CV : dyslipidémie athérogène et/ou diabète, ce qui rend compte d'une prise en charge métabolique insuffisante.

**BRUCKERT E. et al.**, (Paris, Toulouse, Epinay sous Sénart) dans le cadre de l'étude **PRYSME**, ont mené enquête auprès de 1226 MG pour déterminer l'optimisation du traitement hypolipémiant en fonction du niveau de risque CV chez 3268 patients diagnostiqués comme dyslipidémiques moins de deux ans auparavant. Il est apparu que les MG ont surtout été motivés en prévention secondaire; le nombre de FRCV n'a pas joué. Les auteurs soulignent le manque de vigilance face à l'accumulation de FRCV donc du risque CV global.

**MEUREIN Ph. et al.** ont étudié la qualité de prise en charge des coronariens dans le cadre de l'enquête **INDYCE** en France en 2008. Il apparaît, sur 343 cardiologues et 3119 patients, que :

- \*44,69% des patients étaient sous un traitement comprenant les classes recommandées (AAP, statine, IEC/ARA2, bêtabloquant
- \*29,79% avaient en plus une PA ≤ 140/90 mm Hg
- \*23,02% avaient en plus une FC de repos < 70/mn
- \*6,96% avaient de plus eu une épreuve d'effort dans les 12 mois
- \*4,07%, en plus des caractéristiques précédentes, étaient asymptomatiques !

Ainsi, concluent les auteurs, la prise en charge des coronariens, si elle paraît correcte à l'échelle d'une population, est loin d'être optimale, même auprès des cardiologues, auxquels il faut rendre hommage d'avoir participé à ce « reality test ».

**LAFITTE M. et al.** (Bordeaux) ont recherché le diabète par HGPO dans les 2 à 4 premiers jours chez près de 300 patients admis pour SCA. Le diabète était connu ou a été diagnostiqué dès l'admission dans 29,5% des cas. L'HGPO permet de classer en diabétiques 16,7% des patients, qui partagent les risques des diabétiques connus. Restent 28,3% de patients avec intolérance aux hydrates de carbone (HdC) mais pas de diabète déclaré dont le risque est intermédiaire entre diabétiques et non intolérants aux HdC.

L'action diététique entreprise à la suite de ce processus diagnostique a été utile : à 3 mois, l'alimentation a été profondément modifiée, et une nouvelle HGPO a montré que 70% des intolérants aux HdC se sont normalisés alors que 50% des diabètes nouvellement diagnostiqués avaient rétrocedé en normaux ou seulement intolérants aux HdC. Les auteurs soulignent l'intérêt d'une HGPO à la phase précoce des SCA et des conséquences diététiques qui en découlent. ■

## Symposium : Les effets pléiotropes des ARA2 : mise au point et perspectives

Sous la présidence de Jean-Marc DAVY (Montpellier)  
et Jacques BLACHER (Paris, France).

### ● Luc HITTINGER (Créteil) a traité « ARA2 et insuffisance cardiaque »

Le continuum entre les facteurs de risque cardiovasculaires et les complications CV graves est bien connu et passe par le remodelage artériel, l'HVG, l'ischémie myocardique et l'IDM pour aboutir à la cardiopathie ischémique, hypertensive et à la mort, passant par l'activation du SRAA. Le blocage du SRAA (BSRA) doit intervenir au stade le plus précoce possible pour optimiser le bénéfice. Le rôle du SRAA dans l'insuffisance cardiaque a été démontré dès les années 1970. Après les IEC, les ARA2, plus faciles à tolérer, ont aussi démontré leur bénéfice dans l'IC et le post-IDM.

Tenant compte de ces preuves, l'ESC a révisé ses recommandations et préconise les ARA2 chez les insuffisants cardiaques avec dysfonction VG :

- en cas d'intolérance aux IEC
- chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement optimal par IEC et bêtabloquant sauf s'ils sont déjà sous anti-aldostérone

L'étude HEAAL (AHA 2009 et Lancet 2009 ; 374 : 1840) montre que le blocage fort du SRA est préférable. L'olmésartan a été testé avec succès dans la myocardite et l'IC aiguë expérimentales : réduction de l'évolution vers la dilatation cardiaque, l'HVG et une efficacité clinique est fortement envisagée.

#### Conclusions du Pr Hittinger :

- les IEC sont encore la pierre angulaire du traitement de l'IC, mais le SRAA doit être « antagonisé » efficacement chez tous les patients
- il faut suivre les recommandations : blocage efficace du SRA (optimisation des doses), ARA2 en cas d'intolérance aux IEC, et association des deux classes chez les patients symptomatiques
- pour l'avenir, la prescription pourrait être aidée par une évaluation des récepteurs AT1 au niveau des organes cibles
- les nouveaux ARA2, comme l'olmésartan, en plus de l'IC congestive, pourraient trouver des indications dans des situations d'IC non couvertes par les ARA2 plus anciens

### ● Stéphane LAURENT (Pharmacologie et INSERM U 970, HEGP, Paris) a traité « ARA2 et paroi vasculaire »

Il y a un intérêt considérable à intervenir au moment où les FRCV ne se sont pas encore compliqués de lésions même infra-cliniques des organes cibles (HVG, rigidité artérielle, épaissement pariétal, microalbuminurie).

L'action sur l'angiotensine II est cruciale car elle joue un rôle central dans l'athérosclérose et les lésions vasculaires :

- par le stress oxydatif
- par la dysfonction endothéliale
- par l'inflammation
- le remodelage tissulaire

La structure et la fonction artérielles interviennent comme victimes du remodelage et comme facteurs aggravants, une fois altérées, sur les autres organes cibles

Il existe une inter-relation entre les petits et les gros vaisseaux dans l'HTA : le remodelage des petites artères augmente la PA moyenne, qui agit sur la rigidité et le remodelage des grosses artères, ce qui a pour conséquence d'augmenter la pression pulsée et induire des lésions des organes cibles : HVG, EIM carotidienne, ruptures de plaques, ischémie myocardique, perte de filtration glomérulaire, microalbuminurie, lésions de la substance blanche (leucoaraïose). En protégeant les artères, voire en faisant régresser les anomalies, le thérapeute a la possibilité d'inverser l'enchaînement pathologique, de le transformer en cercle vertueux.

L'étude VIOS (Smith et al. J Am Soc Hypertension 2008 ; 2 : 165-75) montre que l'olmésartan, à l'inverse de l'Aténolol, inverse le remodelage artériolaire évalué par le rapport paroi/lumière à 52 semaines ( $p < 0,001$ ), la PAS finale étant même meilleure sous olmésartan : 120 versus 125 mm Hg.

L'olmésartan permet un meilleur blocage des récepteurs AT1 sur les 24 heures que les autres ARA2 avec des effets à la fois sur la PAS et la PAD, mais réduire la PA ne suffit pas et l'essai EUTOPIA a montré que l'olmésartan réduit les

médiateurs sériques de l'inflammation chez les hypertendus : CRPhs et TNF-alpha-hs, et ce dès la 6e semaine. Il a expérimentalement réduit les dépôts lipidiques aortiques. En présence du syndrome métabolique (SM), il enraye l'augmentation de la rigidité aortique dépendant de l'âge.

L'étude MORE où le critère a été l'évolution de l'EIM carotidienne, on a comparé olmésartan 20 – 40 mg ± HCTZ à Aténolol ± HCTZ sur une durée totale de traitement de 104 semaines. Avec une réduction tensionnelle équivalente, une analyse fine du volume des plaques carotidiennes a permis d'observer une réduction très ample sous olmésartan dès la 28e semaine et une amplification au cours du traitement, les courbes s'éloignant. L'étude CONFIRM, est en cours pour confirmer ces données.

#### Conclusions du Pr. Laurent :

Les études MORE, CONFIRM, celles sur les marqueurs vasculaires, les mécanismes d'action, VIOS, ont confirmé les possibilités de l'olmésartan d'inverser les mécanismes aboutissant aux lésions des organes cibles même infra-cliniques. Ainsi, utilisé précocement dans le continuum CV, dès l'apparition de l'HTA, il est capable de bloquer l'évolution ; utilisé au stade des lésions installées, il est capable d'inverser l'évolution, d'améliorer la structure et la fonction des organes cibles au niveau vasculaire, cardiaque, rénal.

### ● Jean-Yves LE HEUZEY (HEGP, Paris) a traité « ARA2 et troubles du rythme »

Pour les arythmies ventriculaires, des données expérimentales et physiopathologiques indiquent un probable effet bénéfique des ARA2 : régression de l'HVG des hypertendus, amélioration de la FEVG chez les IC. Dans ce contexte très prometteur, on peut penser qu'un blocage puissant du SRA peut prévenir la FA. C'est l'étude ANTIPAF où 422 patients avec FA paroxystique seront traités par olmésartan 40 mg ou placebo (+ bêta-blocage) pendant 12 mois ; l'hypothèse est une réduction de 25% des épisodes. Les résultats sont attendus en 2011.

#### Conclusions du Pr Le Heuzy :

- il existe des arguments pour penser que les ARA2 pourraient avoir un effet bénéfique chez les patients en FA et/ou à risque de FA
- ces arguments proviennent d'analyses post-hoc des résultats d'essais plus grands, ou de petites études prospectives
- dans l'essai ACTIVE I une réduction du nombre d'admissions pour IC a été observée
- on peut supposer que l'effet optimal des BSRA pourrait être obtenu en prévention primaire de la FA

### ● Michel MARRE (Paris) a traité « ARA2 et diabète : l'essai ROADMAP : prévention et protection des atteintes des organes »

Le Pr Marre a rappelé qu'à ce jour, les ARA2 n'ont pas eu d'impact sur la microalbuminurie (MA) :

- dans l'essai DIRECT-Renal, le Candesartan à 32 mg/j pendant une moyenne de 4,7 ans n'a pas prévenu la survenue d'une MA chez 5231 normotendus avec un diabète de type I ou II
- dans l'essai RASS, l'incidence cumulative à 5 ans de MA a été de 6% dans le groupe placebo, 17% dans le groupe Losartan et 4% dans le groupe Enalapril
- dans l'étude TRANSCEND, plus de patients du groupe Telmisartan que du groupe placebo ont eu l'apparition d'une microalbuminurie

Après avoir montré l'effet décevant des effets des ARA2 plus anciens sur la MA diabétique, le Pr Marre a exposé l'étude ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention Study).

La MA « normale » comporte déjà un risque cardio-rénal. La MA installée, il peut être trop tard pour une prévention efficace, des lésions rénales étant présentes : une méthode de prévention totale est donc très séduisante. Pour ROADMAP, ce sont ainsi 4400 diabétiques de type II sans MA mais avec au moins un autre risque cardio-rénal qui ont été randomisés pour recevoir de l'olmésartan 40 mg/j ou du placebo. Des objectifs secondaires ont été ajoutés : accidents/mortalité CV, accidents rénaux, rétinopathie. Les 4449 patients inclus ont 57 ans en moyenne, un IMC à 31, un DFG de 84,8 ml/mn ; PA 141/84.

Les résultats disponibles pour la PA à 1 an sous olmésartan 40 mg/j montrent un plus que doublement des patients aux objectifs ( $\leq 130/80$  mm Hg), passant de 25% à près de 60%, de même que pour les composantes PAS et PAD séparées. Ainsi, outre le succès déjà observé sur la PA, ROADMAP montrera l'effet préventif sur la MA de l'olmésartan à 40 mg/j chez le diabétique de type II à risque élevé, type de patient très représenté à la fois en cardiologie et en diabétologie ■



# Journées Cœur et Diabète 2010

André MARQUAND

Dans le cadre agréable et central du Méridien Montparnasse, les deux journées Cœur et diabète 2010 se sont tenues les 5 et 6 Février 2010, devant plus de 900 inscrits, enchantés du programme et dont l'assiduité est restée sans faille jusqu'au bout, tant le programme a été bien choisi et captivant.

L'introduction au congrès a été le fait de Xavier Girerd (Unité de Prévention des Maladies Cardiovasculaires, La Pitié, Paris) qui a présenté « **L'hypertension artérielle du diabétique** »

Le Professeur Girerd a rappelé que l'HTA est une situation fréquente chez le diabétique : chez les 14.137.000 sujets hexagonaux traités pour au moins une pathologie chronique et ayant plus de 35 ans, 31% sont traités pour HTA, soit 10,8 millions ! Signalons aussi 23% traités pour une dyslipidémie, soit 7,9 millions, 7% pour diabète (2,4 millions). L'association HTA + diabète représente près de 2 millions de sujets ! Et si l'on associe HTA + diabète + dyslipidémie, on arrive à 3,4% de la cohorte, soit 1,4 million.

Ainsi, 17,7% des hypertendus sont diabétiques et 78,3% des diabétiques sont hypertendus (chez les > 35 ans).

● Pour Xavier Girerd, « **l'hypertendu métabolique devient diabétique et termine vasculaire** » !

L'étude LIFE (chez des hypertendus avec HVG) nous apprend que le risque d'émergence d'un diabète augmente avec la PA. En détaillant, le risque augmente avec l'IMC, la PAS, la glycémie à l'inclusion, l'existence d'un traitement antihypertenseur antérieur, le score de risque de diabète et inversement avec l'HDL-C.

Le traitement n'est pas neutre sur le risque de diabète : si le RR = 1 est défini par l'utilisation de diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants suivent de près (RR 0,90, p = 0,30), mais tous les autres font mieux ! Placebo : 0,77 (p = 0,009), inhibiteurs calciques (tous) (ICa) : 0,75 (p = 0,002), IEC : 0,67 (p < 0,0001) et ARA2 : 0,57 (p < 0,0001).

Le dysmétabolisme débute tôt dans la vie, dès l'adolescence, et ses conséquences vasculaires aussi, dès le jeune âge, et persistent ensuite. Si vers la quarantaine, l'HTA est d'origine familiale, elle devient d'origine métabolique vers la cinquantaine puis vasculaire, les 3 étiologies interagissant entre elles et avec le diabète.

**Qu'en est-il de l'auto-mesure chez le diabétique ?**

On sait que c'est un moyen de diagnostic, de suivi, de motiva-

tion. Il faut savoir la proposer lorsque l'HTA devient vasculaire ; en effet, la discordance entre la mesure en consultation (« casuelle ») et en ambulatoire (MAPA) augmente avec l'âge et l'atteinte vasculaire: l'HTA devient plus souvent « blouse blanche » (ou WC pour White Coat Hypertension) et moins souvent inversée (RWC pour Reverse White Coat).

Les relevés d'auto-mesures n'obéissent pas aux mêmes critères de normalité que les PA casuelles :

- au dessus de 135/85, c'est une HTA non contrôlée ou à traiter
- 110 – 120/65 – 75 : PA normale
- 90 – 100/50 – 60 : hypertension

L'utilisation des brassards au poignet est-elle possible ? Oui, en respectant les méthodes décrites dans le mode d'emploi : l'avant-bras replié sur le coude opposé, pas à plus de 90°, en position assise.

● **Qu'en est-il du bilan chez l'hypertendu diabétique non contrôlé ? Des causes particulières de non contrôle sont à rechercher selon le stade clinique**

En présence d'une PA > 140/90 mm Hg sous bithérapie ou plus, il faut rechercher une cause

- chez le « vasculaire » (pression pulsée > 60 mm Hg)
  - sténose artérielle rénale (SAR) (athérome)
  - néphropathies (vasculaires...)
  - > par angioscanner des artères rénales, ou doppler (mais efficacité de l'angioplastie rénale très discutée)
- chez le métabolique (obésité abdominale)
  - apnées du sommeil (SAS ou SAOS)
  - sténose artérielle rénale (SAR) (athérome)
  - néphropathies (vasculaires...)
  - > par polygraphie nocturne, angioscanner des artères rénales,

**Quelle est la prévention des complications CV chez le diabétique : il faut souligner le bénéfice démontré, indiscutable des traitements antihypertenseurs !**

Dès 2000, l'étude UKPDS 36 (BMJ 2000 ; 321 : 412-9) a montré le fort bénéfice de la réduction tensionnelle avec les moyens des années 1980 – 1990 :

- 12% de réduction des IDM (mortels ou non) par 10 mm Hg de réduction de la PAS
- 19% de réduction des AVC par 10 mm Hg de réduction de la PAS
- 13% de réduction des complications micro-vasculaires par 10 mm Hg de réduction de la PAS
- \*p < 0,0001 pour tous ces critères

Ce bénéfice dépend du niveau tensionnel initial : dans UKPDS, la PA de départ était de 160/94 mm Hg et elle a baissé d'une

dizaine de mm Hg ; les bénéfices ont été très substantiels, atteignant 35 à 40% pour les AVC, les complications rénales et rétinienues. Dans ADVANCE, la PA de base a été 145/81 mm Hg et la réduction de la PAS n'a été que de moitié ; le bénéfice a aussi fortement baissé : quasi-nul pour les AVC, faible au plan rétinien (5%) mais encore assez net au plan rénal (presque 25%).

Chez les hypertendus diabétiques de type II avec néphropathie, le bénéfice des ARA2 a été bien documenté (études RENAAL avec le losartan, IDNT avec l'irbésartan) : réduction significative de la vitesse de dégradation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

L'association de l'inhibition directe de la rénine (IDR) par l'aliskiren (150 puis 300 mg/j), en complément d'un ARA2 (losartan, 100 mg/j) permet un progrès encore plus net sur l'albuminurie, comparativement au losartan seul.

L'étude STENO-2 a montré le bénéfice d'une stratégie intensive se focalisant sur plusieurs objectifs chez le diabétique : réduction de moitié des complications CV très nette dès la 1ère année, avec de modification

- sur l'HbA1c (p = 0,06)
- sur le taux de cholestérol < 1,75 g/l (p < 0,001)
- la PAS < 130 (p = 0,001)

STENO-2 montre, en substance, qu'une intervention limitée sur l'HbA1c, mais très insistante sur les lipides et la PA est hautement bénéfique. La PA reste un élément majeur dans la protection du diabétique.

**Quels sont les moyens pour obtenir un contrôle tensionnel chez le diabétique ?**

Il existe quelques spécificités et règles dans l'usage des antihypertenseurs, sachant que s'il est relativement aisé de normaliser la PAD, la réduction de la PAS à des niveaux désirables en conformité avec les recommandations est très difficile et rarement obtenue :

- en cas d'HTA systolique isolée (ISH), souvent chez les hypertendus âgés : diurétiques (thiazidiques) et ICa
- en cas de syndrome métabolique (SM) : IEC, ARA2, ICa (IDR ?)
- en cas de diabète : IEC, ARA2 (IDR ?)
- en cas de grossesse : ICa, méthildopa, bêtabloquants
- chez les noirs US : diurétiques, ICa

Bien entendu, le diabète est à la croisée des entités : le SM, le sujet âgé, l'HTA familiale...

On sait que l'association d'inhibiteurs de la DPP-IV (« gliptines ») augmente le risque d'angio-œdème (RR 4,57 à 4,93), ce qui n'est pas le cas des ARA2, les IEC et les gliptines augmentant tous les deux la bradykinine.

● **En pratique :**

- débuter par une monothérapie, dans une classe thérapeutique adaptée au patient
- efficacité et tolérance évaluées à 4 semaines
- adapter par ordre d'efficacité et adéquation avec la situation du patient :
- associer les classes
- substituer une classe par une autre
- augmenter la dose

Des combinaisons fixes existent, d'utilisation souvent pratique

- IEC + thiazidique
- IEC + ICa
- ARA2 + thiazidique
- ARA2 + ICa
- bientôt IDR + thiazidique, ARA2 + thiazidique + ICa !

La triade de la réussite est souvent représentée par un BSRA (bloqueur du SRA : IEC, ARA2, IDR) – ICa – thiazidique.

Sur l'objectif tensionnel idéal chez le diabétique, il persiste encore des incertitudes. Pour la HAS (actualisation 2005) :

- en cas d'HTA et diabète : PAS < 130, PAD < 80
- en cas d'HTA et d'insuffisance rénale : < 130/80 et protéinurie < 0,50 g/24h

En effet, l'hypertendu diabétique bénéficie d'une baisse de la PAS entre 140 et 130 mmHg.

Nous en saurons plus avec la présentation du bras pression artérielle d'ACCORD (ACC 2010), dont le bras diabète a été présenté déjà. Dans le bras PA, deux groupes : PAS à amener en dessous de 140 mm Hg et PAS < 120 mm Hg chez 4733 patients (un 3e bras concerne les interventions lipidiques).

Ainsi, les connaissances progressent sur le traitement de l'HTA du diabétique, où l'on devra privilégier les BSRA, sachant qu'une seule classe est rarement suffisante pour arriver aux objectifs, et sur les objectifs à atteindre : pour l'instant, < 130/80 mm Hg pour la protection micro- et macro-vasculaire.

La session « **Des recommandations à la pratique** » a été présidée par Gilles Montalescot (La Pitié, Paris) et Bruno Vergès (Dijon)

● Serge Halimi a présenté « **La prise en charge du diabète de type II : controverses** »

En exergue, le Pr Halimi s'est demandé : « pourquoi y revenir, y a-t-il controverse ? » C'est que les dernières recommandations sont de Novembre 2006, élaborées entre 2004 et 2006. Depuis, des nouvelles données, une effervescence considérable a été observée dans le domaine du métabolisme : de grandes études ont été présentées, portant sur le risque CV, les cibles glycémiques : UKPDS Post-trial, ACCORD, ADVANCE, VADT. Des polémiques ont émergé sur les effets propres des molécules, hypo-lipémiantes ou hypoglycémiantes, de nouvelles classes ont fait leur apparition : les inhibiteurs de la DPP-IV (gliptines), les analogues du GLP-1 (Byetta®, Victoza®). On s'achemine vers de nouvelles recommandations : qu'est-ce qui va changer ? Qu'est-ce qui va rester ?

Pour le contrôle tensionnel, les niveaux lipidiques et les règles hygiéno-diététiques, les recommandations demeurent :

- PA 130/80 mm Hg (si possible)
- BSRA, ICa et thiazidiques en premier
- LDL certainement inférieur à 1,30 g/l, voire bien moins selon le niveau de risque, les complications CV déjà survenues
- les statines en première ligne
- l'aspirine, peut-être (quoique, en prévention primaire, très discutée)
- réduction des graisses alimentaires, surtout saturées, d'origine animale
- perte de poids raisonnable et progressive

Les données nouvelles (d'études parfois anciennes) sont en faveur d'une intervention précoce : la publication de l'analyse UKPDS post-trial montre la « mémoire glycémique ». Les patients ayant fait partie de l'étude UKPDS, finie en 1997 (âge moyen 62 ± 8), ont été suivis en ouvert encore 10 ans. À ce moment, la mortalité a été de 44%, le taux de perdus de vue faible (3,5%). Sur les 10 ans, l'HbA1c a baissé de 1/2 point. Surtout, les patients du groupe « traitement intensif » au cours de l'étude initiale ont eu une incidence d'événements micro-vasculaires inférieure (RR 0,76, p = 0,001), qui s'est manifestée dès 1997 et jamais démentie jusqu'en 2007, alors que les patients, sur ces dix ans, ont été pris en charge de manière semblable. Cela a fait parler de « mémoire » du contrôle glycémique précoce sur la micro-angiopathie.

Puis est survenue la « bombe » ACCORD (2008), qui a jeté un éclairage nouveau sur

- les objectifs raisonnables de l'HbA1c
- les moyens pour y arriver
- les risques du contrôle glycémique très intense chez certains patients fragiles.

#### ● La bombe ACCORD a-t-elle fait « pschitt » ? Et de quoi s'agit-il ?

L'étude a inclus 10450 patients, qui ont été randomisés pour subir (bénéficiaire ?) un traitement en vue d'obtenir soit un contrôle glycémique « standard » avec une HbA1c vers 7,5%, soit un contrôle intensif (HbA1c 6,4%) ; ce bras a été stoppé devant une surmortalité (257 contre 203 décès).

#### ● Mais pourquoi ?

D'abord, les patients traités intensément ont souffert d'un nombre considérable d'hypoglycémies majeures et mineures. L'étude VADT montre que l'attaque intense du diabète est rentable si celui-ci est récent, mais s'il est ancien, le risque CV augmente nettement atteignant 1,4 contre < 0,7 pour le diabète à son début ( $p < 0,0001$  pour la tendance). En regardant ces 3 études, on en vient à penser que les complications se constituent précocement, d'où l'intérêt d'un traitement intense à la phase précoce, ce qui recoupe parfaitement les recommandations françaises.

De plus, depuis UKPDS, la mortalité a nettement baissé 1,87 et 1,79 respectivement dans les bras conventionnel et intensif d'UKPDS 33 (par an et 100 patients) à 1,74 dans ADVANCE standard, 1,62 dans ADVANCE intensif, 1,14 dans ACCORD standard et 1,43 dans ACCORD intensif. Il est donc nécessaire de tirer des conclusions mais aussi de relativiser.

Là, est arrivée la méta-analyse de Steven Nisse montrant un sur-risque d'IDM et de décès CV sous rosiglitazone. On attendait donc RECORD sur la prévention primaire. On y a comparé, chez 4447 diabétiques de type II l'ajout de rosiglitazone (R) à la metformine ou à un sulfamide, versus rajout réciproque (S + M ou M + S). Dans les deux groupes R, l'HbA1c a nettement diminué ( $p < 0,0001$ ) et le niveau de non infériorité est validé. Si donc un excès d'IDM existe sous R, il n'entraîne pas d'excès de mortalité et en respectant les CI habituelles (IC), la rosiglitazone ne semble pas devoir être contre-indiquée en cas de coronaropathie.

Reste l'ajustement du traitement en fonction des objectifs :

- diabète récent, bonne compliance : on vise < 6,5% d'HbA1c
- les stades tardifs, une glycémie élevée : 7%
- diabète ancien, patients âgés, complications CV, compliance insuffisante : viser 7 à < 8%

Pour y arriver, la stratégie classique a été longtemps d'empiler, jusqu'à l'insuline.

L'approche classique est donc : metformine ; si l'HbA1c reste  $\geq 6,5\%$  : ■ ajouter un sulfamide si l'on veut une action rapide et efficace, si on a une hyperglycémie initiale marquée, sachant qu'on s'expose à l'hypoglycémie ■ ajouter une glitazone en cas de profil métabolique, sans risque d'hypoglycémie, mais efficacité retardée, risque de prise de poids ■ ensuite, trithérapie ou insuline

Les recommandations HAS 2006 proposent l'acarbose comme alternative à la metformine, et l'introduction des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) en cas de CI/intolérance aux autres ADO.

Finalement, on peut évoquer 5 options de la bithérapie ; outre les Sulfamides et les Glitazones : ■ l'acarbose : efficace en monothérapie, sans prise de poids, sans risque d'hypoglycémie,  $\pm$  efficace et bien tolérée en bithérapie avec la

metformine, coût moyen ; reste de savoir la durabilité du bénéfice ■ les inhibiteurs de la DPP-4 : efficaces, associables, sans hypoglycémie, mais durabilité et effets sur événements à démontrer, coût moyen à élevé ■ le liraglutide : efficace, permet une perte de poids, pas d'hypoglycémie, mais : cher, injectable, pas de connaissances sur l'effet sur les événements

Ainsi, la tendance se dessine vers une approche plus sur-mesures : on teste, on substitue... et sur le long cours. De plus, une trithérapie orale peut se concevoir, sur la base metformine : Sulfamides, Glitazones, gliptines, à moins d'introduire un analogue du GLP-1 avec la metformine, suivi d'autres ADO (gliptine, Su), ou encore associer metformine à insuline  $\pm$  autre ADO, phase terminale des autres approches.

#### ● Conclusions :

- après les indispensables et utiles conseils sur le mode de vie,
- la metformine reste le traitement initial (sauf CI)
- ensuite, il faut faire du sur-mesure en fonction de l'âge, de la fragilité, de l'ancienneté du diabète...
- mais prendre en charge plus tôt, le plus tôt possible (car « mémoire » glycémique)
- de pas avoir peur des incrétones et des glitazones
- un traitement au long cours ne peut faire l'impasse sur le coût

#### ● Jean-Philippe Collet (Paris) a présenté « Contrôle glycémique et syndromes coronaires aigus : où en est-on ? »

Au cours du SCA, comme de toute pathologie aiguë, une hyperglycémie peut survenir, qui aggrave la situation : un cercle vicieux s'installe. L'existence d'une hyperglycémie à l'admission d'un SCA aggrave le pronostic, surtout chez le patient non connu comme diabétique (RR 1,93 ;  $p < 0,001$ , registre RICO ACS). Dès lors, il est recommandé d'utiliser l'insuline (mais à partir de l'étude DIGAMI, essentiellement). Mais DIGAMI-2 n'a pas apporté de confirmation, de même que CREATE – ECLA (AHA 2004), mais dans cette étude basée sur le GIK (glucose – potassium – insuline), les glycémies ont été plus élevées dans le groupe GIK : 1,62 (inclusion) à 1,87 g/l (traitement) contre 1,62 à 1,48 g/l (contrôle) ; dans ce dernier groupe, non traité, la mortalité a augmenté exponentiellement avec la glycémie du 1er au 3e tertile, confirmant le caractère délétère de l'hyperglycémie.

Par contre, la solution GIK se confirme comme défavorable : l'analyse de OASIS-6 et CREATE montre une surmortalité de 13% ( $p = 0,03$ ), un excès de décès + ICC de 9% ( $p = 0,02$ ) et surtout (est-ce la cause) une rétention hydrique de 3 litres versus 1,7.

Les recommandations sont de maintenir la glycémie entre 0,90 et 1,40 g/l en évitant les hypoglycémies, en recourant à l'insuline IV, aussi longtemps que le patient est en USC. Après, en l'absence de diabète connu mais chez le patient hyper glycémique, faire une HbA1C et une HGPO, puis commencer le traitement approprié (+ diététique).

Les questions en suspens en 2010 :

- la glycémie est-elle un médiateur ou un marqueur ?
- rôle de l'insuline : contrôle glycémique optimal ou modulation du métabolisme myocardique ?

#### ● Conclusions de Jean-Philippe Collet sur le traitement, en 2010, de l'hyperglycémie au cours des SCA :

- arrêt des biguanides et des sulfamides
- correction de l'hyperglycémie par insulinothérapie (en visant < 7 mmol/l ?)
- l'insulinothérapie est bénéfique (anti-oxydante ?) dans la reperfusion

coronaire (DIGAMI 2) ■ bétabloquant + BSRA en surveillant la kaliémie

Un débat autour de Jean-Philippe Collet et Pierre Goudry (Toulouse) a eu pour objet « La revascularisation chez le diabétique coronarien ».

#### ● Gilles Montalescot (Paris) a présenté « Angioplastie ? »

Le Pr. Montalescot a d'abord rappelé que le diabète est un facteur de mauvais pronostic dans la revascularisation percutanée (PCI) : +50% de revascularisations et de mortalité, mais la resténose d'intervient pas dans ces résultats, sauf en cas d'occlusion du segment. L'émergence des stents actifs a réduit de 80 à 87% les resténoses des diabétiques (Taxus, SIRIUS) mais cette efficacité n'a pas concerné les diabètes insulinés. Mais le diabète reste un facteur de resténose (RR 2,6) et de MACE (RR = 1,6) même après l'avènement des stents actifs, le CYPHER® restant très supérieur au TAXUS®. Mais les stents, même actifs, n'ont pas atténué la gravité coronaire globale des diabétiques : des sténoses émergent et aggravent le pronostic ! L'hyperinsulinisme avec ou sans diabète aggrave le pronostic.

Si les anti-Gp IIb/IIIa n'ont pas aidé au traitement des diabétiques, le prasugrel (étude TRITO) a montré des bénéfices très substantiels : RRR de 30% ( $p < 0,001$ ), NNT = 21, et pas d'excès de saignements, contrairement au groupe non diabétique.

Pour les méthodes de revascularisation, l'étude BARI a montré un avantage au pontage. Mais c'était avant les stents et surtout les stents actifs. Ceux-ci ont égalisé la mortalité mais aux dépens d'une incidence triple de ré interventions à 12 mois et presque double de MACE (SYNTAX) ; cette différence de MACE n'a pas été significative chez le diabétique mais s'est manifestée en cas de syndrome métabolique, de présence d'ADO, d'une HbA1c  $\geq 7,0\%$ , d'insuline.

Dans BARI-2D, où l'on a comparé PAC, PCI et traitement médical optimisé, celui-ci n'a pas désavantagé les patients à 5 ans : identité sur le critère combiné principal ! La mortalité a été identique, mais avec plus d'événements graves sous traitement médical comparé au PAC.

#### ● Les conclusions du Pr Montalescot :

1. Si vous allez vers la PCI :
  - demandez-vous si vous avez raison (surtout en cas d'atteinte diffuse)
  - discutez la revascularisation en 2+ temps
  - utilisez des stents actifs
  - et une anti GP IIb/IIIa et (ou ?) le prasugrel
  - optimisez la prévention secondaire, même à court terme (statine, BSRA...)
2. Si vous allez vers le PAC :
  - demandez-vous si vous avez raison
  - discutez le risque supérieur d'AVC
  - utilisez seulement des greffons artériels
  - revascularisez le plus complètement possible
  - optimisez la prévention secondaire, même à court terme (statine, BSRA...)

#### ● Le Pr. Daniel Duveau (Nantes) a présenté « Pontage ? »

Le Pr Duveau a d'abord souligné que le diabétique, une multitude d'études l'a prouvé, est un patient très à part : plus souvent coronarien, avec plus de comorbidités, un risque élevé, avec des résultats moins bons, une anatomie pathologie défavorable.

Les décès coronariens du diabétique sont multipliés par 2 chez l'homme, par 4 chez la femme. Or, la proportion de diabétiques chez les pontés augmente : de 12% en 1992 à 28% à Nantes en 2006. Et ils sont « plus malades » : âge moyen +3 ans, plus de femmes, plus d'HTA, plus d'insuffisance cardiaque, plus d'AOMI, plus d'insuffisance rénale. Leurs

complications hospitalières sont deux fois plus fréquentes, quelle qu'en soit la cause. Leur survie ultérieure est moindre surtout si le diabète est déjà compliqué lors du PAC.

Toutefois, l'avènement de la revascularisation par AML a quasi-annulé ce handicap. Les complications associées pèsent encore fortement sur la mortalité à long terme, qui peut varier du simple à l'octuple selon leur accumulation.

C'est que pour le chirurgien, le diabétique est difficile [comme pour l'angioplasticien !] :

- les lésions sont plus diffuses, plus distales
- artères plus petites, calcifiées
- atteinte plurifocale plus fréquente
- dysfonction endothéliale vasculaire
- hyperviscosité sanguine
- dysfonction plaquettaire et leucocytaire

Face aux PCI, surtout avec stents actifs, qui nécessitent une double médication anti-plaquettaire, le pontage :

- reste un geste invasif
- doit recourir, de préférence au double prélèvement mammaire
- comporte un risque infectieux aggravé surtout en « double mammaire » (X 6,  $p < 0,0001$ )
- nécessite un contrôle péri-opératoire soigneux de la glycémie (une insulinothérapie avec maintien de la glycémie entre 4,5 et 6,1 mmol : réduction de 43% de la mortalité et de 48% des infections ; une élévation moyenne de 1 mmol/l augmente des complications de 17%)

Mais il faut voir le tableau à long terme. L'analyse de Hannan E. et al sur 60000 patients: on observe que la survie est meilleure chez les diabétiques pontés (comparativement à la PCI) en cas de :

- bi-tronculaires sans atteinte IVA
- bi-tronculaires avec atteinte proximale IVA
- bi-tronculaires avec atteinte distale IVA
- tri-tronculaires

L'étude BARI à 10 ans confirme les données :

- la survie des diabétiques est meilleure après PAC
- ces patients ont, au décours, moins d'IDM, d'angor et de nouveaux gestes de revascularisation
- pour y parvenir, l'utilisation d'au moins une AML est une condition

L'étude SYNTAX montre une survie équivalente mais bien plus de reprises (13,5% versus 5,9% à 12 mois ( $p < 0,001$ ) et plus de MACE (17,8% versus 12,4 ( $p = 0,002$ ), mais surtout en cas d'anapath coronaire complexe (23,4% versus 10,9% ( $p < 0,001$ ), or les diabétiques sont très représentés dans le groupe à score SYNTAX élevé ( $\geq 33$ )

#### Mais pourquoi les pontages auraient-ils un bénéfice sur la survie comparativement aux stents ?

En 1<sup>er</sup> : les PAC traitent à la fois la lésion coupable et de futures potentielles lésions quelle que soit leur anatomie : ■ les greffons sont placés fréquemment sur la partie médiane du trajet coronaire et protègent le myocarde contre des lésions se développant en proximal ■ l'angioplastie ne traite, par définition que la lésion coupable, sans effet protecteur sur d'autres lésions existantes (mais non encore significatives) ou à venir En 2<sup>e</sup>, la revascularisation incomplète est plus fréquente en PCI, ce qui est corrélé à une augmentation de la mortalité de 40% (non revascularisation de 2 vaisseaux et/ou 1 occlusion) En 3<sup>e</sup>, le PAC est devenu une intervention sûre avec une mortalité inférieure à 2% En 4<sup>e</sup>, le risque de thrombose de greffons mammaires est très faible : 97% des AML anastomosées sur le réseau gauche sont perméables à 7 ans (Dion R. et al. ECTS 2000)

● **Conclusion du Pr Duveau :**

- il n'y a pas concurrence mais complémentarité entre PAC et PCI
- le PAC est le traitement de choix pour le long terme en cas de lésions pluri-tronculaires (surtout si l'IVA est impliquée) et/ou de lésion du tronc commun gauche
- un contrôle strict de la glycémie en périopératoire est indispensable

Une session a été consacrée à « **CŒUR ET DIABÈTE : LES GRANDES ÉTUDES DE 2009** » sous la présidence de Nicolas Danchin (HEGP, Paris) et Paul Valensi (Bondy)

● Michel Komajda (Paris) a présenté « **L'analyse du cardiologue** »

La 1<sup>ère</sup> présentation d'étude a concerné BARI 2D, bras revascularisation

- la question posée était : « une stratégie de revascularisation rapide chez des diabétiques de type II avec maladie coronaire stable améliore-t-elle la mortalité et les événements CV majeurs (MACE) : IDM, AVC) comparativement à une stratégie de traitement médical ? »
- ainsi, 2368 diabétiques de type II coronariens (sténose ≥ 50% et un test d'ischémie positif ou une sténose ≥ 70% et angor), candidats à une revascularisation par PCI ou PAC. Dans cette cohorte, 82% étaient symptomatiques.
- les traitements à l'inclusion étaient de qualité :
  - pour le diabète, 54% sous metformine, 19% sous glitazones, 53% sous sulfamides, 28% sous insuline
  - au plan CV : 73% sous bêtabloquants, 31% sous nitrés, 88% sous aspirine, 18% sous thiényopyridines, 75% sous statines, 77% sous BSRA (IEC et ARA2)
- revascularisation : la technique a été d'autant plus chirurgicale qu'un grand nombre d'axes était atteint, par exemple 55% de PAC chez les tritronculaires.
- PCI (n = 765) : 35% par stent actif, 56% par stent nu, 9% par ballon seul
- PAC (n = 347) : 94% avec AMI
  - \*traitement médical : 42% ont eu une revascularisation pour raison médicale durant le suivi (5,3 ans en moyenne)
  - \*résultats : le taux de survie total et sans MACE a été identique
  - \*interprétation : chez les diabétiques de type II coronariens stables et bien traités
- la mortalité à 5 ans est faible : environ 12%
- la mortalité + MACE à 5 ans est modérée : 24%
- la mortalité + MACE à 30 jours après revascularisation est modérée : 3,5% après PCI, 4,6% après PAC
- pas de différence (décès, MACE) entre traitement médical et revascularisation précoce
- dans le sous-groupe sélectionné pour PAC, les MACE sont significativement réduits comparativement au traitement médical : 23,4% vs. 30,5% et 7,4% vs. 14,6% pour les IDM
- le bénéfice sur les événements CV a été très marqué dans le groupe PAC + insulino-sensibilisation (18,7% vs. 32%)

Implications de BARI 2D, chez les diabétiques de type II coronariens stables

- \*ceux pour lesquels un PAC paraît indiqué (maladie coronaire pluri-tronculaire) bénéficient de la revascularisation chirurgicale
- \*ceux pour lesquels est discutée une PCI n'en bénéficient pas en matière de mortalité/MACE : « wait & see »

NDLR : l'optimisation du traitement médical, laquelle peut encore progresser d'ailleurs (LDL-C sous statine, taux de prescription de BSRA, augmentation de la proportion de prescriptions d'inhibiteurs calciques au détriment des thiazidiques diabétogènes, optimisation tensionnelle...) ne doit pas faire oublier la faible taux d'utilisation de stents actifs dans cette étude, qui a pu augmenter le taux de réinterventions ; de plus, l'avènement proche du prasugrel, en aigu comme en post-aigu, devrait réduire les complications post-PCI. Les progrès à la fois en PCI et en traitement médical aura pour effet de réduire le taux d'événements

comparativement à la chirurgie, à rendre plus abordables et moins dangereux d'intervenir sur des lésions complexes et surtout, en réduisant le taux brut d'événements, de rendre les comparaisons plus difficiles !

RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) (Home et al. Lancet, Juin 2009) est venue en réponse à la méta-analyse de Steven Nissen et Kathy Wolski (N Engl J Med 2007 ; 356) concluant à un sur-risque d'IDM et de décès de signification limite. RECORD posait donc la question « la rosiglitazone associée à un traitement conventionnel (metformine ou sulfamide) a-t-elle le même effet sur les événements CV qu'une association classique (Met + Su) ? L'étude a porté sur 4447 diabétiques de type II sous Met ou Su en monothérapie, HbA1c entre 7 et 9,0% ; chaque groupe a été randomisé pour recevoir l'autre traitement classique (Su ou Met) ou bien la rosiglitazone. Le suivi a été de 5,5 ans en moyenne, dans 25 pays et 364 centres, en ouvert, en visant une HbA1c ≤ 7,0%. En cas de besoin (HbA1c ≥ 8,5% : triple thérapie voire stop Rosi et début insuline).

Les groupes ne sont pas semblables, dans cette étude en ouvert : les patients sous sulfamide sont plus maigres (30 contre 33 kg/m2), plus souvent coronariens (19,5 contre 15%) et leur diabète est plus ancien (7,9 contre 6,2 ans), mais les traitements associés sont similaires. A 5 ans, plus des patients sous Rosi sont sous statines et diurétiques.

Pour le critère principal, les hospitalisations et décès CV, en ITT, équivalence (RR = 0,99, p = 0,93). L'incidence des événements est assez faible à 2,8% par an, identique à tout moment entre les groupes, de même en per-protocole, pour les événements athéroscléreux et selon le traitement de base (Met ou Su). Il existe même une réduction des décès et des AVC (NS) dans le groupe rosi, mais une augmentation des insuffisances cardiaques (RR 2,10, p = 0,001). Aucun sous-groupe pré-défini ne se distingue, sauf les cardiopathies ischémiques (p = 0,055) en défaveur de la Rosi.

Une analyse des événements liés à l'IC a été faite (Komajda M. et al.). Il semble exister un effet classe, pas d'étiologie privilégiée (ischémique ou non ischémique), et en analyse multivariée, les critères suivants ressortent :

	RR	p
Age (par année en plus) :	1,10	<0,001
Albuminurie/microalbuminurie	3,09	<0,001
IMC (par kg/m2 suppl.)	1,11	<0,001
Rosi vs. contrôle	2,33	<0,001
PAS (par mm Hg en plus)	1,02	0,002

**Conclusions de RECORD**

- le taux annuel d'événements CV a été faible (2,8%)
  - la bithérapie associant rosiglitazone à Met ou Su s'est accompagnée d'un nombre identique d'événements CV
  - les analyses « per protocole » ou par sous-groupes sont en homogénéité avec l'analyse en intention de traiter (ITT)
  - le risque d'insuffisance cardiaque est approximativement doublé sous rosiglitazone
  - les sur-risques d'IC est identique chez les patients avec ou sans cardiopathie ischémique mais est toujours augmenté en cas de cardiopathie ischémique (tous les groupes)
  - les facteurs prédictifs d'IC sont l'âge, le surpoids, l'albuminurie (macro/micro), la PAS
  - la rosiglitazone ne doit pas être utilisée en cas d'IC symptomatique et doit être interrompue si l'IC survient
  - pas d'excès de premier événement coronaire sous rosiglitazone en bithérapie versus Met + Su
  - pas d'excès d'événement coronaire récurrent
  - pas d'excès de mortalité après IDM
- Ainsi, chez le DT2, la rosiglitazone peut être utilisée sans crainte d'augmentation de la morbidité CV et de la mortalité globale, mais elle n'est pas recommandée en cas d'antécédent d'IC

● Bernard Charbonnel (Nantes) a présenté « **L'analyse du diabétologue** »

Partie diabétologique de BARI 2D (diabétiques coronariens susceptibles d'être revascularisés, avec au moins une lésion significative) : traitement insulino-sensibilisateur (metformine/glitazone ± insuline) vs. traitement insulino-sécréteur (sulfamide) ou apport d'insuline en vue de normaliser la glycémie.

L'issue a été en faveur du groupe « sensibilisation » (metformine 75%, glitazones 62%, insuline 28%) vs. insuline (Su 50%, insuline 60%) pour l'HbA1c (7,2% vs. 7,5% à 5 ans) avec une mortalité très proche (p = 0,13) autour de 24%. La stratégie « sensibilisation » améliore le pronostic CV chez les patients sélectionnés pour pontage coronaire (p = 0,021) : MACE, 1<sup>er</sup> IDM.

Le BMJ a effectué une étude de cohorte sur les ADO chez les MG entre 1990 et 2005, chez 91521 DT2. Il en ressort :

- que les Su de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>e</sup> génération sont associés à un excès de risque NS d'IDM et à un excès de risque significatif de mortalité globale (p<0,001)
- que les glitazones (thiazolidines diones) n'ont pas été associées à un risque d'IDM
- que la pioglitazone a été associée à une réduction significative du risque de mortalité globale (p<0,001)

Craig J. Currie et al ont effectué une analyse rétrospective de cohorte sur la relation entre HbA1c et survie dans le DT2. Ils ont sélectionné des DT2 suivis en MG, entre 1986 et 2008 sous ADO et/ou insuline. Deux cohortes ont été isolées :

- non insulins, 28000 patients dont le traitement ADO a été intensifié : passage d'une monothérapie à une association d'ADO
- insulins : 20000 patients ayant été passés sous insuline

Le résultat principal est une relation en U entre la survie et l'HbA1c :

- assez plate avec un nadir à 7,5% (proche entre 7 et 8%) sous association d'ADO
- très abrupte avec un nadir à 7,5% sous insuline
- comparativement, la mortalité a été trouvée augmentée
  - \*dans le décile d'HbA1c le plus bas (6,4%) : RR 1,52
  - \*dans le décile d'HbA1c le plus haut (10,5%) : 1,79
- le profil de risque a été jugé assez proche dans les deux approches thérapeutiques pour pouvoir dire qu'il n'en dépend pas
- les auteurs pensent que les mécanismes de risque dans les strates élevés (gluco-toxicité) et bas (hypoglycémies) diffèrent

● **Les nouvelles analyses de grandes études d'événements 2008**

Les études ACCORD, ADVANCE, VADT (2008) ont montré qu'on peut parvenir à réduire efficacement l'HbA1c chez les plus de 60 ans avec un DT2 de plus de 10 ans (HbA1c 6,4% contre 7,5% dans le groupe contrôle), en recourant largement à l'insuline (80%), mais sans infléchir les événements CV !

Les méta-analyses de 2009 : leurs conclusions sur le contrôle intensif de la glycémie :

- il permet de réduire le risque de certaines complications CV (IDM non mortel, par exemple : 16 à 17%)
- ne réduit pas le risque de décès CV, AVC et la mortalité globale (+2%, NS, mais « tiré » par les +28% d'ACCORD)
- augmente le risque d'hypoglycémie sévère : RR 2,03, contre 1,37 (NS) dans UKPDS
- avec une réduction moyenne de l'HbA1c de 0,9 point (entre 0,5 (ADVANCE) et 1,5 (VADT))

L'analyse doit relativiser certains résultats : par exemple, les décès augmentent dans ACCORD sous traitement intensif, mais passent de 4,0 à 5,0% (p = 0,04) alors qu'ils diminuent un peu (NS) dans ADVANCE en

passant de 9,6 à 8,9% ! Ce haut niveau de mortalité est attribuable à un contrôle insuffisant du LDL-C.

L'effet délétère du traitement intensif passe au moins partiellement par les hypoglycémies sévères (BMJ 2010 ; 340 : b4909), pouvant être mortelles par arythmies ventriculaires nocturnes : le syndrome « dead in bed » : le Holter enregistre des arythmies ventriculaires potentiellement malignes contemporaines d'hypoglycémies à 0,50 g/l. Ainsi, dans VADT, le RR de décès CV est de 3,7 (p = 0,01) en cas d'hypoglycémie sévère récente et dépasse les antécédents CV (RR 3,1, p = 0,0001).

La mortalité annuelle dans le groupe ACCORD intensif a été de 2,8% chez les patients ayant ≥ 1 épisode d'hypoglycémie sévère contre 1,2% contre ceux n'en ayant pas ; le RR est de 1,41 (p < 0,05) ; ce schéma a aussi été observé dans le bras « contrôle glycémique standard » : 3,7% versus 1,0, RR ajusté 2,30 (p << 0,05) mais aucune relation temporelle n'a été observée entre la survenue des hypoglycémies et le décès.

Les auteurs ne retiennent cependant pas la surmortalité dans le bras intensif de l'étude ACCORD par la survenue d'hypoglycémies sévères.

**Quelques conclusions pratiques des grandes études 2009**

- \*le lien entre contrôle glycémique, traitements utilisés pour l'obtenir et les complications CV est complexe et mal compris
- \*une valeur cible raisonnable de l'HbA1c se situe sans doute vers 7,0%
- \*le risque hypoglycémique des traitements avait été sous-estimé
- \*la démarche généralement recommandée d'un insulino-sensibilisateur en 1<sup>ère</sup> ligne (metformine) est renforcée

Il semble émerger une nouvelle complication du diabète, le cancer !

D'après Vigneri et al, au vu de la méta-analyse des études entre 2005 et 2007, il existe un risque accru de néoplasies :

- du pancréas (RR 1,82)
  - colorectal (RR 1,30)
  - sein (RR 1,2)
  - endomètre (RR 2,10)
- et un sous-risque de néoplasie prostatique : RR 0,84

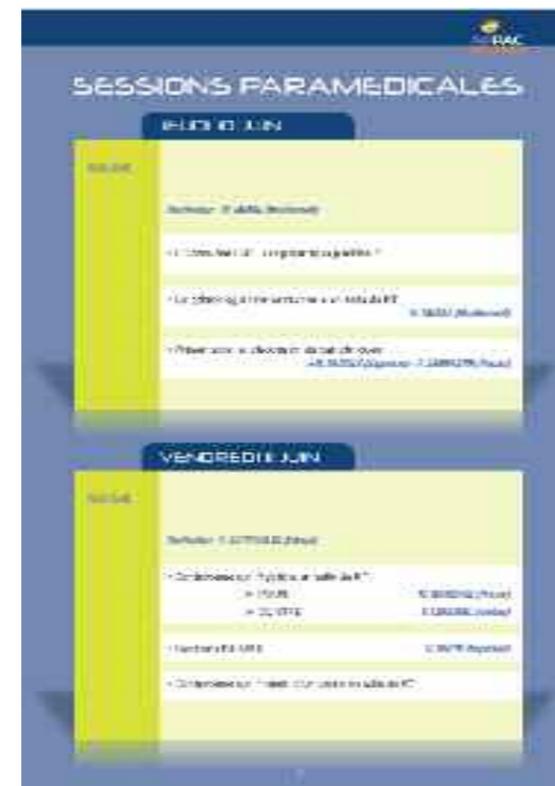
Des notions à préciser, de nouvelles et grandes études des années 2008 et 2009 n'ayant pas été analysées.

Mais l'HbA1c est un prédicteur de décès CV : +22% (p = 0,0001) par point d'HbA1c supplémentaire. Mais cet effet prédicteur n'est pas indépendant de la stratégie thérapeutique antidiabétique : il est de +66% par point d'HbA1c dans le groupe intensif (p = 0,0001) mais de 14% (p = NS) dans le groupe standard.

L'HbA1c est un prédicteur d'hypoglycémie, surtout dans le groupe standard (ACCORD)

**Bernard Charbonnel a conclu les deux journées de Cœur et Diabète 2010 en soulignant les révolutions conceptuelles dans le traitement du diabète issues des études présentées en 2009 et a donné rendez-vous pour 2011, même lieu, mêmes dates ! . ■**

# Programme Congrès APPAC 2010



À vos agendas !

À vos agendas !

